

Revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo  
*Journal of Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology*

# Gastroenterolog

Letnik 17, suplement 1, junij 2013 / *Volume 17, Supplement 1, June 2013*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE  
ZA GASTROENTEROLOGIJO  
IN HEPATOLOGIJO



PODIPLOMSKO IZOBRAŽEVANJE  
IZ GASTROENTEROLOGIJE



Gastroenterologija je multidisciplinarna veda, v kateri sodelujejo internisti gastroenterologi, kirurgi, radiologi, patologi in pediatri, usmerjeni v gastroenterologijo. Veda obsega širok spekter benignih in malignih boleznih prebavil in jeter, od tistih najbolj pogostih, ki prizadenejo skoraj vsakega človeka vsaj enkrat v življenju, do tistih, ki zahtevajo ozko specializacijo in visoko strokovno znanje ter tehnične zmožnosti.

Bolnikov z benignimi in malignimi boleznimi prebavil je pri nas in v svetu iz dneva v dan več. Število bolnikov narašča zaradi staranja prebivalstva, čezmernega jemanja zdravil, kroničnih vnetij, škodljivih razvad, nepravilne in neuravnotežene prehrane, premajhne telesne dejavnosti in zaradi vse večje incidence raka prebavil. V zadnjih letih se je vsakodnevno delo gastroenterologov, predvsem tistih na sekundarnem in terciarnem zdravstvenem nivoju spremenilo, predvsem zaradi novih diagnostično terapevtskih metod in novih metod zdravljenja. Tako se je zaradi uporabe bioloških učinkovin spremenil način zdravljenja bolnikov s KVČB. Zaradi vse večjega števila bolnikov z rakom prebavil, vse več časa namenjamo diagnostiki, specifičnemu simptomatskemu in paliativnemu zdravljenju tovrstnih rakov. Ker ob novih možnostih zdravljenja in večanju števila bolnikov z boleznimi prebavil, število specialistov gastroenterologov soraz-

merno ne narašča, je za kakovostno oskrbo bolnikov z boleznimi prebavil potrebno tesno sodelovanje z drugimi specialisti, predvsem s specialisti družinske medicine.

Da bodo naši bolniki čim boljše oskrbljeni je potrebno stalno izobraževanje in osvežitev znanja iz gastroenterologije. Zato smo tudi ob 3. gastroenterološkem kongresu z mednarodno udeležbo priredili Podiplomsko izobraževanje iz gastroenterologije. V 19 prispevkih in predavanjih smo želeli prikazati najpogostejše bolezni prebavil, s katerimi se vsakodnevno srečujemo, novosti v diagnostiki in zdravljenju. Predstavljeni so racionalni postopki v ambulantni oskrbi bolnika, smernice za napotitev v bolnišnično zdravljenje in algoritem preiskav, ki naj jih bolnik z boleznijo prebavil opravi pred pregledom pri gastroenterologu. Prepričani smo, da je sodelovanje med specialisti različnih strok pogoj za kakovostno in racionalno oskrbo naših bolnikov, zato verjamemo, da vam bo tokratno podiplomsko izobraževanje in zbornik predavanj pomagal pri vašem vsakodnevnom delu in da vam bo tudi tokratna prireditev ostala v lepem spominu.

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.  
Predsednik Slovenskega združenja  
za gastroenterologijo in hepatologijo

## **Gastroenterolog**

ISSN 1408-2756

Gastroenterolog je uradno glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo. Objavlja prispevke v slovenskem in angleškem jeziku. Gastroenterolog is the official journal of the Slovene Association for Gastroenterology and Hepatology. It publishes contributions in the Slovene and English language.

### **Naslov uredništva / Editorial office**

#### **Klinični center Ljubljana**

Klinični oddelek za gastroenterologijo  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

### **Glavni urednik / Editor-in-Chief**

Borut Štabuc

### **Uredniki / Editors**

Verica Ferlan-Marolt, Eldar Gadžijev, Saša Markovič,  
Alojz Pleskovič, Milan Stefanovič, Bojan Tepeš

### **Uredniški odbor / Editorial Board**

David Drobne, Franc Jelenc, Dimitrij Kuhelj,  
Živa Mrevlje, Rok Orel, Samo Plut, Peter Popovič,  
Stojan Potrč, Pavel Skok, Valentin Sojar,  
Lojze M. Šmid

### **Uredniški svet / Editorial Council**

Anton Cerar, Borut Kocijančič, Pavel Košorok,  
Miran Koželj, Mirko Omejc, Tatjana Puc Kous,  
Miran Rems, Marjeta Sedmak, Marjan Skalicky,  
Bor Urbančič, Mihael Zajec, Dragan Stanisavljevič

### **Priprava za tisk in tisk / Desk-top publishing and printing**

Studio N, Tina Noč, s. p.

### **Izdajatelj / Publisher**

Slovensko združenje za gastroenterologijo in  
hepatologijo  
Zavod GastroOnko

Gastroenterolog izhaja dvakrat letno.  
Letna naročnina za člane Slovenskega združenja za  
gastroenterologijo in hepatologijo je vključena v  
članarino.

Naklada 600 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly.  
Yearly subscription for members of the Slovene Society  
for gastroenterology and hepatology is included in the  
membership fee.

Printed in 600 copies.

# Kazalo / Contents

## Uvodnik / Editorial

Bojan Tepeš

Helicobacter pylori – priporočila za zdravljenje, diagnostika, rezistenca, kancerogeneza, rak želodca

*Helicobacter pylori – Indications for therapy, diagnostics, antimicrobial resistance, carcinogenesis, gastric cancer*..... 5

Matjaž Koželj

Gastroezofagealna refluksna bolezen

*Gastroesophageal reflux disease*..... 11

Samo Plut, Borut Štabuc, Lojze M. Šmid

Dispepsija

*Dyspepsia* ..... 17

Aleš Tomažič, Jan Grosek

Akutni abdomen

*Acute abdomen*..... 21

Rado Janša, Darko Siuka

Celiakija, zapleti in ocena pankreatične eksokrine insuficience

*Celiac disease, complications and pancreatic exocrine insufficiency* ..... 35

Ivan Ferkolj

Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis – diagnostika, ambulantno zdravljenje z biološkimi zdravili, nevarnosti in neželeni učinki, napotitve k specialistu

*Crohn's disease and ulcerative colitis - diagnosis, outpatient treatment with biological agents, risks and adverse reactions, gastroenterologist referral*..... 45

Popovič Peter, Miha Štabuc, Rok Dežman, Manca Garbajs

Slikovna diagnostika in interventni posegi pri boleznih prebavil

*Imaging and interventional procedures in gastroenterology*..... 50

Rok Orel

Probiotiki pri boleznih prebavil..... 63

Borut Štabuc

Zdravljenje in preprečevanje krvavitev iz zgornjih prebavil zaradi nesteroidnih, antiagregacijskih in antikoagulacijskih učinkovin

*Treatment and prevention of upper gastrointestinal bleeding caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet drugs and anticoagulants* ..... 70

Pavel Skok

Epidemiološki podatki o akutnih krvavitvah iz prebavne cevi - rezultati obdobja 1994–2012

*The epidemiology of acute hemorrhage from the gastrointestinal tract - results from the period 1994–2012* ..... 77

Srečko Štepec Patološki jetrni testi <i>Pathologic liver tests</i> .....	80
Matjaž Hafner Zapleti jetrne ciroze <i>Complications of liver cirrhosis</i> .....	90
Katja Novak Naključne najdbe v jetrih – diagnostični algoritem, stopnje nujnosti napotitve h gastroenterologu, vloga ultrazvoka in laboratorijskih preiskav, sledenje <i>Incidentally discovered hepatic lesions – algorithm of diagnosis, urgency of referral to gastroenterologist, role of ultrasound and laboratory procedures, follow up</i> .....	98
Matic Bunič, Marija Gačić Štotl, Pavle Košorok, Nina Košorok Novosti v proktologiji – obravnava bolnika v ambulanti družinske medicine in pri specialistu <i>What's new in proctology - treatment of a patient in the family doctor`s practice and by the specialist</i> .....	104
Manfred Mervic Pankreatitis – opredelitev, diagnostika, zgodnje zdravljenje, zgodnji in kasni zapleti <i>Pancreatitis – definitions, diagnostics, management, early and late complications</i> .....	109
Milan Stefanovič Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja raka na debelem črevesu in danki (Program Svit) in kakovostna kolonoskopija: vključitev v program, pojasnilna dolžnost, priprava bolnika na kolonoskopijo, ukrepi po endoskopskih zapletih, endoskopsko sledenje <i>National screening program for early detection and prevention of colorectal cancer (Svit program) and quality of colonoscopy: Inclusion in screening program, preparation of the patient for colonoscopy - referral, laboratory blood tests, bowel cleansing, physician's duty to explain</i> .....	112
Borut Štabuc, Lojze M. Šmid Zdravljenje gastrointestinalnih simptomov po onkološkem zdravljenju <i>Managing gastrointestinal symptoms after cancer treatment</i> .....	128
Zdravko Štor Predoperativna prehranska podpora bolnikov z boleznimi prebavil <i>Preoperative nutritional support of abdominal patients</i> .....	133

# Helicobacter pylori – priporočila za zdravljenje, diagnostika, rezistenca, kancerogeneza, rak želodca

## Helicobacter pylori – Indications for therapy, diagnostics, antimicrobial resistance, carcinogenesis, gastric cancer

Bojan Tepuš\*

Abakus Medico, d.o.o., DC Rogaška, Prvomajska 29 A, 3250 Rogaška Slatina

Gastroenterolog 2013; suplement 1: 5–10

*Ključne besede: Helicobacter pylori, indikacije za zdravljenje, antibiotična rezistenca, karcinogeneza, rak želodca.*

*Key words: Helicobacter pylori, treatment indications, antibiotic resistance, carcinogenesis, gastric cancer.*

### IZVLEČEK

Indikacije za zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) so se z novimi spoznanji o pomenu okužbe za zdravje širile. V večini nacionalnih in mednarodnih priporočil za zdravljenje predstavlja indikacijo za zdravljenje vsak nosilec okužbe. To še posebej velja za države s srednjo in visoko incidence raka želodca.

Osební zdravnik diagnosticira okužbo z neinvazivno metodo urea dihalnega testa pri vseh bolnikih z razjedo dvanajstnika in pri sorodnikih prvega reda bolnikov z rakom želodca. Do sprejema presejalnih programov velja, da indikacijo za večino primerov zdravljenja sprejme in vodi specialist gastroenterolog. Ozdravitev okužbe je potrebno preveriti z neinvazivnim testom mesec po koncu zdravljenja.

V državah z rezistenco *H. pylori* na klaritromicin pod 20 % uporabljamo kot prvo shemo zdravljenja klasično trotirno shemo (zaviralec protonske črpalke

### ABSTRACT

Indications for *Helicobacter pylori* eradication have widened in recent years and most national and international guidelines currently recommend eradication treatment in all *Helicobacter pylori* carriers. Eradication is even more important in areas of high gastric cancer incidence.

Primary care physicians can diagnose *Helicobacter pylori* infection non-invasively using urea breath tests in all duodenal ulcer patients and first line relatives of gastric cancer patients. Current guidelines in the absence of screening programs recommend gastroenterologist-guided treatment. Non-invasive testing is recommended one month after eradication treatment to confirm successful treatment.

Proton pump inhibitor with clarithromycin – amoxicillin / metronidazole twice daily for one week is used as first line treatment in countries with low incidence of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin

\* Prof. dr. Bojan Tepuš

Abakus medico, DC Rogaška, Prvomajska 29 A, 3250 Rogaška Slatina  
bojan.tepus@siol.net

- klaritromicin-amoksicilin / metronidazol, dvakrat dnevno, sedem dni). Predstavljene so tudi možnosti za zdravljenje drugega reda in tretjega reda v primeru neuspeha predhodnega zdravljenja.

Ker imamo vse potrebne dokaze, da je *H. pylori* glavni povzročitelj raka želodca in MALT limfoma pri bolnikih z genetsko predispozicijo (polimorfizem za proznetne citokine in receptorje primarne imunosti), so v svetovnih in slovenskih priporočilih za zdravljenje sprejeta tudi priporočila za preprečevanje nastanka raka želodca. Za to imamo dve možnosti: presejanje na okužbo s *H. pylori* in zdravljenje okuženih pri starosti 30 let in ugotavljanje prisotnosti prekancerovnih stanj (intestinalna metaplazija in kronični atrofični gastritis) ter endoskopsko in histološko sledenje tistih bolnikov z najvišjo stopnjo ogroženosti.

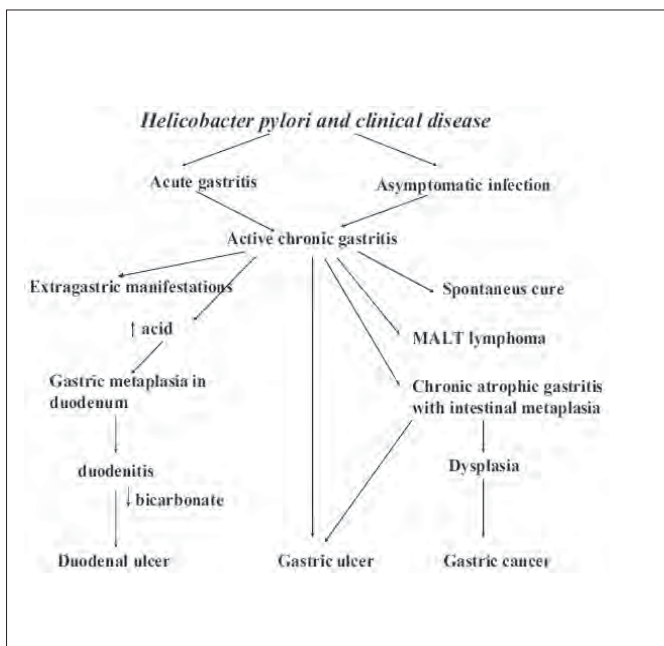
(below 20%). Second and third line treatment regimens are also presented.

*Helicobacter pylori* is the main cause of gastric cancer and MALT lymphoma in patients with genetic predisposition, therefore both Slovenian and international treatment recommendations include gastric cancer prevention guidelines. Either *Helicobacter pylori* screening and treatment at the age of 30 years or endoscopic precancerous lesion detection and follow-up can be used as appropriate treatment approaches.

## INDIKACIJE ZA ZDRAVLJENJE

Indikacije za zdravljenje *H. pylori* okužbe so se z novimi spoznanji o pomenu *H. pylori* za zdravje ljudi širile (slika 1). V vseh nacionalnih in mednarodnih priporočilih so indikacije za zdravljenje: razjede želodca in dvanajstnika, funkcionalna

dispepsija, dolgotrajno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke (ZPČ), dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSPVZ) in salicilati, sideropenična anemija, idiopatska trombocitopenična purpura, sorodniki bolnikov z rakom želodca, MALT limfom, stanja po operaciji raka želodca (tabela 1).



Slika 1. Naravni potek okužbe s *Helicobacter pylori*  
Figure 1. natural course of *helicobacter pylori* infection

V novjših smernicah se svetuje v državah s srednjo in visoko incidenco raka želodca (> 20 / 100 000 letno) presejanje prebivalstva do 30 let starosti na okužbo s *H. pylori* in zdravljenje vseh okuženih (1–5). Kot obliko sekundarne prevencije raka želodca se svetuje eradikacija bakterije *H. pylori* pri vseh bolnikih s prekancerovami želodca - kroničnim multifokalnim atrofičnim gastritisem z intestinalno metaplazijo (6, 7).

## DIAGNOZA H. PYLORI OKUŽBE

Osebni zdravnik diagnosticira okužbo in zdravi v primeru, ko ima bolnik dokazano razjedo dvanajstnika in v primeru, da ima sorodnik prvega dednega reda rak želodca. Okužbo potrdi z neinvazivnimi testi – urea dihalni test (UDT), ali test določitve *H. pylori* v blatu (8).

Tabela 1. Indikacije za zdravljenje *H. pylori* okužbe  
 Table 1. Indications for *H. pylori* therapy

Indikacije <i>Indications</i>	Priporočila SZGH 2011	Priporočila EHSG Maastricht IV	Priporočila JSHR 2009
Razjeda želodca, dvanajstnika <i>Duodenal, gastric ulcer</i>	●	●	●
MALT limfom <i>MALT lymphoma</i>	●	●	●
Atrofičen gastritis <i>Atrophic gastritis</i>	●	●	●
Po operaciji raka želodca <i>After gastric cancer resection</i>	●	●	●
Družinska obremenitev z rakom želodca <i>Family history of gastric cancer</i>	●	●	●
Dispepsija <i>Dyspepsia</i>	●	●	●
NSPVZ, Aspirin <i>NSAIDs, Aspirin</i>	●	●	●
Anemija, ITP, KU <i>Anemia, ITP, CU</i>	●	●	●
GERB pred vzdrževalnim zdravljenjem <i>GERB before maintenance therapy</i>	●	●	●
Želja bolnika <i>Patient wish</i>	●	●	●
Vsi okuženi bolniki <i>All patients infected</i>	●	●	●

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo glede na vse večjo rezistenco *H. pylori* na antibiokrobno zdravljenje priporoča, da diagnostiko in eradikacijsko zdravljenje izvajajo gastroenterologi oziroma specialisti družinske medicine po navodilih gastroenterologa.

Pri endoskopiji uporabljamo invazivne teste za določitev okužbe (hitri urea bioptični test, histologijo in kulturo).

Po zdravljenju je vedno potrebno preveriti uspešnost ozdravitve. V primeru bolnika z razjedo želodca in MALT limfomom je potrebna je endoskopska kontrola in histološka kontrola. V vseh drugih primerih je metoda izbora UDT, če pa ta ni na voljo, pa določitev monoklonalnih protiteles v blatu (4, 9, 10).

## ZDRAVLJENJE

Uspeh zdravljenja z neko anti-mikrobno shemo je odvisen od rezistence *H. pylori* na antibiotike in sodelovanja bolnika pri zdravljenju. Manj pomembni dejavniki uspeha zdravljenja so CYP 2C19 in MDR1 polimorfizmi, ki vplivajo na uspešnost zniževanja kisline z ZPČ, debelost in kajenje (11).

Shema zaviralec protonske črpalke – klaritromicin-amoksicilin/metronidazol dvakrat dnevno sedem dni, je terapija prvega izbora (1). Uspeh zdravljenja s to shemo pa je le še okrog 80 %, v nekaterih delih Evrope pa celo pod 70 % (12, 13). Uspeh klasičnega trotirnega zdravljenja je mogoče izboljšati z:

- Zviševanjem odmerka ZPČ. Rezultati meta analize pokažejo, da je ob dvigu odmerka ZPČ na 2 X 40 mg uspeh zdravljenja boljši za 6–10 % v primerjavi z nižjimi odmerki (14).

- Podaljšanjem trajanja zdravljenja. Več meta analiz je ugotovilo, da podaljšanje zdravljenja na 10 dni izboljša uspeh zdravljenja za 4 %, podaljšanje na 14 dni pa za 5–6 % (15–17).

V državah, kjer je rezistenca *H. pylori* na klaritromicin višja kot 15–20 %, se klasična trotirna shema s klaritromicinom naj ne bi več uporabljala (4). Zato je pomembno, da v vsaki državi, oziroma v primeru velikih regij v državi, spremljamo lokalno rezistenco *H. pylori* na antibiotike.

Po zadnjih podatkih za Slovenijo je rezistenca *H. pylori* na klaritromicin 16 %, za metronidazol 29 %, za levofloksacin 10 %, rezistence pa ni bilo na amoksicilin in tetraciklin (18). V naših priporočilih se svetuje klasična

trotirna shema v kolikor bolnik predhodno ni jemal makrolidov, v nasprotnem primeru pa shema z metronidazolom. (3). Kot možni obliki zdravljenja prvega reda se pojavljata tudi (slika 2):

- a Sekvenčno zdravljenje 10 dni
- b Štiritirno zdravljenje (ZPČ, amoksicilin, klaritromicin, metronidazol) 10 dni

Uspeh tega zdravljenja je boljši kot uspeh klasične trotirne terapije. Preden bomo spremenili priporočila Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) za zdravljenje *H. pylori* okužbe moramo počakati na zaključne rezultate prospektivne multicentrične raziskave SZGH, ki primerja uspehe zdravljenja trotirne sheme s sekvenčno in štiritirno shemo (19).

Uspeh zdravljenja je potrebno preveriti mesec ali več po koncu zdravljenja. Pred tem bolnik en mesec ne sme jemati antibiotikov, 14 dni pred tem pa ne ZPČ. Kot najboljšo metodo ugotavljanja uspeha zdravljenja svetujemo urea dihalni test (4).

V primeru neuspeha zdravljenja se kot drugo zdravljenje lahko svetuje (tabela 1):

- a Štiritirno zdravljenje z bizmutom (ZPČ, koloidni bizmut subcitrat, oksitertraciklin, metronidazol) 10 dni
- b Zdravljenje po anti-biogramu

V kolikor je tudi drugi poskus zdravljenja neuspešen, kot tretjo shemo predlagamo ZPČ, amoksicilin in levofloksacin. Zaradi hitrega razvoja rezistence na fluorokinolone ta shema ni primerna kot zdravljenje drugega reda (3, 4). Pri bolnikih z razjedo dvanajstnika brez zapletov, podaljšano zdravljenje z ZPČ ni potrebno (3, 4, 20).

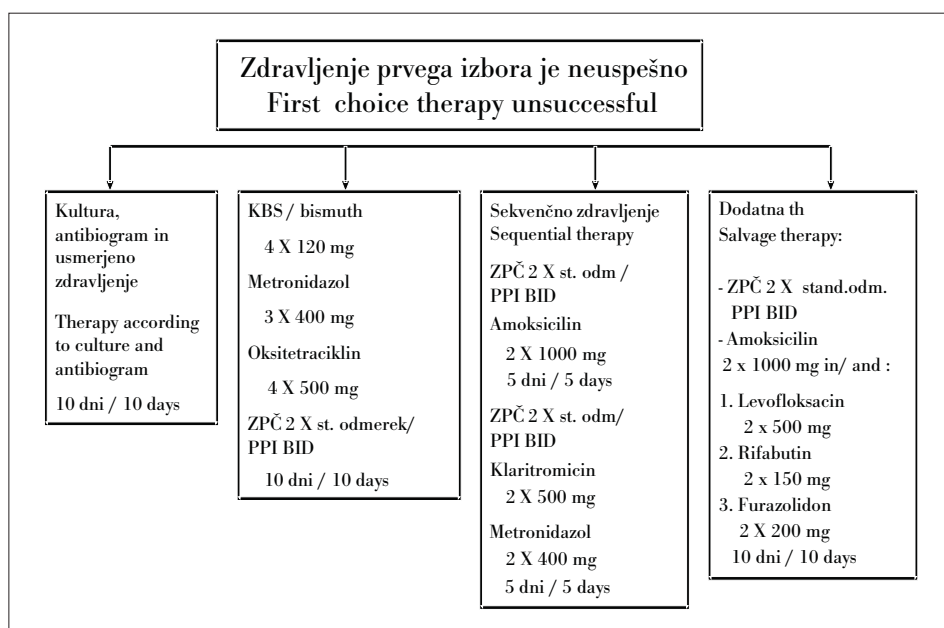
## H. PYLORI IN KARCINOGENEZA

*H. pylori* je bil uvrščen med karcinogene prvega reda že leta 1994 (21). Okužba z bakterijo *H. pylori* je odgovorna za vsaj 71 % do 95 % vseh rakov želodca (22). To velja tako za intestinalni kot difuzni tip žleznega raka želodca, kot tudi za MALT limfom. Za nastanek raka želodca so pomembne genetske značilnosti *H. pylori* okužbe, genetski dejavniki imunskega odgovora gostitelja, faktorji okolja (nitrozamini, sol v prehrani, vnos antioksidantov) in drugi (perniciozna anemija, stanja po resekcijah želodca, adenoma želodca, kajenje, spol; 23).

Bolniki s kroničnim multifokalnim gastritisom in intestinalno metaplazijo imajo 5–6 krat povečano tveganje za razvoj raka želodca, tisti s pangastritisom 15-krat povečano tveganje in tisti z izrazitim vnetjem v korpusu želodca celo 34-krat povečano tveganje za nastanek raka želodca (24).

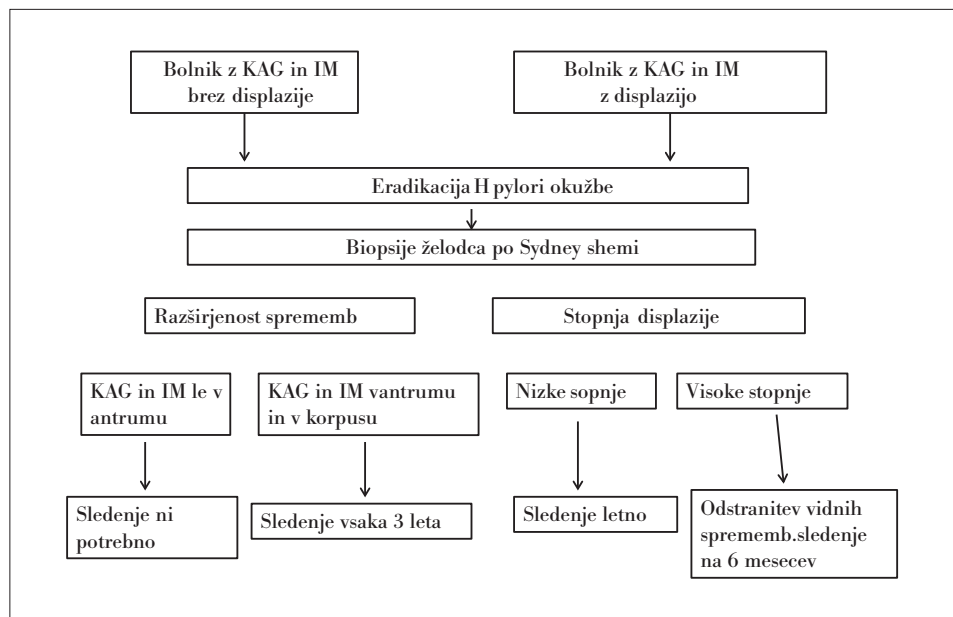
V skladu z najnovejšimi spoznanji je breme raka želodca možno zmanjšati na dva načina:

1. Populacijsko presejanje na okužbo s *H. pylori* v starostnem obdobju med 20 in 30 let in zdravljenje okuženih,
2. Endoskopsko in histološko spremljanjem bolnikov s prekancerozami želodca.



Slika 2. Zdravljenje *H. pylori* po neuspehu zdravljenja 1 reda  
Figure 2. *H. pylori* eradication treatment - second step

Presejanje na okužbo je potrebno pričeti vsaj 15 let pred pojavom prvih bolnikov z rakom želodca v populaciji, oziroma preden pride do nastanka prekancerov želodca (kronični atrofični gastritis, intestinalna metaplazija). Ob odstranitvi okužbe pa se zmanjša tudi možnost nastanka razjed želodca in dvanajstnika, funkcionalne dispepsije in MALT limfoma. Takšen program se lahko cenovno izplača v 10 letih, nato pa je le še prihranek za sistem zdravstvenega zavarovanja (25).



Slika 3. Shema obravnave in sledenja bolnikov s prekancerozo želodca - MAPS  
 Figure 3. MAPS recommendations for management of patients with precancerous conditions in the stomach

Priporočila za presejanje in zdravljenje je Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo sprejelo že leta 2009 (3). V istem letu je podobna priporočila sprejelo tudi Japonsko združenje (5), v letu 2012 pa tudi Evropsko združenje za raziskavo H. pylori s priporočili Maastricht IV. (4).

Evropska priporočila za sledenje bolnikov s prekancerozami želodca (napredovali multifokalni atrofični gastritis, napredovala intestinalna metaplazija) so bila sprejeta 2012 (slika 3; 25).

Pri vseh bolnikih s prekancerozo sluznice želodca je potrebno tudi z več diagnostičnimi testi (invasivnimi in neinvazivnimi) določiti prisotnost okužbe s H. pylori in okužene zdraviti. Slovenska priporočila (članek v pripravi) predlagajo sledenje z endoskopijo in odvzemi bioptov po Sydneyem protokolu vsaka 3 leta pri bolnikih z intestinalno metaplazijo v korpusu in antrumu OLGIM stopnje III. in IV. Letno sledenje je potrebno pri tisti bolnikih s prekancerozo in displazijo nizke stopnje. Pri displaziji visoke stopnje je sledenje potrebno vsakih 6 mesecev. Vse makroskopsko suspektne spremembe je potrebno odstraniti endoskopsko ali

kirurško. Le tako bomo lahko odkrili rak želodca v zgodnjem stadiju in izboljšali petletno preživetje bolnikov z rakom želodca.

## Literatura

1. European Helicobacter Pylori Study Group. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. Gut 1997; 41: 8–13.
2. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori v Sloveniji. Zdrav Vestn 1998; 67: 159–62.
3. Tepeš B, Štabuc B. Priporočila Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za zdravljenje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori. Zdrav vestn 2011;80: 847–58.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain Ca, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection –the Maastricht IV/ Florence Consensus Report Gut 2012;61:646–64.
5. Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fokuda Y, Sugiyama T, Ota H, Uemura N, et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan: 2009 revised edition. Helicobacter 15; 1–20.
6. Tepeš B, Kavalar R. Gastric cancer, screening possibilities and proposals for endoscopic and histologic follow-up of premalignant gastric lesions. Zdrav Vestn 2010; 4: 366–74.
7. Dinis Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos Pinto R, Monteiro Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS):

- guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012; 44:74–94.
8. Tepeš B. Diagnostika okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Farm vestn* 1998; 49:353–61.
  9. Megraud F, Burette A, Glupczynski Y, Fiocca R, Logan R, Quina M, Comparison of tests for assessment of *Helicobacter pylori* eradication: results of a multi-center study using centralized facility testing. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 629–33.
  10. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Gasbarrini G. Noninvasive antigen based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. the European *Helicobacter pylori* HpSA Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000, 95: 925–9.
  11. Tepeš B, Gubina M. Razlogi za neuspeh antimikrobnega zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* in naše terapevtske možnosti. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 5003–6.
  12. Tepeš B, Ojsteršek Z. Uspešnost zdravljenja okužbe s *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2008. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 19–24.
  13. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143–53.
  14. Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:546–7.
  15. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:603–9.
  16. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003;17(Suppl B):36–40.
  17. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553–62.
  18. Jeverica S, Vujasinovič M, Stefanovič M, Šeruga M, Mrevlje Ž, Dolinar U, et al. Primary resistance of *Helicobacter pylori* in Slovenia. *Helicobacter* 2012; 17 (Suppl 1): 106.
  19. Tepeš B, Vjasinovič, Šeruga M, Stefanovič M, Jeverica S. Sequential and quadruple therapies for *Helicobacter pylori* eradication compared with triple therapy in Slovenia, a multicenter prospective randomized controlled trial. *Helicobacter* 2012, 17 (Suppl 1): 73.
  20. Tepeš B, Križman I, Gorenšek M, Gubina M, Orel I. Is a one-week course of triple anti-*Helicobacter pylori* therapy sufficient to control active duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1037–49.
  21. *Helicobacter pylori*. In Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, IARC, 1994 : 177–240.
  22. Ekstrom AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyren O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001;121:784–91.
  23. Tepeš B. Can gastric cancer be prevented ? *J Physiol Pharmacol* 2009; Suppl 7: 71–7.
  24. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784–9.
  25. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon A T R, Moayyedi P. A community screening program for *Helicobacter pylori* saves money: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;129:1910–17.
  26. Dinis Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos Pinto R, Monteiro Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012; 44:74–94.

# Gastroezofagealna refluksna bolezen

## Gastroesophageal reflux disease

Matjaž Koželj\*

KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Gastroenterolog 2013; suplement 1: 11–16

*Ključne besede: gastroezofagealna refluksna bolezen, endoskopska preiskava zgornjih prebavil, alarmantni znaki, funkcionalne preiskave zgornjih prebavil, zaviralec protonске črpalke*

*Key words: gastroesophageal reflux disease, upper gastrointestinal endoscopy, alarm signs, functional upper GI diagnostic procedures, proton pump inhibitor*

### POVZETEK

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je ena najpogostejših kroničnih težav v populaciji. Bolezen nastane, ko vračanje želodčne vsebine v požiralnik povzroči simptome oziroma zaplete v požiralniku ali izven njega. Pojavlja se iz leta v leto pogosteje, vzroka pa strokovnjaki ne znajo razložiti. Zgago, ki je značilen simptom GERB občuti 40 % odraslih ljudi enkrat mesečno, 13 % ljudi enkrat tedensko in 5 % ljudi vsak dan. Glede na značilno anamnezo (zgaga, regurgitacija) posumimo na GERB že po kliničnem pregledu in jo potrdimo z diagnostičnim testom z zaviralci protonске črpalke. Bolnike, ki imajo ob simptomih GERB še alarmantne znake, pogoste težave ali se ne odzovejo na zdravljenje z zaviralci protonске črpalke, pošljemo na preiskave. Prva in najpomembnejša preiskava je endoskopski pregled zgornjih prebavil. Del bolnikov potrebuje za dokončno opredelitev še funkcionalne preiskave zgornjih prebavil.

### ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most frequent chronic disorders. It is caused by gastric contents reflux into distal esophagus, which causes troublesome symptoms or extraesophageal manifestations. Its incidence is increasing, but its exact cause remains unclear. Heartburn, which is typical GERD symptom, is experienced once monthly by 40% of the adult population, once weekly by 13% and daily by 5%. The diagnosis is based on typical clinical picture (heartburn, regurgitation) and confirmed by diagnostic trial with proton pump inhibitors. Patients with alarm signs, frequent symptoms and those who fail to respond to proton pump inhibitor treatment require further diagnostic procedures – upper GI endoscopy. A proportion of patients will require additional functional diagnostic procedures.

---

Prim. Matjaž Koželj, dr.med.\*

KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana  
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je ena najpogostejših kroničnih težav v populaciji. Pojavlja se iz leta v leto pogosteje, vzroka pa strokovnjaki ne znajo razložiti. Nekateri za to krivijo spremembo v prehrani, drugi zmanjševanje prekuženosti z bakterijo *Helicobacter Pylori* (zaščitnik bolezni požiralnika), spet tretji menijo, da GERB ni bolj pogost, ampak ga zaradi boljših diagnostičnih postopkov pogosteje odkrijemo. Gastroezofagealna refluksna bolezen nastane, ko vračanje želodčne vsebine v požiralnik povzroči simptome oziroma zaplete v požiralniku ali izven njega.

Gastroezofagealna refluksna bolezen je pogosta, saj ima glavni simptom - zgago - 40 % odraslih ljudi enkrat mesečno, 12 % enkrat tedensko in 5 % vsak dan (1). Gastroezofagealna refluksna bolezen je posledica vračanja želodčne vsebine v požiralnik. Normalno se želodčna vsebina večkrat dnevno vrača v požiralnik, vendar jo varovalni mehanizmi hitro odstranijo. Takrat, ko je količina želodčne kisline, ki zateka v požiralnik za posameznika prevelika ali pa so varovalni mehanizmi prešibki, nastanejo pogoji za nastanek GERB s poškodbami sluznice požiralnika ali brez njih. Simptomi in zapleti pri gastroezofagealni refluksni bolezni so odvisni od sestave vsebine (PH, pepsin, žolčne kisline, pankreatični encimi) in od volumna refluksa.

Gastroezofagealno refluksno bolezen poznamo že več kot 20 let. V začetku so GERB povezovali izključno s hiatalno hernijo požiralnika. Kasneje so menili, da je nižji tlak spodnjega ezofagealnega sfinktra (lower esophageal sphincter - LES) v mirovanju odločilen za prekomerno zatekanje želodčne vsebine v želodec. Mnogo bolnikov pa je imelo GERB kljub normalnemu tlaku LES. Rezultati kasnejših raziskav so pokazali, da je GERB posledica številnih vzrokov (Tabela 1) med katerimi je **najpomembnejši** prehodna sprostitev spodnjega ezofagealnega sfinktra (transient LES relaxations - TLESR). Pri zdravih ljudeh se TLESR pojavi 2-6 krat v eni uri, pri bolnikih z GERB-om pa se pojavlja pogosteje in traja dalj časa (2).

Vzroki gastroezofagealne refluksne bolezni so napake antirefluksne ovire v področju gastroezofagealnega spoja, podaljšano čiščenje, zmanjšane obrambne sposobnosti sluznice, želodčni ter zunanji vzroki.

Zgaga in regurgitacija sta značilna simptoma GERB. Glede na značilno anamnezo (zgaga in regurgitacija) diagnozo postavimo že v ambulantni. Bolnike, ki imajo poleg simptomov GERB-a še alarmantne znake pošljemo na preiskave, tistim brez alarmantnih znakov pa naredimo diagnostični test z zaviralci protonske črpalke. Bolniki, ki po diagnostičnem testu z zaviralcem protonske črpalke (ZPČ) nimajo več težav z zgago ali pa so njihove težave za polovico manjše, imajo GERB in občasno jemljejo ZPČ ob poskusu spremembe načina življenja (dieta, višje vzglavje, hujšanje, ...). Bolnike, ki imajo poleg simptomov gastroezofagealne refluksne bolezni še alarmantne znake (Tabela 2) napotimo na preiskave. Bolniki, ki imajo po dia-

Tabela 1: Vzroki gastroezofagealne refluksne bolezni

<b>Antirefluksna ovira v področju gastroezofagealnega spoja</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- spodnji ezofagealni sfinkter</li><li>- kraki prepone</li><li>- prehodna sprostitev spodnjega ezofagealnega sfinktra</li><li>- hiatalna hernija</li></ul>
<b>Podaljšano čiščenje požiralnika</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- količina sline</li><li>- peristaltika požiralnika</li></ul>
<b>Zmanjšana odpornost sluznice</b>
<b>Želodčni vzroki</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- želodčne hipersekrecija</li><li>- počasno praznjenje želodca</li><li>- razširjen želodec</li><li>- prekomeren duodenogastrični refluks</li></ul>
<b>Zunanji vzroki</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- dieta (alkohol, mastna hrana,...)</li><li>- debelost</li><li>- kajenje</li><li>- zdravila</li></ul>

Tabela 2: Alarmantni znaki pri GERB

- težko požiranje
- vztrajno bruhanje
- hujšanje
- krvavitev iz zgornjih prebavil
- anemija
- tipna bolezenska sprememba v trebuhu

gnostičnem testu še vedno težave in v primeru, da se le-te pogosto ponavljajo, zahtevajo nadaljnjo diagnostično obdelavo. Prva in zelo pomembna preiskava je endoskopski pregled zgornjih prebavil, ki pri manj kot polovici bolnikov pokaže spremembe na sluznici požiralnika. Pri teh bolnikih potrdimo GERB šele s funkcionalno preiskavo zgornjih prebavil, ki vključuje 24-urno merjenje pH in impedance gastroezofagealnega refluksa

## ZGAGA IN REGURGITACIJA?

Zgaga je najpogostejši simptom bolezni požiralnika. To je občasna pekoča bolečina za prsnico ali nelagodje, ki izvira iz epigastrija in se lahko širi nazaj proti hrbtu. Običajno se pojavi v eni uri po obroku, po fizični aktivnosti ali v ležečem položaju. Po nekaj požirkih vode ali antacidu se težave običajno zmanjšajo. Povezava med zgago in GERB-om je zelo pogosta in je osnova za empirično zdravljenje brez predhodnih preiskav (3). Regurgitacija je nehotno vračanje želodčne vsebine v požiralnik brez predhodne slabosti, napenjanja ali trebušnih krčev.

## KAJ JE GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEZEN?

Gastroezofagealna refluksna bolezen je posledica vračanja želodčne vsebine v požiralnik. Normalno se želodčna vsebina večkrat dnevno vrača v požiralnik, vendar jo varovalni mehanizmi hitro odstranijo. Ko je količina želodčne kisline, ki zateka v požiralnik za posameznika prevelika ali pa so varovalni mehanizmi prešibki, nastanejo pogoji za nastanek GERB-a s poškodbo sluznice požiralnika ali brez nje. Zadnja definicija je bila

potrjena na pomembnem sestanku o gastroezofagealni refluksni bolezni v Monteralu, ki je potekal v okviru Svetovnega gastroenterološkega kongresa (4). Ta pravi: **gastroezofagealna refluksna bolezen je stanje, ko refluks iz želodca povzroči simptome in/ali poškodbo sluznice požiralnika.** To pomeni, da lahko vsaka količina refluksa, ne glede na sestavo, povzroči GERB.

## KAKŠEN JE VPLIV SPREMEMBE NAČINA ŽIVLJENJA NA GERB?

Spremembe načina življenja lahko razvrstimo v tri kategorije. V prvi je hrana, ki poveča pogostost in količino refluksa (mastna hrana, alkohol, kava, čokolada), v drugi pa hrana, ki lahko povzroči zgago (limona, pikantna hrana, gazirane pijače). Tretja kategorija obsega navade, ki zmanjšajo refluks v požiralnik. Te so zmanjšanje telesne teže, prenehanje s kajenjem, dvignjeno vzglavje in omejitve ležanja 2–3 ure po obroku. **Vplivi sprememb načina življenja so vprašljivi in niso enako primerni za različne bolnike z GERB-om.** Bolniku, ki ima težave predvsem ponoči, svetujemo, da dvigne vzglavje in se izogiba hrani pred spanjem. Poleg tega vsem priporočamo, da se izogibajo hrani ali pijači, ki jim škoduje in povzroča težave.

## KAKŠNA JE UČINKOVITOST ANTISEKRETORNE TERAPIJE?

Bolnikom z zgago, ki nimajo alarmantnih znakov, empirično predpišemo antisekretorno zdravljenje. Zaviralci protonske črpalke so bolj učinkoviti kot H<sub>2</sub> zaviralci, ki pa so učinkovitejši od placeba. Bolnikom običajno predpišemo ZPČ enkrat dnevno v standardnem odmerku. Ob nezadostnem učinku lahko povečamo odmerek tako, da bolnik jemlje standardni odmerek dvakrat dnevno. Trajno zdravljenje z ZPČ je običajno potrebno pri bolnikih z erozivnim ezofagitisom, predvsem pri hudi obliki erozivnega ezofagitisa. Pri neerozivnem GERB se po prekinitvi zdravljenja z ZPČ težave manj pogosteje ponovijo. Bolnikom, ki se odzovejo na zdravljenje že po ambulantnem pregledu ter bolnikom z ne-

rozivno refluksno boleznijo priporočamo zdravljenje le v primeru pojava simptomov. Bolnikom svetujemo, da vzamejo antacide (hitro olajšanje simptomov) s H2 zaviralci ali ZPČ. Zdravila jemljejo nekaj dni oziroma tako dolgo, da so vsaj en dan brez težav. Dodajanje H2 zaviralca bolnikom, ki jemljejo dnevni in nočni odmerek ZPČ, ni smiselno. Ob pojavu neželenih učinkov ZPČ (glavobol, driska, zaprtje in bolečina v trebuhu) je priporočljivo znižati odmerek ali predpisati drugo skupino ZPČ.

## KAKO UKREPAMO PRI NEUČINKOVITEM ZDRAVLJENJU Z ZPČ?

Pri bolnikih, ki so refraktarni na zdravljenje z ZPČ (ob dvakrat dnevnem standardnem odmerku ZPČ so simptomi GERB-a še vedno prisotni), najprej pomislimo na morebiten drug vzrok težavam (peptični ulkus, žolčni kamni, kronični pankreatitis, ...). Preveriti moramo ali bolnik jemlje ZPČ v skladu z našimi navodili. Ob neuspešnem zdravljenju bolniku zamenjamo ZPČ ali povečamo odmerek tako, da vzame standardni odmerek dvakrat na dan. Pri refraktarni obliki GERB-a lahko poleg ZPČ dodamo še prokinetik.

## SAMOZDRAVLJENJE IN GERB

Večina bolnikov z GERB-om se zdravi sama. Samozdravljenje poteka na osnovi pridobljenega znanja o bolezni, posvetovanja s prijatelji in/ali pogovora s farmacevtom v lekarni. Bolniki z GERB-om skušajo spremeniti način življenja in občasno jemljejo zdravila, ki jih dobijo v lekarni (antacidi, H2 zaviralci in zaviralci protonske črpalke). Samozdravljenje je priporočen način zdravljenja GERB-a pri bolnikih brez alarmantnih znakov. Farmacevt lahko brez strahu, da bi zakril znake hude bolezni prebavil, izda zdravila brez recepta (antacidi, H2 zaviralci in ZPČ) po pogovoru, ko je bolnika povprašal o morebitnih alarmantnih znakih (težje požiranje, hujšanje, zatikanje hrane, vztrajno bruhanje, bledica). Farmacevt po izdaji zdravila bolnika opozori, da morajo težave v dveh tednih izzveneti. Bolnik, ki ima po dveh tednih še vedno težave, mora obiskati zdravnika.

## KDAJ IN KATERE DIAGNOSTIČNE PREISKAVE PRI BOLNIKI Z GERB-OM?

Bolnika z zgago ter brez alarmantnih znakov (Tabela 3) začnemo zdraviti ambulantno po kliničnem pregledu in brez predhodnih preiskav. Ob prisotnosti alarmantnih znakov so potrebne preiskave že pred morebitnim zdravljenjem. Bolniku brez alarmantnih znakov predpišemo ZPČ v standardnem odmerku dvakrat na dan za obdobje dveh tednov (diagnostičen test z ZPČ). V primeru, da se težave zmanjšajo za polovico in se ob prekinitvi zdravljenja ponovno pojavijo, lahko z veliko verjetnostjo potrdimo GERB (5). Bolniku svetujemo da zmanjša odmerek ZPČ, ki še zadostuje za odpravo simptomov. Ob blagih težavah, ki se s časom ne spreminjajo, niso potrebni nadaljnji diagnostični postopki. Bolnike, ki imajo po 2-tedenskem diagnostičnem testu še vedno težave ali se težave pogosto pojavljajo in/ali imajo pridružene alarmantne znake, pošljemo na preiskave. Endoskopski pregled je prva preiskava, ki potrdi, odkrije resnost (klasifikacija refluksne bolezni po Los Angelesu, Tabela 2) ter izključi ali potrdi zaplete bolezni. Ob makroskopskih spremembah ali disfagiji naredimo še biopsije sluznice požiralnika (Barretov požiralnik, eozinofilni esofagitis, izključitev virusne etiologije, ...). Bolnika z normalnim endoskopskim pregledom in pogostimi težavami napotimo na 24-urno pH-metrijo z impedanco. S pomočjo te preiskave lahko ugotovimo kisel refluks oziroma povezavo med refluksom (kislim ali nekislim) in zgago ter tako potrdimo neerozivno obliko gastroezofagealne refluksne bolezni. Bolnike z normalnimi rezultati endoskopske preiskave zgornjih prebavil ter

Tabela 4: Endoskopska razvrstitev erozivnega ezofagitisa (Los Angeles)

### Stopnja:

- A: ena ali več sluzničnih erozij do 5mm
- B: ena ali več sluzničnih erozij večjih od 5mm
- C: sluznične erozije, ki se razprostirajo čez dve ali več sluzničnih gub, vendar ne zajemajo več kot 75 % oboda požiralnika
- D: sluznične erozije, ki zajemajo več kot 75 % oboda požiralnika

24-urne pH-metrije z impedanco, napotimo na manometrijo požiralnika. Slednja lahko pokaže motilnetne motnje, kot so ahalazija ali difuzni ezofagealni spazmi. V primeru normalne manometrije govorimo o funkcionalni zgagi.

## OKUŽBA Z BAKTERIJO HELICOBACTER PYLORI IN GERB

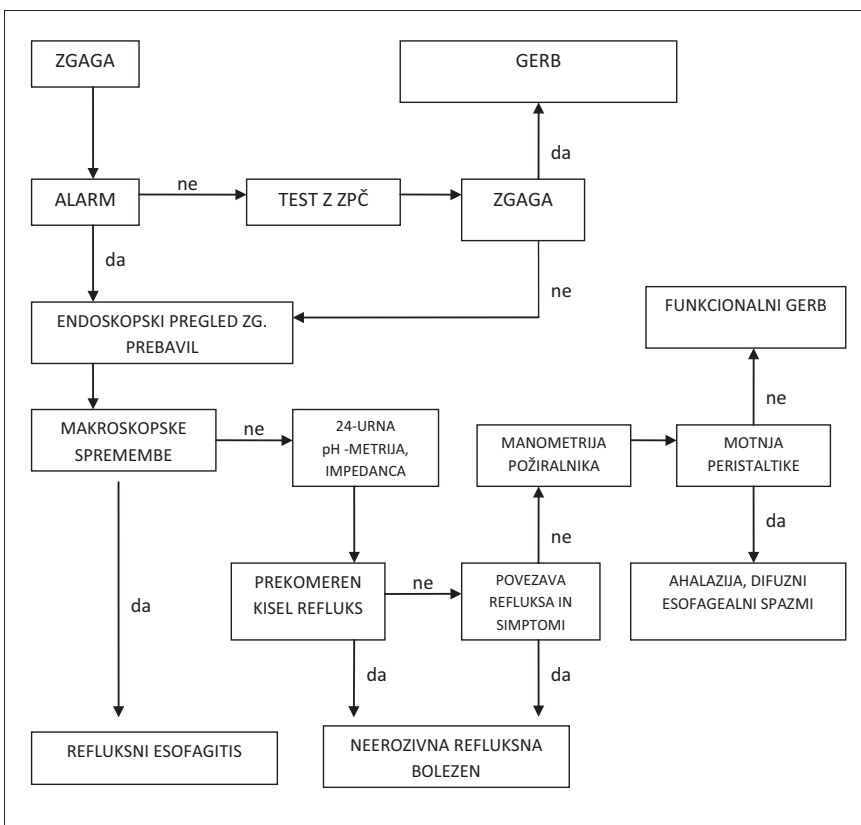
Okužba z bakterijo *Helicobacter Pylori* nima vpliva na simptome, njihovo poslabšanje ter na uspeh zdravljenja GERB-a. Bolniki z okužbo imajo manj pogosto GERB, Barrettov požiralnik in adenokarcinom požiralnika. Pri bolnikih z GERB-om ne ugotavljamo okužbe s HP. Bolnikom, ki imajo ugotovljeno okužbo s HP, izvedemo eradikacijo kljub znani GERB. Pri trajnem zdravljenju z ZPČ, v kombinaciji z okužbo s HP, lahko hitreje pride do atrofičnega gastritisa korpusa želodca. Eradikacija HP pred trajnim zdravljenjem z ZPČ prepreči razvoj atrofičnega gastritisa, toda ni dokazov, da se tako zmanjša tudi obolenost za rakom želodca.

## KAJ JE BARRETTOV POŽIRALNIK?

Najhujša komplikacija GERB-a je Barrettov požiralnik. Pri dolgotrajnem refluxu želodčne vsebine in pri težki obliki GERB-a se sluznica požiralnika spremeni. Ploščati epitelij požiralnika se spremeni v epitelij, ki ga sicer najdemo v tankem črevesu. Govorimo o intestinalni metaplaziji. Barrettov požiralnik je predrakavo stanje sluznice in lahko preko displazije epitelija preide v adenokarcinom distalnega požiralnika. Barrettov požiralnik ima značilno endoskopsko sliko. Potrdimo ga z biopsijo makroskopske spremembe v požiralniku. Bolnike z Barrettovim požiralnikom brez displazije epitelija (dve endoskopski preiskavi z biopsijo v 6 mesecih) pošljemo na endoskopski pregled zgornjih prebavil z biopsijo vsake 3 leta, z nizko stopnjo displazije pa pošljemo na endoskopski pregled zgornjih prebavil vsako leto. Pri bolnikih z visoko stopnjo displazije bolnika predstavimo kirurgu ali ponovimo endoskopijo v 3 do 6 mesecih (7).

## KIRURŠKO ZDRAVLJENJE GERB-A

Tabela 3: Algoritem obravnave bolnika z zgago



Zdravljenje GERB-a vedno začnemo z ZPČ. Pri bolnikih, ki ne prenašajo zdravljenja z ZPČ in imajo hude težave ob erozivnem ezofagitisu, so kandidati za operativno zdravljenje (6). Z bolniki, ki imajo kljub zdravljenju z ZPČ še vedno težave, moramo pretehtati dobre in slabe strani operativnega zdravljenja. Operacija je etiološko zdravljenje in bolnik ne potrebuje zdravil, 5 let po operaciji pa 30 % bolnikov ponovno potrebuje zdravljenje z ZPČ. Po operaciji imajo bolniki lahko disfagijo in v 6 % je potrebna dilatacija stenoz. Pogosto se pojavljajo flatulenca, črevesne težave in nezmožnost spahovanja.

## ZAKLJUČEK

Gastroezofagealna refluksna bolezen je ena najpogostejših kroničnih težav v populaciji. Zdravniki veliko večino bolnikov zdravijo brez predhodnih preiskav. Bolniki s pogostimi težavami, neuspešnim zdravljenjem z zaviralci protonske črpalke in alarmantnimi znaki potrebujejo preiskave. Najpomembnejša preiskava je endoskopski pregled zgornjih prebavil. V veliko pomoč pri diagnostiki GERB-a, predvsem pri bolnikih z normalnim endoskopskim izvidom, so tudi funkcionalne preiskave zgornjih prebavil. Zdravljenje z ZPČ je zelo uspešno in pri erozivnih spremembah običajno tudi trajno. Ob neprenašanju zdravljenja z ZPČ je pri erozivnem ezofagitisu potrebno pomisliti tudi na operativno zdravljenje.

## Literatura

1. Locke GR, Talley NJ, Fett SH, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted Country, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448–56.
2. Zaninotto G, DeMeester TR, SchWicer W. The lower esophageal sphincter in health and disease. *AM J surg* 1988; 155: 104–111.
3. Peter j Kahrlas, M.D. and Andre J.P.M. Smout, M.D., Esophageal Disorders. Rome Foundation Diagnostic Algorithms for Common Gastrointestinal Symptoms, *Am J gastroenterol* 2010; 747–756.
4. Nimish Vakil. M.D., F.A.C.G., Sander V.van Zanten, M.D., Peter Kahrlas, M.D., John Dent M.D., Roger Jones, M. D., and Global Consensus Group.: The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: Global Evidence-Based Consensus. *Am J gastroenterol* 2006; 101: 1900–1920.
5. Schindlbeck NE, Lauser AG, Voderholzer WA, Muller-Lissner S. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1808–1812.
6. Peter j Kahrlas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MV. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008,135: 1383–1391.
7. Wang KK, Samplier RE,. Update Guidelines 2008 for Diagnosis, Surveillance and Therapy of Barrett s Esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788–797.

# Dispepsija

## Dyspepsia

Samo Plut\*, Borut Štabuc, Lojze M. Šmid

KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Gastroenterolog 2013; suplement 1: 17–20

### POVZETEK

Dispepsija je kronična ali ponavljajoča se bolečina v epigastriju ali nelagodje povezano z zaužitjem hrane. Glavni simptomi dispepsije so bolečina, slabost, napenjanje, spahovanje, občutek zgodnje sitosti in neješčnost. Je zelo pogosta, dispeptične težave ima do 40 % prebivalstva, pregledi zaradi dispepsije pa predstavljajo veliko obremenitev za ambulantno družinskega zdravnika (do 5 % obiskov). Z diagnostičnimi preiskavami opredelimo dispepsijo kot bodisi organsko bodisi funkcionalno. Vse bolnike starejše od 45 let ali tiste s prisotnimi znaki alarma napotimo na endoskopski pregled zgornjih prebavil. Pri ostalih bolnikih najprej napravimo terapevtski poizkus, v primeru da ta ni uspešen, pa endoskopijo. Organsko dispepsijo zdravimo glede na etiološki vzrok. Funkcionalno dispepsijo zdravimo z nefarmakološkimi ukrepi, eradikacijo *H. pylori* (v kolikor je ta prisotna) ter farmakološko, najpogosteje z zaviralci protonske črpalke in prokinetiki. V zdravljenju funkcionalne dispepsije sta izjemno pomembna izčrpen pogovor in ustrezno informiranje bolnika.

### ABSTRACT

Dyspepsia is a chronic or recurrent epigastric pain or discomfort associated with the ingestion of food. The main symptoms include pain, malaise, nausea, bloating, belching, feeling of early satiety and anorexia. It is a very common condition occurring in 40% of the population, thus representing a major burden for the family doctor (up to 5% of all visits). Diagnostic procedures and laboratory tests enable us to subcategorize dyspepsia as either organic or functional. All patients over 45 years of age or those with alarm symptoms should be immediately directed to the endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract. Other patients should receive test treatment with proton pump inhibitors and if unsuccessful referred to endoscopy. Organic dyspepsia is treated according to the etiologic cause. Functional dyspepsia is treated by non-pharmacological measures, eradication of *H. pylori* (if present) as well as pharmacological therapy with proton pump inhibitors and prokinetics. Comprehensive conversation and adequately informed patient are the basis of successful treatment of functional dyspepsia.

---

\*Samo Plut, dr. med.

KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

## OPREDELITEV

Etimološko izhaja termin dispepsija iz grških korenov *dys* (»slab«) in *peptein* (»prebava«), torej slaba prebava. Dispepsijo definiramo kot kronično ali ponavljajočo se bolečino v epigastriju ali nelagodje povezano z zaužitjem hrane (slabost, napenjanje, spahovanje, občutek zgodnje sitosti, neješčnost) (1). Glede na Rimske diagnostične kriterije za funkcionalno dispepsijo iz leta 2006 se mora (ob odsotnosti morebitnega organskega vzroka dispepsije) vsaj eden od simptomov pojavljati 3 mesece od zadnjih šestih mesecev pred postavitvijo diagnoze (2). Dispeptične težave ima občasno do 40 % ljudi, vendar pri velikem deležu brez posebnega zdravljenja izzvenijo (3). Le četrtina bolnikov poišče zdravniško pomoč. Ocenjujejo da je dispepsija vzrok do 5 % obiskov pri primarnem zdravniku, približno tretjino teh bolnikov je napotenih h gastroenterologu (4).

Glede na etiološki vzrok dispepsijo ločimo na organsko (glej tabelo 1) in funkcionalno dispepsijo (glej tabelo 2).

## DIAGNOSTIKA

Pri bolniku z dispepsijo sta za diagnozo potrebna natančna anamneza in klinični pregled. Ker diagnozo funkcionalne dispepsije postavimo z izključitvijo organskega vzroka, je diagnostika lahko dolgotrajna in draga, če ni usmerjena. Napovedni dejavniki za prisotnost organskih vzrokov so starost bolnika, prisotnost znakov alarma, klinična slika in morebitna okužba s *Helicobacter pylori* (HP) (4). Ker pogostnost želodčnega raka s starostjo narašča, je potrebno pri bolnikih starejših od 45 let z dispepsijo napraviti takojšnji endoskopski pregled zgornjih prebavil. Le ta je potrebna tudi pri znakih alarma (glej tabelo 3). Pri gastrokopskem pregledu bolnikov z dispepsijo najdemo organsko bolezen v 40–61 % (5). Čeprav pri ostalih bolnikih organskega vzroka ne najdemo, Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) priporoča diagnostiko okužbe s HP in eradikacijsko zdravljenje. Za ozdravitev enega takšnega bolnika jih je potrebno uspešno eradicirati

Tabela 1: Organski vzroki dispepsije (1, 4).

### BOLEZNI ZGORNJE PREBAVNE CEVI (POŽIRALNIK, ŽELODEC, DVANAJSTNIK)

- peptični ulkus
- gastroezofagealna refluksna bolezen z in brez ezofagitisa
- neoplazme
- gastropareza
- gastritis in duodenitis
- okužba s *Helicobacter pylori*
- Crohnova bolezen
- prehranska intoleranca
- malabsorpcijski sindrom
- kronična intestinalna ishemija
- okužbe (bakterijske, virusne, glivične, parazitne)
- poinfekcijska dispepsija

### BOLEZNI JETER, TREBUŠNE SLINAVKE, ŽOLČNIKA IN ŽOLČNIH IZVODIL

- žolčni kamni
- neoplazije
- kronični pankreatitis
- disfunkcija Oddijevega sfinktra

### ZDRAVILA

- lokalni iritanti sluznice (aspirin, NSAR, alkohol, kava, tobak, kortikosteroidi)
- zelišča (česen, ginko)
- zdravila (akarboza, alendronat, NSAR, kortikosteroidi, železo, opioidi, teofilin, digitalis, antibiotiki, orlistat, kalijev klorid, kodein, estrogeni, ACE zaviralci)

### SISTEMSKE BOLEZNI

- sladkorna bolezen
- bolezni ščitnice
- hiperparatiroidizem
- odpoved nadledvičnic
- ishemična bolezen srca
- sistemske bolezni veziva
- ledvična odpoved
- srčno popuščanje

### NOSEČNOST

15 (6). Posebne pozornosti in endoskopskega pregleda (s testom okužbe s HP) morajo biti deležni tudi bolniki z dispepsijo, ki potrebujejo kronično zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatikami in/ali salicilati (6,7). Dolgotrajna anamneza ob odsotnosti alarmnih znakov, nas pri bolnikih mlajših od 45 let, usmeri v diagnozo funkcionalne dispepsije. Pri teh bolnikih je

Tabela 2: Funkcionalni vzroki dispepsije (1, 4, 5).

<b>MOTILITETNE MOTNJE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• motnje v praznjenju želodca</li> <li>• motena receptivna relaksacija</li> <li>• motena antroduodenalna kontrakcija</li> <li>• motena želodčna akomodacija</li> </ul>
<b>SENZORIČNE MOTNJE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• visceralna hipersenzibilnost</li> <li>• visceralna hiperalgezija</li> </ul>
<b>PSIHIČNI RAZLOGI</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• anksiozne motnje</li> <li>• depresija</li> <li>• panične motnje</li> <li>• stres</li> </ul>

Tabela 3: Znaki alarma (5).

<b>HUJŠANJE (nehotna izguba telesne teže več kot 4 kg v 3 mesecih)</b>
<b>DISFAGIJA</b>
<b>KRVAVITEV IZ PREBAVIL</b>
<b>ANEMIJA</b>
<b>TRDOVRATNO BRUHANJE</b>
<b>DOLGOTRAJNA BOLEČINA V ZGORNJEM DELU TREBUHA</b>
<b>TIPNA MASA V TREBUHU</b>
<b>POVEČANE LOKALNE BEZGAVKE</b>

pred endoskopskim pregledom indiciran empirični terapevtski poizkus z zaviralcem protonske črpalke (ZPČ, standardni odmerek v trajanju 4-8 tednov), v državah z visoko prevalenco okužbe s HP (kar Slovenija s prevalenco 25.1 % je) je svetovano neinvazivno testiranje prisotnosti okužbe s HP in eradikacijsko zdravljenje (5). Vendar je SZGH leta 1997 in ponovno leta 2010 priporočilo, da se pri dispeptičnih bolnikih najprej z gastroskopijo izključi organski vzrok, šele potem se testira na okužbo s *H. pylori* (6).

Z laboratorijskim pregledom krvi (kompletna krvna slika, elektroliti, dušični retenti, hepatogram in pankreatični encimi, testi ščitnične funkcije, kalcij) se usmerimo v morebitno organsko patologijo. Pri bol-

nikih z mikrocitno sideropenično anemijo bomo z endoskopskimi preiskavami iskali izvor kronične krvavitve, patološki jetrni ali pankreatični encimi nas usmerijo v tovrstno patologijo. Po potrebi bolnika napotimo tudi na preiskave za ugotavljanje malabsorbcije. Pri bolnikih s funkcionalno dispepsijo pa so laboratorijski izvidi navadno normalni.

Ultrazvočni pregled trebuha ima svoje mesto v izključevanju predvsem hepatobiliarnega vzroka dispepsije, lahko pa odkrijemo tudi druge vzroke. 24-urna pH metrija nam lahko razjasni diagnozo gastroezofagealne refluksne bolezni.

## ZDRAVLJENJE

Dispepsijo z organskim vzrokom zdravimo vzročno glede na diagnozo, če je le mogoče. Bolnike s funkcionalno dispepsijo zdravimo simptomatsko.

Kot pri bolnikih z ostalimi funkcionalnimi motnjami prebavil je tudi pri bolnikih s funkcionalno dispepsijo učinek placeba relativno visok (od 30–60 %). Vendar pa je le ta posledica spontane prehodne resolucije dispepsije in ne samega nespecifičnega zdravljenja. Dispeptični simptomi se v enem letu ponovijo pri do 70 % bolnikov. Pomemben je pogovor z bolnikom, moramo mu natančno razložiti naravo funkcionalne bolezni. Skušajo naj ugotoviti kaj težave poslabša (vrsta hrane, psihična ali fizična preobremenitev, določena hrana ali zdravila) in se tem sprožilcem izogibati. Koristen je dnevnik težav. Zaradi pomembne psihične komponente je pomembno, da bolnika pomirimo in mu razložimo, da so simptomi moteči in nadležni, vendar v primeru korektno postavljenje diagnoze nenevarni in ne življenje ogrožujoči.

Farmakološka terapija funkcionalne terapije obsega več skupin zdravil (glej tabelo 4). V terapiji prvega izbora je zdravljenje z ZPČ v terapevtskem odmerku v trajanju 4 – 8 tednov. Zdravljenje s H<sub>2</sub>-antagonisti je manj učinkovito od zdravljenja z ZPČ, vendar je pri nekaterih bolnikih uspešno. V primeru okužbe s HP je glede na slovenska priporočila eradikacija

Tabela 4: Farmakološka terapija funkcionalne dispepsije (4)

<p><b>terapija I. reda</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaviralec protonске črpalke</li> <li>• eradikacija HP</li> </ul>
<p><b>terapija II. reda</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• H2-antagonisti</li> <li>• prokinetiki (metoklopramid, domperidon)</li> <li>• triciklični antidepresivi v nizkem odmerku</li> <li>• 5-HT1 agonisti (buspiron, sumatriptan)</li> <li>• simetikon</li> </ul>

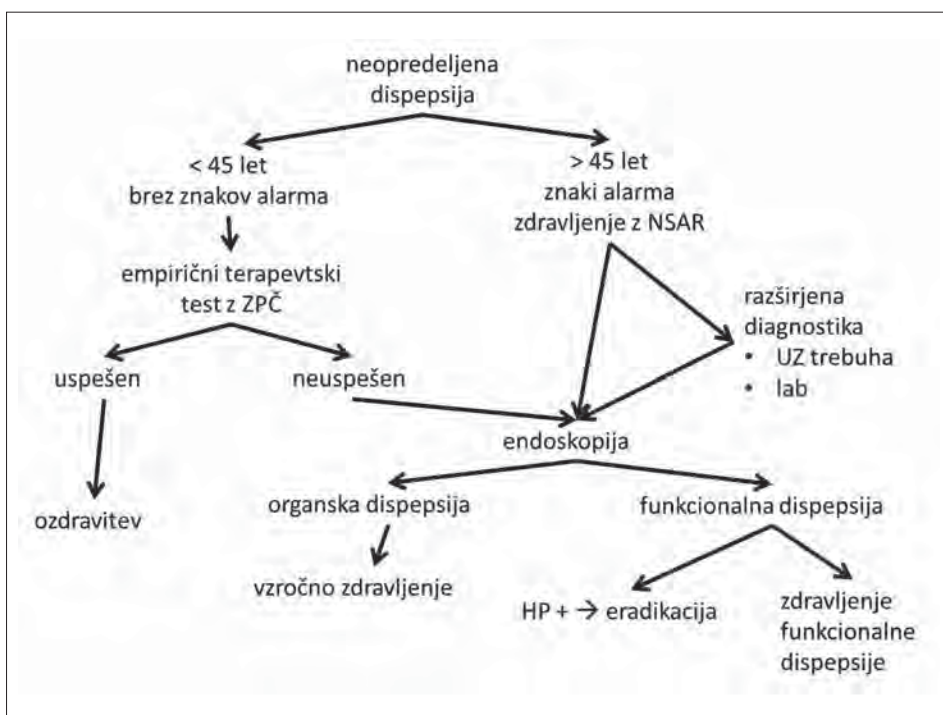
zaradi dispepsije v domeni specialistov gastroenterologov (oz. družinskega zdravnika po navodilu gastroenterologa). V terapiji drugega izbora pridejo v poštev prokinetiki (posebno pri bolnikih s simptomi napihnjenosti, spahovanja ali slabosti). Pri bolnikih, kjer z zdravljenjem ne dosežemo želenega učinka, je potrebno preveriti ali smo z diagnostičnimi metodami izključili morebitni drug vzrok težavam. V primeru potrditve diagnoze lahko poskusimo z zamenjavo terapije (ZPČ zamenjamo s prokinetikom), ev. tudi kombinacijsko terapijo (ZPČ + prokinetik). Redkeje poskušamo bolnike zdraviti s tricikličnimi antidepresivi v nizkih odmerkih.

Pri recidivantni funkcionalni dispepsiji bolnika ponovno zdravimo z zdravilom, ki je učinkovalo poprej. Možno je tudi zdravljenje s ZPČ ali prokinetiki po potrebi («on demand»).

## Literatura

1. Markovic S. Dispepsija. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D et al, eds. Interna Medicina. Ljubljana Littera Picta; 2011, 8–12.
2. Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M et al, eds. Rome III. The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd ed. McLean: Degnon Associates 2006.
3. El-Serag HB, Talley NJ. Systematic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19:643.
4. Talley NJ, Holtmann G. Approach to the patient with dyspepsia and related functional gastrointestinal complaints. Yamada T ed. Principles of Clinical Gastroenterology. Blackwell Publishing. 2008; 38–61.
5. Tepeš B. Predlog priporočil za obravnavo bolnikov z dispepsijo v Sloveniji. Zdrav Vestn 2006; 75:297–302.
6. Tepeš B, Štabuc B. Priporočila Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za zdravljenje in okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*. Zdrav Vestn 2011; 80:647–56.
7. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, Vujasinović M, Blinc A, Čerček M, Tomšič M. Smernica za preprečevanje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih, antiagregacijskih in antikoagulantnih učinkovin na prebavila in srčnožilni sistem. (v pripravi)

## ALGORITEM



# Akutni abdomen

## Acute abdomen

Aleš Tomažič\*, Jan Grosek

KO za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana  
Gastroenterolog 2013; suplement 1: 21–34

*Ključne besede: akutni abdomen, peritonitis, ileus, akutni  
appendicitis, holecistolitiza, akutni holecistitis, akutna  
mezenterijska ishemija*

*Keywords: acute abdomen, peritonitis, ileus, acute  
appendicitis, cholecystolithiasis, acute cholecystitis, acute  
mesenteric ischemia*

### IZVLEČEK

Pod pojmom akutni abdomen razumemo številna bolezenska stanja, katerih skupni imenovalci so bolečine v trebuhu, slabost z bruhanjem, znaki draženja potrebušnice ter bolj ali manj izražena splošna prizadetost. Vzroki za akutni abdomen so številni, kirurški in nekirurški. Med kirurške vzroke prištevamo akutna vnetja trebušnih organov, predrtja votlih organov, ileus, krvavitve v trebušno votlino ali prebavno cev ter motnje v prekrvljenosti trebušnih organov. Prispevek je smiselno razdeljen v dva dela. V prvem delu je utemeljen pomen celovitega pristopa k bolniku, ob tem so opisani vodilni simptomi in znaki akutnega abdomna. Podrobneje so razložene posebnosti v anamnezi, kliničnem pregledu in diagnostičnih postopkih. Razložene so različne vrste bolečine, opisani znaki bolečnosti pri posameznih vnetnih procesih. Med diagnostičnimi preiskavami so najpomembnejše laboratorijske preiskave, ultrazvok in računalniška tomografija. V drugem delu prispevka so podrobneje predstavljeni najpogostejši kirurški vzroki akutnega abdomna.

### ABSTRACT

The term acute abdomen refers to signs and symptoms of abdominal pain, tenderness, nausea, vomiting with or without signs of local or diffuse peritonitis and systemic illness, a clinical presentation, which often requires emergency surgical therapy. Etiologically, surgical diseases, which cause acute abdomen, are inflammatory diseases, perforations, ileus, bleeding into abdominal cavity or intraluminal and ischemic processes or accidents. This review provides a framework for understanding abdominal pain, so that practitioners may determine those patients who need a more expedited evaluation. A general approach to the patient is outlined in the first part of the work. Most frequent diseases are outlined in the second part of the article.

\* doc. dr. Aleš Tomažič, dr. med

KO za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

## UVOD

Akutni abdomen je sinonim za nenadne bolezni trebušnih organov, ki jih označuje huda bolečina v trebuhu, slabost z ali brez bruhanja, znaki draženja potrebušnice in bolj ali manj izražena splošna prizadetost. Zaradi nujnosti stanja je pogosto možna le okvirna opredelitev bolezni, ne pa tudi zanesljiva in dokončna diagnoza.

Akutni abdomen je predvsem časovna oznaka določenega obdobja v razvoju bolezni, ko natančne diagnoze še ni ali pa le ta ni več mogoča. Nujnost terapevtskega ukrepanja torej prevlada nad natančnejšo diagnostiko.

## ETIOLOGIJA

Vzroki za akutni abdomen so številni, kirurški in nekirurški. V prispevku so podrobneje predstavljeni kirurški vzroki, ki jih lahko uvrstimo v eno od naštetih skupin bolezni:

1. Akutna vnetja trebušnih organov (vnetje slepiča, žolčnika, jajčnikov in jajcevodov, divertikulitis) vodijo iz omejenega vnetja prizadetega organa postopoma v lokalni in nato v generalizirani peritonitis.
2. Predrtja votlih organov (peptične razjede, žolčnik, črevo) zelo hitro vodijo v difuzni peritonitis.
3. Motnje v prehodnosti prebavne cevi (ileus).
4. Krvavitve v trebušno votlino (poškodbe žil ali parenhimskih organov, spontane rupture parenhimskih organov, anevrizem žil ter jajcevodov pri izvenmaterničnih nosečnostih).
5. Krvavitve v prebavno cev (iz peptičnih razjed, tumorjev, kroničnih vnetnih bolezni, divertiklov, angiодisplazij).
6. Motnje v prekrvljenosti trebušnih organov (torzija črevesa, jajčnika, embolija ali tromboza mezenteričnih arterij).

Nekirurška bolezenska stanja, ki lahko dajo sliko akutnega abdomna, so lahko:

1. Bolezni pljuč: pljučnica, pnevmotoraks, pljučna embolija;

2. Srčno-žilna obolenja: infarkt, perikarditis, srčno popuščanje, disekantna anevrizma torakalne aorte, ruptura anevrizme trebušne aorte;
3. Bolezni/poškodbe prsne ali trebušne stene, hrbtenice in medenice: prelomi reber, vretenc, medenice, hematoma rektusove ovojnice, herpes zoster;
4. Bolezni/poškodbe retroperitonealnih organov: nadledvičnih žlez, ledvic, sečevodov in žil;
5. Presnovne in endokrinološke bolezni: sladkorna bolezen, porfirija, uremija, zastrupitve, hiperlipidemija, hiperparatiroidizem;
6. Hematološke bolezni: hemofilija, akutna levkemija;
7. Nevrološke bolezni: tabes dorzalis, siringomielija;

## KLINIČNA SLIKA

Simptomi in znaki, ki opredeljujejo akutni abdomen, so bolečina, slabost z bruhanjem, znaki draženja potrebušnice ter bolj ali manj izraženi znaki splošne prizadetosti.

### Bolečina

Bolečina je prvi in največkrat vodilni simptom. Pogosto jo spremljata slabost z/brez bruhanja. Izvor bolečine je lahko v parenhimskih organih (jetra, vranica, trebušna slinavka), v prebavni cevi ali v peritoneju. Bolečino povzročajo različni dražljaji, kot so napetost, pritisk, trenje, raztezanje, vnetno/kemično draženje, endogeni toksini, neposredne poškodbe. Ločimo visceralno, somatsko ter prenešeno bolečino.

Visceralna bolečina je topa in difuzna, nejasno omejena. Nastane kot posledica draženja avtonomnega živčevja v steni prebavil zaradi vnetja, raztezanja stene ali močne peristaltike. Dražljaji se prenašajo po počasnih C vlaknih v dermatom, ki mu avtonomno živčevje pripada. Visceralna bolečina se lahko pojavlja tudi v valovih in je podobna krču, zaradi česar je bolnik nemiren in skuša bolečino omiliti s spreminjanjem položaja (npr. kolike pri prekomerni peristaltiki in kolike pri ledvičnih ali žolčnih kamnih).

Somatska bolečina praviloma nastane kasneje v poteku bolezni kot posledica neposrednega draženja parietalne potrebušnice. Prenos dražljajev poteka po hitrih vlaknih A delta, zaradi česar je tovrstna bolečina dobro omejena, ostra in stalna. Tipičen primer je bolečina po predrtju votlega organa. Bolnik leži mirno s pokrčenimi nogami in diha plitvo.

Prenešeno bolečino povzroči prenos dražljajev iz obolelega organa v trebuhu, ki vstopajo v hrbtenjačo na isti ravni kot somatska aferentna vlakna iz oddaljenega dela telesa.

Bolezen posameznega organa lahko povzroči vse tri vrste bolečine. Pri bolniku z vnetjem žolčnika se tako pojavi najprej visceralna, topa bolečina v epigastriju. Ko se vnetje razširi na parietalni peritonej, bolnik čuti bolečino v zgornjem desnem kvadrantu, ki se lahko prenaša v desno ramo. Podobno se vnetje slepiča začne z nejasno visceralno bolečino v žlički ali mezogastriju. Ko vnetje napreduje, se bolečina spremeni v somatsko in hkrati preseli na anatomsko mesto slepiča.

## Bruhanje

Nastane lahko zaradi draženja potrebušnice ob vnetnih procesih in/ali zaradi motnje v prehodnosti črevesa. Poleg tega je lahko bruhanje tudi reflektorno in spremlja žolčne in ledvične kolike, ileus v začetnem obdobju kot tudi začetke vnetnih procesov, ki vodijo do peritonitisa. Pri napredujočem peritonitisu ali napredovalem ileusu bruhanje preide v nemočno zalivanje ust z umazano, fekalno vsebino ozkega črevesa (»mizerere«).

## Draženje parietalne potrebušnice

T.i. peritonealno draženje ali mišični defans je posledica draženja parietalne potrebušnice. Najizrazitejši je pri predrtjih peptičnih razjed dvanajstnika/želodca (»kemični peritonitis«), nekoliko manj pri vnetnih procesih v trebuhu in predrtju širokega in ozkega črevesa. Pri krvavitvah v trebušno votlino je defans le blago izražen, pri krvavitvah v lumen prebavne cevi pa defansa ni. Mišični defans je sprva omejen na

mesto bolezenskega procesa (vnetje, predrtje), s časom pa se lahko (ne nujno) razširi na ves parietalni peritonej in postane difuzen. Razvoj iz lokalnega v difuzni je zelo hiter pri perforacijah (od ene ure do nekaj ur), počasnejši pa pri vnetnih peritonitisih (od več ur do dva dni). Draženje potrebušnice povzroči tudi parezo črevesa, zaradi tega pride tudi do slabosti in bruhanja. Pri generaliziranem peritonitisu, ki je nastal počasi kot posledica vnetnega obolenja, je trebuh pogosto napihnjjen (meteorističen), s slabše izraženim defansom. Nasprotno je pri predrtju peptične razjede trebuh že takoj na začetku trd kot deska in šele kasneje postane meteorističen.

## Splošna prizadetost

Deloma je posledica izgube tekočin, sepse in tudi same bolečine (hipovolemični, septični, nevrogeni šok). Tahikardija, hipotenzija, oligurija in ostali šokovni znaki se lahko v odsotnosti ustreznega zdravljenja razvijejo v dekompenzirano šokovno stanje. Zaradi tega je pri splošno prizadetih bolnikih poleg hitre diagnostike zelo pomembno, da hkrati ustrezno zdravimo tudi šokovno stanje oziroma ga pravočasno preprečimo.

## PRISTOP K BOLNIKU

Anamneza naj bo usmerjena in kratka. Pomembni so podatki o prejšnjih boleznih in morebitnih operacijah, o času nastanka sedanjih težav, o naravi, jakosti, lokalizaciji in selitvi bolečine, o slabosti in bruhanju, odvajanju blata in seča, o vrsti blata, zadnji menstruaciji ter o morebitnih zdravilih, ki jih bolnikih prejema.

Pri inspekciji ocenjujemo videz bolnika in njegov položaj. Bolnik je lahko popolnoma miren in diha plitvo ali pa močno nemiren ter se premetava, išoč položaj, ki bi mu omilil hudo bolečino. Izraz obraza-facies peritonitica- je značilen za peritonitis. Tak bolnik ima halonirane oči, vdrta lica in ošiljen nos. Oceniti moramo barvo kože (bleda, cianotična, rumena), posebnosti na koži (pooperativne brazgotine, kontuzijske značke, pigmentacije), dihanje (plitvo, globoko),

jezik (vlažen, suh, obložen) in obliko trebuha (uleknjen, simetričen, meteorističen). Preveriti moramo tipična kilna izstopišča pa tudi morebitne spremembe na spolovilu.

Palpacija mora biti nežna, preiskovati moramo s toplimi rokami, plosko. Začnemo na tistem predelu trebuha, kjer bolnik ne navaja bolečin. Tako najlažje ocenimo trebušno steno in mišični defans. Postopno otipamo ves trebuh, nazadnje predel, kjer bolnik navaja najhujše bolečine. Perkusija, če je izvedena pravilno, je najnežnejša oblika palpacije. Poleg tega nam da pomembne podatke o zaolklinah (normlanih in bolezenskih), o odsotnostih zamolkline jeter pri prostem zraku intraperitonealno, o prisotnosti ascitesa ter zraka v prebavilih pri meteorizmu. Palpacija in perkusija sta oteženi pri otrocih, nosečnicah in pri zelo debelih ljudeh. Ugotavljamo znake neposredne in posredne bolečnosti pri vnetnih procesih, ki nam pomagajo pri postavitvi diagnoze:

1. Murphyevev znak je znak akutnega vnetja žolčnika. Levo roko položimo pod desni rebrni lok, ob tem palec rahlo pritiska v predel žolčnika. Pozitiven znak je prisotnost bolečine ob globokem vdihu.
2. McBurneyev znak je bolečnost na neposreden pritisk na sredini med popkom in desno spino iliako anterior superior in je tipičen znak akutnega vnetja slepiča.
3. Rowsingov znak je prav tako pozitiven pri akutnem vnetju slepiča. Enakomerno pritiskamo z obema rokama nad descendentnim širokim črevesom. Zaradi premika plinov v semri cekuma se le ta raztegne, kar izzove bolečino v tem področju.
4. Blumbergov znak: z roko globoko pritisnem v levi iliakalni fosi, nakar roko hitro umaknemo. Valovanje trebušne stene povzroči bolečino na mestu vnetja.
5. Znak ileopsoasa izzovemo, ko bolnik dviguje iztegnjeno nogo v zrak, preiskovalec pa s potiskanjem noge navzdol to preprečuje. Znak je pozitiven, če slepič leži za cekumom, blizu mišice.

6. Obturatorjev znak nastane, če nogo upognemo v kolku in kolenu ter jo obračamo v kolku navzven. Bolečina v hipogastriju, ki nastane pri tem, kaže na draženje obturatorne mišice zaradi vnetnega procesa.

Z avskultacijo slišimo pomembne zvočne fenomene, kot na primer hiperpersistaltiko, oslajljeno peristaltiko ali grobno tišino. Poslušati moramo dovolj dolgo in na več mestih.

Rektalni pregled nam poda oceno bolečnosti Douglasovega prostora, njegove izbočenosti, vsebine ampule, barve blata in ev. tumorskih tvorb na doseg prsta.

## Diagnostika

Laboratorijske preiskave so pomembne za postavitev diagnoze, hkrati pa jih nujno potrebujemo za oceno stanja bolnika in dobro pripravo na operacijo. Za diagnozo so pomembni vnetni kazalci (levkociti, C reaktivni protein, DKS, prokalcitonin), hemogram, amilaza/lipaza, jetrni testi. Za ustrezno pripravo bolnika so pomembni hemogram, elektroliti, dušični retenti, testi hemostaze, plinska analiza arterijske krvi. Pozabiti ne smemo tudi na troponin pri sumu na srčni infarkt in betaHCG pri možnosti nosečnosti.

Izredno pomembne so rentgenološke preiskave. Osnovni preiskavi sta nativna slika trebuha stoje ali na boku in ultrazvok. Na nativni sliki ugotavljamo ravnine tekočine, prosti zrak pod prepono ali na drugih nenavadnih mestih (žolčni vodi, retroperitonealno), razporeditev plinov v črevesu, redkeje lahko vidimo kamne in kalcinacije. Posebej primerna je za oceno ileusa, za odločitev o operaciji pogosto potrebujemo časovno primerjavo izvidov. UZ preiskava nam nudi zelo dobre podatke o stanju trebušnih organov, pokaže nam morebitne tekočinske kolekcije ali prosto tekočino v trebušni votlini. Z Doppler UZ preiskavo lahko ocenjujemo tudi prekrvavitev posameznih organov. Računalniška tomografija je natančnejša od UZ, njena poglobljena slabost pa je

obremenitev bolnika in okolja z ionizirajočim sevanjem. Z angio CT preiskavo lahko dodatno vidimo anatomska mesta krvavitev oziroma ovir v prekrvljenosti organov. Podobno velja za klasično angiografijo, pri kateri pa lahko tudi terapevtsko ukrepamo (interventna radiologija-embolizacija krvavitev, vstavitev opornic, aspiracija embolusov).

Če nam vse opisane preiskave ne razjasnijo klinične slike, bolnikovo stanje pa se ne popravlja ozirom se celo slabša, je pogosto potrebna »kirurška« diagnostika, diagnostična laparoskopija oziroma klasična eksplorativna laparotomija. Pomembnejša od natančne diagnoze je pravilna in pravočasna indikacija za operacijo, saj približno

## PERITONITIS

Peritonitis je vnetje parietalne in visceralne trebušnice, stanje, ki hudo ogroža življenje bolnika. Glede na način nastanka ločimo primarni in sekundarni peritonitis, glede na obseg vnetja pa lokalni in generalizirani peritonitis.

### Primarni peritonitis

Predstavlja le 1-2 % vseh peritonitisov. O njem govorimo, ko vnetje nima prepoznavnega vzroka. Domnevno naj bi do okužbe prišlo hematogeno, limfogeno ali transmuralno. Tovrstno diagnozo najpogosteje postavimo pri operaciji, kjer ne najdemo primarnega žarišča bolezni, odvezamo pa vzorce, v katerih porastejo različni patogeni, najpogosteje pnevmokoki, streptokoki, E. coli ali anaerobi. Izjemno redko na tovrstni peritonitis posumimo še pred operacijo in vzorce pridobimo s punkcijo. Temu sledi konzervativno zdravljenje.

### Sekundarni peritonitis

Je posledica napredovanja vnetij trebušnih organov, predrtij votlih organov, kemično-toksičnih vplivov raznih izločkov, iatrogene kontaminacije oziroma zapletov po operaciji ali punkciji. Sekundarni peritonitis lahko nastane že v maternici - mekonijijski peritonitis. Povzročitelji so običajno del normalne črevesne flore, t.j.

aerobne in anaerobne bakterije. Pri bolnikih v slabem splošnem stanju (pridružene bolezni, številne operacije) so povzročitelji lahko tudi glivice.

### Terciarni peritonitis

O terciarnem peritonitisu govorimo, ko zaradi sepse ali okužbe vztrajajo kljub intenzivnemu zdravljenju sekundarnega peritonitisa. Najpogostejši povzročitelji so povzročitelji bolnišničnih okužb, npr. P. aeruginosa, Enterobacter, na meticilin odporni S. Aureus (MRSA) in glive.

Bakterije in telesni sokovi povzročajo buren odgovor visceralnega in parietalnega peritoneja, ki se kaže s transudacijo in eksudacijo z beljakovinami in s celicami bogate tekočine v submezotelialni prostor in v prsto trebušno votlino. Zmanjša se absorbcija iz črevesja in v črevesni svetlini zastaja tekočina. peristaltika oslabi in sčasoma popolnoma preneha. Sproščanje biogenih aminov vodi do čedalje hujših motenj v prepustnosti kapilar. Izgube znotrajžilne tekočine v tretji prostor so ogromne in lahko znašajo več litrov. Hipotenzija, hipoksična acidoza in motnje mikrocirkulacije vplivajo na delovanje življenjsko pomembnih organov in vodijo v večorgansko odpoved. Makroskopsko pri operaciji vidimo hiperemičen peritonej, edem črevesne stene, fibrinske obloge in gnojno tekočino. Patoanatomsko ločimo serozni, fibrozni in gnojni peritonitis.

### Klinična slika peritonitisa

Klinično ločimo lokalni, generalizirani in difuzni peritonitis. Pri lokalnem peritonitisu organizem vnetje omeji s sosednjimi organi in omentumom (npr. pri apendicitisu, divertikulitisu, holecistitisu). Če se takšno vnetje razširi po trebušni votlini, nastane generalizirani peritonitis. Difuzni peritonitis je največkrat perforacijski: vsebina votlega organa se naenkrat razlije po vsem trebuhu (npr. ob predrtju peptične razjede, cekuma pri ileusu ali ob poškodbeni perforaciji).

Lokalni peritonitis se kaže z zvišano telesno temperaturo, omejeno bolečnostjo, defansom v predelu obolelega organa in včasih tipljivo zatrdlino. Generali-

zirani nastaja postopoma iz lokalnega, ki se počasi razširi na večji del trebuha. Izraženi so vsi znaki akutnega abdomna: bolečina, slabost, bruhanje, zvišana telesna temperatura, difuzni defans in na koncu tudi znaki šoka. Enaki znaki so prisotni tudi pri difuznem peritonitisu, za katerega pa je značilen tudi hiter in dramatičen potek. Pri otrocih, starejših in imunsko oslabilih so lahko klinični znaki peritonitisa zelo neizraziti.

## Diagnostika

V laboratorijskih izvidih najdemo levkocitozo, hemokonzracijo, elektrolitsko neravnovesje in metabolno acidozo. Zvišana sta CRP in PCT. Rentgenska slika lahko pokaže tekočinske nivoje v razširjenih črevesnih vijugah in prosti zrak pri predrtju votlega organa. UZ preiskava pokaže patološko nabiranje tekočine in vnetne spremembe na organih. Diagnostične preiskave samo pripomorejo pri postavitvi diagnoze, odločilna je klinična slika.

## Intraabdominalni abscesi

Posledice nezdravljenega lokalnega ali zdravljenega generaliziranega/ difuznega peritonitisa so lahko z ovojnico obdani abscesi v trebušni votlini. Najpogosteje se nahajajo na značilnih mestih: subfrenično levo ali desno, parakolično, ileocekalno in v mali medenici. Bolečine v trebuhu pogosto spremljajo septične temperature z mrzlicami in postopno slabšanje splošnega stanja bolnika. Levkocitoza, pomik v levo, zvišana CRP in PCT so običajni laboratorijski znaki abscesa. Abscese zaradi lokalizacije lahko spremljajo še drugi značilni znaki (bolečina v rami in plevralni izliv pri subfreničnih abscesih, driska in boleč rektalni pregled pri abscesu v mali medenici). Diagnozo najlažje potrdimo z UZ ali CT preiskavo.

## Zdravljenje peritonitisa

Osnovna načela zdravljenja peritonitisa so:

- odstranitev vzroka
- odstranitev tujih in toksičnih snovi
- drenaža žarišča navzven in
- antibiotično zdravljenje.

Pri generaliziranem in difuznem peritonitisu je potrebna takojšnja laparatomija, odstranitev vzroka in očiščenje trebušne votline. Poleg drenaže žarišča je včasih potrebno drenirati tudi značilne predele. Po operaciji je potrebno intenzivno zdravljenje z ustrezno podporo življenjsko pomembnih organov. Nujno je skrbno spremljanje stanja bolnika in pravočasna prepoznavanje zgodnjih (septični šok, ledvična odpoved, pljučna odpoved) in poznih zapletov (ileus zaradi pri-ratslin in abscesi v trebušni votlini).

Pri lokalnem peritonitisu z blago klinično sliko in jasnim vzrokom (krita perforacija peptične razjede, peritiflitični absces, perisigmoiditis) lahko zadostuje konzervativno zdravljenje (parenteralno hranjenje, antibiotiki). Če vnetni znaki kljub temu napredujejo, je potrebna operacija.

Intraabdominalne abscese pogosto zdravimo s perkutano UZ- ali CT- vodeno drenažo in antibiotiki. Pri utekočinjenem abscesu v mali medenici je potrebna transrektalna incizija in drenaža. Če omenjeni ukrepi ne zadostujejo, je včasih še vedno potrebna odstranitev abscesa z laparatomijo.

## ILEUS

Pomeni motnjo v prehodnosti črevesja. Vzroki za zaporo so lahko mehanski ali funkcionalni. Glede na časovni potek ločimo akutni, subakutni in kronični ileus, glede na obseg ovire pa popolni in nepopolni ileus. O visokem ileusu govorimo, če gre za oviro v želodcu ali dvanajstniku, nizki ileus pa delimo na ileus tankega črevesja in ileus debelega črevesja. Pri ileusu zastoj v črevesnih vijugah povzroča hitro razrast bakterij in nastajanje njihovih toksinov. Pride do razširitve stene črevesja, motenj v mikrocirkulaciji, hipoksije in motenj elektrolitskega in kislinsko baznega ravnovesja. Sprva področna motnja kmalu postane bolezen vsega organizma, ki vodi na koncu v večorgansko odpoved.

## Mehanični ileus

Lahko je strangulacijski ali obstrukcijski (zaporni). Pri strangulaciji je poleg ovire v prehodu črevesne

vsebine motena tudi prekrvavitev črevesja (vkleščene notranje ali zunanje kile, volvolus cekuma in sigme, invaginacija). Pri obstrukciji gre za zaporo v sami svetlini črevesja (obturacijski ileus) ali zunaj svetline (adhezisjski in kompresijski ileus). Mehanični ileus tankega črevesja najpogosteje povzročajo zarastline po predhodnih operacijah, redkejši vzroki so tumorji, gliste, bezoarji, Crohnova bolezen, žolčni kamni. Pri ileusu debelega črevesja gre najpogosteje za karcinom, redkeje za zožitev v sklopu divertikulitisa ali pa psevdoobstrukcijo pri zaprtju.



Slika 1. Segmentna ishemija ozkega črevesa zaradi strangulacijskega ileusa (Vir: Fotoarhiv avtorja)

## Funkcionalni ileus

Funkcionalni ileus lahko delimo na spastični in paralitični ileus. Pogostejši je paralitični, ki nastane kot posledica toksičnih (peritonitis, ishemija) ali presnovnih motenj (hipokaliemija). Lahko je tudi reflektoren (pri kolikah, akutnem pankreatitisu, poškodbah, po operacijah). Spastični ileus je izjemno redek (zastrupitev s svincem).

## Klinična slika

Pri visokem ileusu sta izražena slabost in bruhanje, trebuh je uplahnjen. Za mehanični ileus tankega črevesa so značilne krčevite bolečine in bruhanje. V

začetnem obdobju je izražena hiperperistaltika, kasneje postane trebuh meterorističen, nastopi zapora vetrov in blata. Izbruhana vsebina je sprva želodčna vsebina, pomešana z žolčem, kasneje postane podobna črevesni vsebini s fekulentnim zadahom in videzom (mizerere). Pri ileusu debelega črevesa je v ospredju zapora blata, vetrov, splošno stanje je dalj časa dobro. Pri delujoči Bauchinijevi valvuli (kompenzirani ileus) se pri nezdravljenem ileusu lahko razvije sindrom slepe vijuge, ko tlak pred oviro narašča in posledično pride do predrtnja debelega črevesa v predelu cekuma, kjer je stena najtanjša. Pri nedelujoči Bauchinijevi valvuli pa pride do nastanka t.i. dekompenziranega ileusa debelega črevesa s klinično sliko, ki je enaka že opisani sliki ileusa tankega črevesa.

## Diagnostika

Temeljne so anamneza, klinična slika ter slikovna diagnostika. Laboratorijske preiskave so pomembne za oceno splošnega stanja bolnika in za pripravo na morebitno operacijo. Klasična rentgenska slika trebuha na prazno stoje ali leže na boku pokaže značilne zračno-tekočinske nivoje v črevesnih vijugah, njihova razporeditev pogosto omogoči oceno mesta zapore.



Slika 2. Obstruktivni ileus tankega črevesa (Fotoarhiv avtorja)

Vedno pogosteje se odločamo tudi za CT preiskavo, ki nam da podrobne podatke, lahko tudi oceno prekrvljenosti posameznih organov (CT angiografija).

## Zdravljenje

Vsak bolnik praviloma potrebuje želodčno sondo, klistir, urinski kateter, ustrezno tekočinsko terapijo s popravo acido-baznega ravnotežja. Bolnika z mehničnim ileusom je treba hitro pripraviti na operacijo, pri kateri razrešimo oviro. Z operacijo se mudi predvsem pri strangulaciji, kjer hitro pride do gangrene črevesa. Z operacijo ugotovimo vzrok, ga poskušamo razrešiti in preprečiti zaplete. Pri paralitičnem ileusu je zdravljenje praviloma konzervativno, razen če nastopi lokalni ali difuzni peritonitis.

## KRVAVITEV V TREBUŠNO VOTLINO

Vzrok so poškodbe ali bolezni trebušnih organov, retroperitonealnih organov ali oporni struktur (trebušna stena, medenice):

1. spontana ali travmatska ruptura vranice
2. poškodba jeter
3. ruptura jetrnega tumorja
4. ruptura anevrizme aorte ali drugih žil
5. raztrganje mezenterija
6. penetrantne poškodbe trebuha
7. krvavitve pri zlomih medenice
8. krvavitve iz rodil in drugo

Pri hujši krvavitvi so v ospredju znaki hemoragičnega šoka. Poškodbe spremljajo zunanji znaki poškodb. Sami trebušni znaki so neizraziti, defans je slabo izražen ali pa ga sploh ni. Včasih je prisotna bolečina v rami, ki jo povzroči draženje prepone s krvjo. Kehrov znak je bolečina v levi rami, ki nastane zaradi rupture vranice.

Diagnozo praviloma potrdimo z UZ ali CT preiskavo. Laboratorijske izvide potrebujemo za oceno izgube krvi in oceno hemostaze.

Zdravljenje je lahko konzervativno, interventno radiološko ali operacijsko. Konzervativno lahko z infuzijami

kristaloidov, transfuzijami koncentriranih eritrocitov zdravimo bolnike, ki so cirkulatorno stabilni. Sočasno so potrebne kontrole hemograma in kontrolne UZ preiskave (večkrat dnevno). Včasih lahko krvavitev ustavimo z embolizacijo ali z vstavitvijo stenta pri angiografiji. Operacijsko zdravljenje lahko sledi neuspešnemu konzervativnemu ali interventnemu zdravljenju, pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih pa se takoj odločimo za operacijo. Pri tem odstranimo kri iz trebušne votline, ugotovimo vzrok za krvavitev in ga ustrezno oskrbimo.

## AKUTNA MEZENTERIJSKA ISHEMIJA

Akutna mezenterijska ishemija nastane zaradi nenadnega zmanjšanja pretoka krvi v črevesnem obtoku, ki ogrozi normalno delovanje organov, predvsem tankega in debelega črevesa. Najpogosteje prizadane starejše ljudi, ki imajo sočasno več bolezni (aterosklerozo venčnega žilja, motnje srčnega ritma, obolenja srčnih zaklopk,...). Kljub napredku v diangostiki in zdravljenju umrljivost ostaja visoka.

## Embolija zgornje arterije mezenterike

To je najpogostejši vzrok in predstavlja približno polovico vseh primerov. Najpogostejši izvor strdkov je srce, in sicer po srčnem infarktu iz levega ventrikla, iz levega atrija pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali iz vegetacij na zaklopkah pri bolnikih z bakterijskim endokarditisom. Redkeje zamašitev arterije povzroči t.i. paradoksní strdek, ki izvira iz spodnjih okončin ali iz proksimalne aorte. Tudi uporaba kateetra med endovaskularnim posegom postaja vedno pomembnejši vzrok embolije. Obseg okvare je odvisen od mesta in časa trajanja zapore. Krvni strdki ponavadi zaprejo glavna razcepišča zgornje mezenterične arterije, najpogosteje ob izvoru srednje količne arterije, redkeje ob distalnejših razcepiščih. V približno petini primerov je lahko strdkov več.

## Tromboza zgornje arterije mezenterike

Je vzrok za akutno mezenterijsko ishemijo v približno četrtini primerov. Zapora nastane bolj proksimalno,

zaradi česar je prizadet večji del črevesa. Podlaga za zaporo je akutna tromboza že od prej aterosklerotično zožene svetline arterije. Vzrokov za akutno trombozo je več: obdobja relativne hipotenzije, dehidracije, krvavitev v aterosklerotični plak, redkeje pa disekcija aorte, motnje strjevanja krvi in drugo.

## Neokluzivna mezenterijska ishemija

Je vzrok za približno petino primerov akutne mezenterijske ishemije in nastane zaradi močne vazokonstrikcije v mezenteriju, najpogosteje v sklopu sepse, hude krvavitve, srčne dekompenzacije ter kot stranski učinek določenih zdravil (alfadrenergični agonisti, diuretiki,...) ter zlorabe kokaina. Umrljivost je, tudi pri histri diagnozi ter ukrepanju, zelo visoka.

## Mezenterijska venska tromboza

Tromboza v portalnem ali zgornjem mezenteričnem venskem sistemu je redko vzrok akutne mezenterijske ishemije, odgovorna je le za približno 5 % primerov. Lahko gre za primarno obliko, najpogosteje pa MVT nastane sekundarno kot posledica različnih hiperkoagulabilnih stanj, poškodb, venske obstrukcije ali intraabdominalnih okužb. Za razliko od ostalih vrst mezenterijske ishemije, so bolnik z MVT mlajši, stari 30-60 let, pogosteje so prizadete ženske.

### Klinična slika

Značilen je nenaden nastop hudih, krčevitih bolečin pri starejšem, pogosto srčnem bolniku. Pridružena sta lahko bruhanje in driska. Kasneje se razvije paralitični ileus, trebuh postane vse bolj napet, boleč. Bolnik prične bruhati hematinsko tekočino in odvajati meleno.

### Diagnoza in zdravljenje

Diagnozo najlažje postavimo z angio CT preiskavo. V zgodnjem obdobju lahko naredimo angiografijo in z interventno radiološkimi posegi (embolektomija, vstavitve stenta) razrešimo zaporo v žilni svetlini in tako preprečimo razvoj gangrene.

Bolniki žal največkrat pridejo v bolnišnico prepozno, ko je črevo že nepopravljivo prizadeto. Potrebno je resecirati prizadeti del črevesa, če preostali del zado-  
stuje za preživetje.



Slika 3. Angiografija pred embolektomijo (levo) in po opravljenem interventno-radiološkem posegom (desno) (Fotoarhiv avtorja)

## PREDRTJE PEPTIČNEGA ULKUSA

Ulkusi nastanejo iz različnih vzrokov v želodcu, dvanajstniku, tankem črevesu (če je imel bolnik pred tem narejeno gastroenteroanastomozo) ali v Meckelovem divertiklu. Najpogostejši zaplet tega kroničnega procesa je poleg krvavitve predrtje dno ulkusa in njegova okolica se lahko zlepita z organom, ki leži ob ulkusu, zaradi česar so prosta predrtja sorazmerno redka.

V anamnezi nam bolnik pove točen čas, začetek in mesto bolečine. Bolnik skuša zmanjšati bolečino s skrčenimi nogami, diha plitvo. Pri sumu na predrtje je prva preiskava RTG trebuha stoje ali leže na levem boku, kjer vidimo značilno sliko prostega zraka v trebušni votlini. CT pokaže tudi manjšo količino prostega zraka, ki je na nativnem RTG ni videti, izključimo pa lahko tudi drugo patološko dogajanje s podobno klinično sliko (vnetje žolčnika, hud akutni pankreatitis, predrtje vnetega slepiča, postemetično rupturo požiralnika).

Zdravljenje je kirurško. Predrtje prešijemo, pri ulkusih želodca je treba zaradi suma na malignom narediti tudi biopsijo roba ulkusa. Redko se odločimo za resekcijo.

## **ŽOLČNA KOLIKA IN VNETJE ŽOLČNIKA**

Akutno vnetje žolčnika v več kot 90 % nastane zaradi zapore žolčnikovega voda z žolčnim kamnom. Preprosta biliarna kolika nastane, ko žolčni kamen zapre žolčnikov vod, zapora je kratkotrajna in količna bolečina mine v 6 urah. Bolečina pri vnetju žolčnika traja precej dlje, zapora žolčnikovega voda preprečuje praznjenje žolčnika, kar pripelje do vnetja sluznice žolčnika. S sekundarno okužbo žolčnika lahko nastanejo empiem, nekroza oz. gangrena in perforacija žolčnika. Približno 8 % do 12 % akutnih vnetij žolčnika vodi v perforacijo, ki je smrtna v 20 %. Emfizemsko vnetje žolčnika, za katerega je značilen pojav zračnih mehurčkov v steni žolčnika, najpogosteje nastane pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih z žolčnimi kamni in žolčnimi kolikami se v 75 % sčasoma razvije akutno vnetje žolčnika.

Biliarna količna bolečina je visceralna bolečina, ki nastane zaradi toničnega spazma žolčnikovega voda. Najpogosteje bolniki začutijo bolečino v epigastriju, ki se pogosto širi v desno ramo. Bolečina ima nenaden začetek in se stopnjuje 15 do 30 minut, doseže plato in potem postopoma popusti v 6 urah. Izzove jo zaužitje mastnega obroka, ki preko sproščanja holecistokinina stimulira krčenje žolčnika. Pogosto se bolečini pridruži tudi slabost in bruhanje. Če bolečina traja dlje kot 6 ur, že lahko posumimo na nastanek vnetja žolčnika. Z nastankom vnetja pride do draženja parietalnega peritoneja in bolečina iz epigastrija se preseli v desni zgornji kvadrant trebuha. S kliničnim pregledom ugotovimo bolečnost na pritisk pod desnim rebrnim lokom (DRL), prisoten je Murphyjev znak (prekinitve vdih ob globoki palpaciji pod DRL zaradi bolečine). Laboratorijski izvidi pogosto pokažejo levkocitozo s pomikom v levo pri

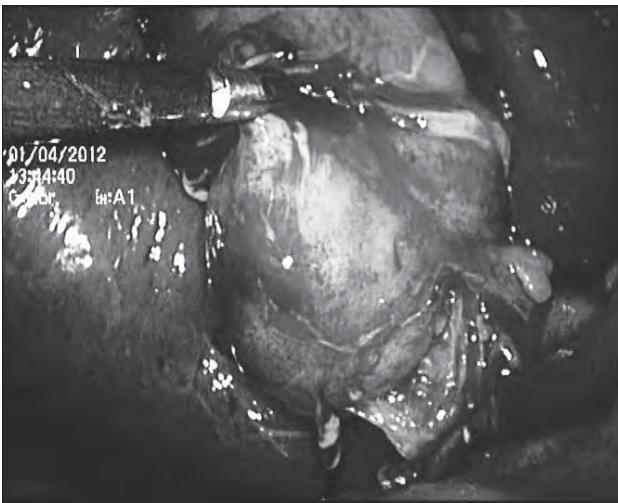
diferencialni krvni sliki, porast vrednosti alkalne fosfataze in transaminaz. Do porasta vrednosti bilirubina navadno ne pride, saj odtok žolča po skupnem žolčnem vodu ni moten. To pa se lahko zgodi pri Mirizzijevem sindromu, pri katerem velik žolčni kamen v infundibulumu žolčnika s stalnim pritiskom proti skupnemu jetrnemu žolčnemu vodu povzroči prodor kamna v njegovo svetlino in moti odtok žolča po njem, kar povzroči obstrukcijsko zlatenico.

UZ pregledesnega zgornjega kvadranta trebuha je metoda izbire pri sumu na akutno vnetje žolčnika z občutljivostjo in specifičnostjo do 95 %. Najpogostejša najdba so žolčni kamni, zadebeljena in razslojena stena žolčnika, tekočina ob žolčniku in t.i. sonografski Murphyjev znak, ko pritisk z UZ sondo pod DRL povzroči prekinitve vdih preiskovanca zaradi bolečine. Najdba žolčnih kamnov in pozitivnega sonografskega Murphyjevega znaka hkrati imata v 92-odstotno pozitivno napovedno vrednost za akutno vnetje žolčnika. Nasprotno pa v primerih, ko sta oba znaka odsotna, s 95-odstotno zanesljivostjo lahko izključimo akutno vnetje žolčnika.

Akalkulozni holecistitis zajema 5-10 % vseh akutnih vnetij žolčnika. Zastoj žolča, močno zgoščen žolč in ishemija žolčnika naj bi odigrali glavno vlogo v patogenezi. Le redko nastane pri bolnikih, ki niso hospitalizirani; navadno nastane pri kritično bolnih, pri katerih je možnost perforacije in s tem umrljivost zaradi osnovne bolezni še toliko večja. Najpogostejši dejavniki tveganja za nastanek akalkuloznega holecistitisa so totalna parenteralna prehrana, sladkorna bolezen, HIV, podaljšano stradanje, vaskulitisi, akutna ledvična odpoved in imunosupresivi. Opisani pa so tudi primeri, pri katerih niso našli nobenega od znanih dejavnikov tveganja.

Začetno zdravljenje akutnega vnetja žolčnika je ukinitve hrane in tekočin per os, intravensko nadomeščanje tekočin in elektrolitov, spazmoanalgetiki, parenteralni antibiotiki širokega spektra, ki pokri-

vajo črevesne patogene bakterije. V primerjavi z odloženo operacijo in konzervativnem zdravljenju z »ohlavitvijo« vnetja pa z zgodnjo operacijo, v 24 do 48 urah, zmanjšamo smrtnost in hospitalizacijo. S številnimi prospektivnimi študijami je bilo namreč dokazano, da je zgodnja laparoskopna holecistektomija prva metoda izbire za zdravljenje akutnega vnetja žolčnika. Kirurško zdravljenje akalkuloznega holecistitisa je odvisno od bolnikovega splošnega stanja oz. sposobnosti za operativni poseg. Pri bolnikih, ki za operacijo niso sposobni, je možnost zdravljenja tudi perkutana drenaža žolčnika. Klasična holecistektomija se je umaknila laparoskopski, ostaja pa poseg za reševanje težjih primerov, ko so anatomske razmere nejasne oziroma pri zapletih, ko je recimo potrebna ekstrakcija žolčnih kamnov preko holedohotomije ali celo biliodigestivna derivacija.



Slika 4. Akutno vnetje žolčnika- laparoskopna holecistektomija (Fotoarhiv avtorja)

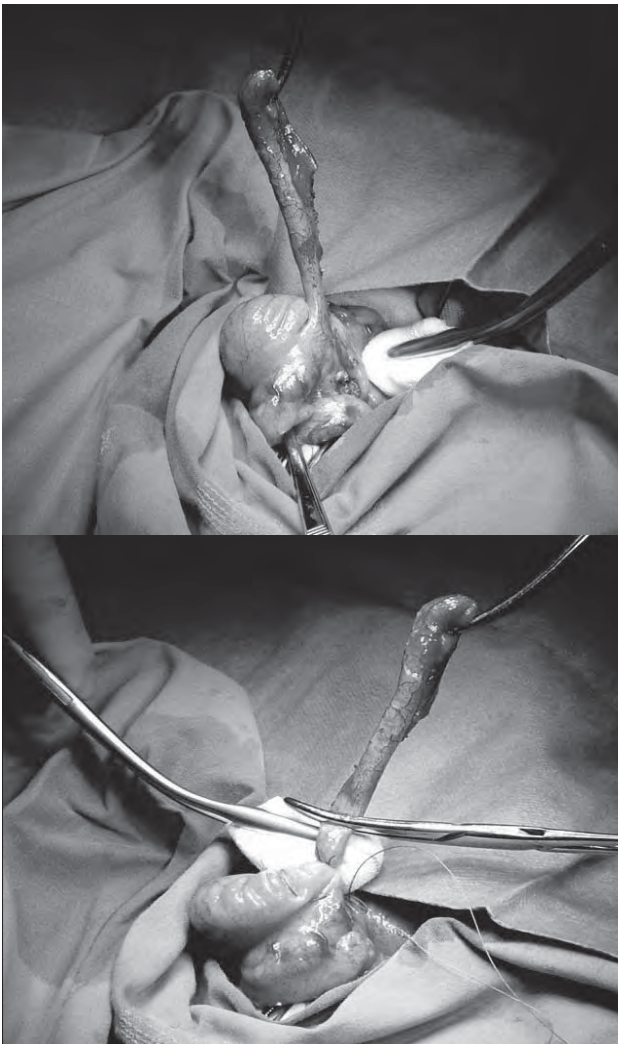
## Apendicitis

Vnetje slepiča je najpogostejša napotna diagnoza pri kirurških obravnavah akutne bolečine v trebuhu. Nastanek akutnega vnetja slepiča pripisujemo zapori svetline slepiča s fekolitom. Ob tem pride do povečanega tlaka v svetlini slepiča in ishemiije v steni ter transluminalnega vnetja. Pride do sekundarne bakterijske okužbe, gangrene stene in perforacije slepiča. Natančna anamneza in klinični pregled sta ponavadi

dovolj za postavitve diagnoze akutnega vnetja slepiča. Posledica povečanega tlaka v svetlini slepiča in s tem raztegovanja njegove stene je visceralna bolečina, ki jo bolniki začutijo najprej, in sicer okoli popka. Ponavadi jo opisujejo kot krčevito bolečino. Pridružijo se ji tudi slabost, bruhanje in povišana temperatura. Z napredovanjem bolezni, ko vnetni proces zajame in draži tudi parietalni peritonej, bolečina postaja vse bolj ostra in se preseli v desni spodnji kvadrant. Praktično vsi bolniki z akutnim vnetjem slepiča izgubijo tek, tako da je klinična diagnoza akutnega vnetja slepiča pri bolniku, ki pove, da je lačen, hudo vprašljiva. Z avskultacijo ugotavljamo oslABLJENO ali celo odsotno peristaltiko. Za bolnike z apendicitisom je tipična bolečnost na pritisk v McBurneyevi točki (na tretjini poti, če povežemo desno spino iliako anterior superior in popek). Zaradi draženja peritoneja se pojavi mišični defans (defance musculaire), zatrdelost trebušne stene in »rebound« fenomen (bolečina, ki se pojavi nad mestom draženja peritoneja, ko na hitro popustimo pritisk na drugi strani trebuha). Rovsinov znak je pojav bolečine v desnem spodnjem kvadrantu pri globoki palpaciji levega dela trebuha. Prisotna sta lahko tudi obturatorni in iliopsoasov znak (bolečina pri notranji rotaciji in ekstenziji desnega kolka), ker vnetni proces draži mišice. Bolniki, pri katerih se bolečina preseli s področja okoli popka proti desnemu spodnjemu kvadrantu, ki je boleč na pritisk, morajo biti praviloma čim prej operirani. Zanesljivost klinične diagnoze je takih primerih skoraj 95 %. Težava je le v tem, da je tipična klinična slika prisotna le v 66 %. Netipične slike so posledica netipične lege slepiča ali pa se pojavljajo v subpopulacijah z nagnjenostjo k netipični sliki, kot so starejši ljudje, nosečnice ali imunsko oslABLJeni bolniki. Pri retrocekalno ležečemu slepiču je bolečina npr. bolj v ledvenem predelu kot pa v ileocekalnem, pri starejših od 55 let so bolečine lahko različne in simptomi bolj zabrisani, zaradi česar se pogosto pozno postavi prava diagnoza. Zato je tudi odstotek perforacij pri starejših ljudeh višji kot pri mladini. Končno je napačna diagnoza bolj pogosta pri ženskah v predmenopavznem obdobju zaradi širokega spektra ginekoloških diferencialnodiagnostičnih možnosti in pogosto povsem zabrisane klinične slike.

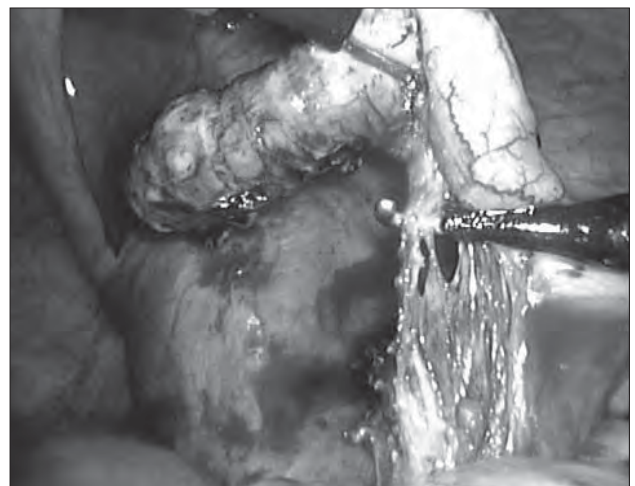
Levkocitoza je visoko občutljiva, vendar precej nespecifična za postavitev diagnoze akutnega vnetja slepiča. Piurijo, bakteriurijo in hematurijo lahko opazimo pri do 40 % bolnikov z nenadno bolečino v trebuhu, kar lahko predstavlja veliko težavo pri razločevanju akutnega vnetja slepiča od uroloških vnetij. Pri vsaki ženski v rodni dobi bi bila potrebna izključitev nosečnosti s testom - HCG v urinu. Pri tipični sliki apendicitisa za postavitev diagnoze praktično ni potrebna uporaba slikovnih diagnostičnih metod. Če pa je slika nejasna in diagnoza negotova, nam lahko slikovne metode olajšajo postavitev diagnoze.

Bolnika s klinično sliko akutnega vnetja slepiča je potrebno čimprej operirati zaradi možne nevarnosti perforacije. Pri klasičnem kirurškem posegu naredimo izmenični rez v McBurneyevi točki, si



Slika 5. Klasična apendektomija (Fotoarhiv avtorja)

prikažemo slepič in prekinemo ter podvežemo mezoapendiks, v katerem je apendikularna arterija. Slepič na bazi podvežemo in odstranimo ter krn z mošnjatim šivom pogreznemo v cekum. Izbrišemo ležišče in malo medenico ter ju izperemo. Pred operacijo damo bolniku kombinacijo antibiotikov, ki perioperativno zaščitijo kirurško rano. V zadnjem času se pogosto odločimo tudi za laparoskopsko apendektomijo. Le ta je še posebej koristna pri sumu na slepič pri bolnicah v rodni dobi, še posebej če imajo slednje težave s prekomerno telesno težo. Peritiflitčni absces lahko zdravimo konzervativno s počitkom, antibiotiki in lokalnim hlajenjem ali pa operacijsko. Pri difuznem peritonitisu je potreben pristop preko spodnje mediane laparotomije, odstranitev slepiča ter temeljita lavaža trebušne votline. Zgodnji zapleti po kirurški odstranitvi slepiča so predvsem gnojenje v rani, abscesi v trebuhu, redko pa fistule in portalna piemija. Pozna zapleta sta ileus in redko pooperacijska kila. Pooperacijska smrtnost pri pravočasnem kirurškem zdravljenju vnetja slepiča je, ob odsotnosti hudih spremljajočih bolezni, manj kot 0,1 %, pri difuznem peritonitisu pa 5 %.



Slika 6. Laparoskopna apendektomija (Fotoarhiv avtorja)

## Pankreatitis

Akutni pankreatitis (AP) je vnetna bolezen trebušne slinavke (TS), ki jo lahko spremlja huda prizadetost in je v od 5 % do 9 % primerov smrtna. V več kot 80 % primerov so vzrok za nastanek AP žolčni kamni

in alkohol. Ostali manj pogosti vzroki so zdravila, poškodbe, hiperkalcemija, huda hipertrigliceridemija, malignomi, disfunkcija Oddijevega sfinktra, vnetja, iatrogeni vzroki (po ERCP) in prirojene anomalije TS (npr. pankreas divisum). V nekaterih primerih vzroka za pankreatitis ne odkrijemo – idio-patski pankreatitis. Potek bolezni ocenjujemo s pomočjo kliničnih znakov in laboratorijskih izvidov v prvih 48 urah od začetka težav (Ransonova merila, Glasgow, Apache). Navadno se začne z bolečino v zgornjem trebuhu, slabostjo, bruhanjem, v laboratorijskih izvidih ugotavljamo povišane vrednosti amilaze in lipaze.

V *začetni fazi* (prvi in drugi teden) je v ospredju sistemski učinek akutnega pankreatitisa, ki je posledica sproščanja vnetnih mediatorjev in citokinov. Potek bolezni je lahko blag, ko se stanje večinoma normalizira v 48 do 72 urah. Zadostuje prehodna karencja s parenteralno prehrano ter spazmoanalgetična in antisekretorna terapija. V primeru pareze črevesa je potrebno vstaviti nazogastrično sondo. V približno 20 % pa pride do hude nekrozantne oblike vnetja. V tem primeru sprva govorimo o zgodnji toksemični fazi, za katero je značilen šok, nezadostna pljučna funkcija in odpovedovanje ledvične funkcije. Bolniki poleg zgoraj navedenega potrebujejo intenzivno zdravljenje s skrbnim spremljanjem vitalnih funkcij, rigorozno tekočinsko in tudi vazopresorno podporo, eventuelno tudi antibiotik. Če gre za hiperlipemični pankreatitis je indicirana plazmafereza,



Slika 7. Hudo, nekrozantno vnetje trebušne slinavke (Fotoarhiv avtorja)

reza, v primeru biliarne geneze pa ERCP z EPT-jem. V tem obdobju se za operacijo odločimo le v primeru nejasne diagnoze (eksplorativna laparotomija), ko je v igri kako drugo obolenje iz palete akutnega abdomna in pa v primeru povišanega intraabdominalnega tlaka, ki bolnika respiratorno ogroža (abdominalni kompartment sindrom). V zgodnji fazi je osnovna klinična dilema razlikovanje med intersticijsko ter nekrozantno obliko. Pomagamo si predvsem s CT abdomna (6.–10. dan), laboratorijskimi parametri ter oceno splošnega stanja bolnika.

V *pozni fazi* pa lahko pride do okužbe (lokalna/sistemska) in lokalnih zapletov (krvavitev, psevdocista, fistula). Pozni septični zapleti so odgovorni za do 80 % smrtnosti pri AP. V tej pozni fazi je ključno razlikovanje med sterilnimi ter inficiranimi nekrozami in pa ocena same demarkacije nekroz. Tudi tu si pomagamo s CT preiskavo, igelno biopsijo ter dinamiko laboratorijskih parametrov (levkociti, CRP, PCT) in splošnim stanjem bolnika. Najpogostejša indikacija za operacijo je prisotnost inficiranih nekroz s kliničnimi znaki sepse. Nekrektomija sterilnih nekroz je redko indicirana v prvi 10-14 dneh obolenja, in to samo, če gre za slabšanje stanja bolnika. Hemodinamsko pomembna krvavitev prav tako narekuje operativni poseg.

## ZAKLJUČEK

Bolezenske spremembe na trebušnih organih, ki terjajo nujno kirurško pomoč, so tako pogoste, da predstavljajo približno tretjino vseh operativnih posegov na trebušnih organih. Pomembnejša od natančne diagnoze je pravilna in pravočasna indikacija za operacijo. Približno 90 % vseh razvitih kliničnih slik akutnega abdomna, ki trajajo več kot 1-2 uri, potrebuje nujno operacijsko zdravljenje. Med čakanjem na diagnostične preiskave moramo bolnika že pripravljati na morebitni operacijski poseg. Pri odločanju nam mora biti eno od vodil staro kirurško pravilo, da je bolje narediti deset »nepotrebnih« diagnostičnih laparotomij kot pa zamuditi s pravočasno operacijo enega samega bolnika.

## Literatura

1. Glasgow RE, Mulvihill SJ. Abdominal Pain. In: Feldman M., Friedman et al., eds Sleisenger and Fordtran gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia:WB Saunders;2002. p.71-82
2. Maglente DDT, Balthazar EJ, et al. The role of radiography in the diagnosis of small bowel obstruction. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168 (5):1171-80.
3. Miller RE, Nelson SW. The roentgenographic demonstration of tiny amounts of free intraperitoneal gas: experimental and clinical studies. *AJR Am J Roentgenol.* 1971;112 (3): 574-85.
4. Billittier AJ, Abrams BJ, Brunetto A. Radiographic imaging modalities for the patient in the emergency department with abdominal complaints. *Emerg Med Clin North Am.* 1996;14 (4): 789-850.
5. Ahn SH, Mayo-Smith WW, Murphy BL, et al. Acute non-traumatic abdominal pain in adult patients: abdominal radiography compared with CT evaluation. *Radiology.* 2002;225 (1): 159-64.
6. Gupta H, Dupuy D. Advances in imaging of the acute abdomen. *Surg Clin North Am.* 1997;77 (6): 1245-63.
7. Yusoff IF, Barkun JS, Barkun AN. Diagnosis and management of cholecystitis and cholangitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003; 32 (4): 1145-68.
8. Raine PA, Gunn AA. Acute cholecystitis. *BR J Surg.* 1975; 62 (9): 697-700.
9. Sullivan FJ, Eaton SB Jr, Ferrucci JT Jr et al. Cholangiographic manifestations of acute biliary colic. *N Engl J Med.* 1973; 288 (1): 33-5.
10. Gadžijev EM, Flic V. Akutni abdomen. Maribor: Založba Pivec; 2009.

# Celiakija, zapleti in ocena pankreatične eksokrine insuficience

## Coeliac disease, complications and pancreatic exocrine insufficiency

Rado Janša\*, Darko Siuka

KO za gastroenterologijo, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Gastroenterolog 2013; suplement 1: 35–44

*Ključne besede: celiakija, zapleti, pankreatična eksokrina insuficienca, nadomeščanje encimov, brezglutenska dieta.*

*Key words: coeliac disease, complication, pancreatic exocrine insufficiency, gluten free diet, diarrhoea, gastrointestinal symptoms*

### POVZETEK:

Celiakija je avtoimunska bolezen, ki prizadene ljudi z genetsko predispozicijo. Spremenjena je sluznica tankega črevesa, simptomatika bolnikov s celiakijo pa je lahko zelo raznolika. Vključuje bolečine v trebuhu, drisko, utrujenost, neustrezno rast otrok, prav tako pa tudi številne simptome drugih organskih sistemov, mnoge izven črevesne in netipične simptome. Diagnostika temelji na serologiji ter patohistološkem pregledu duodenalne ali jejunalne sluznice. Edina učinkovita terapija je brezglutenska dieta. Kljub strogi brezglutenski dieti nezanemarljiv del bolnikov opaža vztrajajočo trebušno simptomatiko. Najpogostejši vzrok tega je kontaminacija brezglutenske hrane z glutenom ter zapleti bolezni, tudi pridružena pankreatična eksokrina insuficienca (30 %). Eden glavnih mehanizmov je zaradi poškodovane sluznice tankega črevesa porušena nevrohormonska stimulacija trebušne slinavke. Bolniki s celiakijo, ki imajo sočasno pankreatično eksokrino insuficienco občutijo očitno olajšanje po uvedbi nadomestnega zdravljenja s pankreatičnimi encimi. Pozorni moramo biti še na ostale zaplete celiakije, tako maligne kot nemaligne.

### ABSTRACT

Coeliac disease is autoimmune disorder of small intestine that occurs in people, who are genetically predisposed. Symptoms of coeliac disease are diverse and include pain and discomfort in the digestive tract, diarrhea, fatigue, failure to thrive in children, but also symptoms in other organ systems. The diagnostics is based on serology and patohistologic examination of the duodenal mucosa. The only possible treatment is 100% gluten free diet.

In celiac patients there are well-known deficiencies of folic acid, vitamin B12, iron, and vitamin D which are associated with subsequent haemathological, bone and immune disorders. However, a number of patients continue to complain of gastrointestinal problems (e.g. diarrhoea) despite adequate adherence to their gluten free diet.

In majority of these cases we observe contamination of gluten free diet with gluten, as a complication of CD. The possible cause is also pancreatic exocrine insufficiency, which can be concomitant up to 30% of celiac patients who have persisting gastrointestinal

\* Asist. dr. Rado Janša, dr. med.

KO za gastroenterologijo  
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

symptoms despite the consistent gluten free diet. Impairment of pancreatic exocrine function is mainly due to decreased release of stimulatory mediators by the diseased upper intestinal mucosa leading to reduced enzyme and bicarbonate secretion and postcibal asynchrony of secretory and motor functions. These patients mostly benefit from the introduction of the pancreatic enzyme replacement therapy.

With long-term gluten free diet the pancreatic exocrine insufficiency may reverse, but in some cases this condition lasts.

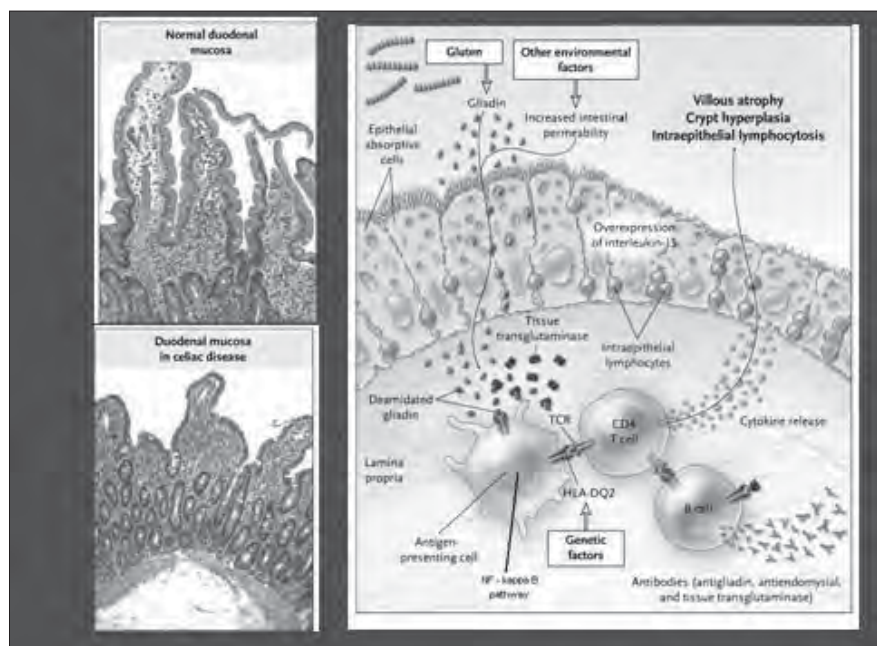
We must also take notice of other complication of coeliac disease, malignant and non-malignant.

## UVOD

### Celiakija

Celiakija, avtoimuna enteropatija, je ena najpogostejših sistemskih avtoimunskih boleznin in primarno povzroči okvaro sluznice tankega črevesa. Zbolijo le bolniki, ki imajo genetsko predispozicijo, prisoten HLA DQ2 ali DQ8 gen. Ocenjena prevalenca v Zahodnih deželah znaša 1 % ali več. Patofiziologija sloni na odzivu imunskega sistema na protein prolamin, ki je prisoten v žitih (pšenici, piri, ječmenu in rži) ter encimu tkivni transglutaminazi, ki gluten deaminira. Tako postane imunogen ter povzroči imunski odziv z nastajanjem značilnih protiteles (AGA, EMA, Anti TTG in druga), ob tem pa ob sproščanju različnih interleukinov (zlasti IL 15), pride do okvare sluznice tankega črevesa (Slika 1, 2). Celiakija je definirana s spremembo funkcije intestinalne bariere. Ob spremenjenem transcelularnem in paracelularnem prehodu je povečana in-

testinalna permeabilnost. Ugotovljena je še z gliadini inducirana spremenjenost arhitekture aktina, spremenjen transcelularni prehod ter povezovanje gliadina z vezikularnim sistemom celice (1). Poleg spremembe transcelularne prehodnosti je z modificiranimi tesnimi stiki (tight junction), spremenjen tudi paracelularni prehod makromolekul (2). Pri kliničnem sumu na bolezen priporočamo: serološke teste (EMA, Ttg-IgA, IgG), celokupno vrednost serumske IgA in histološki dokaz boleznin (priporočajo 4–6 biop-



Slika 1: Patofiziološka dogajanja pri Celiakiji-I (3)

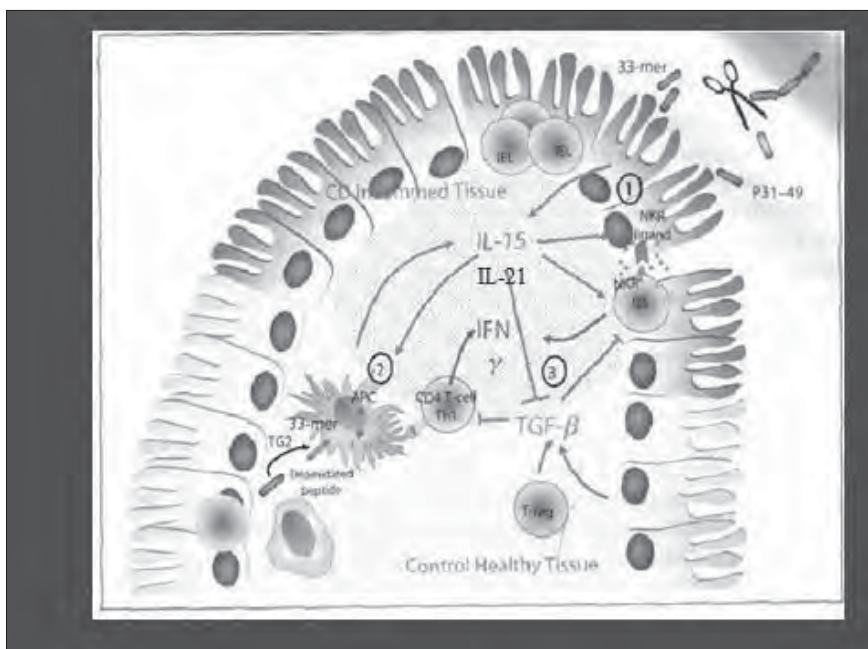
tatov sluznice dvanajstnika in dva bioptata sluznice želodca). (Slika 3). Serološki testi so zadostni za diagnozo bolezni le pri 10 X višji vrednosti in ob prisotnosti za bolezni značilnih genov (3).

Edina učinkovita oblika zdravljenja celiakije je popolna brezglutenska prehrana. Ob njej se koncentracija protiteles v telesu zniža, klinična slika pa izzveni (4). Mnogokrat se v klinični praksi srečujemo z bolniki s celiakijo, ki kljub dosledni brezglutenski dieti ne opažajo izboljšanja, simptomatika z drisko in bolečinami v trebuhu pa vztraja naprej. Možen razlog je v kontaminaciji dietne hrane z glutenom ali v zapletih bolezni. Pogosto je pridružena pankreatična eksokrina insuficienca, ki je pri bolnikih prisotna kar v eni tretjini primerov (5, 6)

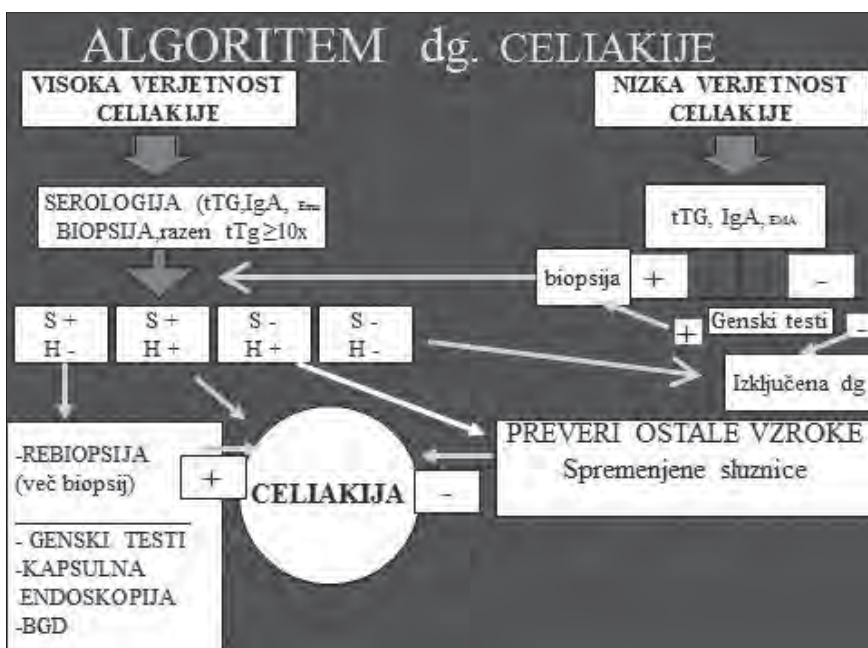
### Klinična slika – nekoč in danes

Klinična slika celiakije je odvisna od obsega bolezni, pri odrasli populaciji je pogostejše netipična in izvenčrevesna (Slika 4). Pomanjkanje folne kisline, B12, železa in maščobo-topnih vitaminov lahko privede do hematološke simptomatike z anemijo, do imunske oslabelosti ter osteopenije ter osteoporoze (Slika 4) (7).

Glede na simptomatiko z značilno sliko malnutricije z bolečinami v trebuhu, drisko, napihnjenostjo, govorimo o klasični ali tipični obliki celiakije. Veliko pogostejša je netipična, ki se kaže s sistemsko simptomatiko s prizadetostjo različnih organskih sistemov (Slika 5) (4).



Slika 2: Patofiziološka dogajanja pri Celiakiji-II (3)

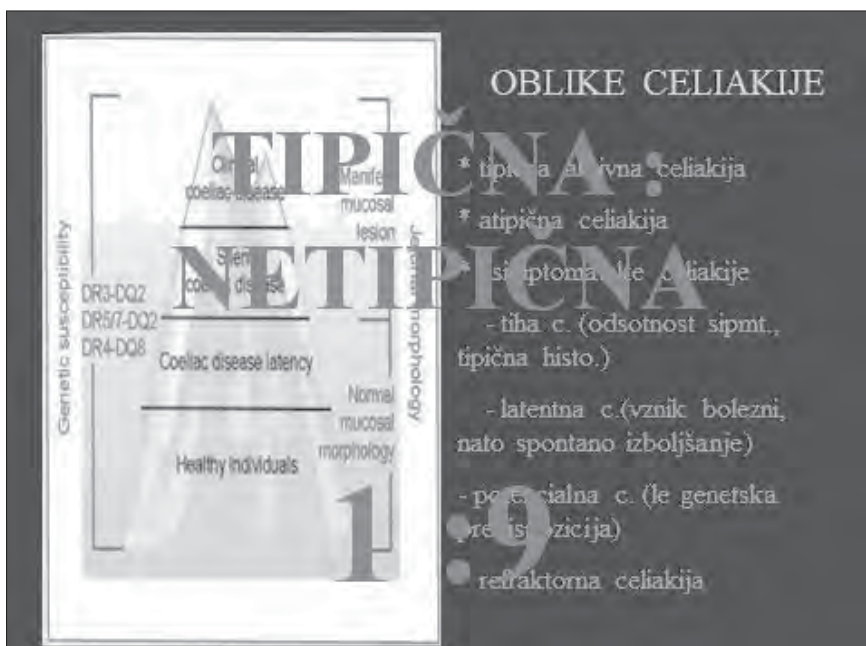


Slika 3: Algoritem dignostike celiakije (povzeto po R. Janša)

Če je klinično nema govorimo o tihi obliki. Ob prisotnosti za bolezni značilnih protiteles brez okvare sluznice govorimo o latentni obliki celiakije. Refraktorna celiakija je oblika celiakije, kjer kljub brezglutenski dieti opazujemo atrofijo črevesnih resic, serologija je negativna. Taka vrsta celiakije se kaže s hudo malabsorbcijo in predstavlja nevarnost razvoja limfoma (8)



Slika 4: Raznolikost klinične slike pri celiakiji



Slika 5: Oblike celiakije (4)

Pri odrasli populaciji je pogosteje prisotna atipična (neintestinalna simptomatika), zlasti različne vrste anemije (pomanjkanje železa, B12 in folne kisline), zgodnja osteoporoza in nevrološka simptomatika (polinevropatija, ataksija, epilepsija) (4, 9).

Znano je, da so avtoimunske bolezni do 10x pogostejše pri bolnikih s sočasno celiakijo. Sočasno z avtoimunsko boleznijo se celiakija kaže v klinično

tihi obliki, tako da večinoma prej odkrijemo avtoimunsko bolezen (4).

Avtoimune bolezni, pogostejše pri celiakiji so:

- Sladkorna bolezen tipa I
- Avtoimunske bolezni ščitnice
- Sjögrenov sindrom
- Addisonova bolezen
- Avtoimunske bolezni jeter

### Zapleti celiakije

Med zaplete bolezni prištevamo zlasti kostne bolezni, osteopenijo in osteoporozo. Osnova razvoju le teh je slabša resorbcija kalcija in vitamina D, pojavi se tudi sekundarni hiperparatiroidizem (4).

Pomembno je opozoriti še na maligne zaplete nezdravljene celiakije (Slika 6) in nevrološke zaplete (Slika 7) (4, 5, 9).

V zadnjem času ugotavljamo vse več sekundarne pankreatične eksokrine insuficienice, kljub upoštevanju brezglutenske diete.

### Eksokrina pankreatična insuficienca (PEI)

Eksokrina pankreatična insuficienca (PEI) je bolezensko stanje, za katerega je značilno zmanjšano izločanje encimov trebušne slinavke v prebavno cev, kar privede do maldigestije in posledične malabsorbcije in malnutricije (10).

Vzroki PEI so številni in lahko zelo različni. Delimo jih na pankreatične ali primarne (cistična fibroza, kronični pankreatitis, sladkorna bolezen tipa I in II, pankreatični in periampularni karcinom, Shwachman-Diamond

sindrom in drugi) in nepan-  
kreatične ali sekundarne vzro-  
ke (celiakija, stanje po ga-  
strektoemiji, stanje po duode-  
nopankreatektomiji, Zollinger  
– Ellisonov sindrom, Mb  
Crohn, avtoimunski pankrea-  
titis in drugi) (10, 11, 12, 13).  
Ocenjena prevalenca PEI je za  
moške 8 in za ženske  
2/100,000 ljudi (14). Preva-  
lenca PEI pri bolnikih s celiakijo  
je po ocenah od 15 do 40 %  
(14, 15). Klinična slika bolnikov  
s PEI se najpogosteje kaže z  
malnutricijo, za katero je zna-  
čilna izguba telesne teže. V  
krvi je manj mikrohranil, maščo-  
botopnih vitaminov ter li-  
poproteinov, kar glede na štu-  
dije povezujejo z višjo obolev-  
nostjo ter umrljivostjo zaradi za-  
pletov malnutricije in kardio-  
vaskularnih obolenj (15). Poleg  
znižane telesne teže je značila  
tudi trebušna simptomatika s  
krči, napihnjenostjo ter drisko  
ali celo steatorejo, ki pomeni  
prisotnost neprebavljenih maščob  
v blatu, zaradi česar je le-  
to mastno, lepljivo in zelo ne-  
prijetnega vonja. Steatoreja je  
prisotna le pri bolnikih s hudo  
obliko PEI (15, 16).

## Celiakija in PEI

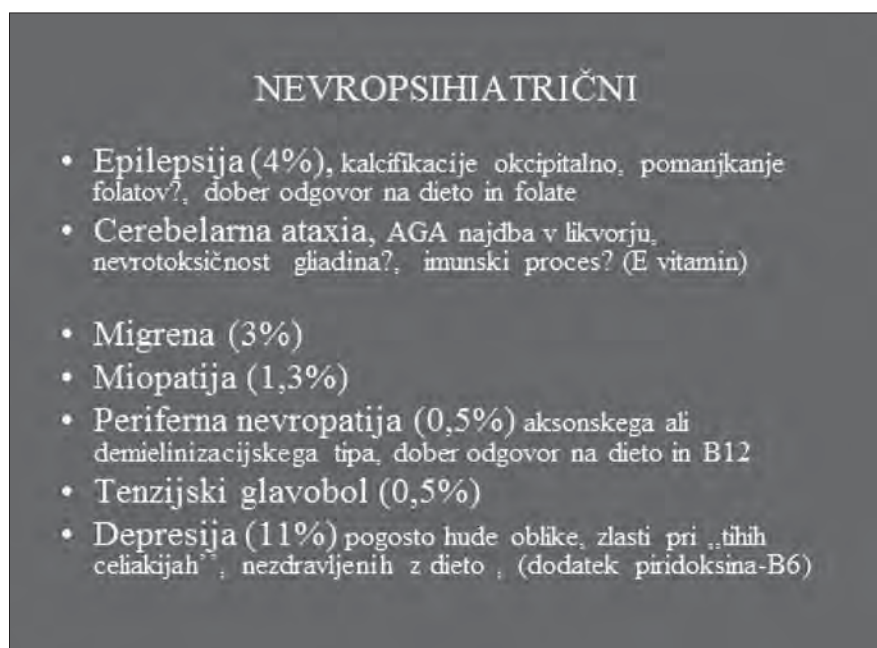
Osrednji mehanizem nastanka gastrointestinalne  
simptomatike pri bolnikih celiakijo je poškodba  
sluznice tankega črevesa zaradi imunskega odziva  
na gluten. Pri nastanku driske teh bolnikov so poleg  
imunskega odziva na gluten dokazano vpleteni tudi  
drugi mehanizmi in bolezni, epidemiološko doka-  
zano pogostejši pri bolnikih s celiakijo. Med temi so  
mikroskopski kolitis, sladkorna bolezen, avtoimun-

ske bolezni ščitnice, laktozna intoleranca ter ekso-  
krina pankreatična insuficienca (16). Prvič je povezavo  
med celiakijo ter PEI opisal Dreiling leta 1957, ko je  
dokazal da je pri bolnih s celiakijo moteno izločanje  
sekretina (17).

Pri nezdravljenih bolnikih s celiakijo je prevalenca  
PEI po različnih študijah ocenjena od 15 do 40 %  
(16). V večini primerov je PEI blaga do zmerna, v



Slika 6: Zapleti celiakije I (4, 5, 9).



Slika 7: Zapleti celiakije II (4, 5, 9)

manj kot 10 % bolnikov je PEI huda, tedaj je izražena steatoreja. Klinično je značilna simptomatika z bolečinami v trebuhu, napihnjenostjo, telesno šibkostjo, drisko ali celo steatorejo, ki vztraja še mesece po uvedbi stroge brezglutenske diete. Klinik ob tem pogosto prej pomisli na nedosledno upoštevanje brezglutenske diete ali primarno laktozno intoleranco. PEI se klinično izrazi, ko je izločanje encimov okrnjeno za 80 % in več. (16, 8). Glede na dokaze pri bolnikih s sočasno PEI in celiakijo trebušna slinavka patohistološko večinoma ni prizadeta. Pri bolnikih s celiakijo pride do porušenega ravnotežja med stimulatornimi hormoni, zlasti do znižanega izločanja holecistokinina, do česar pride zaradi atrofije sluznice proksimalnega dela tankega črevesa. Posledično pride do zmanjšane izločanja encimov pankreasa v tanko črevo, do asinhronije prehoda himusa iz želodca v dvanajstnik, znižanega izločanja hidrogenkarbonata ter žolča. Vse to povzroča neučinkovito encimsko aktivnost v tankem črevesu kar privede do maldigestije. V glavnem se PEI pojavlja le pri bolniki s celiakijo, ki imajo poškodbo sluznice dvanajstnika in jejunuma in je zato večinoma po uvedbi brezglutenske diete reverzibilna (18). Stopnja PEI je v direktni povezavi s stopnjo okvare sluznice, ne samo pri bolnikih s celiakijo ampak tudi pri drugih boleznih, ki prizadanejo sluznico tankega črevesa, kar privede do motene nevrohormonske stimulacije trebušne slinavke (npr. tropska sprue v 65 %, giardioza, bakterijska razrast v tankem črevesu in druge). Glede na novejšje študije je postavljeno vprašanje, če je pomanjkanje endogenega stimulusa in postprandiala asinhronija edini razlog za PEI pri bolnikih s celiakijo, saj v nekaterih, sicer redkih primerih, kljub brezglutenski dieti ne pride do izboljšanja simptomatike in PEI vztraja (17, 18, 19).

### **Patofiziologija in mehanizmi nastanka PEI pri bolnikih s celiakijo**

Eksokrini del trebušne slinavke izloča 3 glavne skupine encimov (lipaze, proteaze in amilaze), ki hidrolizirajo maščobe v maščobne kisline ter glicerol, proteine v aminokisline ter oligopeptide in ogljikove

hidrate v oligosaharide. Po zaužitem obroku izločeni hormoni pozivajo eksokrini del trebušne slinavke k izločanju encimov ki so ključni za razgradnjo sestavin himusa, ki v dvanajstnik prispe iz želodca. Primarni hormonski signal za izločanje pankreatičnih encimov je holecistokinin (20, 21). Izločajo ga I celice, ki se nahajajo v kriptah vilusov začetnega dela tankega čreves. Dražljaj za izločanje holecistokinina so aminokisline, oligopeptidi in maščobne kisline v himusu. Izločeni holecistokinin se veže na holecistokininske A receptorje, ki se nahajajo na aferentnih nevronih vagusa. Z vezavo na te receptorje povzročijo nevronski refleksi, ki zavira želodčno in dvanajstnikovo motiliteto kot tudi zavira apetit in zniža želodčno sekrecijo. Istočasno stimulira eksokrini del trebušne slinavke, da izloča prebavne encime ter krčenje žolčnika, ki izloči žolč. Izločanje bikarbonata vzpodbuja sekretin. Zaradi nevronsko – hormonskega mehanizma lahko posledično vsaka poškodba sluznice dvanajstnika in jejunuma ali sprememba, ki vpliva na celice, ki so vpletene v regulacijo prebave privede do pomembnega zmanjšanja izločanja pankreatičnih encimov. Med najpogostejšimi vzroki je prav poškodba sluznice tankega črevesa pri bolnikih s celiakijo (17, 18, 19, 20, 21). Imunohistohemične študije sluznice pri bolnikih s celiakijo in sočasno PEI so pokazale očitne spremembe v razmerju med enteričnimi endokrinimi celicami prav tako pa tudi pomanjkanje sekretinskih celic (17, 21). Glede na moten nevronsko hormonski odgovor to govori v prid sekundarno povzročene in ne primarne PEI. V prid tega govori študija, ki je dokazala, da je se je izločanje encimov trebušne slinavke pri bolnikih s celiakijo ter sčasno PEI normaliziralo po vnosu eksogenega holecistokinina. Celotna stopnja PEI je glede na rezultate nekaterih tudi v korelaciji s stopnjo okvare sluznice takega črevesa (21). Zanimiv je podatek, da pri večini omenjenih bolnikov razmerje med izločenimi pankreatičnimi encimi večinoma porušeno; izločanje lipaze je pri večjem delu bolnikov s celiakijo znižano, tripsin pa se v večjem delu izloča nemoteno. Zaradi malabsorpcije aminokislin pride do njihovega pomanjkanja, le-te pa so prekurzorji za tvorbo pankreatičnih encimov (21, 22). Malnutricija lahko privede tudi do strukturnih sprememb v trebušni sli-

navki, vključno z atrofijo acinarnih celic in pankreatične fibroze, kar lahko privede do znižane eksokrine sekrecije in predstavlja naslednji možni mehanizem nastanka PEI pri bolnikih s celiakijo, čeprav so študije deljenega mnenja (18, 21).

Najverjetneje so v nastanek PEI pri bolnikih s celiakijo lahko vpleteni tudi drugi mehanizmi. Potencialni mehanizem je avtoimunski, čeprav še ni dovolj prepričljivih dokazov. Za celiakijo je znano, da pogosto nastopa sočasno z drugimi avtoimunskimi boleznimi, ki lahko povzročajo pankreatično eksokrino insuficienco (23) vključno z diabetesom tipa I s sočasno prevalenco celiakije 4,4–11,1 % je že dolgo znana in dokazana (24). Prevalenca PEI pri bolnikih z diabetesom tipa I je ocenjena 43 do 80 % (25). Tudi tukaj mehanizem nastanka PEI ni popolnoma pojasnjen, znano pa je, da je nivo IgG pri bolnikih s celiakijo višji kot v kontrolni zdravi populaciji, kar dopušča možnost vzporednega avtoimunskega dogajanja v trebušni (26). Znano je tudi, da je celiakija povezana tudi s patologijo s pankreto-biliarnega sistema. Domnevni mehanizmi obsegajo znižano praznjenje žolčnika zaradi znižanega izločanja holecistokinina, kar zaradi pomanjkanja žolčnih soli v tankem črevesu lahko dodatno pripomore k nastanku driske oz. steatoreje (27). V študiji, ki je vključila 169 bolnikov s suspektno disfunkcijo Oddijevega sfinktra, ki so imeli opravljeno pankretiko-biliarno manometrijo so potrdili celiakijo v 7 %. Vsi so imeli bodisi bolečine v trebuhu ali epizode rekurentnega pankreatitisa. Vsi so imeli manometrijsko dokazano stenozo Oddijevega sfinktra ter zato opravljeno sfinkterotomijo (28).

### **Klinični primer:**

Leta 2011 je bil v gastroenterološko ambulanto napoten 26-letni študent z napotno diagnozo: bolečine v trebuhu. Anamnestično je navajal pogoste, skoraj vsakodnevne krčevite bolečine v spodnjem delu trebuha, pogoste driske, brez krvi ali sluzi. Občasno je imel bolečine tudi v epigastriju. Bolečine v trebuhu so bile vezane na vrsto hrane, vendar direktne povezave ni znal navesti. Povedal je, da med drugim slabo prenaša tudi mlečne izdelke. V zadnjih letih je shujšal za nekaj

kilogramov. Težave, ki jih je navajal so trajale že vsaj 5 let. Družinska anamneza za gastroenterološke bolezni je bila prazna, stara mati je imela sladkorno bolezen tipa II. Redne terapije ni prejemal. V statusu smo ugotavljali le znižan BMI (18). Laboratorijsko smo ugotavljali blago sideropenično anemijo Hb120, Fe 3,5, feritin 5. V hepatogramu smo ugotavljali blago povišani jetrni transaminazi AST 0,75 in ALT 0,92. Elektroliti ter ledvični retenti so bili v mejah normalnega, prav tako tudi ščitnični hormoni. Serologija na celiakijo je bila pozitivna (EMA pozitivna, TTG IgA 11,5). Opravili smo gastroskopijo, ki je prikazala erozivni antralni gastritis, patohistološki izvid sluznice distalnega duodenuma je prikazala spremembe značilne za celiakijo z intraepitelijskimi limfociti (več kot 50), s proliferacijo Lieberkühnovih kript ter parcialno atrofijo vilusov (Marsh 3a). Predhodno opravljeni laktozointolerančni test je bil patološki kar je govorilo v prid sekundarne laktozne intolerance. UZ trebuha je bil v mejah normale. Bolniku smo postavili diagnozo celiakije, sekundarno laktozno intoleranco, akutni erozivni antralni gastritis, H. pylori negativen. Predpisali smo mu strogo brezglutensko dieto ter prehrano brez laktoze za vsaj 1 mesec. Predpisali smo mu recept za PPI 40 mg/dan za 6 tednov. Naročili smo ga na kontrolo čez 6 mesecev.

Bolnik je zaradi vztrajajočih težav pri nas poiskal pomoč že prej (čez 5 mesecev). Bolečine v epigastriju so sicer minile, še vedno pa ima kljub strogi brezglutenski dieti skoraj vsakodnevne bolečine v spodnjem delu trebuha ter pogoste driske, ki pa so še vedno brez krvi ali sluzi.

Ponovili smo laktozno intolerančni test, ki je bil normalen. Koprokultura ni potrdila bakterijske razrasti. Za preverjanje doslednosti uživanja brezglutenske diete so ponovili serologijo na celiakijo, ki je bila tokrat negativna. Zaradi suma na pridruženo kronično vnetno črevesno bolezen smo opravili koloskopijo ter ileoskopijo terminalnega ileuma, ki je bila v popolnoma v mejah normalnega, patohistološki pregled črevesne sluznice je ovrgel mikroskopski kolitis. Bolnika smo naknadno pozvali, da je oddal blato za elastazo ter himotripsin: elastaza je bila znižana na

105ug/g (meja 200), himotripsin je bil na spodnji meji normalnega 110ug/g (meja 100). Postavili smo diagnozo pankreatična eksokrina insuficienca. Uvedli smo nadomestno terapijo s pankreatičnimi encimi (PERT) v odmerku 25000 + 50000 + 25000IU ob glavnih obrokih, z dodatnim odmerkom 10000 ob manjših prigrizkih. Ob naslednji kontroli je izrazil svoje zadovoljstvo, bolečine v trebuhu ter napihnjenost so skoraj izzveneli. Popolnoma izzvenela je driska. Prav nasprotno. Občasno je opažal zaprtje, zato je znižal odmerek PERT na 3x25000IU. V zadnjih 4-ih mesecih je pridobil na telesni teži za 4 kilograme.

### **Komentar kliničnega primera:**

Opisani primer dobro prikazuje problematiko pri obravnavi bolnikov s celiakijo, ki imajo kljub brezglutenski dieti vztrajajočo gastrointestinalno simptomatiko. Celiakija je pogosta avtoimunska bolezen, katere prevalenca se tudi v Sloveniji glede na grobe ocene približuje 1 %. Glede na študije iz tujine pankreatična eksokrina insuficienca nastopa pri novoodkritih bolnikih s celiakijo v do 30 % primerov (14, 15). Če nanjo ne pomislimo, bomo pri bolnikih s celiakijo s sočasno PEI nemočni v iskanju potencialnih razlogov vztrajajoče simptomatike, vključno z neupoštevanjem brezglutenske diete, potencialnega mikroskopskega kolitsa, KVČB, bakterijske razrasti v tankem črevesu ali laktozne intolerance (16). Za bolnike s celiakijo je znano, da imajo v času postavitve diagnoze izraženo tudi simptomatiko sekundarne laktozne intolerance, ki se prekriva s klinično sliko celiakije, ki smo jo potrdili tudi v našem primeru (sekundarna). Po uvedbi brezglutenske diete simptomatika sekundarne laktozne intolerance načeloma izzveni v 1–2 mesecih. Če je prisotna še primarna laktozna intoleranca bo simptomatika vztrajala dalje. Vsekakor je potrebno pomisliti tudi nanjo, saj prevalenca le-te v Sloveniji sicer ni natančno določena, po grobih ocenah pa vsekakor ni zanemarljiva. Pri bolniku s celiakijo, ki ima po treh mesecih vztrajajočo simptomatiko preverimo doslednost brezglutenske diete. Določimo EMA in anti-TTG ki iz seruma izgineta ob dosledni dieti že v nekaj tednih. Če sta povišana, ponovno svetujemo strogo brezglutensko dieto. V primeru negativne kon-

trolne serologije napotimo bolnika na testiranje za laktozno intoleranco (laktozno intolerančni test, vodikov dihalni test in drugi). Če je testiranje pozitivno dokažemo laktozno intoleranco, ki je, če je testiranje opravljeno 3 mesece po uvedbi brezglutenske večinoma primarna. Dokončno bi lahko primarno obliko ločili od sekundarne z genetskim testom. V primeru, da je testiranje negativno, bolnik odda blato za koprokulture ter parazite in za določitev elastaze ter himotripsina v blatu. Če sta znižana posamezno ali skupaj, dokažemo pankreatično eksokrino insuficienca. Po podatkih iz tujine uspešno uporabljajo C13 mešani trigliceridni dihalni test, ki pa po naših izkušnjah ni privedel do zanesljivih rezultatov. Slikovna diagnostika pankreasa večinoma ne prihaja v poštev, ker do morfoloških sprememb trebušne slinavke pri bolnikih s celiakijo ne prihaja. Po postavitvi diagnoze bolniku uvedemo terapijo z pankreatičnimi encimi (PERT) v priporočenih odmerkih. Za spremljanje izboljšanja PEI bi glede na objave lahko spremljali nivo himotripsina v izločenem blatu (29). čeprav v praksi tega ne uporabljamo. Večina bolnikov občuti očitno izboljšanje v 3-6-ih mesecih po začetku terapije s PERT. Glede na dejstvo, da je PEI pri bolnikih s celiakijo večinoma reverzibilna, terapija s PERT ni dolgoročna. Kako dolgo v povprečju traja simptomatika PEI po uvedbi brezglutenske diete je še neraziskano. Zato je vsakega bolnika potrebno obravnavati posebej ter se glede trajanja PERT odločiti individualno glede na klinično sliko. Če simptomatika PEI vztraja dodamo zaviralec protonske črpalke v terapevtskem odmerku, saj zvišamo Ph duodenalne vsebine ter se s tem približamo Ph optimumu pankreatičnih encimov. V primeru, da simptomatika vztraja kljub temu je potrebno izključiti še dodatne vzroke, med katerimi je vsekakor bakterijska razrast v tankem črevesu (30).

### **Priporočila za terapijo:**

Priporočen odmerek PERT je 25 000 enot lipaze na obrok, glede na vztrajanje težav odmerke lahko titriramo do 80 000 enot po obroku. PERT je priporočeno zaužiti skupaj s hrano, le v tem primeru se encimi učinkovito pomešajo s himusom. V primeru vztrajajoče simptomatike kljub visokim

odmerkom PERT, je priporočljivo v terapijo dodati zaviralce protonske črpalke. Bolnikom svetujemo naj v prehrani ne omejujejo maščob, temveč naj raje povešajo odmerke PERT(32). Bolnikom s PERT svetujemo pogosto uživanje manj obsežnih, ampak številčnih obrokov ter abstinenco od alkohola (31). V primerih, da bolnik s PEI ne pridobiva na telesni teži lahko uvedemo v prehrano srednjeveržne trigliceride. Zelo pomembno je, da bolnika obravnavamo multidisciplinarno, v bolnikovo zdravljenje pa je priporočljivo vključiti tudi kliničnega dietetika (31, 32, 33).

## PRESEJANJE:

Glavni cilj presejanja bolnikov s celiakijo je izboljšanje kvalitete življenja, istočasno se pri bolnikih s celiakijo na brezglutenski dieti zniža tveganje za različne malignome, (EATL-z enteropatijo povezan T celični limfom, karcinom požiralnika, karcinom ščitnice) ter v povprečju podaljša pričakovana življenjska doba.

Glede presejanja celiakije v splošni populaciji so mnena trenutno deljena, na splošno pa je sprejeto, da za presejanje v splošni populaciji zaenkrat ni dovolj dokazov o vseh prednostih kot tudi ni dokazov o vseh tveganjih pri neodkritih bolniki. Priporočeno pa je po diagnostičnem algoritmu (slika 3) serološko testirati sorodnike bolnikov s celiakijo in bolnike s pogostimi pridruženimi boleznimi, zlasti avtoimunskimi (34).

## ZAKLJUČEK

Celiakija je relativno pogosto diagnosticirana bolezen v Evropi. Pojavnost ocenjujemo na blizu 2 % populacije. Bolezen diagnosticiramo s pomočjo seroloških označevalcev, značilnih za celiakijo in/ali histološke analize bioptata sluznice dvanajstnika, oz tankega črevesa. Pomembno je presajanje za bolezen rizičnih skupin prebivalstva. Opozarjamo tudi na zaplete, zlasti nezdravljene bolezni. To so zlasti bolezni zmanjšane kostne mase, nevrološki zapleti ter večja pogostnost ostalih avtoimunih ali imunsko posredovanih bolezni. Pomembni so redki maligni zapleti

nezdravljene celiakije ali pa refraktorne oblike bolezni, to so limfomi. V zadnjem času ugotavljamo visoko možnost (do 30 %) razvoja pankreatične eksokrine insuficience pri celiakiji ob upoštevanju brezglutenske diete. Pankreatična eksokrina insuficienca je pri bolnikih s celiakijo zelo pogosta, vendar premnogokrat prezrta. Osrednji mehanizem je poškodba sluznice tankega črevesa s posledičnim vplivom na nevro – hormonski odziv. Je eden glavnih vzrokov za vztrajajočo abdominalno simptomatiko, brezglutenski dieti navkljub. Diagnostika je preprosta z določanjem encimov elastaze in himotripsina v blatu, glede uporabe C13 dihalnega testa pa so mnena še deljena. Bolnikom uvedemo nadomestno terapijo z encimi trebušne slinavke PERT, ki večinoma olajšajo trebušne simptome. Pozornost je potrebno posvetiti tudi morebitni potrebi po nadomeščanju mikrohranil. Ker je PEI pri bolnikih s celiakijo večinoma reverzibilna, terapija s PERT ni dolgoročna, kako dolgo pa bo potrebna je odvisno klinične slike posameznika in prepuščena rokam klinika.

Zelo pomembno je, da vsakega bolnika obravnavamo individualno ter multidisciplinarno, v bolnikovo zdravljenje pa vključno tudi kliničnega dietetika in bolnikove svojece ter delovno ali šolsko okolje.

## Literatura

1. (Wilson S,Volkov Y,Feighery C:Investigation of enterocyte microfilaments on celiac disease,P 100.11th Int Symp Coeliac Disease,Belfast,2004).
2. (Watts T,et al:Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis if type I diabetes in BB diabetic-prone rats. Proc Natl Acad Sci
3. Koning F.Coeliac disease:quantify matters.Semin Immunopathol 2012;34(4):541-9
4. Alessio Fasan, and Carlo Catassi. Celiac Disease. N Engl J Med 2012; 367:2419-2426
5. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. Gastroenterology 1997; 112: 1830-1838.
6. Leeds JS e tal. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? Aliment Pharmacol Ther. 2007 Feb 1;25(3):265-71.
7. Markovič S: Bolezni prebavil. V: Interna medicina, četrta izdaja, Košnik M et al., Littera picta, Ljubljana, 2011: 576-7, 616-28.
8. Rubio-Tapia A, Murray JA.Classification and management of refractory coeliac disease. Gut. 2010 Apr;59(4):547-57. Review.

9. Catassi C, Bearzi I, Holmes G. Association of Celiac Disease and Other Cancers. *Gastroenterology* 2005;128:S79–86.
10. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterology Journal* 2013;1:2 79–83
11. Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 198–201
12. Stapleton D, Ash C, King S, et al. Australasian clinical practice guidelines for nutrition in cystic fibrosis. 2006. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379–2400
13. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379–2400.
14. Pancreatic Section, British Society of Gastroenterology; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; Royal College of Pathologists; Special Interest Group for Gastro-Intestinal Radiology. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut* 2005; 54 Suppl 5: v1–v16.
15. Lowenfels AB, Sullivan T, Fiorianti J, Maisonneuve P. The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. *Curr Gastroenterol Rep.* May 2005;7(2):90–5.)
16. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997; 112: 1830–1838. Volume 112, Issue 6, June 1997, Pages 1830–1838
17. Dreiling DA. The pancreatic secretion in the malabsorption syndrome and related malnutrition states. *J Mt Sinai Hosp NY* 1957;24:243–50.
18. Nousia-Arvanitakis S, Karagiozoglou-Lampoudes T, Aggouridaki C, et al. Influence of jejunal morphology changes on exocrine pancreatic function in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:81–85. 4. Salvatore S, Finazzi S, Barassi A, et al. Low fecal elastase: potentially related to transient small bowel damage resulting from enteric pathogens. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:392–396).
19. Walkowiak J, Herzig KH. Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease. *Eur J Clin Invest* 2001;31:425–430.
20. Salvatore S, Finazzi S, Barassi A, et al. Low fecal elastase: potentially related to transient small bowel damage resulting from enteric pathogens. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:392–396.
21. DiMagno EP, Go WL, Summerskill WH. Impaired cholecystokinin-pancreozymin secretion, intraluminal dilution, and maldigestion of fat in sprue. *Gastroenterology* 1972; 63: 25–32
22. Leeds JS. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Volume 25, Issue 3, pages 265–271, February 2007)
23. Sheehan NJ, *Br J Rheumatol.* 1993 Mar;32(3):254–6. Polyautoimmunity in a young woman.
24. Maria Erminia Camarca. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *I Ital J Pediatr.* 2012; 38: 10. Published online 2012 March 26. doi: 10.1186/1824–7288–38–10
25. Philip DH, Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*, Volume 37, Issue 3, pp 105–110
26. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Risk of pancreatitis in 14 000 individuals with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;13:47–1353.
27. Brown A M, Pathogenesis of the impaired gall bladder contraction of coeliac disease, *Gut* 1987;28:1426–1432)
28. Rig S, Patel Celiac disease and recurrent pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy*, Volume 50, Issue 6, December 1999, Pages 823–827)
29. Carroccio A. Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease *Digestive Diseases and Sciences* December 1995, Volume 40, Issue 12, pp 2555–2560)
30. Jan Bures intestinal bacterial overgrowth syndrome *World J Gastroenterol.* 2010 June 28; 16(24): 2978–2990.
31. Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. *Clin Exp Gastroenterol.* 2011;4:55–73.
32. Hope HB et al. Small intestinal malabsorption in chronic alcoholism determined by 13 C-D-xylose breath test and microscopic examination of the duodenal mucosa. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(1):39–45.
33. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep.* Apr 2007;9(2):116–22
34. Martins Rde C, Gandolfi L, Modelli IC, Almeida RC, Castro LC, Pratesi R. Serologic screening and genetic testing among Brazilian patients with celiac disease and their first degree relatives. *Arq Gastroenterol.* 2010 Sep;47(3):257–62

# Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis – diagnostika, ambulantno zdravljenje z biološkimi zdravili, nevarnosti in neželeni učinki, napotitve k specialistu

## Crohn's disease and ulcerative colitis - diagnosis, outpatient treatment with biological agents, risks and adverse reactions, gastroenterologist referral

Ivan Ferkolj\*

KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, SPS Interna klinika, Japljeva 2, Ljubljana

Gastroenterolog 2013; suplement 1: 45–49

### POVZETEK

Kronična vnetna črevesna bolezen (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen in indeterminiran kolitis) je sistemska bolezen, ki predvsem prizadene prebavila. Vzrok bolezní je neznan, povezan je z genetskimi dejavniki, dejavniki okolja in z imunskim odzivom. Pri postavitvi diagnoze so pomembni klinični pregled, laboratorijske in slikovne preiskave ter endoskopija. Standardno zdravljenje je nespecifično, medtem ko so biološka zdravila usmerjena v nevtralizacijo TNF- $\alpha$ . Źal pa imajo nekateri bolniki ob teh zdravilih neželene učinke, med katerimi so najpogostejše resne okužbe. V primeru stranskih učinkov, hujših zagonov bolezní ali njenih zapletov je potrebno bolnika napotiti k gastroenterologu, če pa pride do ileusa ali perforacije, pa k abdominalnemu kirurgu.

### ABSTRACT

Inflammatory bowel disease is a systemic disease mostly involving inflammation of gastrointestinal tract. It includes ulcerative colitis, Crohn's disease and indeterminate colitis. The etiology of the disease is unknown, but interplay of genetic, environmental and immunologic factors is crucial in its pathogenesis. Diagnostic procedures include clinical, laboratorical, imaging investigations and endoscopy. Standard medical treatment is directed towards non-specific suppression of inflammation, while biological therapy (infliximab and adalimumab) specifically neutralises TNF- $\alpha$ . However, a substantial number of patients have side effects among which serious infections are most common. In case of side effects, severe relapse or complications, patients should be presented to gastroenterologist or to a abdominal surgeon in case of ileus or perforation.

---

\* prof. dr. Ivan Ferkolj, dr. med., KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, SPS Interna klinika Japljeva 2, Ljubljana  
e-mail:ivan.ferkolj@kclj.si

## UVOD

Crohnova bolezen (CB) in ulcerozni kolitis (UK) sta boleznici prebavil, ki spadata med kronične vnetne črevesne boleznici (KVČB). Zanju je značilen kroničen, najpogosteje doživljenjski potek. Pojavljajo se akutni zagoni, med njimi pa so različno dolga obdobja izboljšanja. Bolezen se navadno prvič pojavi v mladosti, lahko pa se pojavi v vseh starostnih obdobjih. Pri 10–15 % bolnikov z vnetjem debelega črevesa pa boleznici ne moremo opredeliti. V takih primerih bolezen imenujemo intermediarni sindrom (intermediarni kolitis) (1,2).

Etiologija obeh boleznici je neznana, vendar številne raziskave kažejo, da imajo pomembno vlogo pri nastanku boleznici predvsem genetski dejavniki, dejavniki okolja, okužbe in zaradi tega prekomeren vnetni imunski odziv črevesne sluznice (ali motnja zaviranja normalnega odziva ali pa izguba imunske tolerance za normalno črevesno floro in sestavine hrane) (1,2).

Pri CB lahko bolezenski proces zajame vse dele prebavil od sluznice v ustni votlini do zadnjične odprtine, pri UK pa je vedno prizadeto samo debelo črevo, vedno se proces začne v rektumu.

## DIAGNOSTIKA

Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike (anamneza in klinični pregled), laboratorijskih preiskav, endoskopije z biopsijami ter rentgensko-kontrastnih preiskav (UZ, irigigrafija, jejunoileografija, CT ter MR in MR enterografije).

Driska, ki traja več kot štiri tedne (s primesjo krvi ali brez nje), bolečine in krči v trebuhu in pogoste stolice nas opozorijo na to bolezen. Pozorni moramo biti tudi na zunajčrevesne bolezenske znake, na znake malabsorbcije, ki se pojavijo pri CB tankega črevesa in na perianalne bolezenske spremembe.

Laboratorijske preiskave so neznačilne, vendar nam dajo pomembne podatke, kot so bolnikovo splošno

stanje, intenzivnost in trajanje vnetja ter razširjenost boleznici. Celotna krvna slika, hitrost sedimentacije eritrocitov, koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP), koncentracije elektrolitov, serumskega železa, proteinogram ter hepatogram. Za izključitev celiakije naredimo serološke preiskave, za izključitev infektivnih vzrokov pa koprokulture, ker ob začetku boleznici kot ob ponovnih zagonih težko ločimo infektivni kolitis od KVČB.

Pogosto zaznamo levkocitozo, trombocitozo, povišane vrednosti SR, CRP in drugih beljakovin akutne faze vnetja. Anemija je posledica pomanjkanja železa zaradi krvavitev in kroničnega vnetja ali zaradi malabsorbcije železa, vitamina B<sub>12</sub> in folatov. Hipoalbuminemija je posledica kroničnega vnetja, malabsorbcije aminokislin in obilne izgube beljakovin skozi vneto sluznico črevesa. Pogoste so tudi motnje elektrolitskega ravnovesja (hipokaliemija, hipomagnezemija in hipokalciemija). Seroloških označevalcev za postavitev diagnoze KVČB ni (1-3).

Najzanesljivejša preiskava pri diagnostiki KVČB je koloileoskopija. Omogoči pregled celotnega debelega in tudi končnega dela tankega črevesa. S to preiskavo lahko natančno ocenimo spremembe v sluznici, njihovo razširjenost in intenzivnost ter odvezamo material za patohistološki pregled. Preiskava je kontraindicirana le pri hudem zagonu boleznici. S to preiskavo odkrijemo vse bolnike z UK in okoli 90 % bolnikov s CB. Ostalih 10 % bolnikov ima izolirano obliko CB v zgornjih delih prebavil oziroma v predelu tankega črevesa, ki ga ni mogoče pregledati s koloileonoskopijo ali z ezofagogastroduodenoskopijo. Pri sumu na prizadetost zgornjih prebavil moramo napraviti endoskopijo zgornjih prebavil ali celo enteroskopijo in biopsirati požiralnik, želodec, dvanajstnik in tanko črevo. Histološke preiskave so pogosto neznačilne in so nam le v podporo pri postavitvi diagnoze. Prizadetost tankega črevesja se diagnosticira s pomočjo magnetno resonančne enterografije, pri kateri bolnik kontrastno sredstvo zaužije oralno. Kapsulno endoskopijo se uporablja za dokaz majhnih in povrhnjih lezij ozkega črevesja, saj je bolj občutljiva od MRI in CT (1–3).

## ZDRAVLJENJE Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI

Zdravljenje KVČB z zdravili je le simptomatično in s ciljem, da se zmanjša vnetni odziv. S tem namenom se uporabljajo številna zdravila, ki zavirajo vnetje, vendar je njihova uspešnost omejena. Zdravimo empirično, pogosto začnemo bolezen zdraviti z aminosalicilati sistemsko in lokalno (rektalno), v primeru neuspešnosti dodamo kortikosteroide, če pa so le-ti neuspešni ali pa imajo stranske učinke, nadaljujemo z imunosupresivi.

Pri približno 20 % bolnikov s CB je bolezen ves čas aktivna in s standardnimi ukrepi in z zdravili ne uspemo doseči umiritve simptomov ali pa bolniki potrebujejo stalno velike odmerke kortikosteroidov, ki imajo številne stranske učinke. Pri nekaterih bolnikih pa se razvijejo še fistule med črevesno steno in drugimi votlimi trebušnimi organi oziroma kožo. Zdravljenje teh dveh skupin bolnikov je najtežje, zato v zadnjih desetih letih zanju uporabljamo tudi tarčna (biološka) zdravila, ki slonijo na zaviranju sproščanja in delovanja vnetnih citokinov. Med citokini pripisujemo TNF- $\alpha$  poglobitno vlogo pri vnetju, sodeluje pa tudi pri apoptozi. Izločajo ga spodbujeni makrofagi, monociti in limfociti T. Zaenkrat se klinično uporabljata samo dve biološki zdravili, ki zavirata delovanje TNF- $\alpha$ ; to sta infliksimab in adalimumab, ostala zdravila pa ali še niso registrirana ali pa so še v fazah preizkušanja (1,3-4)

Prvo in zelo učinkovito biološko zdravilo je infliksimab (IFX), ki je z genetskim inženiringom pridobljeno protitelo IgG1 proti TNF- $\alpha$ . To so himerna (himere so bila v grški mitologiji bitja, ki so bila mešanica človeka in živali) človeško-mišja protitelesa, usmerjena v nevtralizacijo TNF- $\alpha$ . Sestavljena so iz 75 % deleža humanih in 25 % deleža mišjih protiteles. Za aplikacijo zdravila mora bolnik v bolnišnici ali specializirani zdravstveni ustanovi odležati povprečno 3–4 ure. Zdravilo se aplicira intravensko z 2-urno infuzijo, med katero je potreben strokoven nadzor zaradi

možnosti takojšnjih alergičnih reakcij. Priporočena shema odmerjanja je 5 mg/kggt 0. teden, nato enaka količina 2. in 6. teden, nato vsakih 8 tednov (1,3–4). Po 3 mesecih zdravljenja ocenimo uspešnost. Če dosežemo remisijo bolezni ali pa vsaj zelo dober klinični odziv, infuzije nato vsakih 8 tednov ponavljamo, sicer zdravljenje prekinemo. Pred vsako infuzijo moramo bolnika povprašati o morebitnih stranskih učinkih ali okužbi.

Drugo, novejšo, zdravilo pa je adalimumab, ki pa je že popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo z lastnostmi človeškega imunoglobulina IgG. Zato je nizko imunogeno in povzroča malo alergijskih reakcij.

Ima enostavnejši in za bolnike udobnejši način dajanja, hospitalizacije niso potrebne. Pripravljen je v napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,8 ml sterilne raztopine. Daje se podkožno s samoinjiciranjem bolnika (po predhodni priučitvi). Priporočena shema odmerjanja je prvič 160 mg, čez 14 dni 80 mg in nato 40 mg vsak drugi teden. Tudi pri tem zdravilu po treh mesecih ocenimo uspešnost zdravljenja, če smo dosegli dober učinek, z zdravljenjem nadaljujemo. Pozorni moramo biti na stranske učine, ki so podobni kot pri infliksimabu, vendar redkejši.

## NEVARNOSTI IN NEŽELJENI UČINKI

Približno 10 % bolnikov, ki prejema anti TNF- $\alpha$  protitelesa, ima resne neželene učinke, najpogostejše so okužbe, predvsem je povečano tveganje za oportunistične infekcije! Med in še nekaj dni po aplikaciji zdravila se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije in drugi stranski učinki (povišana telesna temperatura, mrzlica, urtikarija, bolečina v sklepih, tiščanje v prsih, hipotenzija, hipertenzija ali dispneja). Akutne infuzijske reakcije se razvijejo med infuzijo ali nekaj ur po njej; verjetnost za njihov pojav je največja med prvo in drugo infuzijo (5-10).

Kasneje se lahko pojavijo tudi gripi podobni znaki, mialgija, artralgijske, povišana telesna temperatura,

izpuščaj (serumska bolezen), srčno popuščanje, imunoproliferativne bolezni, herpes, okužba s CMV in najpogosteje znaki ponavljajočih se **okužb** (respiratorni in urogenitalni trakt, abscesi) zaradi supresije imunskega odziva. Če ima bolnik neželene učinke in/ali znake okužbe, se mora pred naslednjo aplikacijo zdravila posvetovati z zdravnikom. Med zdravljenjem z biološkimi zdravili lahko pride do reaktivacije tuberkuloze, zato je potrebno vsakega bolnika pred zdravljenjem testirati še na latentno TBC. Najučinkovitejši način zmanjševanje tveganja za oportunistično okužbo pri KVČB je izogibanje sočasni uporabi kortikosteroidov. Tarčna zdravila imajo že sama večje tveganje za okužbo, če pa tarčni terapiji dodamo še steroide, se to tveganje poveča skoraj za 15-krat. Tveganje za oportunistično okužbo se poveča tudi, če zaviralce TNF- $\alpha$  kombiniramo z dodatno imunosupresijsko terapijo (5–10).

**Tveganje za nastanek limfomov:** Pri bolnikih s KVČB je tveganje za limfoproliferativne bolezni podobno ali samo za spoznanje višje, kot v splošni populaciji. Čeprav je razlika glede na splošno populacijo statistično pomembna, pa je absolutno tveganje nizko (6,1 na 10.000 bolnikov – let). Ne-Hodkinov limfom je manj pogost pri bolnikih, ki se zdravijo samo z imunomodulatorji, kot pri tistih, ki prejema dodatno še zaviralce TNF- $\alpha$ . Uporaba zaviralcev TNF- $\alpha$  v kombinaciji z imunomodulatorji je torej povezana s povečanim tveganjem za NHL, vendar ostaja število primerov majhno (11, 12).

Poleg tega je treba upoštevati, da prinaša kombinirano zdravljenje bolnikom velike koristi. V literaturi poročajo tudi o 40 primerih hepatospleničnega limfoma celic T pri adolescentih in mladih odraslih bolnikih s CB, zdravljenih z infliksimabom in adalimumabom (1 bolnik). Za to redko obliko limfoma celic T (v literaturi je objavljenih 150 primerov) je značilen zelo agresiven potek bolezni, ki se običajno konča s smrtjo. Vsi bolniki so se istočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom (11, 12).

## NAPOTITVE K SPECIALISTU

Pri večini bolnikov uspemo s standardnimi zdravili vzdrževati mirno obdobje, vendar pri nekaterih prihaja do vmesnih zagonov. V takih primerih najprej optimiziramo odmerek in način dajanja teh zdravil (predhodne izkušnje !!!), če nam to ne uspe, je potrebna NUJNA napotitev k specialistu gastroenterologu, v primeru akutnega abdominalnega dogajanja (ileus, perforacija, absces) pa k abdominalnemu kirurgu. Kljub izboljšavam v farmakološkem zdravljenju CB, predstavlja kirurgija namreč še vedno pogost način zdravljenja zapletov te bolezni, več kot polovica bolnikov slej ko prej potrebuje večji ali manjši kirurški poseg. Indikacije za kirurški način zdravljenja obsegajo neuspelo zdravljenje z zdravili, obstrukcija črevesja, fistule, abscesi, perforacija, krvavitev, toksični megakolon, zastoj rasti in zunajčrevesne manifestacije. Večina takih bolnikov potrebuje le omejeno resekcijo, ki jo pacienti dobro prenašajo in ne vodi do sindroma kratkega črevesja.

V primeru pojava težav z očmi ali s kožo pa je potrebna napotitev k ustrezному specialistu.

## Literatura

1. Ferkolj I. Kronična vnetna črevesna bolezen – ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen. V: Košnik M (ur), Mrevlje F (ur), Štajer D (ur), Černelč P (ur), Koželj M (ur). *Interna medicina* (4. izd). Ljubljana: Littera picta: Slovensko medicinsko društvo, 2011, 584–591.
2. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(21): 2066–78.
3. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106(8): 123–33.
4. Ferkolj I. Zdravljenje s tarčnimi zdravili. V: Povzetki predavanj Strokovni simpozij KO za gastroenterologijo, 14. september 2010, Zemono, Vipava. Povzetki predavanj: KVČB : diagnostika in zdravljenje bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo - ECCO priporočila. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Interna klinika, Klinični oddelek za gastroenterologijo, 2010; 15–17.
5. Ferkolj I. Neželeni učinki zdravil za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni. Zbornik predavanj, Križman Igor (ur.). 24. strokovni sestanek internistov 2012 Ljubljana september 2012; str.46–51.
6. Ferkolj Ivan. How to improve safety of biologic therapy? *Journal of physiology and pharmacology* 2009; 60 (suppl. 7): 67–70.
7. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19–31.
8. Lichenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621–630.
9. D'Haens G, Colombel JF, Hommes DW, Panes J, Rutgeerts PJ, Ekobom A, et al. Corticosteroids pose an increased risk for serious infection: an interim safety analysis of the ENCORE registry. *Gastroenterology* 2008; 134 (suppl 1); A-140.
10. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single center cohort study. *Gut* 2009; 58: 501–508.
11. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, and Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 874–881.
12. Shale M, Kanfer E, Panaccione R, and Ghosh S. Hepatosplenic T cell lymphoma in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 1639–1641.

# Slikovna diagnostika in interventni posegi pri boleznih prebavil

## Imaging and interventional procedures in gastroenterology

Peter Popovič\*, Miha Štabuc, Rok Dežman, Manca Garbajs

*Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7*

*Gastroenterolog 2013; suplement 1: 50–62*

*Ključne besede: slikovnopreiskovalne metode, intervencijska radiologija, prebavila*

*Keywords: imaging modalities, interventional radiology, gastrointestinal system*

### IZVLEČEK

Z uporabo sodobnih slikovnopreiskovalnih tehnik slikanja, kot so ultrazvok z doplerjem, ultrazvok s kontrastnim sredstvom, tri- in štirifazno slikanje z računalniškim tomografom in visoko ločljivo magnetnoresonančno slikanje, je prišlo do izboljšanja v diagnostiki bolezni prebavil. Izboljšanje diagnostike je obenem povečalo učinek kirurških in nekirurških metod zdravljenja. Razvoj nekirurških, manj invazivnih metod, kot so perkutana transarterijska embolizacija, kemoembolizacija, perkutana biliarna drenaža, perkutano vstavljanje metalnih opornic, perkutana mehanična transarterijska trombektomija z ali brez postavitve opornice in radiofrekvenčno zdravljenje, ponuja izboljšanje preživetja in kakovosti življenja bolnikov. Intervencijska radiologija je del radiologije, ki združuje radiološke diagnostične metode in minimalne invazivne postopke zdravljenja. Razvila se je iz diagnostične radiologije kot posledica njenega kreativnega in hitrega razvoja na področju ločljivosti slike, hitrosti slikovnega prikaza, računalniške obdelave podatkov, anatomskega prikaza v treh dimenzijah in prikaza tkiv na osnovi spektroskopije, perfuzije in difuzije. Radiološka diagnostika v intervencijski radiologiji omogoča prikaz

### ABSTRACT

New diagnostic imaging modalities, such as Doppler ultrasound, contrast-enhanced ultrasound, multiphase computed tomography scanning and high resolution magnetic resonance imaging significantly improved diagnostic possibilities in gastrointestinal disorders and opened possibilities to more rational therapeutic approaches. Nonsurgical methods of percutaneous transarterial embolization, percutaneous biliary drainage, chemoembolization, metal biliary stenting and radiofrequency ablation improve patient survival and quality of life. Imaging methods and radiological interventions are reviewed in patients with acute mesenteric ischemia, lower gastrointestinal tract bleeding, cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma.

---

\* asist. dr. Peter Popovič, dr. med.

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana  
e-mail: peter.popovic@kclj.si

in določitev mesta patološkega procesa, načrtovanje in vodenje posega ter spremljanje in ocenjevanje rezultatov zdravljenja. Intervencijska radiologija je bistveno spremenila vlogo radiologa, ki je sedaj aktivno vključen tudi v proces zdravljenja. V prispevku je predstavljena vloga slikovnopreiskovalnih metod in interventnih posegov pri bolnikih z akutno in kronično mezenterično ishemijo, krvavitvijo v spodnja prebavila in pri bolnikih s holangiokarcinomom in jetrnoceličnim karcinomom.

## UVOD

Slikovnopreiskovalne metode za ugotavljanje sprememb v poteku hepatobiliarnega trakta in prebavil so ultrazvok (UZ) z doplerjem, ultrazvok s kontrastnim sredstvom (CEUS), računalniška tomografija (CT) z angiografijo (CTA), magnetna resonanca (MR) z angiografijo (MRA), magnetnoresonančna holangiopankreatikografija (MRCP), perkutana holangiografija (PTH) in digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) (1). S slikovno diagnostično obdelavo bolnikov ugotavljamo spremembe na visceralnih organih in mezenteričnem žilju ter tako načrtujemo zdravljenje in vrednotimo njegovo uspešnost. UZ je najbolj razširjena neinvazivna metoda, pri kateri večinoma ni treba uporabljati kontrastnih sredstev, pa tudi škodljivega delovanja na organizem, ki ga imajo rentgenski žarki, pri ultrazvoku ne poznamo. Pomanjkljivost metode sta nizka občutljivost in specifičnost metode. Občutljivost in specifičnost metode za karakterizacijo jetrnih lezij in za oceno učinka zdravljenja lezij (radiofrekvenčna ablacija (RFA), kemoembolizacija (TACE), biološka zdravila) povečamo z uporabo ultrazvočnega kontrastnega sredstva. CT je najpogostejša uporabljena metoda za prikaz sprememb v poteku hepatobiliarnega trakta in prebavil, predvsem ko gre za nujna stanja in ko potrebujemo oceno razširjenosti bolezni. Natančnost preiskave CT se poveča ob uporabi kontrastnega sredstva (KS) in različnega načina aplikacije KS. Preiskava MR je po navadi rezervirana za primere, ko z UZ- in CT-preiskavo ne rešimo diagnostičnega problema. Občutljivost preiskave povečamo z uporabo različnih kontrastnih

sredstev, ki se med seboj razlikujejo glede na biodistribucijo. Poznamo klasična paramagnetna zunajcelična kontrastna sredstva, ki prehajajo v intersticijski prostor in kontrastna sredstva, ki so usmerjena na hepatocite in se izločajo v žolč. Funkcionalni MR-preiskavi za karakterizacijo lezij in oceno učinka zdravljenja sta difuzijsko slikanje in MR-perfuzija. Zaradi visokokakovostnih tankorezinskih podatkov pri CTA v kombinaciji s postprocesiranjem je lokalizacija anatomskega mesta zelo natančna ter je metoda izbora pri bolnikih s krvavitvijo v spodnja prebavila in pri bolnikih z akutno ali kronično mezenterično ishemijo. Natančna ocena žilja in prebavnega trakta je koristna pri načrtovanju bolnikovega nadaljnjega zdravljenja. Digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) je invazivna metoda, ki jo večinoma uporabljamo kot uvod v endovaskularno zdravljenje (slika 1b, 2b). Transkateterska embolizacija je primeren postopek pri bolnikih s težko obvladljivo krvavitvijo (slika 2b). Metoda je združljiva tudi z drugimi metodami zdravljenja, tako operativnimi kot konservativnimi. Z embolizacijo lahko dokončno zaustavimo krvavitev ali pa bolnikovo stanje izboljšamo in omogočimo nadaljnje zdravljenje. Pri bolnikih z akutno mezenterično ishemijo je v zgodnjem poteku bolezni, preden se pojavijo klinični znaki peritonitisa, metoda izbora perkutano znotrajžilno zdravljenje. Najpogosteje uporabljeni metodi sta mehanična aspiracija strdkov in lokalna intraarterijska tromboliza. Metodi zdravljenja pri bolnikih s sumom na kronično mezenterično ishemijo sta kirurška rekonstrukcija in perkutana transluminalna angioplastika (PTA) z ali brez postavitve žilne opornice. Radiofrekvenčna ablacija se

večinoma uporabljata za kurativno zdravljenje hepatoceličnega karcinoma v zgodnjem stadiju bolezni. Kemoembolizacija je primarni postopek pri asimptomatskih bolnikih v vmesnem stadiju bolezni s solitarnim tumorjem, večjim od 5 cm, ali z več kot tremi tumorji velikosti do 3 cm, vendar brez invazije v žilje in širitve zunaj jeter (2, 3). UZ, CT ali MR s kontrastnim sredstvom so metode, priznane kot standardni načini za ocenjevanje rezultata zdravljenja (slika 2d). Preiskave, narejene po posegu, kažejo uspešno, popolno ablacijo ali kemoembolizacijo kot nekrotično območje, ki se ne opacificira po aplikaciji kontrastnega sredstva. Pri bolnikih s holangiokarcinomom perkutana drenaža žolčnih vodov (PTBD) omogoča normalizacijo ali vsaj izboljšanje delovanja jeter, popravi se splošno zdravstveno stanje bolnikov, zlatenica in srbečica v večini primerov izgineta ali se vsaj zmanjšata. Izboljšano zdravstveno stanje zmanjšuje tveganje pri operativnih posegih, medtem ko paliativna PTBD omogoča boljšo kakovost življenja.

V preglednem prispevku obravnavamo vlogo slikovnopreiskovalnih metod in intervencijske radiologije pri bolnikih z akutno (AMI) in kronično mezenterično ishemijo (KMI), akutno krvavitvijo v spodnja prebavila ter pri vodenju bolnikov s holangiokarcinomom (HOH) in hepatoceličnim karcinomom (HCC).

## 1. VLOGA SLIKOVNIH PREISKOVALNIH METOD IN INTERVENCIJSKE RADIOLOGIJE PRI VODENJU BOLNIKOV Z AKUTNO MEZENTERIČNO ISHEMIJO

### 1.1 Uvod

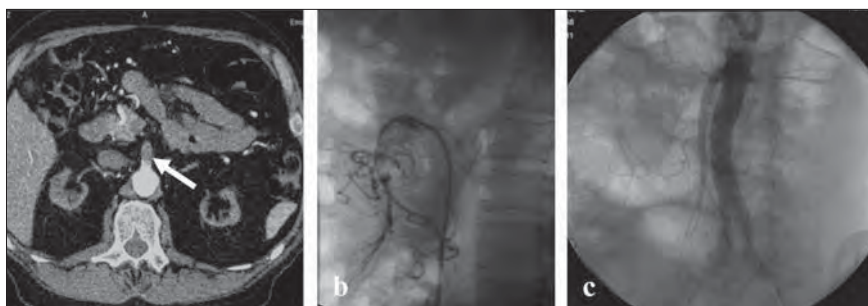
Akutna odpoved mezenterične arterijske prekrvavitve je v 60–70 % vzrok za ishemijo prebavnega trakta (4). Značilni dejavniki tveganja vključujejo starost, arteriosklerozo, zmanjšan srčni iztis, motnje srčnega ritma, napredovale okvare srčnih zaklopk, nedavno preboleli srčni

infarkt in maligno bolezen v trebuhu. Glavni vzroki akutne ishemije mezenterija so: embolija zgornje mezenterične arterije (ZMA) (50 %), tromboza ZMA (15–25 %), mezenterična venska tromboza (5 %), neokluzivna ishemija (20–30 %). Posledice ishemije so lahko zelo hude, vključujejo nekrozo črevesne stene, sepsa in smrt. Smrtnost zaradi akutne mezenterične ishemije je 60 %, zato sta takojšnja diagnoza in zdravljenje nujna (4, 5).

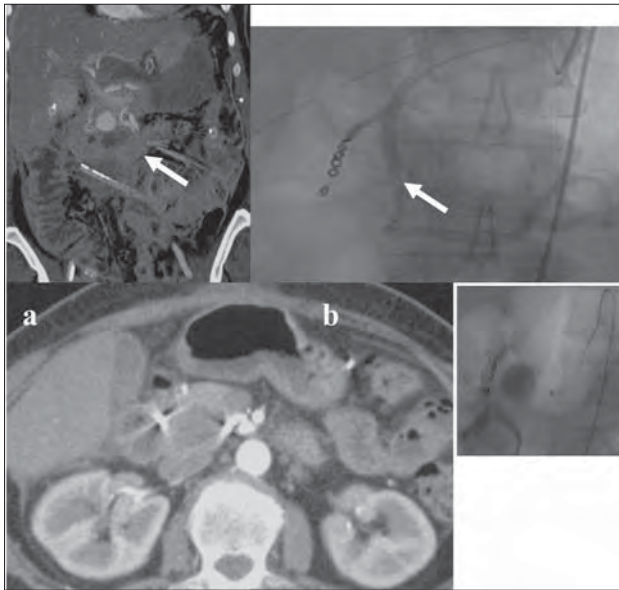
### 1.2 Slikovne preiskovalne metode

Nativni rentgenogram (NRTG) trebuha, ultrazvočna preiskava in CT so neinvazivne slikovne preiskovalne tehnike za ugotavljanje akutne mezenterične ishemije. S slikovno diagnostično obdelavo bolnikov ugotavljamo spremembe na visceralnih organih in mezenteričnem žilju in tako načrtujemo zdravljenje ter vrednotimo njegovo uspešnost.

NRTG je običajno prva preiskava pri bolniku z akutnim abdomnom, katerega vzrok je lahko tudi mezenterična ishemija. S to preiskavo lahko izključimo druge vzroke akutnega abdomna, kot so: perforacija votlega organa, ileus in drugi vzroki, ter obenem prikažemo spremembe, ki podajo sum na mezenterično ishemijo. Preiskava z UZ dobro prikaže prosto tekočino in zrak v portalnem sistemu in v steni črevesja, kar zanesljivo pomeni obsežno nekrozo sluznice oziroma stene črevesja. UZ-pre-



Slika 1. Akutna mezenterična ishemija. CT trebuha pri 45-letnem bolniku z akutno bolečino v trebuhu. Prikazana je sveža trombotična zavora začetnega dela zgornje mezenterične arterije. a) Prečni rez v višini odcepišča zgornje mezenterične arterije, b) selektivni prikaz zgornje mezenterične arterije pred znotrajžilnim zdravljenjem potrjuje zavoro začetnega dela zgornje mezenterične arterije in c) dobro prehodna zgornja mezenterična arterija po trombektomiji, dilataciji in postavitvi endoproteze.



Slika 2. Krvavitve v prebavila. 59 let stara ženska, ki je pred leti prebolela akutni pankreatitis. Hemodinamsko pomembna krvavitve v prebavni trakt. a) CTA prikaz psevdoanevrizme na anatomskem mestu glave pankreasa (puščica) in dvojna prehrana iz vej gastroduodenalne arterije in zgornje mezenterične arterije, b) z DSA prikazana embolizacija veje gastroduodenalne arterije (spirale v veji GDA - puščica), c) z DSA prikazana selektivna kateterizacija veje iz zgornje mezenterične arterije (pred embolizacijo) in d) CTA-prikaz po izključitvi psevdoanevrizme (puščica) iz obtoka.

iskava z doplerjem lahko prikaže zožitve ali zapore na deblih mezenteričnih arterij, ne more pa prikazati ali izključiti sprememb na perifernih vejah. Preiskava je pogosto tehnično omejena zaradi prisotnosti zraka v razširjenih črevesnih vijugah. S CTA lahko natančneje ugotovimo znake in vzroke za mezenterično ishemijo, specifičnost in občutljivost metode pa sta 94 % oz. 96 % (6). Povednost CTA preiskave se je bistveno izboljšala z uvedbo večrezinskega CT (MSCT), ki omogoča hitro preiskavo črevesja in ožilja z možnostmi multiplanarne rekonstrukcije (MPR) in 3D-prikaza (slika 1a). Kljub vsem tehničnim možnostim ne moremo dovolj natančno prikazati perifernih vej mezenteričnih arterij. Z digitalno subtrakcijsko angiografijo najzanesljiveje prikažemo spremembe na mezenteričnem ožilju. Izvajamo jo, kadar je klinično ali z neinvazivnimi slikovnimi metodami postavljen močan sum na mezenterično ishemijo brez dokazanega vzroka zanjo in kot uvod v endovaskularno zdravljenje (slika 1b).

## 1.3 Intervencijska radiologija

### 1.3.1 Embolija zgornje mezenterične arterije

Tradicionalno zdravljenje embolije zgornje mezenterične arterije (EZMA) je bila zgodnja kirurška laparatomija z embolektomijo. Pri kirurški embolektomiji se naredi arteriotomija distalno od strdka, čemur sledi vstavitve embolektomijskega katetra z balonom na vrhu. V zgodnjem poteku bolezni, preden se pojavijo klinični znaki peritonitisa, je metoda izbora perkutano znotrajžilno zdravljenje. Metodi izbora sta mehanična aspiracija strdkov in lokalna intraarterijska tromboliza (7, 8). Časovni okvir za aspiracijsko zdravljenje ali trombolizo je kratek, do nekaj ur, vendar ni enak pri vseh bolnikih – starejši bolniki z aterosklerotičnimi spremembami in kratko zaporo so morda lahko zaščiteni zaradi predhodno obstoječega kolateralnega žilja. V literaturi je objavljenih primerov zdravljenja s perkutano aspiracijsko trombektomijo z ali brez perkutane angioplastike (PTA) sicer malo, rezultati pa so obetajoči (7, 8).

### 1.3.2. Tromboza zgornje mezenterične arterije

Če so pri bolniku prisotni peritonealni znaki, je treba napraviti eksplorativno laparatomijo in aortomezenterični žilni obvod ali trombendarterektomijo, če pa so ti znaki odsotni, lahko bolnike zdravimo z znotrajžilnimi posegi, kot so trombolitično zdravljenje in širjenje žil z uporabo balonov (4, 5, 7). Uporaba žilnih endoprotez izboljša rezultate zdravljenja popolne zapore in istočasno zmanjša tveganje distalne embolizacije (slika 1c). Bolnike brez peritonealnih znakov, pri katerih je bil angiografsko dokazan dober kolateralni obtok, lahko ob uvedbi antikoagulatnega zdravljenja s heparinom samo opazujemo.

### 1.3.3. Tromboza zgornje mezenterične vene

Standardno začetno zdravljenje akutne tromboze zgornje mezenterične vene (TZMV) zajema uvedbo antikoagulantnega zdravljenja s heparinom. Če je antikoagulantno zdravljenje neuspešno in se razvije ishemija črevesja, je treba narediti resekcijo nekrotičnega dela črevesa. Antikoagulatno zdravljenje s heparinom pride v poštev tudi pri bolnikih s krvavitvijo iz gastrointestinalnega trakta (GIT), če je tveganje za infarkt črevesja večje kot tveganje za krvavitve

iz GIT. Bolnike z TZMV brez peritonealnih znakov ali obsežne submukozne krvavitve lahko uspešno zdravimo s sistemskim ali transarterijskim trombolitičnim zdravljenjem ali z direktno lokalno infuzijo trombolitičnega zdravila. V literaturi so bili objavljeni uspešni primerni mehanične trombektomije, trombolize, perkutana dilatacija z balonom (PTA) in vstavljanja žilnih opornic direktno v mezenterične vene preko transhepatalnega ali transjugularnega pristopa (4).

#### **1.3.4. Neokluzivna mezenterialna ishemija**

Bolnike z neokluzivne mezenterično ishemijo zdravimo znotrajžilno z aplikacijo papaverina prek angiografskega katetra, vstavljenega v ZMA, da bi s tem preprečili splahnlično vazokonstrikcijo. Pri bolnikih brez peritonealnih znakov lahko v 24 urah ponovimo angiografijo, da potrdimo prenehanje vazokonstrikcije (7). Če klinični simptomi ali vazokonstrikcija vztrajajo, z aplikacijami papaverina nadaljujemo, dokler se vsi znaki in simptomi ne razrešijo. Kirurško zdravljenje naj bi prihajalo v poštev samo pri bolnikih s peritonealnimi znaki. S transarterijsko aplikacijo papaverina nadaljujemo skozi celoten kirurški poseg in takojšnje poopoperativno obdobje, da se poveča prekrvavitev črevesja.

## **2. VLOGA SLIKOVNIH PREISKOVALNIH METOD IN INTERVENCIJSKE RADIOLOGIJE PRI VODENJU BOLNIKOV S KRONIČNO MEZENTERIČNO ISHEMIJO**

### **2.1 Uvod**

Kronično mezenterično ishemijo imenujemo tudi črevesna angina, ker se kaže s ponavljajočimi se napadi trebušnih bolečin zaradi nezadostnega pretoka krvi. Bolniki s kronično mezenterično ishemijo so po navadi kadilci z aterosklerozo žilja in 50 % bolnikov ima že znano obolenje perifernega ali koronarnega žilja (9). Drugi manj pogosti vzroki stenoze ali zapore mezenteričnega žilja so: arteritisi (takayasu), trombangitis obliterans in spremembe na ožilju po obsevanju. Klinični znaki se po navadi pojavijo uro po jedi v obliki krčev in epigastrične bolečine. Bolečina se po dveh urah trajanja po navadi umiri oziroma preneha.

### **2.2. Slikovne preiskovalne metode**

Diagnozo kronične mezenterične ishemije potrdimo s prikazom pomembnih zožitev mezenteričnih žil, vsaj dveh, ob ustreznih kliničnih slikah. Če pri starejšem bolniku, ki izgublja telesno težo in ima trebušno bolečino po jedi, ne najdemo specifičnega vzroka njegovih težav, vedno pomislimo na kronično mezenterično ishemijo.

Laboratorijske preiskave, nativni rentgenogram trebuha, kontrastne preiskave z barijem in endoskopske preiskave so po navadi nedijagnostične. Včasih so na nativnem rentgenogramu trebuha vidne kalcinacije mezenteričnega žilja, ob katerih lahko pomislimo na kronično mezenterično ishemijo.

UZ je ustrezna slikovna preiskovalna metoda za odkrivanje pomembnih, predvsem ostialnih zožitev mezenteričnega žilja. Pri več kot 50-odstotni stenozi ZMA in TC je občutljivost 90 % in specifičnost 96 %. Največja sistolična hitrost, večja od 2,75 m/s, nakazuje 70 % zožitev (6). Uporaba UZ je omejena zaradi zaplinitvenosti, konstitucije bolnika in izkušenosti preiskovalca.

CTA in MRA imata veliko občutljivost (94–98 %) za prikaz zožitev na odcepišču ZMA in TC in kolateralnega obtoka (6, 10). V našem okolju je metoda izbora CTA. S CTA natančno prikažemo kalcinirane plake v poteku mezenteričnega žilja, kolateralni obtok, prehodnost ilikalnega žilja ter s tem lažje planiranje mesta pristopa (transfemoralni ali transaksilarni pristop).

### **2.3 Intervencijska radiologija**

#### **2.3.1. Perkutana transluminalna angioplastika z ali brez postavitve opornice**

Metodi zdravljenja pri bolnikih s sumom na kronično mezenterično ishemijo sta kirurška rekonstrukcija in perkutana transluminalna angioplastika z ali brez postavitve žilne opornice. Prvo poročilo o perkutanem zdravljenju KMI je bilo objavljeno že leta 1980. Do danes je veliko študij potrdilo primer-

nost takšnega načina zdravljenja pri simptomatskih bolnikih s KMI. V vseh poročilih v zadnjem desetletju je bil tehnično uspešno izveden poseg v 82–100 %. Tako visoko uspešnost gre najverjetneje pripisati izboljšavam v tehnikah in pripomočkih. Izboljšanje simptomov je bilo poročano v do 95 % zdravljenih bolnikov (9, 10, 11).

### **3. VLOGA SLIKOVNIH PREISKOVALNIH METOD IN INTERVENCIJSKE RADIOLOGIJE PRI VODENJU BOLNIKOV Z AKUTNO KRVAVITVIJO V PREBAVNI TRAKT**

#### **3.1. Uvod**

Krvavitve iz prebavil največkrat nastanejo spontano. Pogost vzrok krvavitev v predelu požiralnika so sindrom mallory-weiss, ezofagitis, krvavitev iz tumorja in varic. V želodcu pogosto zakrvari ulkus ali vnetno spremenjena sluznica (erozivni gastritis). V ozkem in širokem črevesu so najpogostejši vzroki za krvavitve divertikli (20–55 %), angioidisplazija (13–40 %), tumorji in vnetno spremenjeni segmenti črevesa (do 25 %) (12).

#### **3.2. Slikovne preiskovalne metode**

CTA je metoda izbora pri bolnikih s hemodinamsko pomembnimi akutnimi krvavitvami iz spodnjih prebavi (slika 2a). CTA je zelo občutljiva metoda za ugotavljanje iztekanja KS iz črevesnega lumna, celo pri hitrostih krvavitve, manjših od 0,3 ml/min (12). Zaradi visokokakovostnih tankorezinskih podatkov v kombinaciji s postprocesiranjem je lahko lokalizacija anatomskega mesta zelo natančna. Prav tako je zato možna tudi določitev dovodne arterije, kar vodi v hitro tarčno embolizacijo brez potrebe po predhodni, časovno zamudni angiografiji vseh področij. Ocena patologije kot vzroka krvavitve je lahko koristna pri načrtovanju bolnikovega nadaljnega zdravljenja. Tudi če se pri preiskavi aktivnega mesta krvavitve ne najde, se lahko določi morebitne patološke lezije in vzroke za ponavljajoče se krvavitve.

### **3.3. Intervencijska radiologija**

#### **3.3.1 Perkutana transkateterska arterijska embolizacija**

Perkutana transkateterska arterijska embolizacija (PTAE) je metoda, ki se že dolgo uspešno uporablja za zaustavljanje arterijskih krvavitev različne vrste na različnih anatomskega mestih (slika 2b,c). Pri bolnikih s hemodinamsko pomembnimi akutnimi krvavitvami iz spodnjih prebavil predstavlja metodo izbora. Metoda temelji na perkutanem arterijskem pristopu z natančnim prikazom mesta krvavitve z uporabo digitalne subtraksijske angiografije (DSA) in na selektivni kateterizaciji krvaveče žile. Slednjo zapremo z embolizacijskim sredstvom – izvedemo mehansko obstrukcijo pretoka krvi (slika 2b). Metoda je posebno primerna za zdravljenje bolnikov s težko obvladljivo krvavitvijo in je združljiva tudi z drugimi metodami zdravljenja. Z embolizacijo lahko dokončno zaustavimo krvavitev ali pa bolnikovo stanje izboljšamo in omogočimo druga zdravljenja. Absolutnih kontraindikacij za embolizacijo ne poznamo. Pozornost je potrebna pri zapiranju terminalnih arterijskih vej, kjer je zaradi odsotnosti povezav nevarnost ishemije in posledične nekroze velika. Pravilna izbira mesta zapore krvaveče žile pomembno zmanjša probleme z ishemijo (možnost kolateralne prekrvavitve).

### **4. VLOGA INTERVENCIJSKE RADIOLOGIJE PRI VODENJU BOLNIKOV S HOLANGIOKARCINOMOM**

#### **4.1 Uvod**

Holangiokarcinom (HOK) je relativno redek tumor z incidenco med 0,5–2 % (14). Incidenca narašča z leti, z vrhom med 50–70 letom starosti (2). Predisponirajoči faktorji so primarni sklerozantni holangitis, sekundarni holangitis, kongenitalna jetrna fibroza in carolijeva bolezen (14, 15). Histološko je večina HOK adenokarcinomov. Makroskopsko jih razdelimo glede na vzorec rasti v tri oblike: eksofitočno, infiltrativno in polipoidno obliko (slika 3a). Topografsko jih razdelimo v intrahepatično in ekstrahepatično obliko (3, 4). Intrahepatični tumorji po

navadi ne povzročajo večje dilatacije žolčnih vodov, zaradi tega je zlatenica kot primarni simptom redka. Po navadi se kaže kot večja periferna masa ali intra-duktralna lezija z segmentno dilatacijo žolčnih vodov. Ekstrahepatični tumor se po navadi kaže z obstruktivno zlatenico. Razdelimo go na hilarno (Klatskin) in distalno obliko. V več kot 2/3 primerov je lokaliziran v bližini hilusa (15, 16).

## 4.2. Slikovne preiskovalne metode

Ultrazvok, računalniška tomografija, magnetna resonanca, magnetnoresonančna holangiopankreatikografija so radiološke slikovne preiskovalne tehnike, ki omogočajo neinvazivno ugotavljanje razširjenosti tumorja, nivoja obstrukcije, atrofije prizadetega jetrnega segmenta, prisotnosti metastaz, infiltracije žilnih struktur in s tem oceno operabilnosti tumorja. Z opisanimi metodami določimo mesta pristopa za perkutane posege. Za

natančnejšo oceno proksimalne razširjenosti tumorja je v pomoč še perkutana transhepatična holangiografija.

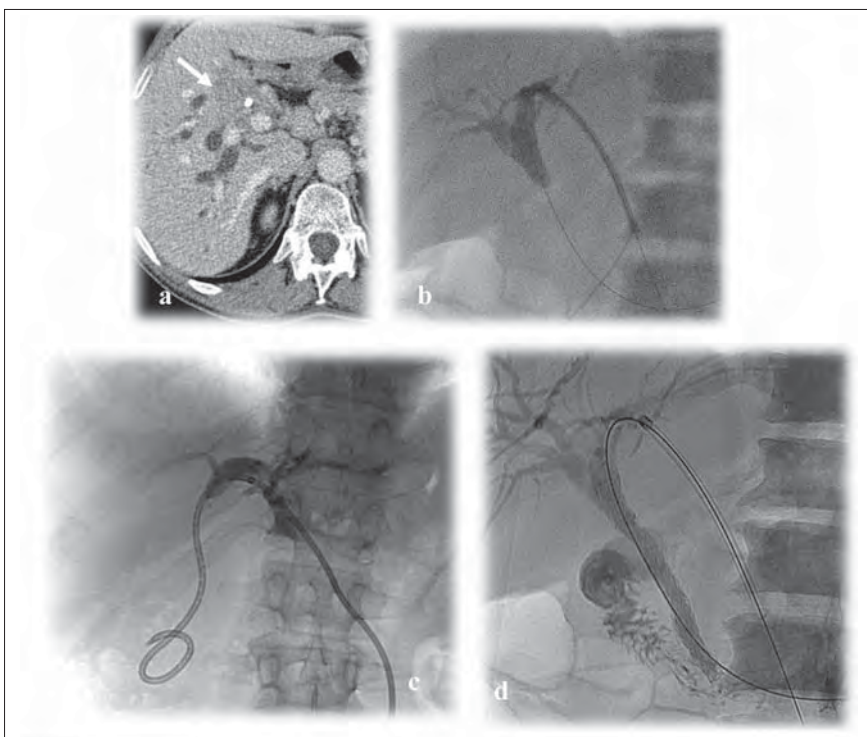
## 4.3. Intervencijska radiologija

### 4.3.1. Predoperativna embolizacija vene

Pri bolnikih, ki so kandidati za večjo resekcijo jeter, pride v poštev predoperativna kateterska embolizacija vene portae. S selektivno embolizacijo vej portalne vene dosežemo atrofijo emboliziranega jetrnega tkiva in hipertrofijo neemboliziranega jetrnega tkiva in s tem zmanjšamo tveganje za postoperativno jetrno odpoved (18). Hepatektomija se izvrši približno mesec dni po embolizaciji, lahko tudi nekoliko kasneje, če je preostalo jetrno tkivo spremenjeno (ciroza). Indikacije za embolizacijo portalne vene so: resekcija večjega dela (> 60 %) normalnega jetrnega tkiva, tudi do 75 %; resekcija 40–60 % funkcionalnega jetrnega tkiva, pri bolnikih z nekoliko slabšimi jetrnimi testi ali pri bolnikih z anamnezo zlatenice zaradi obstrukcije žolčnih vodov (18). Poseg se ne izvaja pri bolnikih s trombozo vene portae, zasevkih zunaj jeter in pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo (dializa).

### 4.3.2. Perkutana transhepatična biliarna drenaža

Perkutano transhepatično biliarno drenažo izvajamo na mizi rentgenskega aparata z opremo za DSA. Izvajamo ga v lokalni anesteziji. Skozi iglo Chiba, ki jo uvedemo pod UZ-kontrolo, punktiramo dilatirane intrahepatalne žolne vode in napolnimo žolčni sistem s kontrastnim sredstvom. Naredimo diagnostično perkutano transhepatično holangiografijo (PTH)



Slika 3. Holangiokarcinom. 67-letni moški s centralnim holangiokarcinomom: a) CT trebuha pokaže tumorsko formacijo v višini vtočišča levih in desnih intrahepatalnih žolčnih vodov. b) Perkutana holangiografija (pristop levo) potrди zaporo začetnega dela duktus holedohusa, c) začasna postavitev zunanje-notranje drenaže, d) ker bolnik ni bil kandidat za kirurško zdravljenje, smo se odločili za perkutano postavitev endoproteze in odstranitev zunanje-notranje drenaže.

(slika 3b). Glede na položaj konice katetra ločimo več vrst drenaž. Zunanjo PTBD izvedemo v primerih, ko z vodilno žico ali katetrom ne uspemo premostiti ovire v žolčnih vodih: s konico, ki jo postavimo pred zaporo, žolč dreniramo navzen. Notranjo drenažo napravimo takrat, ko s katetrom premostimo oviro. Kateter ima odprtine pred oviro in za njo: skozi proksimalne odprtine odteka žolč v kateter ter nato skozi distalne v dvanajstnik, kjer leži konica katetra (slika 3c). Tretja možnost sta združeni zunanja in notranja drenaža. Pri tej drenaži leži vrh katetra pred papilo Vateri.

Korist intervencijskega posega PTBD je mnogo večja kot tveganje. Poseg omogoča normalizacijo ali vsaj izboljšanje delovanja jeter, popravi se splošno zdravstveno stanje bolnikov, zlatenica in srbečica v večini primerov izgineta ali se vsaj zmanjšata. Izboljšano zdravstveno stanje zmanjšuje tveganje pri operativnih posegih, medtem ko paliativna PTBD omogoča boljše kakovost življenja. V primeru zamašitve kateter zamenjamo.

#### 4.3.3. Perkutana postavitve opornice

Bolniki s pričakovanim preživetjem nad 3 meseci so kandidati za postavitve metalne opornice (slika 3d) (15, 16). Bilateralni pristop in bilateralno stentiranje prideta v poštev pri hilarni obliki. Pri multisegmentalni obstrukciji je najbolj priporočljiv pristop skozi leve žolčne vode, ker s tem dreniramo večji volumen jeter. Proksimalni konec opornice leži v perifernih intrahepatalnih žolčnih vodih, kar zmanjša verjetnost zapore zaradi vraščanja tumorja. Distalni del opornice leži 1 cm globoko v dvanajstniku, kar omogoča lažji endoskopski pristop v primeru reintervencije. Pri bolnikih s hilarno obliko HOK postavimo opornice v desne in leve intrahepatalne žolčne vode. V večini primerov uporabljamo samorastezne opornice (15, 16). Tehnična uspešnost posega je 100 %. Preživetje po postavitvi metalnih opornic je med 93 in 420 dnemi, odvisno od populacije bolnikov, lokalizacije tumorja in stopnje tumorja (16). Pri hilarnih oblikah je najdaljše preživetje pri bolnikih, ki so imeli drenažo obeh režnjev. Najpogostejši

vzrok za zaporo opornice je preraščanje tumorja (2,4–16 %), manj pogosto vraščanje (2,4–7 %) ali inkrustracija žolča (15, 16, 17). V primeru zapore, ki se kaže z zlatenico in holangitisom, je treba postaviti novo opornico.

Najpogostejši zapleti perkutanega zdravljenja so holangitis (5–6,5 %), krvavitev (2 %), zatekanje žolča (< 2 %) in absces (11, 13, 14). Manjši zapleti se pojavljajo v 10–23 % vseh primerov, težji pa v 2,3–20,8 %. Večina zapletov je povezana s transhepatično punkcijo, manj pa s postavitvijo opornice (16). Najpogostejši z opornico povezani zapleti so: migracija, postavitve na napačno mesto, nezadostna razširitev, zapora opornice, erozije in perforacija dvanajstnika. S posegom povezana smrtnost je med 0,8–3,4 % (15, 16, 17).

## 5. VLOGA INTERVENCIJSKE RADIOLOGIJE PRI VODENJU BOLNIKOV S HEPATOCELIČNIM KARCINOMOM

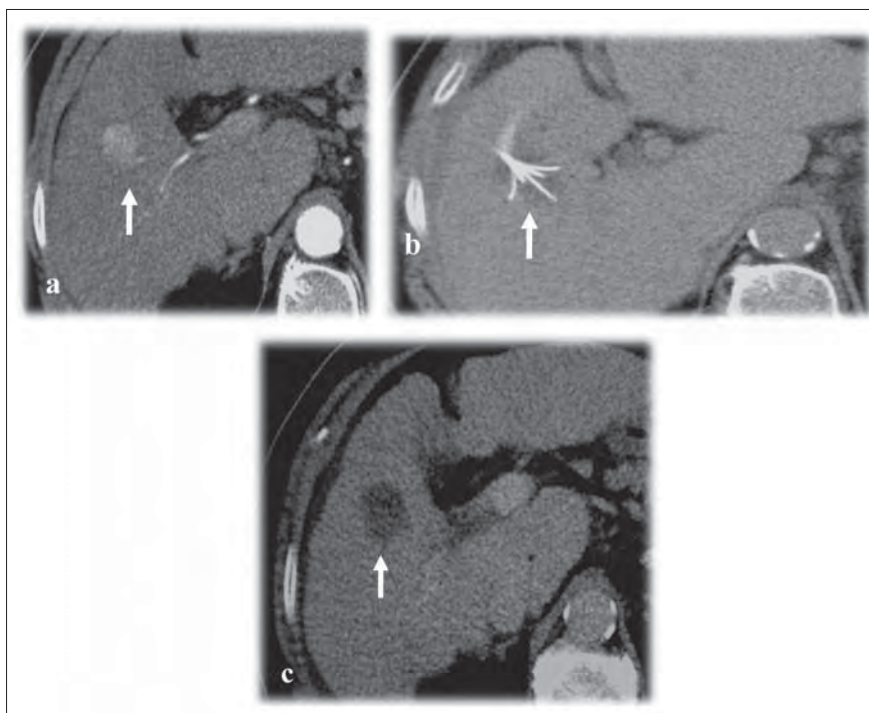
### 5.1. Uvod

Hepatocelični karcinom je najpogostejši primarni tumor jeter. Lahko je solitaren (30 %), multipel (65 %) ali difuzen (5 %) (19). Majhni solitarni HCC so običajno dobro diferencirani, masivni, multidozni in infiltrativno rastoči pa so slabše diferencirani, z različnimi histološkimi vzorci rasti in vključujejo vse zrelostne stopnje tumorskih celic. Na nastanek in razvoj HCC najpomembneje vplivata kronična virusna okužba z virusom hepatitisa B in C ter alkoholna okvara jeter s posledično cirozo. Določanje stadija bolezni omogoča natančnejšo napoved poteka in je v pomoč pri načrtovanju zdravljenja. Na pristop k zdravljenju bolnikov s HCC vplivajo številni dejavniki, kot so jetrna okvara, osnovno obolenje jeter, njegova etiologija, pa tudi tumor sam in njegovo dosedanje zdravljenje. Zato obravnava bolnikov s HCC terja koordinirano sodelovanje hepatologov, radiologov, interventnih radiologov, kirurgov, patologov in onkologov.

## 5.2. Slikovne preiskovalne metode

Z razvojem novejših tehnologij in različnih kontrastnih sredstev se je močno izboljšala diagnostika hepatoceličnega karcinoma. Vloga slikovnih preiskovalnih metod je, da natančno oceni lego, število in odnos lezij do žilnega in biliarnega sistema, stadij bolezni, operabilnost in kontrolira učinek zdravljenja. Izboljšanje diagnostike je obenem povečalo učinek kirurških in nekirurških metod zdravljenja. Metode izbora za odkrivanje, karakterizacijo in sledenje HCC so UZ, UZ z uporabo kontrastnega sredstva, CT in MR (slika 4a in 5a). Občutljivost preiskav je odvisna od velikosti lezij in stopnje jetrne okvare. Diagnostični problem so predvsem lezije, manjše od 2 cm. Z načrtnim zasledovanjem cirotičnih bolnikov z UZ-preiskavo na 6 mesecev lahko odkrijemo HCC v zgodnejšem obdobju bolezni. V primeru neujemanja UZ-izvida s klinično sliko, tehnično nepopolno narejeno UZ-preiskavo in pri bolnikih z ugotovljenim

HCC, ki so kandidati za nadaljnje zdravljenje (resekcija, transplatacija, RFA, kemoembolizacija, sistemska kemoterapija), so potrebne bolj invazivne slikovne preiskovalne metode. Spiralni CT v štirih fazah ali MR s hepatospecifičnim kontrastnim sredstvom sta metodi izbora za karakterizacijo lezij in oceno stopnje razširjenosti bolezni. Tipičen vzorec obarvanja za hepatocelični karcinom je hipervaskularna lezija v arterijski fazi preiskave in izplavljanje kontrasta v venski fazi preiskave. Pri lezijah velikosti nad 1 cm za diagnozo HCC je dovolj ena slikovna preiskovalna metoda s tipičnim vzorcem obarvanja. Benigne lezije v cirotično spremenjenih jetrih, ki lahko oponašajo HCC, so: fokalna fibroza, fokalna nodularna hiperplazija, arteriovenski odvodi, hemangiomi in psevdanevrizme. Ločevanje HCC od nemalignih nodularnih lezij v cirotično spremenjenih jetrih je velik klinični problem. V takih primerih si pomagamo z MR. Občutljivost MR-preiskave povečamo z uporabo različnih kontrastnih sredstev, ki se med



Slika 4. Hepatocelični karcinom v zgodnjem stadiju bolezni. 55 let star moški s Child A cirozo jeter in 2,3 cm velikim hepatoceličnim karcinomom. Zaradi pridruženih bolezni (sladkorna bolezen, stanje po operaciji aortne zaklopke) bolnik ni bil kandidat za kirurško zdravljenje. a) Hipervaskularna lezija v arterijski fazi CT preiskave jeter (puščica), b) položaj elektrod med RFA (puščica), c) kontrolni CT čez 1 mesec pokaže popolni odgovor na zdravljenje (odsotnost obarvanja tumorja po aplikaciji KS-puščica).

seboj razlikujejo glede na biodistribucijo. Poznamo klasična paramagnetna zunajcelična kontrastna sredstva, ki prehajajo v intersticijski prostor, in kontrastna sredstva (primovist), ki so usmerjena na hepatocite in se izločajo enako skozi ledvice in po hepatobiliarni poti v žolč. Povečanje kontrasta jetrnega parenhimskega tkiva med zapoznelo fazo pomaga pri ugotavljanju števila, segmentne porazdelitve, vizualizacije in omejitve jetrnih lezij, kar omogoča učinkovitejše odkrivanje lezij. Diferencialni vzorec povečave kontrasta/izplavljanja jetrnih lezij dopolni informacije, pridobljene pri dinamičnem slikanju. Zapoznela (hepatocitna) faza se po navadi oceni 20 minut po injiciranju. Pri lezijah, ki ne vsebujejo hepatocitov (ciste, metastaze, večina hepa-

tocelularnih karcinomov), ne pride do akumulacije primovista v pozni hepatospecifični fazi preiskave (20 minut od začetka aplikacije KS).

### 5.2.1 Sledenje po ablaciji in TACE

UZ, CT ali MR s kontrastnim sredstvom so metode, priznane kot standardni načini za ocenjevanje rezultata zdravljenja. Preiskave, narejene po posegu, kažejo uspešno, popolno ablacijo ali kemoembolizacijo kot nekrotično območje, ki se ne opacificira po aplikaciji kontrastnega sredstva (AASLD kriteriji) (slika 4c, 5c). Potreba po ponovitvi zdravljenja mora temeljiti na tumorskem odzivu in sposobnosti za nadaljnje prenašanje zdravljenja. Pri nepopolnih odzivih je treba zdravljenje ponoviti, če to dovoljuje bolnikovo stanje – navadno v osmih tednih od predhodnega zdravljenja. Priporočeni protokol sledenja po zdravljenju z RFA vključuje preglede s CT, UZ s KS ali MR 3, 6, 9 in 12 mesecev po zdravljenju, potem pa na tri leta v šestmesečnih presledkih. Po zdravljenju s TACE pa CT ali MR na 3 mesecev.

## 5.3. Intervencijska radiologija

### 5.3.1 Perkutana ablacija

Nekrozo tumorja je moč doseči z izpostavitvijo tumorskih celic kemični substanci (etanolu, očetni kislini) ali spremembi temperature (radiofrekvenčna ablacija, ablacija z mikrovalovi, krioblacija). Pristop k ablaciji je lahko perkutan, odprt (kirurški) ali laparoskopski. Najpogosteje uporabljani metodi sta perkutana alkoholna sklerozacija (PEI) in RFA (slika 4b). Bolniki, ki so primerni za ablacijo, so le tisti, pri katerih je mogoče z zdravljenjem zajeti vso bolezen. Zapleti PEI in RFA so redki, tako so pri prospetivni primerjavi obeh metod opisali resen zaplet pri 4,8 % posegov (z 0 % smrtnostjo) (19, 20).

#### 5.3.1.1. Perkutana sklerozacija z alkoholom

Perkutana sklerozacija z alkoholom je metoda, kjer absolutni alkohol pod kontrolo ultrazvoka apliciramo neposredno v tumor. Poseg opravljamo v lokalni anesteziji. S tem postopkom povzročimo koagulacijsko nekrozo oziroma razkroj tumorja.

Slaba stran opisanega postopka je, da ga je treba ponavljati v nekajdnevnih razmikih. Pri bolnikih v zgodnji fazi bolezni so rezultati zdravljenja podobni kirurškemu zdravljenju. PEI se najbolj obnese pri solitarnih HCC s premerom do 2 cm, pri večjih tumorjih se v zadnjem času bolj uveljavlja radiofrekvenčna ablacija.

#### 5.3.1.2. Radiofrekvenčna ablacija (RFA)

To je postopek, ki ga izvajamo pod kontrolo računalniške tomografije ali ultrazvoka. CT omogoča natančno postavitev igel, dober nadzor nad uničenjem tumorja ter objektivno kontrolo in spremljanje uspeha zdravljenja. Radiofrekvenčna ablacija je lokalna termoablaacijska metoda. Večinoma se uporablja za kurativno ali paliativno zdravljenje HCC v zgodnjem ali vmesnem stadiju bolezni in za zdravljenje zasevkov. Radiofrekvenčni valovi tkiva ne poškodujejo neposredno, temveč s toploto, ki nastaja ob nihanju delcev. Toplota, ki se sprosti, povzroči koagulacijsko nekrozo v neposredni okolici igle, prek katere apliciramo izmenični tok. Optimalna temperatura za koagulacijo tumorja je med 80 in 100°C.

Poseg izvajamo s sondo, ki ima 5 igel, ki se dežnikasto izvlečejo in s katerimi lahko uničimo tumor velikosti do 5 centimetrov ter zagotovimo centimetrski varnostni rob (slika 4b). Postopek se lahko uporablja tako v paliativnem kot kurativnem zdravljenju HCC ter v kombinaciji s kemoembolizacijo.

### 5.3.2. Kemoembolizacija

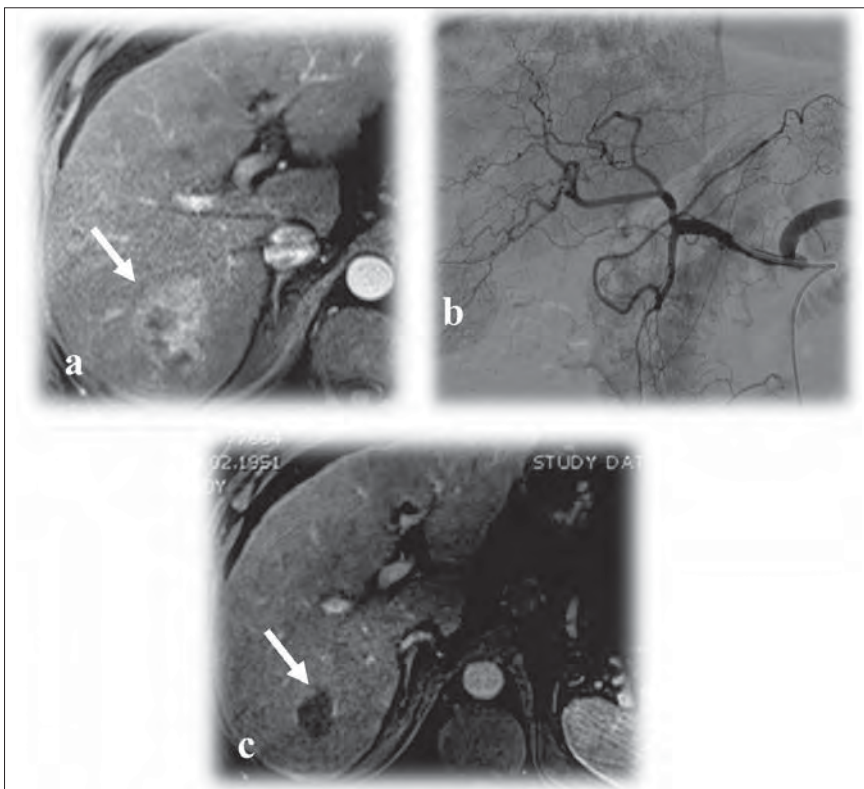
Kemoembolizacija je poseg intervencijske radiologije za lokalno perkutano intraarterijsko aplikacijo kemo-terapevtika v kombinaciji z nosilcem citostatika. HCC se večinoma prehranjuje iz jetrne arterije. Aplikacijo naredimo skozi selektivno uveden kateter v skupno jetrno arterijo ali semiselektivno v levo ali desno jetrno arterijo oziroma superselektivno v arterijo, ki dominantno prehranjuje tumor (slik 5b). Semiselektivno in superselektivno kemoembolizacijo nam omogoča uporaba mikrokatestrske tehnike. Kemoembolizacija je postopek, ki je primeren za bolnike z napredovalim stadijem raka jeter. Solitarne tumorje velikosti do 5 cm ali tri tumorje velikosti do

3 cm pri asimptomatskih bolnikih v zgodnjem stadiju bolezni zdravimo s kemoembolizacijo samo ko druge terapevtske možnosti (kirurgija, transplantacija jeter, perkutana ablacija z alkoholom) niso izvedljive oziroma niso indicirane. Kot primarna paliativna metoda zdravljenja TACE pride v poštev pri asimptomatskih bolnikih v vmesnem stadiju bolezni s solitarnim tumorjem, večjim od 5 cm, ali več kot treh tumorjih velikosti do 3 cm, vendar brez invazije v žilje in širitve zunaj jeter. TACE lahko izvajamo tudi preoperativno. S predoperativno kemoembolizacijo zmanjšamo tumor do resektabilnosti (»downsizing«) oziroma omogočimo, da bolnik dočaka transplantacijo jeter in izpolni kriterije zanjo. Kemoembolizacijo lahko kombiniramo z radiofrekvenčno ablacijo, sklerozacijo z alkoholom in s sistemskim citostatikom sorafenibom. Jetrni parenhim je po posegu redko poškodovan, ker se

večinoma prehranjuje iz portalne vene. Prehodno poslabšanje jetrne funkcije zaradi nekroze tumorja in jetrnih celic se izboljša v 3–4 tednih.

S kemoembolizacijo želijo ta dotok hranil za tumor prekiniti, zato v omenjeno arterijo vbrizgajo posebno embolizacijsko sredstvo v kombinaciji s citostatikom oziroma kemoterapevtikom, zato se tudi imenuje kemoembolizacija. Lipiodol je standardno embolizacijsko sredstvo, ki se v tumorju kopiči bolj kot v normalnih jetrih. Kopičenje je posledica ujetja lipiodola v tortuoznem, patološkem žilju in počasnem odplavljanju zaradi odsotnosti limfatičnih in kupferjevih celic v HCC. Večje tumorje dodatno emboliziramo z drugimi embolizacijskimi sredstvi. V zadnjem času za kemoembolizacijo vse bolj uporabljajo novo embolizacijsko sredstvo (HepaSphere, DC Bead), ki nase zelo dobro veže citostatik doxorubicin, v stiku z vodo

in krvjo pa nato izrazito poveča volumen, zaradi česar je učinek občutno večji in nekroza tumorja obsežnejša. Prednost tovrstne kemoembolizacije v primerjavi z zgolj sistemsko kemoterapijo s citostatiki je, da je lokalna koncentracija citostatika, vezanega na embolizacijska sredstva, 10- do 25- krat višja, kot če bi bila aplicirana sistemsko, neželeni učinki so manj izraziti, čas izplavljanja citostatika iz jeter je daljši, zato tudi dalj časa učinkuje (približno en mesec). Novi mikrodenci, ki se jih uporablja za zdravljenje TAE, imajo nekaj posebnih lastnosti, ki lahko ponudijo nekatere prednosti pri doseganju nekroze tumorja. Natančna in dobro umerjena majhna velikost ter protivnetni učinek sta najpomembnejši lastnosti, ki lahko omogočita globoko ishemijo brez vnetne reakcije v okoliškem tkivu.



Slika 5. Hepatocelčni karcinom v srednjem stadiju bolezni. 57 let star moški s Child A cirozo jeter in 4 lezije v jetrih. a) Hipervaskularna lezija v arterijski fazi MR preiskave jeter (puščica), b) angiografija pred superselektivno aplikacijo mešanice delcev in doxorubicina v vejo za VI jetrni segment, c) kontrolni MR (narejen 3 mesece po zaključenem zdravljenju) v arterijski fazi dinamičnega slikanja pokaže popolni odgovor na zdravljenje (odsotnost obarvanja tumorja po aplikaciji KS - puščica).

Nov sistem, ki kombinira mikrodelce (DEB - drug-eluting beads), ki nase vežejo doksorubicin kot učinkovino, naj bi doksorubicin sproščal na počasi in nadzorovan način. Ti delci sproščajo kemoterapevtik, ko pride v stik s krvjo in zmanjša njegovo prehajanje v sistemsko cirkulacijo in neželene učinke. Odziv na zdravljenje je približno 75-odstoten in je večji kot odziv pri konvencionalnem TACE (v povprečju 35 %).

### 5.3.3. Radioembolizacija

Pri radioembolizaciji, v primerjavi s TACE, lokalno perkutano intraarterijsko apliciramo radioaktivni itrij, ki je vezan na nosilce (delce velikosti 100  $\mu$ ). Nekroza tumorja je posledica  $\beta$  sevanja radioaktivnega itrija. Poseg je razdeljen na dva dela. V prvem delu je potrebno narediti angiografijo trunkus celiakusa za prikaz anatomije žilja in superselektivno kateterizacijo in embolizacijo gastroduodenalne arterije in desne gastrične arterije. Embolizacijo je potrebno narediti v izogib netarčni embolizaciji prebavnega trakta. Po embolizaciji preko katetera vstavljenega v hepaticne arterije, ki prehranjujejo tumor, selektivno apliciramo makroagregate albumina vezanega na tehnečij. Po aplikaciji tehnečija, bolnika predstavimo na oddelek za nuklearno medicino, kjer z uporabo SPECT-a izključimo povezavo med jetri in pljuči in prebavnim traktom. V primeru, da povezav jeter s prebavnim traktom in pljuči ni, skupaj z fiziki izračunamo individualno dozo radioaktivnega itrija. Doza se izračuna na osnovi CT volumetrije jeter in tumorjev ter indeksa telesne mase. Približno dva tedna po prvi hospitalizaciji, bolnika ponovno hospitaliziramo in superselektivno transarterijsko apliciramo radioaktivni itrij v izbrane hepaticne arterije.

## ZAKLJUČEK

Z razvojem novejših tehnologij in različnih kontrastnih sredstev se je močno izboljšala diagnostika bolezni prebavil. Izboljšanje diagnostike je obenem povečalo učinek kirurških in nekirurških metod zdravljenja. Ob dobrem znanju radiološke diagnostike in izvajanju posegov intervencijske radiologije

potrebuje radiolog tudi primerno klinično znanje in izkušnje za odločanje ali soodločanje o izbiri načina zdravljenja in spremljanju bolnika po njem. Le tako lahko kompetentno sodeluje z zdravniki drugih kliničnih strok pri vodenju in reševanju kompleksnih kliničnih problemov. Indikacije za posege intervencijske radiologije soglasno sprejmeta interventni radiolog in bolnikov klinični zdravnik ali konzilij zdravnikov.

## Literatura

1. Fenchel S, Fleiter TR, Merkle EM. Multislice helical CT of the abdomen. *Eur Radiol* 2002; 12 (Suppl. 2): S5–10.
2. Nicolini A et al. Transarterial Chemoembolization with Epirubicin-eluting Beads versus transarterial Embolization before Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 327–32.
3. Malagari K et al. Prospective Randomized Comparison of Chemoembolization with Doxorubicin-Eluting Beads and Bland Embolization with BeadBlock for Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33 (3): 541–51.
4. McKinsey, JF, Gewertz, BL. Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 307.
5. Kawarada, O, Sonomura, T, Yokoi, Y: Direct aspiration using rapid-exchange and low-profile device for acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68 (6): 862–6.
6. Horton KM, DFishman EK. Multi-detector row CT of mesenteric ischemia: Can it be done. *Radiographics* 2001; 21: 1463–73.
7. Ogihara, S, Yamamura, S, Tomono, H, et al.: Superior mesenteric arterial embolism: treatment by trans-catheter thrombo-aspiration. *J Gastroenterol* 2003; 38: 272–7.
8. Popovič P, Bunc M, Kuhelj D. Superior Mesenteric Artery Embolism Treated with Percutaneous Mechanical Thrombectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011 34; 67–9.
9. Cognet F, Salem DB, Dransart M et al. Chronic mesenteric ischemia: Imaging and percutaneous treatment. *Radiographics*. 2002; 22: 863–879.
10. Yazdi H R, Youness F, Laroia S, et al. Mesenteric artery stenting for chronic mesenteric ischemia. *Vasc Dis Manage*. 2007; 4: 180–4.
11. Chang R W, Chang J B, Longo W E. Update in management of mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 3243–7.
12. Anthony S, Milburn S, Uberoi R. Multi-detector CT: review of its use in acute GI haemorrhage. *Clin Radiat* 2007; 62: 938–49.
13. Darcy M. Treatment of lower gastrointestinal bleeding: Vasopressin infusion versus embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2003; 14: 535–43.
14. Liu F, Li Y, Wei Y, Li B. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review. 2011; 56 (3): 663–72.

15. Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, Osanai M, Nakahara K, Matuzaki S, et al. Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobil Pancreat Surg.* 2007; 14: 441–6.
16. van Delden OM, Laméris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol.* 2008; 18: 448–56.
17. Inal M, Akgül E, Aksungur E, Seydao lu G. Percutaneous placement of biliary metallic stents in patients with malignant hilar obstruction: unilobar versus bilobar drainage. *J Vasc Interv Radiol.* 2003; 14: 1409–16.
18. Ferrero A, Viganò L, Polastri R, et al. Postoperative liver dysfunction and future liver remnant: where is the limit? Results of a prospective study. *World J Surg* 2007; 31 (8): 1643–5.
19. Colombo M, Raoul JL, Lencioni R et al. Multi-disciplinary strategies to improve treatment outcomes in hepatocellular carcinoma: a European perspective. *Gastroenterol Hepatol.* 2013; 25 (6): 639–51.
20. Nicolini A et al. Transarterial Chemoembolization with Epirubicin-eluting Beads versus transarterial Embolization before Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 327–32.
21. Dhanasekaran R et al. Comparison of Conventional Transarterial Chemoembolization (TACE) and Chemoembolization With Doxorubicin Drug Eluting Beads (DEB) for Unresectable Hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol* 2010; 101: 476–80.
22. Malagari K et al. Prospective Randomized Comparison of Chemoembolization with Doxorubicin-Eluting Beads and Bland Embolization with BeadBlock for Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33 (3): 541–51.

# Probiotiki pri boleznih prebavil

## Probiotics in gastrointestinal disorders

Rok Orel\*

KO za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2013; suplement 1: 63–69

*Ključne besede: probiotiki, mikrobiota, potovalna driska, kronične vnetne črevesne bolezni*

*Keywords: probiotics, microbiota, travel diarrhea, chronic inflammatory bowel disease*

### IZVLEČEK

Probiotiki so specifični živi mikroorganizmi, ki če jih uživamo v primerni količini, koristno vplivajo na zdravje. Da lahko nek mikroorganizem štejemo kot probiotik, moramo točno poznati njegov genotip in fenotip, dokazana mora biti zmožnost preživetja v izdelku in ob prehodu skozi prebavila, biti mora varen in imeti mora s kvalitetnimi raziskavami dokazane klinične učinke. Mehanizmi delovanja, s tem pa tudi klinični učinki, so specifični za vsak sev. Izsledkov raziskav z določenim specifičnim sevom probiotika zato ne moremo posploševati na druge, četudi sorodne seve. Probiotiki učinkujejo preko različnih mehanizmov: vplivajo na sestavo črevesne mikrobiote, preprečujejo naselitev patogenih mikroorganizmov, utrjujejo črevesno pregrado, usmerjajo črevesni imunski odziv in vplivajo na črevesno senzibiliteto in motiliteto. V prispevku je opisana klinična uporabnost probiotikov za zdravljenje in preprečevanje okužb črevesa, preprečevanje pojava driske ob jemanju antibiotikov in driske na potovanju, zdravljenje različnih oblik kroničnih vnetnih črevesnih bolezni in lajšanje simptomov funkcionalnih gastrointestinalnih motenj, kot so sindrom razdražljivega črevesa, funkcionalno zaprtje in funkcionalne bolečine v trebuhu.

### ABSTRACT

Probiotics are specific live microorganisms that may, when ingested in correct quantity, confer a health benefit on the host. To classify as a probiotic, a microorganism has to have a known genotype and phenotype, known survival potential in product and upon passage through the gastrointestinal tract, must be safe and have proven clinical effect, specific for each strain. Mechanisms of action and therefore clinical effects are strain-specific. Probiotics affect gut microbiota, prevent colonization with pathogens, effect enteric barrier, direct enteric immune response and effect gut motility and sensibility. Clinical use of probiotics is reviewed in prevention and treatment of antibiotic-associated and travel diarrhea, other gut infections, their use in chronic inflammatory bowel disease and functional disorders.

---

\* Prof. dr. Rok Orel, dr. med.

KO za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko  
Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

## UVOD

Probiotiki so definirani kot specifični živi mikroorganizmi, ki če jih uživamo v zadostni količini, koristno vplivajo na zdravje (1). Da lahko smatramo določen mikroorganizem za probiotik mora izpolnjevati več pogojev (2).

Znan mora biti njegov genotip in fenotip (presnovni profil), ki natančno opredeljujeta posamezen mikroorganizem. Pomembna niso samo rod in vrsta ampak tudi podvrsta, ki ji pri mikroorganizmih imenujemo sev. Večina probiotikov res pripada rodovoma *Lactobacillus* in *Bifidobacterium*, kar pa še zdaleč ne pomeni, da so vsi laktobacili ali bifidobakterije zdravju koristni. Celo med predstavniki različnih sevov iste vrste se lahko učinki zelo razlikujejo. Ker so torej učinki vezani na določen specifičen sev, mora biti zmeraj označeno, kateri sev ali sevi se nahajajo v izdelku. Ker morajo biti vsi probiotični sevi registrirani in shranjeni v eni izmed svetovnih zbirk, v strokovni literaturi večinoma uporabljajo njihovo poimenovanje na podlagi »registerske številke«, ki so jim jo dodelili. Ker pa si končni potrošniki, tako strokovni kot laični, tako zapleteno poimenovanje težko zapomnijo, so številnim pogosto uporabljanim sevom proizvajalci in lastniki patentov nadeli še bolj enostavna poimenovanja, ki pogosto asociirajo na njihove najpomembnejše klinične učinke. Tako je npr. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 poimenovan tudi *Lactobacillus reuteri* ProTectis. Pri posameznih pogosto uporabljanih probiotičnih sevih se je takšno poenostavljeno poimenovanje tako udomačilo, da se uporablja tudi kot uradna oznaka v znanstvenih delih. Tak primer je *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103, ki ga povsod omenjajo le še kot *Lactobacillus* GG. Oznaka GG izhaja iz začetnic priimkov znanstvenikov, ki sta ga prva izolirala.

Ker mora na mesto naselitve in delovanja, se pravi v končne dele ozkega in v široko črevo, priti dovolj živih probiotičnih mikroorganizmov, da bi lahko dosegli svoj učinek, je važno, da so sposobni preživeti v izdelku, pa tudi prehoda skozi agresivne dele

prebavil, kot sta želodec in dvanajstnik. Ker so probiotiki živi mikroorganizmi, ki jih vnašamo v telo, je ključno, da so varni. Ker večina probiotikov izvira bodisi iz črevesne mikrobiote zdravih ljudi ali iz hrane, ki jo že stoletja brez nevarnosti uživamo, imajo dodeljen status varnih (GRAS – generally regarded as safe). Kljub temu je treba vsak sev, preden ga komercialno uporabimo, natančno pregledati na morebitne virulencne dejavnike, ki bi lahko povzročali okužbo in na nosilstvo genov na odpornost proti antibiotikom na plazmidni DNK, saj bi le to lahko prenesli na druge mikroorganizme v črevesu. Dejansko je glede na razširjenost uporabe zelo malo primerov, ko so probiotiki povzročili pomembne okužbe in v takih primerih je šlo večinoma za kritično bolne in imunsko kompromitirane osebe (3, 4).

Najpomembnejša lastnost, da lahko nek sev štejemo za probiotik, pa je s kliničnimi raziskavami dokazan učinek na zdravje. Zavedati se moramo, da so tudi mehanizmi delovanja in posledični kliničnega učinka za vsak bakterijski sev drugačni in specifični. Le na podlagi kvalitetnih, večinoma dvojno slepih s placebom kontroliranih raziskav, lahko vemo, kateri sev je pri neki klinični indikaciji učinkovit. Za nekatere klinične indikacije že poznamo nekaj specifičnih sevov z zelo visoko dokazano stopnjo učinkovitosti, pri nekaterih drugih sicer več raziskav potrjuje učinkovitost določenih sevov, a je teh raziskav bodisi premalo, ali pa so narejene z različnimi probiotiki in lahko zato govorimo le o zelo verjetni učinkovitosti. V pregledu bodo najprej prikazani osnovni mehanizmi delovanja probiotikov, v nadaljevanju pa uporaba probiotikov pri različnih boleznih prebavil, stopnja dokazane učinkovitosti in kateri so tisti probiotični sevi z dokazano učinkovitostjo pri posamezni indikaciji.

## MEHANIZMI DELOVANJA PROBIOTIKOV

Probiotiki lahko koristno vplivajo na zdravje preko več različnih mehanizmov (5). Prvi izmed njih je tako imenovana kolonizacijska rezistenca, se pravi,

zmanjšanje možnost, da bi se v prebavilih naselili patogeni mikroorganizmi. Probiotične bakterije v črevesu tekmujejo z drugimi mikroorganizmi, tudi patogenimi, za hranilne snovi in za mesta pritrjanja na črevesno sluznico. Poleg tega številni probiotiki pri svoji presnovi tvorijo kratkoverižne maščobne kisline, te povzročajo zakisanje črevesne vsebine, nizek pH pa zavira rast večine patogenih mikrobov. Poleg tega nekateri probiotiki izločajo antibiotikom podobne snovi, bakteriocine, ki direktno uničujejo nekatere patogene mikroorganizme (6).

Probiotični mikroorganizmi komunicirajo s črevesnimi epitelnimi celicami in celicami črevesnega imunskega sistema, preko tako imenovanih receptorjev za razpoznavo vzorcev (angl. Pattern recognition receptor), ki se nahajajo na membranah in v citoplazmi somatskih celic (7–9). Ti specifični receptorji, ki pripadajo povečini družinama t.i. Toll-like receptorjev in NOD receptorjev, prepoznajo posamezne bakterijske komponente, kar sproži različne celične odzive. Preko takšnih povezav lahko nekateri probiotiki sprožijo povečano sekrecijo mucina, ki tvori nekakšen zaščitni plašč med črevesnimi epitelnimi celicami in vsebino v črevesni svetlini (10), izločanje defenzinov, nespecifičnih protimikrobnih dejavnikov, ki jih izdelujejo epitelne celice (11) in jačanje čvrstih stikov med črevesnimi epitelnimi celicami (12, 13). Na ta način probiotiki krepijo t.i. črevesno pregrado, ki zmanjšuje možnost, da bi patogeni mikroorganizmi prehajali v črevesno sluznico.

Eden najpomembnejših učinkov nekaterih probiotikov je vpliv na delovanje črevesnega imunskega sistema, tako nespecifičnega kot specifičnega (14). V grobem lahko učinke, ki jih imajo probiotiki na imunski odziv razdelimo v dve skupini, v imunsko spodbujanje, ki ima za posledico boljšo obrambo pred škodljivimi mikroorganizmi, in v protivneten učinek, ki je ključen za zmanjšanje neželenih vnetnih dogajanj v črevesu (15).

Probiotiki lahko vplivajo tudi na črevesno senzibiliteto in motiliteto. Učinki so lahko posredni, npr. preko vpliva na črevesno vnetje, presnovo, pH čre-

sne vsebine (nižji pH spodbuja peristaltiko), itd., ali neposredni, preko direktnega delovanja na celice črevesnega živčnega sistema (16, 17).

## KLINIČNA UPORABNOST PROBOTIKOV PRI BOLEZNIH PREBAVIL

### Akutni infekcijski gastroenteritis

Veliko kvalitetnih kliničnih raziskav in meta-analiz le teh je pokazalo, da lahko nekateri specifični probiotiki skrajšajo infekcijsko drisko in olajšajo njen potek, zmanjšajo potrebo po hospitalizacijah in po parenteralni rehidraciji (18–20). Vendar pa so dokazi zares trdni le za dva specifična probiotika, *Lactobacillus rhamnosus* GG in probiotično kvasovko *Saccharomyces boulardii*, zato je njuna uporaba priporočena tudi v različnih strokovnih smernicah za zdravljenje driske (21, 22). Oba seva verjetno tudi zmanjšata možnost prenosa povzročiteljev driske, zlasti virusnih, z bolnikov na zdrave ljudi, torej vplivata tudi preventivno (23, 24).

Večino drisk v razvitih delih sveta povzročijo okužbe z virusi (rota, korona, kalici, adeno itd.), v deželah v razvoju pa bakterije. Omenjena seva sta dokazano uspešna za zdravljenje drisk v razvitem svetu, torej virusnih drisk. Manj dokazana je njuna učinkovitost proti baktrijskim povzročiteljem driske. Za nas so bakterijske driske pomembne zlasti kot t.i. driske na potovanjih. Pri potovanju v nekatere dele sveta, kot so dežele Afrike, jugovzhodne Azije in Južne Amerike, je verjetnost da na potovanju dobimo drisko kar 50 odstotna. Probiotiki, ki so namenjeni preprečevanju drisk na potovanjih so tisti, ki preprečujejo delovanje patogenih bakterij, predvsem enterotoksigenih sevov *Escherichia coli*, ki je najpogostejši povzročitelj teh drisk. Kot najuspešnejši sevi za preprečevanje drisk na potovanjih veljajo *Bifidobacterium bifidum* v kombinaciji z *Lactobacillus acidophilus* in *Saccharomyces boulardii* (25).

## Driske ob jemanju antibiotikov

Ko jemljemo antibiotike, zlasti širokospektralne, le ti poleg patogenih bakterij, ki jih želimo uničiti, pobijejo številne mikroorganizme, ki sestavljajo našo normalno črevesno mikrobioto. Porušenje ravnotežja v sestavi črevesnih bakterij omogoča razrast nekaterim na antibiotike odpornim patogenim in oportunističnim mikroorganizmom, ki povzročijo pojav driske. Raziskave so pokazale, da se pri zdravljenju z antibiotiki kot so aminopenicilini brez ali z klavulansko kislino, cefalosporini in klindamicin, driska kot neželeni učinek pojavi v 10 do 40 odstotkih. V večini gre za blage driske, ki prenehajo kmalu, ko prekinemo antibiotično zdravljenje. V nekaj odstotkih pa pride do hudih drisk, ki jih povzročijo toksini *Clostridium difficile*, v najhujših primerih celo do smrtno nevarnega psevdomembranoznega kolitisa.

Številne raziskave in meta-analize so pokazale, da nekateri specifični probiotiki, predvsem *Lactobacillus rhamnosus* GG in *Saccharomyces boulardii*, približno za polovico zmanjšajo možnost pojava driske (26-28). Za optimalen učinek pa je pomembno, da začnemo probiotik jemati sočasno z pričetkom jemanja antibiotika in ne šele takrat, ko se driska že pojavi. Prav tako je pomembno, da probiotik jemljemo dovolj dolgo, vsaj še kak teden po prenehanju antibiotičnega zdravljenja, saj se driske zaradi antibiotikov lahko pojavijo vse do dva meseca po zaključku zdravljenja. Probiotika nikoli ne vzamemo hkrati z antibiotikom, ampak z nekaj urnim zamikom, sicer bi antibiotik lahko pobil tudi večji del probiotičnih bakterij.

## Kronične vnetne črevesne bolezni

Prevladuje mnenje, da sta ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen posledica nenormalnega imunskega odziva na črevesne mikroorganizme pri posameznikih z genetskim nagnjenjem. Številne raziskave so pokazale, da imajo bolniki s temi boleznimi spremenjeno sestavo črevesne mikrobiote v primerjavi z zdravimi osebami. Zato se je v

zadnjih dveh desetletjih veliko raziskav ukvarjalo z iskanjem učinkovitih probiotikov za zdravljenje teh bolezni. Ker pa gre za sklop različnih bolezni, ki imajo tudi drugačne patogenetske in imunske značilnosti, so se pri različnih oblikah in aktivnostih bolezni izkazali za učinkovite različni specifični probiotični sevi.

Če strnemo rezultate številnih raziskav in meta-analiz v povzetek, lahko rečemo, da so nekateri probiotiki, predvsem večsevni preparat VSL#3, ki vsebuje osem različnih sevov (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* in *Streptococcus Salivarius* subsp. *thermophilus*), dokazano izboljšali uspeh zdravljenja aktivnega ulceroznega kolitisa, če so bili dodani k standardni terapiji z mesalazinom, kortikosteroidi in imunomodulatorji (29–33). Omenjeni VSL#3 in probiotični sev *Escherichia coli* Nissle 1917 sta enako učinkovita kot mesalazin pri vzdrževalnem zdravljenju ulceroznega kolitisa in se zato svetujeta pri bolnikih, ki slabše prenašajo zdravljenje s tem zdravilom (34–37). Verjetno ju je smiselno tudi dodati k standardnim zdravilom za vzdrževanje remisije, saj je takšno zdravljenje verjetno nekoliko učinkovitejše.

Za sedaj raziskovalci še niso našli probiotikov, ki bi bili učinkoviti pri zdravljenju Crohnove bolezni, ne za dosego, ne za vzdrževanje remisije. Pač pa je vrsta raziskav dokazala izjemno učinkovitost VSL#3 pri preprečevanju pojava paučitisa, ki se pogosto pojavi pri bolnikih po kolektomiji in vzpostavitvi ilealnega rezervoarja (poucha) z analno anastomozo (38–43). VSL#3 se je izkazal kot zelo učinkovit za preprečevanje ponovitev poučitisa po antibiotičnem zdravljenju in ga zato priporočajo tudi smernice za preprečevanje in zdravljenje poučitisa (44).

## Funkcionalne gastrointestinalne motnje

Funkcionalne gastrointestinalne motnje (FGIM), kot so dispepsija, funkcionalne trebušne bolečine,

sindrom razdražljivega črevesa in druge, so izredno pogoste, saj prizadanejo preko četrtnine prebivalstva razvitih delov sveta in so eden najpogostejših gastrointestinalnih vzrokov za obisk pri zdravniku. Raziskave so pokazale, da črevesna mikrobiota igra pomembno vlogo pri nastanku nekaterih izmed teh motenj.

Veliko raziskav in meta-analiz je potrdilo učinkovitost nekaterih probiotikov pri zmanjšanju simptomov sindroma razdražljivega črevesa (45–49). Če strnemo njihove zaključke je razvidno, da lahko različni probiotiki pomembno zmanjšajo količino in težo posameznih simptomov kot so trebušne bolečine, driska, zaprtje in napihnjenost, ter skupno oceno stopnje prizadetosti in vpliva motnje na kvaliteto življenja bolnikov. Če pogledamo učinkovitost specifičnih sevov, ugotovimo, da je bilo zelo veliko raziskav narejenih s fermentiranim mlečnim izdelkom, ki vsebuje *Bifidobacterium animalis* DN-173010, imenovanim tudi *Bifidobacterium lactis* DN-173010 (50–53). V vseh raziskavah je prišlo do signifikantnega izboljšanja glede na indekse za ocenjevanje simptomov kot celote, posebno pa sta se izboljšali frekvenca odvajanja blata in trdota blata pri osebah, ki so imele tudi simptome zaprtja. Omenjeni sev dokazano skrajšuje čas prehoda črevesne vsebine in je zato dokazano učinkovit tudi za zdravljenje funkcionalnega zaprtja (54–57). Posebej je potrebno omeniti še izredno velik in objektivno s trebušno pletizmografijo izmerjen učinek na napihnjenost trebuha in dnevna nihanja v obsegu trebuha, ki sta izredno moteča simptoma pri delu bolnikov s sindromom razdražljivega črevesa.

Nekaj raziskav je pokazalo tudi učinkovitost seva *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 pri zdravljenju funkcionalnih trebušnih bolečin (58), zaprtja in napihnjenosti (59, 60), a je bila večina the raziskav narejenih na otrocih. Podobna rezultate so dobili tudi pri uporabi seva *Lactobacillus rhamnosus* GG, a spet so bile vse raziskave narejene na pediatričnih pacientih (61–63).

## ZAKLJUČEK

Probiotiki so dokazano učinkoviti pri zdravljenju in preprečevanju nekaterih boleznih prebavil. Najbolj je dokazana njihova učinkovitost pri zdravljenju akutnih infekcijskih drisk, preprečevanju driske zaradi jemanja antibiotikov, zdravljenju ulceroznega kolitisa, preprečevanju paučitisa in lažšanju simptomov nekaterih funkcionalnih gastrointestinalnih motenj, kot sta sindrom razdražljivega črevesa in funkcionalno zaprtje. Zavedati pa se moramo, da so učinki pri vsaki od omenjenih boleznih vezani na specifične seve. Zato moramo zdravniki podobno kot za zdravila vedeti, kateri probiotik svetovati bolniku pri posamezni indikaciji. Svetovanje na vselej temelji na spoznanjih kvalitetnih kliničnih raziskav. Tako zagovarjanje stališča, da imajo probiotiko premalo dokazano učinkovitost, da bi jih v praksi priporočali, kot prepričanje, da so vsi probiotiki enako učinkoviti, predstavljata vsaj resno pomanjkanje strokovnega znanja, če že ne strokovne napake v škodo bolnika. Prav tako pa je potrebno vedeti, da tudi probiotiki, ki so zelo učinkoviti pri eni bolezni, niso nujno uspešni pri zdravljenju druge bolezni. Zato morajo zdravniki, farmacevti, dietetiki in drugi strokovnjaki, ki svetujejo bolnikom ob njihovih težavah poznati kateri specifični probiotik je potrebno izbrati pri določeni indikaciji.

## Literatura

1. Food and Agriculture Organisation of the United Nations; World Health Organisation. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: joint FAO/WHO Working Group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Available at: <ftp://ftp.fao.org/esn/food/wgreport2.pdf>.
2. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol* 2009; 44: 26–46.
3. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 687–703.
4. Liang M-T. Safety of probiotics: translocation and infection. *Nutr Rev* 2008; 66: 192–202.
5. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions: a review. *Int J Med Microbiol* 2010; 300: 57–62.
6. Corr SC, Hill C, Gahan CGM. Understanding the mechanisms by which probiotics inhibit gastrointestinal pathogens. *Adv Food Nutr Research* 2009; 56: 1–15.

7. Sanz Y, De Palma G. Gut microbiota and probiotics in modulation of epithelium and gut-associated lymphoid tissue function. *Intern Rev Immunol* 2009; 28: 397–413.
8. Michelsen KS, Arditì M. Toll-like receptors and innate immunity in gut homeostasis and pathology. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 48–54.
9. Gomez-Llorente C, Munoz S, Gil A. Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics. 3rd International Immunonutritional Workshop. Session 5: Early programming of the immune system and the role of nutrition. *Proc Nutr Soc* 2010; 96: 381–9.
10. Caballero-Franco C, Keller K, De Simone C, et al. The VSL#3 probiotic formula induces mucine gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: 315–22.
11. Schlee M, Harder J, Köten B, et al. Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte beta defensin 2. *Clin Exp Immunol* 2008; 151: 528–35.
12. Montalto M, Maggiano N, Ricci R, et al. *Lactobacillus acidophilus* protects tight junctions from aspirin damage in HT-29 cells. *Digestion* 2004; 69: 225–8.
13. Zyrek AA, Cichon C, Helms S, et al. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCzeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol* 2007; 9: 804–16.
14. Bron PA, van Baarlen P, Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nature Rev Microbiol* 2012; 10: 66–78.
15. Prisciandaro L, Geier M, Butler R, Cummins A, Howarth G. Probiotics and their derivatives as treatments of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1906–14.
16. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13: 35–7.
17. Wang B, Mao YK, Dorio C, Pasyk M, Wu RJ, Bienenstock J, Kunze WA. Luminal administration ex vivo of a live *Lactobacillus* species moderates mouse jejunal motility within minutes. *FASEB J* 2010; 24: 4078–88.
18. Salari P, Nikfar S, Abdollehi M. A meta-analysis and systematic review on the effect of probiotics in acute diarrhea. *Inflamm Allergy – Drug Targets* 2012; 11: 3–14.
19. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhea (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 11: CD003048.
20. Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, Yargic ZA, Vandenplas Y. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert Opin Biol Ther.* 2012; 12: 395–410.
21. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 619–21.
22. World Gastroenterology Organization Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. 2011. [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics\\_FINAL\\_20110116.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_20110116.pdf).
23. Guarino A, Le Veccio A, Berni Canani R. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 25: 18–23.
24. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: S149–53.
25. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5 :97–105.
26. Rohde CL, Bartolini V, Jones N. The use of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea with special interest in *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 33–40.
27. Johnston BC, Goldberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD004827.
28. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. *JAMA* 2012; 307: 1959–69.
29. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Giglioblanco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004; 10: PI126–31.
30. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1539–46.
31. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L, et al. probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 760–8.
32. Sood A, Midha Y, Makharia GK, et al. The probiotic preparation VSL#3 induces remission in patients with mild to moderate active ulcerative colitis. *Clin Gastroentero Hepatol* 2009; 7: 1202–9.
33. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2218–27.
34. Zigra PI, Maipa VE, Almanos YP. Probiotics and remission of ulcerative colitis: a systematic review. *Neth J Med* 2007; 65: 411–8.
35. Jonkers D, Penders J, Masclee A, Pierik M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease. A systematic review of interventional studies in adult patients. *Drugs* 2012; 72: 803–23.
36. Kruis W, Schutz E, Fric P, et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853–8.

37. Kruijs W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–23.
38. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dig Colon Rectum* 2007; 50: 2075–8.
39. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305–9.
40. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy; a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–9.
41. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–14.
42. Pronio A, Montesani, Butteroni C, et al. Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 662–8.
43. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6: CD001176.
44. Pardi DS, D'Haens G, Shen B, Campbell S, Gionchetti P. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1424–31.
45. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1033–49.
46. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59: 104: 325–32.
47. Huertas-Ceballos AA, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD003019.
48. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2650–61.
49. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 15. doi: 10.1186/1471-230X-9-15.
50. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mourets M, Mercier C-H, Matuchansky C. Effect of fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 475–86.
51. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on abdominal distention and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 104–14.
52. Guyonnet D, Woodcock A, Stefani B, Trevisan C, Hall C. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled, pilot study. *J Dig Dis* 2009; 10: 61–70.
53. Guyonnet D, Schlumberger A, Mhamdi L, Jacob S, Chassany O. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 improves gastrointestinal well-being and digestive symptoms in women reporting minor digestive symptoms. A randomised, double-blind, parallel, controlled study. *Br J Nutr* 2009; 22: 1–9.
54. Bouvier M, Méance S, Bouley C, Berta JL, Grimaud JC. Effect of consumption of milk fermented by the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* DN-173010 on colonic transit time in healthy humans. *Bioscience Microflora* 2001; 20: 43–8.
55. Méance S, Cayuela C, Turchet P, Raimondi A, Lucas C, Antoine JM. A fermented milk with a *Bifidobacterium* probiotic strain DN-173010 shortened oro-faecal gut transit time in elderly. *Microb Ecology Health Dis* 2001; 13: 217–22.
56. Marteau P, Cuillerier E, Méance S, et al. *Bifidobacterium lactis* strain DN-173010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 587–93.
57. Méance S, Cayuela C, Raimondi A, Turchet P, Lucas C, Antoine JM. Recent advances in the use of functional foods: effects of the commercial fermented milk with *Bifidobacterium lactis* strain DN-173010 and yoghurt strains on gut transit time in the elderly. *Microb Ecology Health Dis* 2003; 15: 15–22.
58. Romano C, Ferrau V, Cavatio F, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2010; DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x
59. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2010; 157(4):598–602.
60. Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome – a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Clin Nutr* 2005; 24: 925–31.
61. Francavilla R, Miniello V, Magistrá AM, et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain. *Pediatrics*: 2010; 126: 1445–52.
62. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 177–84.
63. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children; a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005; 147: 197–201.

# Zdravljenje in preprečevanje krvavitev iz zgornjih prebavil zaradi nesteroidnih, antiagregacijskih in antikoagulacijskih učinkovin

## Treatment and prevention of upper gastrointestinal bleeding caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet drugs and anticoagulants

Borut Štabuc

KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Gastroenterolog 2013; suplement 1: 70–76

*Ključne besede:* krvavitev iz zgornjih prebavil, preprečevanje

*Keywords:* upper GI bleeding, prevention

### POVZETEK

Dispeptične težave, erozije, krvavitve in druge zaplete ulkusne bolezni zaradi nesteroidnih protivnetnih (NSAR), antiagregacijskih in antikoagulantnih učinkovin zdravimo predvsem z zaviralci protonske črpalke (ZPČ) in endoskopsko. Težave in zaplete preprečujemo s smotrnim predpisovanjem, z eradicacijo okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* in z ZPČ. Pred dolgotrajnim antiagregacijskim zdravljenjem se priporoča ugotavljanje in zdravljenje okužbe s *Helicobacter Pylori*. Antiagregacijskega in antikoagulantnega zdravljenja praviloma ne prekinjamo. Bolnikom z večjim tveganjem za neželene učinke na zgornjih prebavilih preventivno predpisujemo ZPČ v standardnem odmerku 20 mg/dan omeprazole, esomeprazole in pantoprazole ali 15 mg/dan lansoprazole.

### ABSTRACT

Dyspepsia, erosions, bleeding and other complications of peptic ulcer disease caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antiplatelet drugs and anticoagulants are treated mainly by proton pump inhibitors (PPIs) and endoscopically. These complications can be prevented by rational drug prescription, *Helicobacter Pylori* eradication and PPIs. Patients considered for long-term anti-platelet treatment should be screened and treated for *Helicobacter Pylori*. Treatment with antiplatelet and anticoagulant drugs should generally not be interrupted. High-risk patients should receive standard dose PPI prophylaxis with omeprazole (20 mg qd), esomeprazole (20 mg qd), pantoprazole (20 mg qd) or lansoprazole (15 mg qd).

## UVOD

Nesteroidne protivnetne učinkovine (NSAR) in acetilsalicilna kislina (ASA) so v svetu najbolj pogosto predpisovane učinkovine. Po podatkih ZZZS 5 % slovenskega prebivalstva vsakodnevno jemlje NSAR, 4 % ASA, manj kot 1 % druge antiagregacijske in antikoagulantne učinkovine (1).

NSAR so raznolika skupina zdravil, ki jim je skupno protibolečinsko, antipiretično in protivnetno delovanje.

NSAR za klinično uporabo razdelimo na **klasične** (diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproksen, ketoprofen), ki zavirajo ciklooksigenazo 1 in 2 (COX-1 in COX-2), za **COX-2 bolj selektivne** (meloksikam, nimesulid, etodolak), ki v terapevtskih odmerkih zavirajo tudi COX-1, vendar manj kot klasični in na **COX-2 selektivne-koksibe** (celekoksib, etorikoksib), ki v terapevtskih odmerkih zavirajo samo COX-2.

Oralna antiagregacijska zdravila po mehanizmu delovanja delimo na **inhibitorje ciklooksigenaze** (ASA), **inhibitorje fosfodiesteraze** (dipiridamol) in **blokatore ADP receptorja P2Y<sub>12</sub>** (tienopiridini (tiklopedin, klopidogrel, prasugrel) in tikagrelor). *Tikagrelor* za razliko od tienopiridinov ne potrebuje metabolne aktivacije za vezavo na receptor P2Y<sub>12</sub>. Inhibicija agregacije trombocitov tako nastopi hitro po zaužitju zdravila in ni odvisna od aktivnosti encimov v jetrih. Edini v tej skupini se reverzibilno veže na receptor P2Y<sub>12</sub>. Inhibitorski učinek na agregacijo tako ne traja 7 do 10 dni temveč je odvisen od koncentracije zdravila v plazmi. Po prekinitvi zdravljenja se agregabilnost trombocitov normalizira hitreje kot pri tienopiridinih. Blokatorji trombinskega receptorja PAR1 so v fazi kliničnih raziskav. Blokatorji glikoproteinskega receptorja IIb/IIIa so na voljo le v parenteralni obliki (2-5).

Oralna antikoagulantna zdravila, ki so na voljo, lahko po mehanizmu delovanja delimo na antagoniste vitamina K (varfarin) in direktne oralne antikoagulate (dabigatran -inhibitor trombina) in rivaroksaban in apiksaban inhibitorji faktorja Xa (3).

Neželeni učinki so odvisni od vrste učinkovine, velikosti odmerka, morebitnih kombinacij NSAR in trajanja zdravljenja. Na pojavnost in izraženost neželenih učinkov pomembno vplivajo sočasno zdravljenje z glukokortikoidi, antiagregacijskimi in antikoagulantnimi učinkovinami, komorbidnost in značilnosti posameznega bolnika. Do 40 % ljudi, ki jemljejo NSAR, ima simptome dispepsije. Pet do petnajst odstotkov bolnikov zaradi dispeptičnih simptomov preneha jemati NSAR. Erozije, duodenalna in želodčna razjeda nastanejo pri 30 % bolnikov, vendar je večina razjed in erozij asimptomatičnih.

20 % bolnikov, ki jemljejo ASA kot kardiovaskularno zaščito ima dispeptične simptome. Bolniki, ki prejeto ASA v nizkih odmerkih imajo dva krat večje tveganje za krvavitev iz prebavil, kot brez ASA. Tveganje za krvavitev iz prebavil je manjše pri klopidogrelu kot pri ASA. Klopidogrel sam ne povzroča razjed na sluznici. (6). Antiagregacijske učinkovine so vzrok 14,5 % vseh krvavitev iz zgornjih prebavil. Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje primerjavi z ASA poveča tveganje za krvavitev iz prebavil za 2 do 3 krat (7).

Življenje ogrožujoči zapleti, kot so perforacija, krvavitev, obstrukcija nastanejo pri 1,5 % bolnikov (1 %-4 %). Splošna mortaliteta zaradi škodljivih vplivov NSAR na prebavila je 1 do 2 % (8).

Dejavniki, ki povečujejo tveganje za nastanek resnih zapletov v zgornjih prebavilih pri zdravljenju z NSAR in ASA so odvisni od bolnikovih karakteristik in so prikazani v tabeli 1 (9-12).

Bolnike glede na enega ali več nevarnostnih dejavnikov razdelimo v tri skupine. Bolniki, kjer ni nevarnostnih dejavnikov za neželene učinke na prebavilih sodijo v skupino z nizkim tveganjem, tisti, ki imajo enega do dva nevarnostna dejavnika v skupino s srednjim tveganjem in tisti s tremi ali več nevarnostnimi dejavniki ali tisti, ki so že imeli ulkusne komplikacije ali če sočasno prejema anti-koagulantna zdravila sodijo v skupino z visokim tveganjem.

Tabela 1: Nevarnostni dejavniki za neželene učinke NSAR

Značilnosti	RR (relativno tveganje)
Starost $\geq$ 65 let	2,25
Anamneza gastrointestinalnih simptomov v zgornjem GIT	2,57
Anamneza peptične razjede	2,3 – 3,1
Anamneza gastrointestinalne krvavitve	2,6 – 13,5
Maksimalni odmerki NSAR	7,0
Sočasno jemanje več NSAR	9,0
Sočasno jemanje ASA (nizki odmerki)	1,5 – 12,7
Sočasno jemanje antikoagulantov	6,4 – 19,3
Sočasno jemanje glukokortikoidov	1,6 – 2,2
Sočasno jemanje učinkovin ponovnega privzema serotonina	6,3
Okužba s <i>Helicobacter pylori</i>	1,8 – 2,4

## PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE Z NSAR POVZROČENE ŽELODČNE IN DVANAJSTNIKOVE RAZJEDE ALI EROZIJE BREZ KRVAVITVE

COX-2 selektivni NSAR imajo v primerjavi s placebom večje tveganje, v primerjavi s klasičnimi NSAR pa manjše tveganje za nastanek razjede. Meta analiza je pokazala da je pri koksibih tveganje za zaplete ulkusne bolezni za 61 % manjše kot pri klasičnih NSAR (13). Zdravljenje z ZPČ (omeprazol, 20 mg; lansoprazol 30 mg; esomeprazol 20 mg in pantoprazol 40 mg) je učinkovitejše od zdravljenja z zaviralci receptorjev H<sub>2</sub> in traja štiri tedne. Osem tedensko zdravljenje ali zdravljenje z višjimi odmerki bistveno ne izboljša učinkovitosti zdravljenja.

Zdravljenje z ZPČ 20 mg dnevno pomembno izboljša simptome in kakovost življenja bolnikov z dispepsijo, ki jemljejo NSAR, koksibe ali ASA (14,15).

Sočasna okužba s HP poveča tveganje NSAR in ASA za zaplete ulkusne bolezni. Meta analiza 16 raziskav je pokazala, da okužba s HP za 1,79 krat poveča tveganje za krvavitev iz razjede. Pri bolnikih, ki prejemajo NSAR je tveganje 6,13 krat večje. Eradikacija okužbe pred začetkom zdravljenja z

NSAR zmanjšuje možnost zapletov. Pri bolnikih, ki dolgočasno prejemajo NSAR bolnikov, zaščitni učinek eradikacije HP ni dokazan (16).

## KRVAVITEV IZ RAZJEDE ŽELODCA ALI DVANAJSTNIKA ZARADI NESTEROIDNIH, ANTIAGREGACIJSKIH IN ANTIKOAGULACIJSKIH UČINKOVIN

Tveganje za ulkusno krvavitev je večje pri ASA kot pri klopidogrelu, vendar so razlike majhne in pomembne le pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli ulkusno krvavitev. Kombinirano zdravljenje 2 do 3 krat poveča tveganje za ulkusno krvavitev in 2,5 krat za umrljivost. Splošna umrljivost je zaradi krvavitve zaradi kombiniranega zdravljenja med 0 in 0,3 %. Ob neželenih učinkih ASA na prebavila ASA ne zamenjamo s klopidogrelom, temveč ASA dodamo ZPČ v standardnem odmerku za zdravljenje ulkusa. Obenem se priporoča testiranje in zdravljenje sočasne okužbe s HP.

Bolniki, ki jemljejo koksibe skupaj z ASA imajo 4 krat večje tveganje za ulkusne zaplete kot bolniki z ASA, vendar je tveganje kombiniranega zdravljenja s koksibi in ASA za ulkusne zaplete 23 % manjše kot pri uporabi klasičnih NSAR skupaj z ASA. Dvojna endoskopska hemostaza s sklerozacijo in klipi pri krvavitvah iz zgornjih prebavil pomembno zmanjša pojavnost ponovne krvavitve, potrebo po kirurškem zdravljenju in umrljivost (17).

Po uspešni endoskopski hemostazi zdravljenje nadaljujemo z visokimi odmerki ZPČ. Po začetnem intravenskem odmerku 80 mg (bolus) nadaljujemo z 72 urno kontinuirano infuzijo 8 mg/h. Po tem sledi 4 tedensko zdravljenje z oralnimi ZPČ v standardnem odmerku enkrat dnevno pred zajtrkom. Trajanje terapije in odmerek ZPČ sta odvisna od osnovne bolezni. Načeloma aktivne razjede v dvanajstniku zdravimo do 4 tedne in razjede v želodcu do 8 tednov.

Parenteralno zdravljenje z ZPČ (bolus 80 mg nato infuzija 8 mg/uro) lahko začnemo že pred endoskopskim posegom.

Pri bolnikih, kjer je ulkusna krvavitev posledica okužbe s HP, po eradikaciji vzdrževalno štiri tedensko zdravljenje z ZPČ ni potrebno, razen če bolniki ob tem ne prejemajo antikoagulantov ali NSAR. Pri bolnikih z ulkusno krvavitvijo, ki po eventuelni eradikaciji HP nadaljujejo zdravljenje z NSAR se priporoča kontinuirano zdravljenje z ZPČ. Pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje z NSAR in imajo veliko tveganje za ponovno ulkusno krvavitev se priporoča zdravljenje s koksibi skupaj z ZPČ v najnižjem odmerku (20 mg na dan) (18).

Pri ulkusnih krvavitvah zaradi ASA zaradi sekundarne preprečitve zdravljenje z ASA ni potrebno prekinjati. Meta analiza je pokazala, da se se po ukinitvi ASA pri bolnikih s srčno žilnimi boleznimi pojavijo tromboze v povprečju 10,7 dni po opustitvi jemanja ASA. Ameriško združenje za kardiologijo in gastroenterologijo pri bolnikih z velikim tveganjem za srčno žilne zaplete in za ponovno ulkusno krvavitev priporoča ponovno uvedbo ASA v prvih 3 dneh, najkasneje v 7 dneh po krvavitvi. Pri ulkusnih krvavitvah zaradi ASA zaradi primarne preprečitve pri bolnikih z malim tveganjem za srčno žilne zaplete običajno nadaljnje zdravljenje z ASA prekinemo zaradi relativno majhnega preventivnega učinka na srčno žilne zaplete. Primarna preprečitev skupaj z ZPČ se priporoča in nadaljuje pri tistih z visokim tveganjem za srčno žilne zaplete. Pri idiopatskih ulkusnih krvavitvah, ki niso zaradi okužbe s HP ali zaradi NSAR se priporoča dolgotrajno zdravljenje z ZPČ (17).

V primeru ponovne ulkusne krvavitve po drugem endoskopskem posegu, običajno bolnika napotimo na transkatetersko embolizacijo ali na kirurški poseg. Sočasno antiagregacijsko in antikoagulacijsko zdravljenje povzroča več krvavitev iz prebavil. Raziskave so pokazale, da heparin in nizkomolekularni heparin za 50 % povečata tveganje za krvavitev iz prebavil pri bolnikih, ki jemljejo ASA. Meta analiza 25.307 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom in ASA je pokazala, da varfarin 2 krat poveča tveganje za krvavitev iz prebavil.

Sočasno zdravljenje z ASA, klopido-grelom in antikoagulantni v primerjavi z dvotirnim antiagregacijskim zdravljenjem za 3,2 do 6,6 krat poveča tveganje za

krvavitve iz prebavil zato jo predpisujemo le bolnikom, kjer tovrstno zdravljenje dokazano koristi. Trojno antiagregacijsko in antikoagulacijsko zdravljenje lahko v enem letu povzroči 7 % velikih krvavitev iz prebavil. Analiza 27 študij, kjer so bolniki prejeli ASA, klopido-grel in varfarin je ugotovila 3,3 % krvavitev iz prebavil v času hospitalizacije, 5,1 % v prvem mesecu, 8 % v 6 mesecih, 9 % v dvanajstih mesecih in 6,2 % po enem letu. Število krvavitev ni bilo bistveno večje kot pri dvotirnim antiagregacijskem zdravljenju (19).

Zaradi večjega tveganja za krvavitev iz prebavil se pri sočasnem dvotirnim antiagregacijskem in zdravljenju z antikoagulantni priporoča sočasno zdravljenje z ZPČ. Pri sočasnem zdravljenju z ASA, klopido-grelom in varfarinom se priporoča INR med 2 in 2,5 (19).

## **PREPREČEVANJE NEŽELENIH UČINKOV NSAR IN ASA NA ZGORNJA PREBAVILA**

Zaradi velikega števila zapletov, tudi smrtnih, ki jih povzročajo NSAR, je smiselno preventivno zdravljenje z ZPČ pri bolnikih z višjim tveganjem za življenje ogrožajoče neželene učinke. Preventivno predpisujemo ZPČ v standardnem odmerku 20 mg/dan omeprazola, esomeprazola in pantoprazola ali 30 mg/dan lansoprazola). Višji preventivni odmerki in dvakrat dnevno odmerjanje ZPČ ne zmanjšajo tveganja za nastanek resnih neželenih učinkov (20).

## **SKUPINA BOLNIKOV Z NIZKIM TVEGANJEM ZA ŽIVLJENJE OGROŽAJOČE NEŽELENE UČINKE**

Bolniki z nizkim tveganjem (>0,1 %) za nastanek zapletov ulkusne bolezni nimajo nevarnostnih dejavnikov za ulkusno bolezen in sočasno ne prejemajo ASA. Pri njih se priporoča uporaba klasičnega NSAR, v najnižjih še učinkovitih odmerkih. Tem bolnikom preventivno ne predpisujemo ZPČ.

## SKUPINA BOLNIKOV S SREDNJIM TVEGANJEM

V to skupino sodijo bolniki z enim ali dvema nevarnostnima dejavnikoma za zaplete ulkusne bolezni, ki so opisani v tabeli 1. Tveganje za nastanek zapletov ulkusne bolezni je 0,1-2 %. Priporoča se uporaba NSAR v najnižjih še učinkovitih odmerkih skupaj z ZPČ v standardnem odmerku ali koksib. Pri asimptomatičnih bolnikih zamenjava ASA za klopidogrel ni potrebna. Pri bolnikih, ki ob NSAR sočasno dolgočasno prejemajo ASA se priporoča testiranje in zdravljenje okužbe s HP.

## SKUPINA BOLNIKOV Z VISOKIM TVEGANJEM

V to skupino uvrstimo bolnike, ki so v preteklosti že imeli zaplet ulkusne bolezni, sočasno prejemajo glukokortikoide ali antikoagulantne učinkovine ali imajo tri ali več nevarnostnih dejavnikov opisanih v tabeli 1. Pri njih je tveganje za zaplete ulkusne bolezni 2 do 4 %. Vse tovrstne bolnike moramo testirati na okužbo s HP in jih v prisotnosti okužbe ustrezno zdraviti (21). Pri bolnikih z nizkim tveganjem za srčno žilne zaplete Lahko predpišemo celekoksib ali eterokoksib skupaj z ZPČ v standardnem najnižjem odmerku.

Pri bolnikih z visokim tveganjem za srčno žilne zaplete, ki že prejemajo ASA, ne predpisujemo NSAR. Ob ASA morajo prejemati ZPČ v najnižjih standardnih odmerkih. Pri tej skupini bolnikov je poleg previdnosti pri predpisovanju NSAR potreben stalen nadzor, saj kljub zaščiti lahko pride do zapletov ulkusne bolezni.

## OKUŽBA Z BAKTERIJO HELICOBACTER PYLORI

Sočasna okužba s HP poveča tveganje NSAR in ASA za zaplete ulkusne bolezni. Pri vseh bolnikih, ki prejemajo NSAR ali antiagregacijske učinkovine se pred uvedbo zdravljenja priporoča testiranje in eradikacija okužbe s HP. Pri bolnikih, ki prejemajo NSAR in

antiagregacijska sredstva ali antikoagulate in so v preteklosti imeli zaplet ulkusne bolezni moramo pred uvedbo zdravljenja narediti testiranje za okužbo s HP in jih ustrezno zdraviti (22).

Tabela 2. Preprečevanje neželenih učinkov NSAR in ASA na prebavila glede na stopnjo tveganja za srčno žilne zaplete

	Nizko tveganje za srčno žilne bolezni	Visoko tveganje za srčno žilne bolezni (sočasna uporaba ASA)
Nizko tveganje za zaplete ulkusne bolezni	Klasični NSAR	Naproksen <1g + ZPČ + eradikacija HP
Srednje tveganje za zaplete ulkusne bolezni	Klasični NSAR+ZPČ (razmisliti o eradikaciji HP)	Naproksen < 1g + ZPČ + eradikacija HP
Visoko tveganje za zaplete ulkusne bolezni	Koksib + ZPČ + eradikacija HP; stalen nadzor)	ZPČ + eradikacija HP; stalen nadzor

## PREPREČEVANJE NEŽELENIH UČINKOV ANTIAGREGACIJSKEGA IN ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVLJENJA NA PREBAVILA

Pred pričetkom dvotirnega antiagregacijskega zdravljenje in sočasnega antiagregacijskega zdravljenja z antikoagulantni moramo pretehtati koristnost za srčno žilni sistem in tveganje za gastrointestinalne krvavitve. Še posebej moramo biti pozorni pri bolnikih z tremi ali več nevarnostnimi dejavniki za krvavitev iz prebavil. Takim bolnikom zaradi dolgočasnega dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja ne bi smeli vstavljati z zdravili prevlečenih koronarnih opornic. Bolnike z visokim tveganjem za zaplete moramo čimprej testirati za HP in okužbo eradicirati. Pri takih bolnikih se moramo izogibati NSAR in glukokortikoidom. Z ZPČ pomembno zmanjšamo tveganje za krvavitev iz zgornjih prebavil, še posebej pri bolnikih z večjim tveganjem (tabela 3). Zadnje raziskave so pokazale, da so ZPČ tudi v kombinaciji s klopidogrelom varne učinkovine. Pri krvavitvah običajno dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja ne prekinjamo. Če smo ga že prekinili, ga moramo ponovno

uvesti v treh oziroma izjemoma v do 7 dneh. Zavedati se moramo, da je nevarnost tromboze ob vsaki akutni krvavitvi povečana, saj krvavitev sproži koagulacijsko kaskado in aktivacijo trombocitov. Pred vsako opustitvijo antiagregacijskega zdravljenja se moramo posvetovati s kardiologom. V primeru zelo hudih krvavitev, kjer endoskopsko in embolizacijsko zdravljenje ni uspešno, kirurško zdravljenje pa ni mogoče lahko poskusimo s transfuzijo trombocitov, čeprav ni jasnih dokazov glede učinkovitosti tovrstnega zdravljenja. Uporaba rekombinatnega faktorja VIIa ni priporočljiva zaradi večje nevarnosti tromboze v opornici. Če ob dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju uporabljamo varfarin naj bo INR 2 do 2,5. Ob krvavitvi lahko varfarin zamenjamo za heparin ali nizkomolekularni heparin (23).

Tabela 3. Preprečevanje neželenih učinkov ASA, klopidozrela in antikoagulantov na prebavila

	Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje (ASA + klopidozrel)	Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje (ASA + klopidozrel) + antikoagulant*
Nizko tveganje za zaplete ulkusne bolezni		ZPČ
Srednje tveganje za zaplete ulkusne bolezni	ZPČ	ZPČ
Visoko tveganje za zaplete ulkusne bolezni	ZPČ; stralen nadzor	ZPČ; stalen nadzor, pretehtati korist/nevarnost

V primeru gastrointestinalne krvavitve pri bolnikih s trotirno terapijo varfarin zamenjamo z nizkomolekularnim heparinom, klopidozrela in ASA ne ukinjamo. Take bolnike moramo predstaviti na multidisciplinarnem konziliju gastroenterologov in kardiologov.

## Literatura

1. Fúrst J, Samaluk V. Predpisovanje protivnetnih in protibolečinskih zdravil v Sloveniji. ZZZS 2008
2. Lanás A, García-Tell G, Armada B, Oteo-Alvaro A. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. BMC Medicine 2011;9:38–44
3. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest 2012;141 (2 suppl)
4. Paikin JS, Eikelboom JW. Aspirin. Circulation 2012;125:e439–442
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. NEJM 2009; 361:1045–1057
6. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. Am J Med 2006;119:624–38
7. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:2066–78
8. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. BMJ 2006;332:1302–8
9. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by National Heart, Lung, and Blood Institute. J Am Coll Cardiol 2006;47:2130–9
10. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM for the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol 2009;104:728–38
11. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2012;33:1635–1701
12. Barkun, Cockram, Plourde, Fedorak. : acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 1999; 13:1565–84
13. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:1411–8
14. Hawkey C, Talley NJ, Yeomans ND et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. Am J Gastroenterol 2005;100:1028–36

15. Hawkey C, Karrasch J, Szczepanski L et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) NEJM 1998;338:727–34
16. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:1411–8
17. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: A focus update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. J Am Coll Cardiol 2010;56: 2051–66
18. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. Lancet. 2007 May 12; 369: 1621–6)
19. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2008;52(18):1502–1517
20. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM for the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol 2009;104:728–38
21. Ng FH, Lam KF, Wong SY, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy Digestion 2008;77:173–7
22. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646–64)
23. King SB III, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: (2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the 2005 ACC/AHA/SCAI Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention). Circulation 2008;117:261–95

# Epidemiološki podatki o akutnih krvavitvah iz prebavne cevi - rezultati obdobja 1994 - 2012

## The epidemiology of acute hemorrhage from the gastrointestinal tract - results from the period 1994 - 2012

Skok Pavel\* <sup>(1,2)</sup>, Čeranić D., Dajčman D., Godec-Novak M., Krajnc-Genslitskaya E., Ocepek A., Pernat-Drobež C., Pocajt M., Skalicky M. <sup>(1,2)</sup>, Vujnović G., Zafošnik A., Kalacun V.

<sup>(1)</sup> Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za gastroenterologijo

<sup>(2)</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Gastroenterolog 2013; suplement 1: 77–79

### IZHODIŠČA

Akutna krvavitev iz prebavne cevi je pogost zdravstveni problem in pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti. Kljub napredku pri obravnavi teh bolnikov v zadnjih dveh desetletjih, ostaja akutna krvavitev iz prebavil pomemben vzrok umrljivosti tudi v razvitem svetu, pogosto zaradi zapletov pri zdravljenju starejših bolnikov s pridruženimi obolenji.

### NAMEN RAZISKAVE

V retrospektivni analizi ugotoviti etiologijo akutnih krvavitvev iz prebavne cevi in smrtnost teh bolnikov v terciarni ustanovi.

### BOLNIKI IN METODE

V analizo smo vključili bolnike z akutno krvavitvijo iz prebavil, ki smo jih sprejeli v našo ustanovo med 1. januarjem 1994 in 31. decembrom 2012. Nujno endoskopijo zgornjih prebavil smo opravili pri vseh bolnikih, druge diagnostične postopke (koloskopijo/

angiografijo/nuklearno-medicinske preiskave/intraoperativno koloskopijo/kapsulno endoskopijo) pa samo pri bolnikih z nepojasnjenim vzrokom krvavitve. Podatke o bolnikih smo pridobili iz njihovih zdravstvenih kartotek informacijskega sistema (MEDIS) v ustanovi.

### REZULTATI

V tem obdobju smo obravnavali 10758 bolnikov: 4185 žensk (38,9 %) in 6573 moških (61,1 %), v povprečju 566 bolnikov/leto. Povprečna starost bolnikov je bila 61,8 let (v razponu od 1-106 let, SD ± 17,1 let). Le pri 3604 bolnikih (33,5 %) je nujna endoskopska preiskava zgornjih prebavil potrdila znake akutne ali sledove pretekle krvavitve. Različne metode endoskopske hemostaze smo izvedli pri 2474 bolnikih (23 %). Zapleti peptične razjede so bili vzrok za krvavitev pri 36 % obravnavanih bolnikov. Pogost vzrok krvavitve so bile tudi hemoragično-erozivne spremembe sluznice želodca in/ali dvanajstnika (17 %), refluksna bolezen požiralnika (11,2 %) in raztrgane varice

požiralnika (11 %). Manj redkejšimi vzroki krvavitve iz zgornjih prebavil so bili različni tumorji (3,8 %), Mallory-Weissovo sindrom (3 %), polipi (1,4 %) in sindrom Dieulafoya (1,3 %). Pri 1506 bolnikih (14 %) je bil vzrok za krvavitve potrjen v spodnji prebavni cevi, pri 13,6 % bolnikov v debelem črevesu in 0,4 % v tankem. Med najpomembnejšimi vzroki bili so hemoroidi (4,2 %), divertikuloza debelega črevesa (3,8 %), rak debelega črevesa in danke ter polipi (2,8 %), vključno s krvavitvijo po polipektomiji, ter vnetne spremembe črevesa, vključno z ishemičnim kolitisom (1,8 %). Večina naših bolnikov je bila starostnikov, 56,8 % starejših od 60 let in 13,6 % več kot 80 let. V zadnjih 10 letih se je povprečna starost bolnikov z akutno krvavitvijo iz prebavil povečala za 2,5 let, v primerjavi s preteklim desetletjem. Skupna umrljivost naših bolnikov je bila 10,3 %, večina med njimi, 9,3 %, so bili starejši od 60 let s pridruženimi obolenji in zapleti med zdravljenjem. Umrljivost neposredno povezana s krvavitvijo ali kirurškim posegom po neuspešnem endoskopskem zdravljenju je bila 0,9 %.

## ZAKLJUČKI

Zapleti peptične razjede so še vedno najpomembnejši vzrok akutne krvavitve iz prebavne cevi. Akutne krvavitve iz spodnje prebavne cevi so vse pogostejše pri starostnikih, s pridruženimi obolenji, različnimi kombinacijami zdravil in zapleti med zdravljenjem, ki povečujejo umrljivost. V prihodnosti bo ključni izziv, kako doseči optimalno zdravljenje teh ogroženih bolnikov.

## BACKGROUND

Acute gastrointestinal hemorrhage is a frequent medical problem and a significant cause of morbidity and mortality. Despite the progress in management of such patients during the last two decades this condition remains a significant cause of death in the developed world, frequently due to complications developing during the treatment of elderly patients with associated diseases.

## AIM

The purpose of this retrospective study was to establish the etiology of acute hemorrhage from the gastrointestinal tract and mortality of these patients in a single, tertiary institution.

## PATIENTS AND METHODS

The study includes patients with acute gastrointestinal hemorrhage who were admitted to our institution between 1 January 1994 and 31 December 2012. Emergency upper endoscopy was performed in all patients, other diagnostic procedures (colonoscopy/ angiographic imaging/ radionuclide scan/ intraoperative colonoscopy/ capsule endoscopy) of the lower digestive tract only in patients with unexplained bleeding source. Data of patients were obtained from their medical records of information system MEDIS.

## RESULTS

During that period 10758 patients were treated: 4185 women (38.9%) and 6573 men (61.1%), on average 566 patients/year. The average age of our patients was 61.8 years (a 1-106 year span,  $SD \pm 17.1$ ). In 3604 patients (33.5%), emergency upper endoscopy confirmed signs of acute or traces of previous hemorrhage. Different methods of endoscopic hemostasis were carried out in 2474 cases (23%). Sequelae of ulcer disease were the cause of hemorrhage in 36% of investigated patients. Frequent causes of hemorrhage were also inflammatory, hemorrhagically-erosive changes of the gastric and duodenal mucosa (17%), esophageal reflux disease (11.2%) and ruptured esophageal varices (11%). Less frequent causes of hemorrhage from the upper digestive tract were different tumors (3.8%), Mallory-Weiss tear (3%), polyps (1.4%) and Dieulafoya lesion (1.3%). In 1506 patients (14%), the cause of hemorrhage was confirmed in the lower gastrointestinal tract, in 13.6% in the large bowel and in 0.4% in the small intestine. The most important causes include haemorrhoids (4.2%), diverticular

disease (3.8%), colonic neoplasia and polyps (2.8%), including post polypectomy bleeding and inflammatory/ischaemic colitis (1.8%).

The majority of our patients were elderly, 56.8% of them were aged over 60 and 13.6% over 80 years. In the last 10 years, the age of patients treated with acute gastrointestinal hemorrhage increased by 2.5 years, compared to previous decade. The total mortality of our patients was 10.3%, the majority of them, 9.3%, were older than 60 years, with concomitant diseases and complications during treatment, leading to fatal outcome. Mortality directly related to hemorrhage or surgical treatment after unsuccessful endoscopic treatment was 0.9%.

## **CONCLUSIONS**

Sequelae of ulcer disease are still the most significant cause of acute gastrointestinal hemorrhage. Acute hemorrhage from the lower gastrointestinal tract are becoming more frequent in elderly patients, who usually have significant medical conditions, with different medication, which increase mortality. In the future, the main challenge will be how to achieve optimal treatment of these vulnerable patients.

# Patološki jetrni testi

## Pathologic liver tests

Srečko Štepec\*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Klinični center Ljubljana

Gastroenterolog 2013; suplement 1: 80–89

*Ključne besede: aminotransferaze, alkalna fosfataza, bilirubin, gama-glutamyl transpeptidaza, albumini, protrombinski čas, jetrne bolezni*

*Keywords: transaminase, alkaline phosphatase, bilirubin, gamma-glutamyl transpeptidase, serum albumin, prothrombin time, liver disorders*

### IZVLEČEK

V prispevku so zajeti najpogosteje uporabljeni jetrni testi – aminotransferaze, alkalna fosfataza, bilirubin in gama-glutamyl transpeptidaza ter serumski albumini in protrombinski čas. Patološki jetrni testi so pomembni v diagnostiki jetrnih bolezni. Velikokrat pa njihovo vrednotenje predstavlja problem tako pri asimptomatskih kot simptomatskih bolnikih. V prispevku so podana tudi priporočila za racionalno obravnavo takšnih bolnikov.

### ABSTRACT

The most frequently used liver tests are reviewed – transaminase levels, alkaline phosphatase, bilirubin and gamma-glutamyl transpeptidase, serum albumin levels and prothrombin time. Pathologic liver tests are important in diagnostics of liver disorders. Their interpretation is often problematic in both, symptomatic and asymptomatic patients. Recommendations for rational patient management are also included.

### UVOD

Med biokemične jetrne teste štejemo poleg aminotransferaz, alkalne fosfataze in bilirubina še vrednost serumskih albuminov in protrombinskega časa. Patološki jetrni testi nakazujejo lahko jetrnocelično nekrozo ali holestazo. Pri nekaterih bolnikih pa imamo mešani vzorec jetrne okvare. Vrednotenje patoloških jetrnih testov je večkrat problem v klinični praksi, še zlasti zato, ker je določitev aminotransferaz in bilirubina pogosto sestavni del osnovnih laboratorijskih preiskav tudi pri presejalnem testiranju

asimptomatskih bolnikov. Normalne laboratorijske vrednosti so razporejene po Gausovi krivulji  $\pm 2$  standardni deviaciji normalne populacije. Torej ima po definiciji 5 % ljudi patološke vrednosti katerekoli testa (2,5 % nad in 2,5 % pod vrednostjo dveh standardnih deviacij). Vrednosti jetrnih testov pod normalo niso tipično povezane s katerokoli jetrno boleznijo, medtem ko ima 2,5 % zdravih blago povišane vrednosti. Normalne laboratorijske vrednosti so tudi odvisne od spola, starosti, krvne skupine in postprandijalnega stanja. Tudi v normalnem fiziološkem stanju, kot je nosečnost, je alkalna fosfataza pomembno povi-

\* prim. Srečko Štepec, dr. med.

KO za gastroenterologijo  
Klinični center Ljubljana

Tabela 1: normalne vrednosti jetrnih testov

	Normalne vrednosti
Alanin aminotransferaza - ALT	do 0.56 $\mu$ kat/l
Aspartat aminotransferaza - AST	do 0.52 $\mu$ kat/l
Alkalna fosfataza – alk.fosf.	do 1.74 $\mu$ kat/l
Gama glutamilna transpeptidaza – $\gamma$ -GT	do 0.63 $\mu$ kat/l
Bilirubin	do 17 $\mu$ mol/l
Protrombinski čas	0.7 – 1.0
Albumini	32 – 55 g/l

šana. Napačno je tudi razmišljanje, da normalne laboratorijske vrednosti izključujejo bolezen, saj vrednosti lahko fluktuirajo kot je to primer pri okužbi z virusom C hepatitisa, kjer so aminotransferaze občasno v normalnem območju (1). Vse laboratorijske izvide je potrebno vrednotiti v skladu s kliničnim stanjem posameznika. Bolnike z izrazito patološkimi jetrnimi testi ali simptomi in znaki kronične jetrne bolezni obravnavamo bolj pospešeno, kot asimptomatske bolnike z minimalno povišanimi jetrnimi testi in brez kliničnih znakov jetrne bolezni.

## AMINOTRANSFERAZE

Aspartat aminotransferaza (AST) in alanin aminotransferaza (ALT) sta odlični pokazatelj jetrnocelične okvare. Kot encima sta udeležena v glukoneogenezi. ALT se primarno nahaja v citoplazmi jetrnih celic. AST je mitohondrijski encim, ki ga poleg jeter dobimo tudi v drugih tkivih (srčna mišica, skeletne mišice, ledvica, možgani, trebušna slinavka, krvne celice) (2). Oba encima se sproščata v cirkulacijo iz okvarjenih hepatocitov. Njune vrednosti sta povišani pri številnih jetrnih obolenjih različne etiologije. AST je manj občutljiv in manj specifičen za jetrno obolenje kot ALT. Pri izoliranem povišanju serumske AST je vedno potrebno izključiti izvenjetrni vzrok (povečana fizična aktivnost, rabdomioliza, mišična distrofija, polimiozitis). Višina patoloških vrednosti AST in ALT slabo korelira z resnostjo jetrnocelične nekroze in je slab napovednik izida bolezni. Splošno je sprejeto, da govorimo o blagem

povišanju aminotransferaz, kadar sta njune vrednosti  $< 2-3x$  nad zgornjo mejo normalne vrednosti. Za zmerno povišanje AST in ALT štejemo vrednosti, ki so od  $2-3$  do  $20x$  nad zgornjo mejo normalne vrednosti. Za njuno izrazito povišanje pa je značilno, da so vrednosti  $> 20x$  od zgornje normalne vrednosti (3). Iz klinične prakse, kot pomoč v diferencialni diagnostiki pa je bolj smiselna delitev na blago povišanje, kar je  $< 5x$  zgornja normalna vrednost in izrazito povišanje t.j.  $> 15x$  zgornja normalna vrednost z prevladujočim povišanjem ALT ali AST (4). Pri vmesnih vrednostih ALT in AST pa so vzrok temu povišanju številne bolezni iz obeh skupin. Te vmesne vrednosti so nam zato v manjšo pomoč v diferencialni diagnozi. Razmerje AST/ALT je 1 ali  $< 1$  pri večini primerov akutne jetrnocelične okvare razen pri alkoholnem hepatitisu. Pri večini alkoholikov, ki nimajo pomembne jetrne bolezni je razmerje AST/ALT enak 1 (5). Vrednosti razmerja  $> 2$  pa kaže na alkoholno bolezen jeter (alkoholni hepatitis, ciroza). Tudi bolniki z jetrno cirozo kate-rekoli etiologije imajo lahko AST/ALT  $> 1$  (6).

Tabela 2: Vzroki blago povišane ALT ali AST ( $< 5x$  zgornja normalna vrednost)

<b>Prevladujoče povišanje ALT</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kronični C hepatitis</li> <li>- Kronični B hepatitis</li> <li>- Akutni virusni hepatitis (A-E, EBV, CMV)</li> <li>- Steatoza/steatohepatitis</li> <li>- Hemokromatoza</li> <li>- Zdravila/strupi</li> <li>- Avtoimuni hepatitis</li> <li>- Pomanjkanje <math>\alpha</math>1-antitripsina</li> <li>- Wilsonova bolezen</li> <li>- Celijakija</li> </ul>
<b>Prevladujoče povišanje AST - jetrni vzroki</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alkoholna jetrna bolezen</li> <li>- Steatoza/steatohepatitis</li> <li>- Ciroza</li> </ul>
<b>Prevladujoče povišanje AST - izvenjetrni vzroki</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemoliza</li> <li>- Miopatija</li> <li>- Bolezni ščitnice</li> <li>- Fizični napor</li> <li>- Makro-AST</li> </ul>

## **Blago povišanje ALT in AST – prevladujoče povišanje ALT**

**Kronični virusni C hepatitis** je med najpogostejšimi vzroki povišanih aminotferaz, zato je potrebno pridobiti natančne podatke o rizičnem obnašanju za okužbo z virusom C hepatitisa (HCV). Prisotnost HCV dokažemo serološko z ugotovitvijo pozitivnih HCV protiteles –antiHCV. Viremijo potrdimo z določitvijo HCV-RNA z verižno reakcijo s polimerazo (PCR). Če je kronična okužba s HCV potrjena v trajanju več kot 6 mesecev, je potrebna jetrna biopsija za določitev stopnje vnetja in prisotnosti fibroze oziroma že razvite ciroze, kar ima prognostičen pomen in je kazalec odgovora na zdravljenje.

**Kronični B hepatitis** je pomemben vzrok povišanih aminotferaz. Prevalenca nosilcev HBsAg je v zahodnem svetu 0,1 %-2 %. Rizični faktorji za okužbo z virusom B hepatitisa (HBV) so podobni kot za okužbo s HCV. Prisotnost HBsAg ali IgM-anti HBc kaže na okužbo s HBV. O kronični okužbi govorimo, če traja prisotnost HBV več kot 6 mesecev. Dodatni testi vključujejo določitev HBeAg in anti HBe in HBV DNA, če je klinično indicirano. Jetrna biopsija je indicirana pri kronično okuženih bolnikih, še posebej če je odločitev o zdravljenju odvisna od patohistološkega izvida.

**Akutni virusni hepatitis** povzročen z virusom hepatitisa A, B, C, D, E, EBV in CMV lahko dajo zelo različno povišanje serumske ALT. Običajno vrednost presega 5x zgornjo normalno vrednost. Diagnozo praviloma postavimo serološko oziroma z zaznavo virusnega antigena v serumu.

**Številna zdravila pa tudi zelišča** povzročajo povišane jetrne teste. Med zdravili so najpogostejši nesteroidni antirevmatiki, antibiotiki, tuberkulostatiki, antiepileptiki, inhibitorji HMG Co-A-reduktaze, anabolni steroidi. Med drogami je posebno potrebno omeniti ekstazi in kokain, med strupi pa ogljikov tetraklorid, kloroform, trikloretilen, toluen... Potrebna je skrbna anamneza o jemanju zdravil in začetku

zdravljenja. Hepatotoksičnost se pri večini zdravil pojavi v prvih dveh mesecih terapije. V večini primerov je prisotno le blago povišanje jetrnih encimov in nujno potrebnih zdravil ni potrebno ukiniti, če ni nadomestnega zdravila.

**Maščobna infiltracija jeter brez ali z pridruženim vnetjem (steatohepatitis)** je najpogostejši vzrok blago povišanih aminotferaz (7). Na bolezen pomislimo pri debelih bolnikih s sladkorno boleznijo tip 2, hiperlipidemijo in z naključno ugotovljenimi blago povišanimi aminotferazami. Prekomerno uživanje alkohola je klinično izključeno. AST/ALT je običajno <1:1, kar je pomembna značilnost (8). Ultrazvok pokaže izrazito maščobno infiltracijo jeter, ne more pa ugotoviti prisotnosti in stopnje spremljajočega vnetja oziroma fibroze. Diagnozo praviloma postavimo z izključevanjem drugih vzrokov jetrne bolezni. Med hepatologi ni konsensa pri katerih bolnikih naj bi se opravila jetrna biopsija za potrditev diagnoze. Prevladuje mnenje, da opravimo biopsijo pri tistih bolnikih, pri katerih povišana vrednost ALT vztraja 6 do 12 mesecev kljub spremembi načina življenja (zmanjšanje telesne teže, povečana fizična aktivnost, dobro urejena sladkorna bolezen in hiperlipidemija ter prenehanje uživanja hepatotoksičnih zdravil) (9).

**Genetična hemokromatoza (GH)** je najpogostejša prirojena motnja. Je avtosomno recesivno dedna in se kaže z nekontrolirano intestinalno resorbcijo železa, ki se odlaga v jetrih, trebušni slinavki in drugih organih. L. 1996 je bil odkrit gen za hemokromatozo (HFE gen) in v njem dve točkovni mutaciji (C282Y in H63D)(10). Najpogosteje zbolijo homozigoti za C282Y mutacijo (C282Y/C282Y), v izrazito manjšem odstotku pa sestavljeni heterozigoti (C282Y/H63D) in izjemoma homozigoti za H63D (H63D/H63D). Večino bolnikov je ob postavitvi diagnoze asimptomatskih z naključno ugotovljenimi blago povišanimi aminotferazami. Ker je bolezen tako pogosta, je potrebno nanjo pomisliti že v začetni fazi diagnostičnega postopka. Pri vseh osebah s sumom na GH je naj-

prej potrebno na tešče določiti nasičenost transferina (TS) tj. Fe v serumu/TIBC x 100. Vrednost > 50 % za ženske in > 60 % za moške ima senzitivnost 92 % in specifičnost 93 % (11). Upoštevanje vrednosti TS > 45 % poveča senzitivnost in zniža specifičnost ter zajame tudi bolnike z manjšo stopnjo sekundarnega kopičenja železa (alkoholna jetrna okvara, NASH, kronični hepatitis C). Koncentracija feritina v serumu je navadno dober pokazatelj zaloga železa v telesu, vendar je nespecifičen. Istočasna določitev feritina v serumu s TS pa poveča napovedno vrednost za diagnozo prekomernega kopičenja železa (12). Vrednosti > 1000ng/ml pomenijo obstoj jetrne fibroze (ciroze). Genetsko testiranje za mutaciji v HFE genu je obvezno pri vseh bolnikih z povišanimi vrednostmi obremenitve organizma z železom. Pred genetskim testiranjem je bila jetrna biopsija zlati standard za postavitev diagnoze. Danes je biopsija jeter indicirana pri vseh homozigotih z klinično očitno jetrno boleznijo, vrednostjo serumskega feritina > 1000ng/ml, še posebej pri tistih, ki so starejši od 40 let, za izključitev ali potrditev jetrne ciroze, ki pri hemokromatozi pomeni povečano tveganje za razvoj jetrnoceličnega raka. Indicirana je tudi pri sestavljenih heterozigotih in C282Y heterozigotih s povišanim TS, še posebej če imajo povišane vrednosti jetrnih encimov ali klinične znake jetrne bolezni, prav tako pa tudi pri bolnikih z fenotipično izraženo GH pa niso nosilci znanih mutacij v HFE genu.

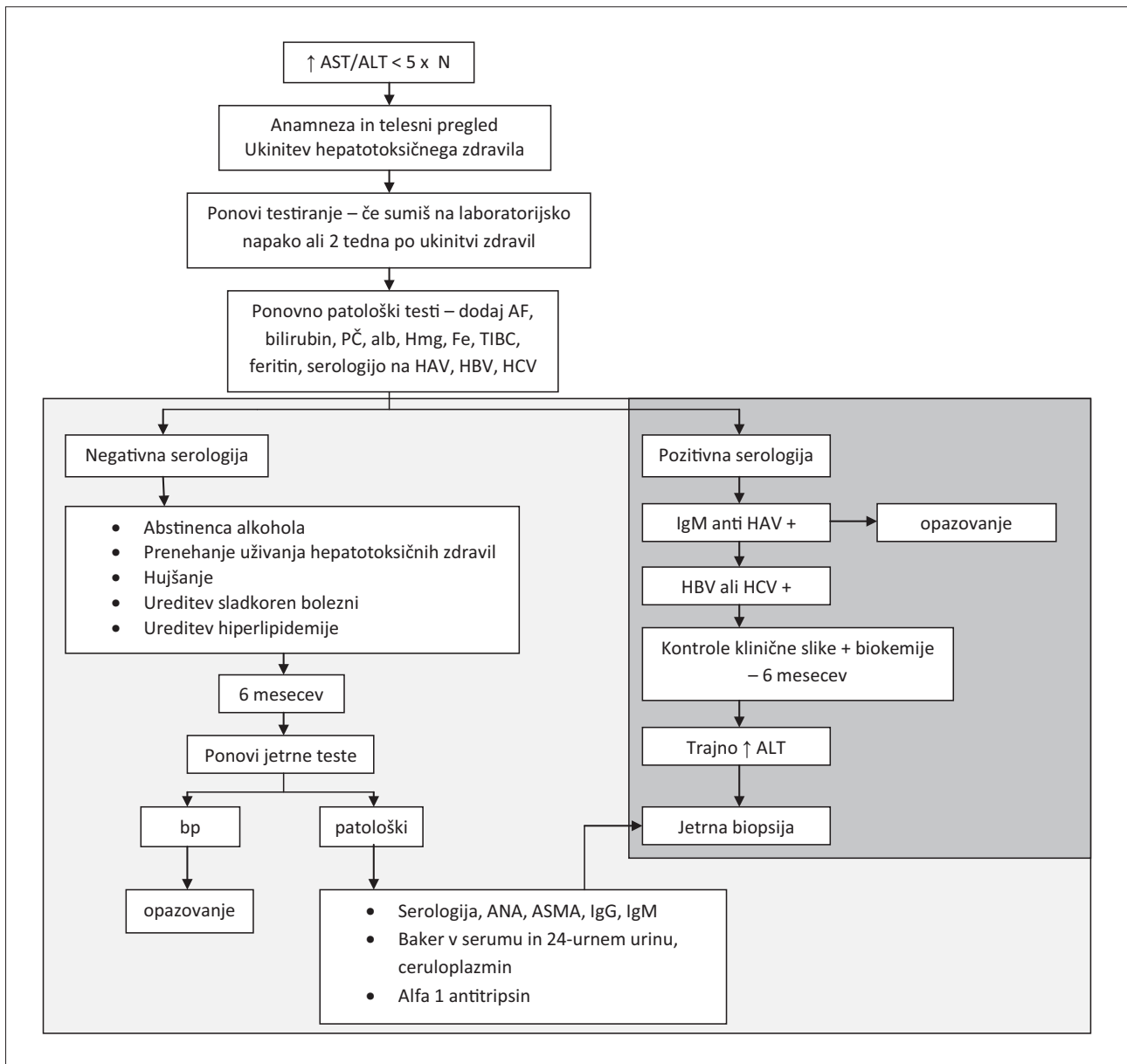
**Wilsonova bolezen (WB)** je redka avtosomna dedna motnja v metabolizmu bakra s povprečno prevalenco 30 bolnikov na milijon prebivalcev. Najpogosteje jo ugotovimo med 5 in 25 letom starosti, vendar pa jo moramo upoštevati diferencialno diagnostično tudi pri bolnikih s povišano ALT v starosti do 40 let. Pri 85 % bolnikov je znižan serumski ceruloplazmin < 0,2g/l (2). Kayser-Fleischerjev obroč je dobrodošel za postavitev diagnoze. V redkih primerih, ko je serumski ceruloplazmin normalen, Kayser-Fleischerjev obroč ni izražen, je potrebna določitev Cu v 24-urnem urinu. Vrednost Cu v 24-urnem urinu > 1,6 μmol/24h

je značilna. Jetrna biopsija potrdi diagnozo, če je količina Cu > 250μg/g suhe teže jeter.

**Kronični avtoimuni hepatitis (AIH)** je tudi lahko vzrok blago povišanim aminotferazam (13). Bolezen je kronična, napredujoča. Pojavlja se z prevalenco 1:7000 prebivalcev in je štirikrat pogostejša pri ženskah (14). AIH je povezan s hiper-gamaglobulinemijo (v glavnem IgG), serumskimi avtoprotitelesi in drugimi avtoimunimi obolenji. Diagnozo ni mogoče postaviti na osnovi enega simptoma oziroma parametra, pač pa s skrbnim izključevanjem drugih vzrokov kronične jetrne bolezni. Zaradi poenotenja diagnostičnih kriterijev, je mednarodna skupina strokovnjakov za AIH uvedla točkovni sistem, po katerem bolnike razvrstimo v tiste z verjetnim oziroma definitivnim AIH (15). Točkovni sistem vsebuje tudi histološke kriterije jetrne biopsije, ki je najpomembnejša preiskava za postavitev diagnoze AIH.

### **Blago povišanje ALT in AST – prevladujoče povišanje AST**

**Alkoholna jetrna bolezen (steatoza, hepatitis, ciroza)** je najpogostejši vzrok povišane AST. Pomembni so podatki o količini zaužitega alkohola in trajanju pitja (anamneza, heteroanamneza!). V diagnostiki je pomembno razmerje AST/ALT najmanj > 2:1. Ob tem razmerju AST/ALT in povišani vrednosti gama glutamil transferaze (-GT) za vsaj 2x nad zgornjo mejo normale je alkoholna bolezen jeter zelo verjetna. γ-GT sama po sebi ni specifična za alkoholizem in se kot izoliran test v tem smislu ne sme vrednotiti (2). Vrednosti AST > 8x nad zgornjo normalno vrednost in ALT > 5x nad zgornjo normalno vrednost je izjemno redka pri alkoholni bolezni jeter (16). Če so encimi izrazito povišani je potrebno iskati dodaten vzrok jetrne okvare (paracetamol, hepatitis...). ALT je lahko v normalnem območju tudi ob hudi alkoholni jetrni bolezni. Skrbna anamneza glede uživanja alkohola in hepatotropnih zdravil, negativni serološki testi in značilno razmerje AST/ALT so dovolj za postavitev diagnoze. Jetrna biopsija ni patognomonična.



Slika 1. Diagnostični algoritem – blago zvišanje aminotransferaz (<math>< 5 \times N</math>)

### Izrazito povišanje ALT in AST (>15x nad zgornjo normalno vrednost)

Tako izrazito povišanje AST in ALT je običajno znak hude nekroze jetrnih celic, čeprav njihovo prehodno povišanje do te stopnje lahko dobimo tudi pri prehodu žolčnega kamna skozi holedohus v črevo (17). Vzroki so praviloma drugačni kot pri blagem povišanju aminotransferaz. Tabela 3.

Katerikoli akutni virusni hepatitis (A-E) spremlja izrazit dvig jetrnih encimov. Diagnoza je serološka, oziroma z dokazom viremije.

Tabela 3: Vzroki izrazitega povišanja ALT ali AST (> 15x zgornja normalna vrednost)

- Akutni virusni hepatitis (A-E, herpes)
- Zdravila/strupi
- Ishemični hepatitis
- Avtoimuni hepatitis
- Wilsonova bolezen
- Akutna zapora žolčevodov
- Akutni Budd – Chiarijev sindrom
- Ligacija jetrne arterije

Tudi avtoimuni hepatitis in Wilsonova bolezen sta lahko vzrok izrazitemu dvigu AST in ALT.

Med zdravili je potrebno posebej omeniti paracetamol, ki povzroči akutno jetrno odpoved pri odmerku 10g in več, pa tudi že pri nižjih odmerkih, če je ob tem prisoten še alkohol (18).

Ishemični hepatitis (šokovna jetra) povzroči naden visok dvig jetrnih encimov. Običajno je posledica izrazite hipotenzije ob srčnem popuščanju, miokardnem infarktu, politravmi, sepsi ali multiorganski odpovedi. Spremlja jo močno povišana LDH in ledvična insuficienca. Praviloma se vrednosti hitro normalizirajo v 5 do 7 dni, če bolnik preživi.

Budd-Chiarijev sindrom se lahko pojavi v akutni obliki z nastopom trebušne bolečine, ascitesom, zlatenico in izrazitim porastom aminotferaz, praviloma pri bolnikih s prokoagulantnim stanjem (faktor V Leiden, antifosfolipidni sindrom, esencijska trombocitemija, pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje C ali S proteina, policitemija rubra vera, paroksizmalna nočna hemoglobinurija). Diagnozo postavimo z Doppler UZ in CT, kjer ni videti hepatičnih ven.

**Alkalna fosfataza (alk. fosf.)** je metaloencim in se nahaja praktično v vseh tkivih. Najpomembnejši izvor so jetra in kosti. V jetrih je lociran na mikrovilih žolčnega kanalikula. 20 % celotne aktivnosti alkalne fosfataze predstavlja intestinalni izoencim. Aktivnost encima je odvisna od spola, starosti in postprandijalnega stanja. Med normalno nosečnostjo se nivo alk. fosfataze začne poviševati v zadnjem obdobju prvega trimestra (na račun placentalnega izoencima). Doseže lahko 2–3x normalno vrednost. Tako povišana ostane še nekaj tednov po porodu. Pri povišani alk. fosf. nam povišana vrednost  $\gamma$ -GT potrdi jetrni izvor alk. fosf. Povišano aktivnost alk.fosf. dobimo pri holestatičnih in infiltrativnih boleznih jeter kot tudi pri zapori žolčnih izvodil. 2-3 kratno povišanje alk. fosf. je nespecifično in ga dobimo pri številnih jetrnih obolenjih. Pri bilijarni obstrukciji je vrednost alk. fosf. v serumu povišana na račun povečane sinteze in sproščanja encima v serum, ne pa zaradi

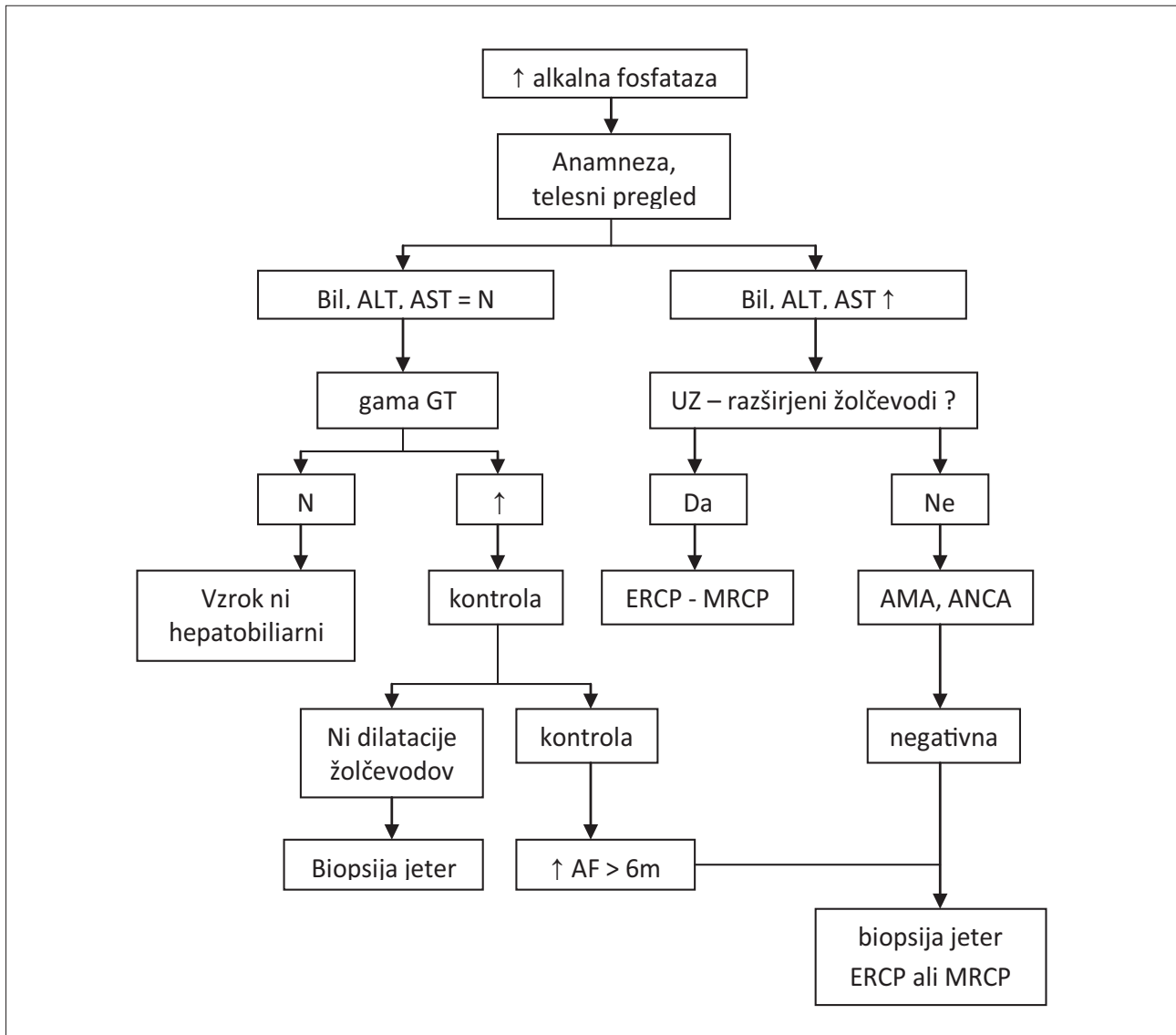
motenega izločanja z žolčem. Ob zapori žolčnih izvodil je dvig alk. fosf. v serumu zakasnen za nekaj dni, kolikor je potrebno za sintezo novega encima. Razpolovni čas alk. fosf. v serumu je 5 do 7 dni. Zato ostane povišana še nekaj dni potem, ko je že razrešena zapora žolčnih izvodil. Tipično, izrazito povišanje dobimo pri zapori žolčnih izvodil, tako znotraj jetrnih (primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozantni holangitis) kot zunaj jetrnih (holedoholitijaza, stenoza).

Povišana je pri obolenjih kosti ter primarnih in metastatičnih tumorjih jeter, kot tudi pri nekaterih izvenjetrnih tumorjih (hipernejrom, pljučni rak). Številna zdravila lahko povzročijo dvig alk. fosf. Pri kronični ledvični insuficijenci je povišana intestinalna frakcija. Tabela 4.

Tabela 4 : Vzroki povišane alkalne fosfataze

<b>Hepatobiliarni vzroki</b>
- Zapora žolčnih izvodil
- Primarna bilijarna ciroza
- Primarni sklerozantni holangitis
- Zdravila
- Infiltrativne bolezni jeter (sarkoidoza, limfom, metastaze)
- Hepatitis
- Ciroza
- Benigna rekurentna holestaza
- Sindrom izginjanja žolčnih vodov
<b>Izvenjetrni vzroki</b>
- Bolezni kosti
- Nosečnost
- Kronična ledvična odpoved
- Limfom in drugi malignomi
- Srčno popuščanje
- Rast
- Okužba/vnetje

**Gama glutamilna transpeptidaza ( $\gamma$ -GT)** je mikrosomni encim, ki ga izoliramo iz jetrnih celic in bilijarnega epitelija. Nahaja se tudi v različnih izvenjetrnih tkivih (ledvica, vranica, trebušna slinavka, srce, pljuča, možgani).  $\gamma$ -GT je zelo občutljiv test za hepatobiliarne bolezni, vendar pa zelo slabo specifičen. Ker se ne nahaja v kosteh, nam povišan  $\gamma$ -GT



Slika 2. Diagnostični algoritem povišane alk. fosf.

potrdi jetrni izvor povišane alk. fosf. Povišane vrednosti dobimo tudi pri obolenjih trebušne slinavke, miokardnem infarktu, kronični obstruktivni pljučni bolezni, sladkorni bolezni in alkoholizmu.

Izolirano povišano vrednost dobimo tudi ob jemanju nekaterih zdravil (fenitoin, karbamazepin, warfarin). Ob izoliranem povišanju  $\gamma$ -GT bolnika občasno kontroliramo. V primeru, da se pojavijo povišane vrednosti tudi ostalih encimov, je potrebna nadaljna diagnostika.

**Bilirubin** je razgradnji produkt hema, ki se iz telesa izloča v glavnem z žolčem. V vodi je netopen. Predno se izloči z žolčem je potrebna konjugacija (glukoro-

nidacija) v vodotopen mono in diglukuronid. V serumu ločimo direktni (konjugirani) in indirektni (nekonjugirani) bilirubin. Pri zdravem človeku je v serumu več kot 90 % nekonjugiranega bilirubina.

**Nekonjugirana hiperbilirubinemija** (indirektni bilirubin predstavlja več kot 85 % celokupnega bilirubina) je posledica povečane tvorbe bilirubina ali pa prirojenega ali pridobljenega defekta v jetrnem privzemu bilirubina ali konjugacije. Tabela 5.

Gilberjev sindrom si zasluži posebno omembo. Je avtosomno dominantna motnja, ki je posledica zmanjšane konjugacije bilirubina, zaradi pomanjkanja glukuronil transferaze. V normalni populaciji se

Tabela 5 : Vzroki izolirane hiperbilirubinemije

<b>Nekonjugirana hiperbilirubinemija</b>	
1.	povečana tvorba bilirubina hemoliza neučinkovita eritropoeza transfuzija krvi resorbcija hematoma
2.	defekt v jetrnem privzemu Gilberjev sindrom Zdravila – rifampicin
3.	defekt v konjugaciji Gilberjev sindrom Criggler-Najjarev sindrom Fiziološka zlatenica novorojenca
<b>Konjugirana hiperbilirubinemija</b>	
1.	Dubin-Johnsonov sindrom
2.	Rotorjev sindrom

pojavlja v 5 % (19). Je benigna motnja, ki ni povezana z nobeno drugo anomalijo. Celokupna koncentracija serumskega bilirubina navadno ne preseže vrednosti 50  $\mu\text{mol/l}$ . Vrednosti se povišajo med stradanjem, ob sistemskih obolenjih, hemolizi ter ob jemanju nekaterih zdravil. Ko pri zdravem, asimptomatskem posamezniku ugotovimo blago indirektno hiperbilirubinemijo, je potrebno izključiti hemolizo, zdravila, ki jo lahko povzročajo, potrdimo normalno vrednost ostalih jetrnih testov in postavimo diagnozo Gilberjevega sindroma, brez dodatnih provokativnih testov.

**Konjugirana hiperbilirubinemija** (direktni bilirubin predstavlja > 50 % celokupnega bilirubina. Dubin –Johnsonov in Rotorjev sindrom sta redki vrojeni motnji v izločanju bilirubin glukoronidov v žolč in povzročati izolirano direktno hiperbilirubinemijo. V večini primerov so vzrok konjugirane hiperbilirubinemije bolezni jetrnega parenhima (intrahepatična holestaza – motena sekrecija v kanalikule) in obstrukcija žolčnih vodov (ekstrahepatična holestaza). Tabela 6.

Višina konjugiranega bilirubina v serumu ne more ločiti intrahepatične od ekstrahepatične holestaze. Direktni bilirubin je vodotopen in se lahko izloča z urinom, zato vrednosti konjugiranega bilirubina

redko presežejo vrednost 510  $\mu\text{mol/l}$ , če je delovanje ledvic normalno in ni hemolize.

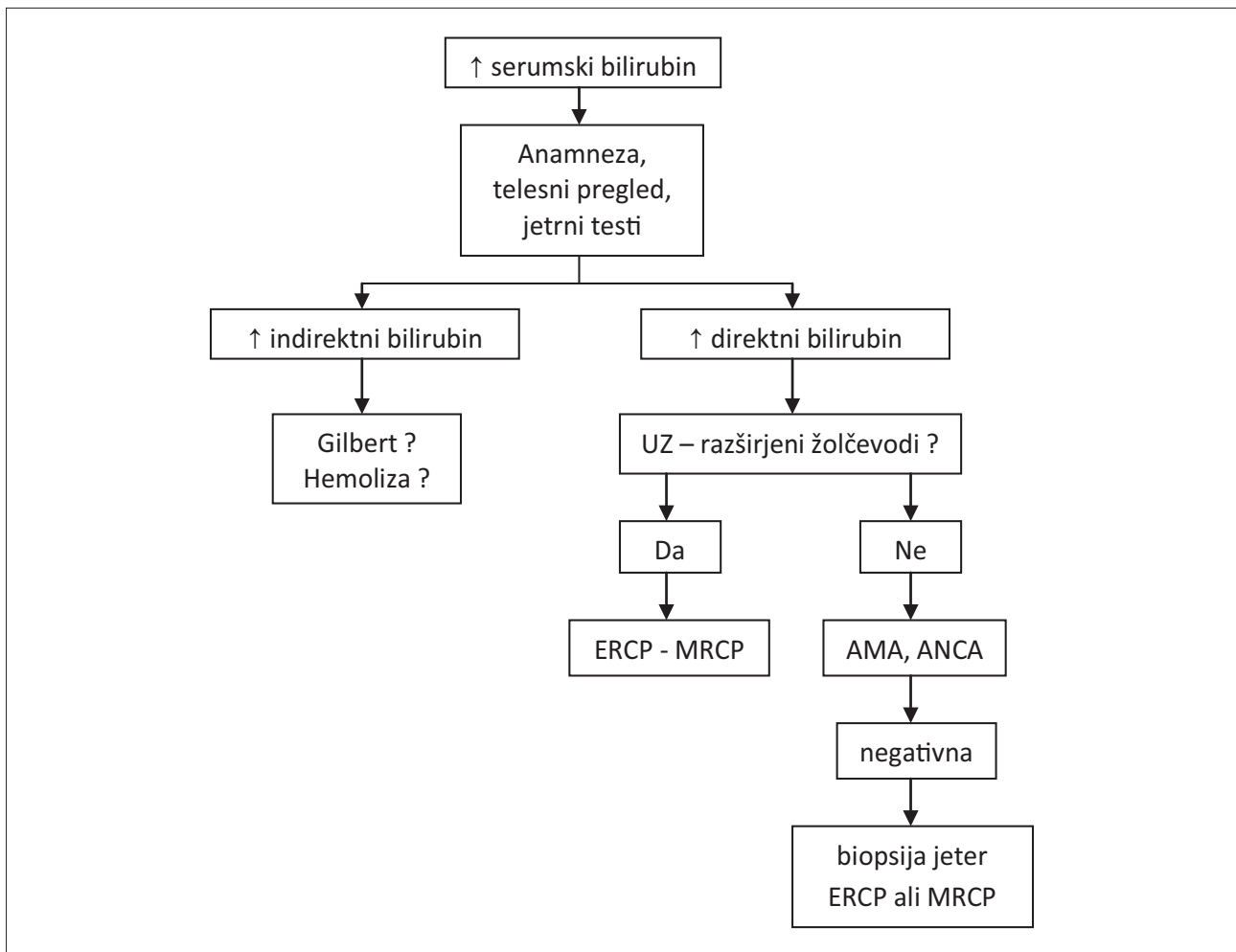
Visoka vrednost serumskega bilirubina je slab prognostični znak pri bolnikih z alkoholnim hepatitisom, primarno bilijarno cirozo in akutno jetrno odpovedjo.

Tabela 6 : Vzroki konjugirane hiperbilirubinemije

<b>Ekstrahepatična holestaza</b>	
– Zapora žolčnih vodov (žolčni kamni, tumor, vnetje)	
<b>Intrahepatična holestaza</b>	
– Hepatitis	
– Ciroza	
– Zdravila	
– Primarna bilijarna ciroza	
– Primarni sklerozantni holangitis	
– Sepsa	
– Totalna parenteralna prehrana	
– Intrahepatična holestaza nosečnosti	
– Benigna rekurentna holestaza	
– Sindrom izginjanja žolčnih vodov	
– Dubin-Johnsonov sindrom	
– Rotorjev sindrom	

**Serumski albumini in protrombinski čas** sta pomembna testa za oceno sintetične funkcije jeter. Dnevna sinteza je 10 gramov. Serumska koncentracija albumina je 35 – 50g/l. Znižana koncentracija je lahko tudi posledica slabe prehranjenosti, sistemskih bolezni z povečanim katabolizmom beljakovin, bolezni ledvic, malabsorpcije, enteropatij. Ima relativno dolgo razpolovno dobo (17 -20) dni in zato ni primeren za oceno akutne jetrne okvare pač pa znižana vrednost pri kronični jetrni bolezni pomeni slab prognostični znak. (20).

Jetra sintetizirajo vse faktorje strjevanja krvi, razen faktorja VIII. Protrombinski čas meri hitrost pretvorbe protrombina v trombin. Zato so potrebni faktorji II,V, VII in X. Vitamin K je potreben za gama karboksilacijo teh faktorjev. Vitamin K nenehno nastaja v črevesju s pomočjo bakterij. Pomembno je, da ločimo ali je protrombinski čas



Slika 3. Diagnostični algoritem povišanja bilirubina

podaljšan zaradi obolenja jetrnega parenhima ali zaradi kronične holestaze s posledično malabsorpcijo maščob (K vitaminski test). Ker ima faktor VII razpolovni čas le 6 ur, je merjenje protrombinskega časa pomemben kot prognostičen kazalec pri akutni jetrni odpovedi.

## ZAKLJUČEK

Ko pri bolniku prvič ugotovimo patološke jetrne teste je potrebna skrbna anamneza in klinični pregled, tako pri simptomatskih kot tudi asimptomatskih bolnikih. Pomembni so podatki o rizičnih faktorjih za hepatitis, uživanju alkohola, družinska anamneza o prirojenih jetrnih boleznih, podatki o jemanju zdravil. Upoštevati je potrebno starost, spol, fiziološko stanje in spremljajoče bolezni. V nadaljnjem diagnostičnem postopku določimo sero-

loške označevalce za virusne hepatitis in parametre metabolizma železa. Pri bolnikih mlajših od 40 let je obvezna določitev ceruloplazmina za izključitev Wilsonove bolezni. V primeru negativnih testov je potrebno izključiti avtoimune (ANA, ASMA, AMA...) in druge redkejše jetrne bolezni. Ultrazvočna preiskava jeter spada med začetne in osnovne preiskave pri takšnih bolnikih. Z njo ocenimo jetrni parenhim in žolčna izvodila. Pri bolnikih z holestatičnim vzorcem patoloških jetrnih testov nam pomaga ločiti med intra in ekstrahepatalno holestazo. Od slikovnih preiskav prihajajo v poštev še ERCP, MRC, CT. Pri obravnavi bolnika s patološkimi jetrnimi testi smo vedno pred dilemo, v katerih primerih je potrebno opraviti jetrno biopsijo, ki nam da pomembne prognostične in diagnostične podatke o vzrokih jetrne bolezni. Povezana je z majhnim, vendar ne zane-

marljivim rizikom. Hujše komplikacije (smrt, huda krvavitev, pneumotoraks, biliarni peritonitis) so opisane v 0.1 %-0.3 % in smrtnostjo 9/100 000 biopsij (21). Zanja se odločimo samo takrat, ko je pričakovana korist večja od majhnega rizika. Odločitev je različna od primera do primera. Upoštevati moramo starost bolnika, način življenja, resnost patoloških jetrnih testov, vpliv histološkega izvida na prognozo in odločitev o zdravljenju ter možnost pridruženih bolezni.

## Literatura

- Haber MM, West AB, Haber AD, et al. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1250-7.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-71.
- Flora KD, Keeffe EB. Significance of mildly elevated liver tests on screening biochemistry profiles. *J Insur Med* 1990;22:206.
- Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;123:1367-84.
- Nyblom H, Berggren U, Balldin J, et al. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcohol* 2004;39:336-9.
- Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis: Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:734-9.
- Patt CH, Yoo HY, Dihadj K, et al. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic, healthy subjects participating in an executive health-screening program. *Dig Dis Sci* 2003;48:797-801.
- Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine transferase: potential value in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1018-22.
- Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3010-14.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:339.
- Bassett ML, Halliday JW, Ferris RA, et al. Diagnosis of hemochromatosis in young subjects: Predictive accuracy of biochemical screening tests. *Gastroenterology* 1984;87:628-33.
- Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al. Non-invasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-36.
- Czaja AJ. Autoimmune hepatitis: evolving concepts and treatment strategies. *Dig Dis Sci* 1995;40:435-56.
- Berdal JE, Ebbesen J, Jahnsen J, et al. Incidence and prevalence of autoimmune liver diseases. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996;118: 4517-9.
- Avarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
- Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio-an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis. Sci* 1979;24:835-8.
- Anciaux ML, Pelletier AG, Attali P, et al. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. *Dig Dis Sci* 1986;31:449-53.
- Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, et al. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. *Ann Intern Med* 1986;104:399.
- Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:581-616.
- Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J* 2003;79:307-12.
- Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165-173.

# Zapleti jetrne ciroze

## Complications of liver cirrhosis

Matjaž Hafner\*

Klinični center Ljubljana SPS Interna klinika, Klinični oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2 Ljubljana  
Gastroenterolog 2013; suplement 1: 90–97

*Ključne besede: dekompenzirana jetrna ciroza, ascites, spontani bakterijski peritonitis, gastroezofagealna varikozna krvavitev, hepatična encefalopatija*

*Key words: decompensated liver cirrhosis, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, gastroesophageal variceal bleeding, hepatic encephalopathy*

### IZVLEČEK

Dolgoročno preživetje bolnikov z napredovalo jetrno boleznijo z znaki dekompenzacije, kot so ascites, krvavitev iz gastroezofagealnih varic in hepatična encefalopatija, je bilo do pred kratkim zelo slabo. Prognoza tovrstnih bolnikov se je bistveno spremenila po uvedbi transplantacije jeter v običajno zdravljenje dekompenzirane jetrne ciroze. Prispevek se osredotoča na ustrezno ukrepanje pri najpogostejših zapletih napredovale jetrne bolezni, s čimer izboljšamo preživetje bolnikov, kandidatom za presaditev jeter pa omogočimo, da njihovo zdravstveno stanje pred posegom zagotavlja uspešnost le-te.

### ABSTRACT

Patients with advanced liver disease with features of decompensation such as ascites, gastroesophageal variceal bleeding and hepatic encephalopathy had a poor long-term survival until recently. Introduction of liver transplantation as an established therapy of decompensated liver cirrhosis has significantly changed their prognosis. This article is focused on the appropriate management of the most frequent complications to improve patients survival and to assure candidates reach transplantation in an adequate condition that ensures a good outcome.

### UVOD

Čeprav jetrno cirozo obravnavamo kot enotno bolezen, gre v ozadju za vrsto etiološko različnih obolenj, ki jim je v končni fazi skupen propad jetrnih celic. Hkrati s propadanjem jetrnih celic poteka razraščanje vezivnega tkiva in preurejanje normalne zgradbe jetrnega tkiva. Zaradi zmanjšane števila delujočih jetrnih celic je okrnjena

funkcija jeter. Razrast veziva in preustroj jetrnega tkiva poveča upor portalnemu toku krvi, kar posledično vodi do portalne hipertenzije. Portalna hipertenzija in zmanjšanje števila delujočih jetrnih celic so vzrok zapletom jetrne ciroze kot so ascites, krvavitev iz gastroezofagealnih varic in hepatična encefalopatija. Preživetje bolnikov z napredovalo jetrno boleznijo z zapleti je slabo, več kot 50 % bolnikov ne preživi 5 let. Šele po uvedbi presaditve

\* Mag. Matjaž Hafner dr. med.

Klinični center Ljubljana SPS Interna klinika  
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2 Ljubljana

jeter v rutinsko zdravljenje lahko pričakujejo popolno ozdravitev. Z novimi pristopi v zdravljenju zapletov jetrne ciroze lahko izboljšamo preživetje in povečamo kvaliteto življenja napredovalih jetrnih bolnikov, pri tistih, ki so kandidati za presaditev jeter, pa zmanjšamo smrtnost na čakalni listi.

## KLINIČNI POTEK JETRNE CIROZE

Bolnik z jetrno cirozo je običajno vrsto let brez posebnih težav, bolezen pa v tem tkim. *predkliničnem ali kompenziranem stadiju* ne daje značilnih znakov. Preden se razvijejo zapleti ciroze, zdravniško pomoč poišče le 20 % bolnikov, pri 20 % bolnikov bolezen odkrijemo slučajno pri sistematskih pregledih, pri 40 % pa se bolezen za časa življenja ne pokaže in jo odkrijemo z avtopsijo. V predkliničnem stadiju, preden se pojavijo zapleti, lahko zanesljivo diagnozo jetrne ciroze postavimo samo na osnovi biopsije jeter. Povišane laboratorijske vrednosti jetrnih encimov kažejo le, da imamo opraviti z jetrno okvaro. Bolj sumljive, da gre za jetrno cirozo, so patološke vrednosti laboratorijskih kazalcev jetrne presnovne funkcije – podaljšan protrombinski čas, hiperbilirubinemija in hipoalbuminemija. Da gre pri bolniku z laboratorijsko ugotovljeno jetrno okvaro za cirozo, pomislimo, kadar zatipljemo čvrsta jetra. Sumljivi so tudi sočasni nespecifični simptomi in znaki: utrujenost, hujšanje, atrofija mišic, zlatenica, amenoreja pri ženskah, ginekomastija in atrofija testisov pri moških. V posredno pomoč pri diagnozi jetrne ciroze nam je ultrazvok, ki pokaže povečano odbojnost in spremenjeno strukturo jeter oziroma z ultrazvočnimi znaki portalne hipertenzije (npr. s splenomegalijo).

Zapleti, s katerimi bolezen preide v *klinični ali stadij dekompenzacije*, so povezani s portalno hipertenzijo in zmanjšanjem števila delujočih jetrnih celic. O portalni hipertenziji govorimo, ko se razlika tlakov med portalno veno in spodnjo veno kavo poveča nad 1-5 mmHg, zapleti portalne hipertenzije pa nastanejo, ko se razlika tlakov poveča

nad 10–12 mmHg. Portalna hipertenzija igra ključno vlogo pri prehodu jetrne ciroze iz predklinične v klinično fazo in je neposredno ali posredno vzrok večini zapletov jetrne ciroze: krvavitvi iz varic požiralnika, ascitesu, ledvični odpovedi, hepatični encefalopatiji, arterijski hipotenziji, bakteriemiji in hipersplenizmu. Ko propad jetrnih celic preseže regeneratorno sposobnost organa, se začne funkcijska odpoved jeter – njen najbolj očiten odraz je zlatenica.

## KRVAVITEV IZ VARIC POŽIRALNIKA

Krvavitve iz gastroezofagealnih varic, ki so najpomembnejše portosistemske kolateralne žile, s katerimi organizem bolnika z jetrno cirozo skuša zmanjšati portalni venski tlak, so najpogostejši in za bolnika lahko tudi smrtni zaplet jetrne ciroze. Ko postavimo diagnozo jetrne ciroze, ima varice požiralnika in/ali želodca 30–40 % bolnikov s kompenzirano in več kot 80 % bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo (1,2). Povečano tveganje za prvo krvavitev iz varic je povezano z velikostjo varic, z rdečimi znamenji na varicah in z resnostjo jetrne ciroze, ki jo ocenimo s Child-Pughovo klinično-laboratorijsko lestvico. Verjetnost krvavitve iz varic je pri bolnikih z velikimi varicami in kompenzirano jetrno cirozo 25 % v enem letu, pri bolnikih z malimi varicami in dekompenzirano jetrno cirozo pa 20 % v enem letu (3). Torej so tveganje za krvavitev poleg velikih varic tudi male varice pri bolnikih z napredovalo jetrno cirozo.

Da bi odkrili morebitne varice, je pri vseh bolnikih z jetrno cirozo in portalno hipertenzijo potrebno opraviti presejalno ezofagogastroskopijo. Pri bolnikih z jetrno cirozo, ki so brez varic, preiskavo ponavljamo na 2-3 leta. Če so varice majhne, jetrna ciroza pa kompenzirana, je tveganje krvavitve manjše od 10 % v dveh letih (3). Ti bolniki ne potrebujejo zdravljenja za preprečitev krvavitve iz varic, ampak le endoskopske kontrole na 1-2 leti za spremljanje nadaljnega razvoja varic.

## Preprečevanje prve krvavitve iz varic

V primarni profilaksi krvavitev iz varic zdravimo vse bolnike z večjimi varicami, pa tudi bolnike z malimi varicami in napredovalo dekompenzirano jetrno cirozo.

Neselektivni beta-blokator propranolol znižuje portalni tlak tako, da zmanjša splahnčni pretok, s tem pretok krvi v portalnem povirju in posredno pretok skozi portosistemske kolaterale. Z delovanjem na beta 1 adrenergične receptorje srca zniža utripni volumen srca, z blokado beta 2 adrenergičnih receptorjev splahnničnega žilja pa povzroči splahnnično vazokonstrikcijo. V času 24 mesečnega opazovanja beta-blokator zmanjša tveganje krvavitve iz varic za 40-50 %: to znaša 25 % pri nezdravljeni skupini in 15 % pri skupini, ki je prejela beta-blokator (1,4). Propranolol dajemo v peroralni obliki v odmerku, ki postopno zniža srčno frekvenco v mirovanju za 25 %. Potreben odmerek propranolola variira pri različnih bolnikih od 40-120 mg. Ob skrbnem nadzoru povišujemo odmerek vsak drugi dan, vendar srčni utrip ne sme pasti pod 55/minuto in sistolni krvni tlak ne pod 90mmHg. Neselektivni beta-blokator večina bolnikov dobro prenaša, pri 25-30 % pa je kontraindiciran ali pa se razvijejo stranski učinki, ki preprečijo stalno jemanje zdravila. Pomemben problem zdravljenja portalne hipertenzije z beta-blokatorjem je, da ima enak odmerek pri bolnikih različen učinek na znižanje portalnega tlaka in je zato težko napovedati klinični odgovor. Čeprav pri 60-70 % bolnikov zniža portalni tlak, ga kljub najvišjemu možnemu odmerku le pri 10-30 % bolnikov zniža za več kot 20 % (5). Krvavitev iz varic lahko preprečimo tudi z ligaturami, ki jih endoskopsko postavimo na varice. Ligacijo varic ponavljamo na 3-4 tedne do eradikacije varic, običajno so potrebni 3 posegi. Meta-analiza kliničnih raziskav je pokazala, da je preventiva prve krvavitve z ligacijo varic pri preprečevanju krvavitev v malenkostni prednosti pred zdravljenjem z beta-blokatorjem, ima pa nekaj več zapletov (6). Ligacije so tudi dražji postopek, ki zahteva ustrezno usposobljene endoskopiste. Zaenkrat se za ligature varic v preprečevanju prve krvavitve iz varic odločimo le pri bolnikih, ki ne prenašajo neselektivnega beta-blokatorja ali je le-ta kontraindiciran.

## Aktivna gastroezofagealna varikozna krvavitev

Krvavitev iz gastroezofagealnih varic je urgentno življenjsko ogrožujoče stanje, ki zahteva takojšnjo obravnavo v urgentni internistični ambulanti in internistični intenzivni enoti. Povprečna smrtnost ob prvi krvavitvi iz varic se je zahvaljujoč takojšnjemu intenzivnemu zdravljenju in urgentnim endoskopskim posegom v zadnjih letih zmanjšala, še vedno pa znaša 15-20 % (1). Vsak bolnik z jetrno cirozo, ki ima meleno in/ali hematemezo, četudi morda trenutno ni hemodinamsko prizadet, sodi na pregled v urgentno ambulanto. Tam ga po potrebi hemodinamsko stabiliziramo, glede na izvid krvne slike naročimo nadomestno transfuzijo krvi in bolniku damo prvi parenteralni odmerek enega od zdravil, ki znižajo portalni tlak (selektivni vazokonstriktor terlipresin 2 mg/4h i.v. ali bolusni odmerek oktrotida 50 mcg i.v.) (1). Pretirano nadomeščanje krvi poveča portalni tlak in s tem tveganje za ponovno krvavitev, zato s transfuzijo ciljamo le na povečanje hemoglobina do 8 g/l. Ker krvavitev v prebavila pri cirotikih zelo poveča tveganje bakterijskih okužb in s tem zvezano smrtnost, je splošno uveljavljeno 5-7 dnevno profilaktično antibiotsko zdravljenje (7). Pri nas uporabljamo amoksisicilin s klavulansko kislino, prvi odmerek 1,2 g i.v. naj bolnik dobi že ob pregledu v urgentni ambulanti. Tako pripravljenega bolnika pošljemo na urgentni gastroskopski pregled. Aktivno krvavitev zaustavimo z ligacijo ali s sklerozacijo krvaveče varice.

## Preprečevanje ponovne krvavitve iz varic

Tveganje za ponovno krvavitev iz varic je po prvi krvavitvi 60 % letno, mortaliteta vsake ponovne krvavitve pa znaša 20 % (8). Pri vseh bolnikih, ki so že zakraveli iz varic, je v preventivi ponovne krvavitve potrebno kombinirano zdravljenje z neselektivnim beta-blokatorjem in ligacijo varic (9). Če je šlo za krvavitev iz želodčnih varic ali če gre za ponavljajoče se krvavitve iz varic požiralnika, moramo razmisliti o vstavitvi transjugularne intrahepatične portosistemske opornice (TIPS-a) v jetra, s čimer ustvarimo neposredno povezavo med veno porte in veno kavo in tako zmanjšamo portalno hipertenzijo (1).

## ASCITES

Ascites je najpogostejši zaplet jetrne ciroze in predstavlja slab prognostični znak te bolezni. Po pojavu ascitesa le 50 % bolnikov s cirozo jeter preživi 5 let (10). Ascites poveča tudi tveganje za nastanek drugih zapletov jetrne ciroze kot so spontani bakterijski peritonitis, hepatorenalni sindrom, elektrolitsko neravnovesje in jetrna encefalopatija.

Pojav ascitesa je najpogosteje povezan z napredovalo jetrno boleznijo. Vendar pa moramo pri bolniku, ki zaradi ascitesa prvič obišče zdravnika, pomisliti tudi na druge možne vzroke zanj. Ascites se lahko pojavi tudi pri bolnikih, ki imajo portalno hipertenzijo zaradi venske tromboze portalnega žilja, jetra pa so zdrava. Pri desnostranskem srčnem popuščanju se sicer najprej pojavijo periferni edemi, z napredovanjem bolezni pa tudi ascites. Maligni ascites je posledica bodisi karcinomatose bodisi limfomske infiltracije peritoneja. Redkejši je ascites pri tuberkuloznem peritonitisu. Vsako od omenjenih obolenj ima značilno klinično sliko, zato je za napotitev k ustreznemu specialistu potrebna skrbna anamneza, natančen fizikalni status in vsaj osnovne laboratorijske preiskave.

Ascites pri bolniku z jetrno cirozo nastaja postopno več tednov in se praviloma pojavi pred perifernimi edemi (v nasprotju z ascitesom drugih etiologij, na primer ob srčnem popuščanju). Nastane lahko tudi v krajšem času, če se nenadoma poslabša jetrna funkcija (na primer ob okužbi ali krvavitvi v prebavila). Ascites klinično dokažemo, kadar je v trebušni votlini več kot 500 ml tekočine. Bolniki z ascitesom občutijo nelagodje in napetost v trebuhu, pri velikem ascitesu pa zaradi dvignjene in slabše gibljive trebušne prepone tudi težje dihajo.

Ascites razdelimo v tri stopnje: *blagi*, ki ga zaznamo le z ultrazvokom trebuha, *zmerni* s simetrično razširjenim abdomnom, a s še mehko trebušno steno, in *tesni* ascites z napeto trebušno steno. Osnovni diagnostični postopek pri bolniku z ascitesom vključuje najmanj diagnostično paracentezo in ultrazvok

trebuha. Diagnostično paracentezo napravimo ne glede na hemostazne pogoje in vrednost INR. Kadar na osnovi klinične slike in ostalih preiskav utemeljeno sumimo, da gre pri bolniku za jetrno cirozo, zadošča za analizo ascitične tekočine določitev specifične teže, koncentracije beljakovin oziroma albuminov ter štetje in diferenciacija celic v njej (11). Razlika med koncentracijo serumskih albuminov in albuminov v ascitični tekočini je pri bolnikih z jetrno cirozo večja od 11g/l. Kadar na osnovi klinične slike sumimo, da vzrok ascitesu ni jetrna ciroza, so potrebne dodatne biokemijske, mikrobiološke in citološke preiskave ascitesa, pa tudi ustrezno usmerjene laboratorijske krvne, slikovne in druge preiskave.

Pri bolnikih z *blagim do zmernim ascitesom* je prvi ukrep počitek v postelji in omejitev soli (40–80 mmol/dan, to je 1–2 g/dan). Pri približno 15 % cirotikov z ascitesom na ta način dosežemo izplavljenje ascitesa. Vse ostale zdravimo z diuretiki. Z diuretskim zdravljenjem želimo doseči, da na račun izplavljenega ascitesa telesna teža pade za 300–500 g dnevno, pri bolnikih z ascitesom in hkrati z edemi pa za 800–1000 g dnevno (12). Učinek zdravljenja ocenjujemo z dnevnim spremljanjem telesne teže, v začetku zdravljenja pa enkrat tedensko kontroliramo tudi vrednosti elektrolitov in retentov v serumu. Pričnemo z antagonistom aldosterona spironolaktonom v odmerku 100 mg dnevno. Če ni dovolj diuretskega učinka, lahko odmerek spironolaktona povečujemo do 300 mg/dan. Pogosteje kot za povečevanje odmerka spironolaktona se odločimo, da 100 mg spironolaktona dodamo 40 mg furosemida dnevno (12). Če bolnikova teža kljub diuretskemu zdravljenju ne pada, odmerek diuretikov stopnjevito dvigamo: odmerek spironolaktona do 400 mg/dan in furosemida do 160 mg/dan (vedno vzdržujemo razmerje med obema: na vsakih 40 mg furosemida dodamo 100 mg spironolaktona) (12). Bolnik naj vzame zdravila skupaj na tešče in naj nato 2 uri poleži v vodoravnem položaju. Pogosto je diuretsko zdravljenje manj uspešno tudi zato, ker se bolniki ne držijo priporočene omejitve soli.

Pri bolnikih z *obilnim (tesnim) ascitesom* je popolna razbremenilna paracenteza (popolna izpraznitev ascitesa z enim posegom) najprimernejša izbira zdravljenja. S sočasno nadomestno infuzijo 6-8 g albuminov na vsak liter odstranjenega ascitesa preprečimo hiter padec učinkovitega krožečega volumna krvi in posledične hemodinamske zaplete (11). Omenjeni poseg lahko opravimo v nujni internistični ambulanti ali v okviru 24-urne bolnišnice. Po izpraznitvi moramo nadaljevati diuretsko zdravljenje v odmerku, ki prepreči ponovno nabiranje ascitesa.

Približno 10 % bolnikov je neodzivnih na običajno zdravljenje z omejitvijo soli in z največjim odmerkom diuretikov. V teh primerih imamo opraviti z *na diuretike neodzivno obliko ascitesa*. Na diuretike neodzivni in z diuretiki nevodljivi ascites zdravimo s ponovljenimi paracentezami in nadomestitvijo albuminov. Izboljšanje in odzivnost na diuretike pa lahko dosežemo z vstavitvijo transjugularne intrahepatične portosistemske opornice (TIPS-a), s katero zmanjšamo portalno hipertenzijo

Kot velja za vse zaplete jetrne ciroze, je presaditev jeter edino dolgoročno uspešno zdravljenje ascitesa. To potrjujejo podatki o preživetju bolnikov: petletno preživetje bolnika s cirozo in ascitesom znaša le 20 %, petletno preživetje po presaditvi jeter pa je v večini transplantacijskih centrov 70–80 %. Če je bolnik primeren kandidat za presaditev jeter, na to možnost pomislimo že ob prvem pojavu ascitesa.

## **SPONTANI BAKTERIJSKI PERITONITIS**

Spontani bakterijski peritonitis je relativno pogost zaplet pri bolnikih z napredovalo jetrno cirozo in ascitesom, njegova prevalenca med hospitaliziranimi bolniki z jetrno cirozo je 10-30 % (13). 1-letno preživetje bolnikov po zapletu s spontanim bakterijskim peritonitisom znaša le 40 % (13). Klinična slika je zelo pestra in neznačilna, vključuje povišano temperaturo, abdominalno bolečino, palpatorno občutljivost trebuha, sliko ileusa, šoko-

vno stanje, ledvično odpoved ali poslabšanje hepatične encefalopatije. Mikrobiološka kultura ascitesa je negativna pri več kot polovici bolnikov s spontanim bakterijskim peritonitisom, zato diagnozo postavimo na osnovi kliničnega suma in povečanega števila polimorfonuklearnih (PMN) levkocitov v ascitični tekočini ( $250/\text{mm}^3$ ).

Okužbo empirično zdravimo s cefalosporinom 3. generacije dokler ne izzveni klinična simptomatika oz. dokler število PMN levkocitov v ascitesu ne pade pod  $250/\text{mm}^3$  (14). Da preprečimo razvoj ledvične odpovedi, ki se često pojavi ob spontanem bakterijskem peritonitisu, damo bolniku ob diagnozi okužbe in po 48h infuzijo humanih albuminov (15,16). Pri vseh bolnikih, ki so preboleli spontani bakterijski peritonitis, je indicirano trajno profilaktično zdravljenje le-tega z norfloksacinom 400 mg dnevno (17).

## **HEPATIČNA ENCEFALOPATIJA**

Hepatična encefalopatija je nevropsihiatrični sindrom pri bolniku z napredovalo jetrno boleznijo, ki se kaže z nevro-muskularnimi motnjami, spremenjenim razpoloženjem in obnašanjem, upadom intelektualnih sposobnosti in motnjami zavesti.

Nastane zaradi presnovne nesposobnosti jeter in pretoka krvi iz prebavil po portokavalnih kolateralah mimo jeter. Je posledica prevlade zaviralnih nad spodbujajočimi impulzi v centralnem živčevju. Zaradi presnovne nezmožnosti bolnih jeter za razstrupitev se v telesu kopičijo snovi, ki delujejo zaviralno na centralno živčevje. Med njimi je najpomembnejši amonijak, ki ga tvorijo črevesne bakterije pri presnovi beljakovin, maščobnih kislin in merkaptanov. Ker se v jetrih aromatske aminokisliline slabše razgrajujejo, v večji meri prehajajo krvno-možgansko pregrado. V možganih iz njih nastajajo neučinkoviti lažni neurotransmitorji. Pri bolnikih z jetrno boleznijo je povečano tudi nastajanje zaviralnih neurotransmitorjev (endogeni benzodiazepini). Zaradi portalne hipertenzije si pri kroničnih jetrnih bolnikih kri poišče naravne

kolateralne portokavalne obvoje, po katerih teče iz prebavil mimo jeter. Tako je dodatno zmanjšana možnost presnove škodljivih snovi v jetrih.

Dejavniki, ki sprožijo poslabšanje hepatične encefalopatije, vplivajo prek povečanega nastajanja za osrednje živčevje strupenih snovi (po obilnem beljakovinskem obroku, ob krvavitvi v prebavila, pri zaprtju), slabšega delovanja jeter (na primer ob okužbah) in povečane prepustnosti krvno-možganske pregrade (pri elektrolitskem neravnovesju in izsušenosti). Tveganje za nastanek tovrstne motnje se poveča tudi po vstavitvi transjugularnega portosistemskega intrahepatičnega šanta (TIPS-a) za razbremenitev portalne hipertenzije – po takem obvodu steče velik del krvi iz portalnega povirja mimo jeter. Zaradi sinergističnega zaviralnega učinka na možgane je pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo tvegano tudi zdravljenje z narkotiki in benzodiazepinskimi pomirili.

Na hepatično encefalopatijo pomislimo pri vsakem bolniku z jetrno cirozo, ki ima nevrološke in psihiatrične motnje. Simptome hepatične encefalopatije razdelimo v štiri stopnje. Hepatična encefalopatija 1. stopnje se kaže z motnjami čustvovanja (euforičnost ali depresivnost) in motnjami fine motorike (pisanje), v 2. stopnji se pokaže intelektualni upad, neustrezno obnašanje in plahutajoči tremor, 3. stopnja prinese zaspanost, časovno in krajevno zmedenost in amnezijo, za 4. stopnjo pa sta značilna sopor in koma.

Diagnozo hepatične encefalopatije postavimo na osnovi kliničnih kazalcev. Serumski amonijak je povečan pri več kot 70 % bolnikov s hepatično encefalopatijo, ne pa pri vseh. Normalna vrednost amonijaka še ne izključuje hepatične encefalopatije, velikost povečanja pa se ne odraža v njeni stopnji. V nejasnih primerih si lahko pomagamo z EEG posnetkom, ki kaže značilno sliko. Slikovna diagnostika (CT, MR) je koristna v posameznih primerih za izključitev drugih stanj (18). Kadar gre za motnjo zavesti, s pregledom bolnika, okolice in s pridobitvijo heteroanamnestičnih podatkov izklju-

čimo morebitni drugi vzrok zanjo. Pozorni smo na poškodbo glave, nevrološke izpade in otrplost tilnika, izključiti je potrebno zastrupitve in zamračenost po epileptičnem napadu. S tem se izognemo neustreznim napotitvi bolnika, podatki pa so pomembni tudi za nadaljno obravnavo bolnika. Kadar gre pri bolniku za nov nastanek oziroma za poslabšanje kronične hepatične encefalopatije, vedno skušamo ugotoviti, kaj bi lahko bil sprožilni dejavnik: dietni beljakovinski prekršek, zaprtje, prevelik odmerek diuretikov s posledičnim neravnovesjem elektrolitov in izsušenostjo, krvavitev v prebavila (melena pri rektalnem pregledu!), okužba, zdravila (benzodiazepini) in drugo.

Zdravilo izbora za zdravljenje hepatične encefalopatije je laktuloza. Ker človekov organizem ne proizvaja laktulaze, pride disaharid laktuloza nerazgrajen v široko črevo, kjer ga tamkajšnje bakterije razgradijo do mlečne kisline. S tem se široko črevo zakisli, kar zmanjša ionizacijo amonijaka in s tem njegovo reabsorbcijo. Ker kislo okolje ne ustreza črevesnim bakterijam, ki proizvajajo amonijak, se zmanjša tudi njihovo število, s tem pa tudi proizvodnja amonijaka. Kronično hepatično encefalopatijo brez motnje zavesti zdravimo z laktulozo per os, akutna poslabšanja z motnjo zavesti pa s klizmo z raztopino laktuloze (2/3 vode, 1/3 laktuloze) (18,19). Odmerek laktuloze prilagajamo tako, da ima bolnik do 3 mehke stolice dnevno. Običajno zadošča 30-90 ml/dan razdeljeno v 2-3 odmerke. Nikakor pa ne smemo z laktulozo sprožiti driske, ker le-ta vodi v elektrolitska neravnovesja in posledično poslabšanje hepatične encefalopatije. V zadnjih letih se je za preprečevanju tako imenovane spontane hepatične encefalopatije brez jasnega sprožilnega vzroka uveljavil širokospektralni antibiotik rifaksimim, ki deluje le v svetlini črevesa in se ne resorbira (20). V odmerku 800 do 1100 mg dnevno je pri preprečevanju poslabšanj hepatične encefalopatije statistično značilno učinkovitejši in varnejši od laktuloze (21). Pri nas zaenkrat ni registriran. Poleg skrbi za redno stolicco je pomembna tudi visokokalorična dieta. Bolnik naj zaužije vsaj 4200 kJ/dan. S kalorično hrano omejimo katabolno razgradnjo mišičnega tkiva, ob kateri

nastajajo snovi, ki sodelujejo pri nastanku hepatične encefalopatije. Omejitev dnevnega vnosa beljakovin ni več priporočen ukrep, odsvetujemo le pretirano uživanje beljakovinske hrane (22). Kontraindicirano je zdravljenje z narkotiki in benzodiazepinskimi pomirili in uspavali. Ob poslabšanju hepatične encefalopatije vedno sočasno zdravimo tudi sprožilno bolezensko dogajanje - morebitno okužbo, elektrolitsko neravnovesje in izsušenost (tudi s prehodno ukinitvijo ali zmanjšanjem odmerka diuretikov), akutno krvavitev v prebavila in drugo.

Hepatično encefalopatijo 1. in 2. stopnje zdravimo ambulantno, sprejem v bolnišnico je potreben le, kadar diagnoza ni jasna ali gre za življenjsko ogrožujoč sprožilni dejavnik. V bolnišnico pa sodijo bolniki z encefalopatijo 3. in 4. stopnje – torej vsi zmedeni in z moteno zavestjo.

## PRIPOROČILA ZA AMBULANTNO VODENJE ZAPLETOV JETRNE CIROZE

### Priporočila za ambulantno vodenje bolnika z varicami požiralnika

- **Endoskopski pregled zgornjih prebavil.** Vsakega bolnika, pri katerem klinično sumimo na jetrno cirozo, četudi je ta kompenzirana, napotimo na presejalni endoskopski pregled zgornjih prebavil. Če najdemo male varice, bolnik pa je kompenziran, so potrebne endoskopske kontrole na 1-2 leti.
- **Preprečevanje prve krvavitve iz varic.** Če endoskopsko najdemo večje varice ali ima bolnik z malimi varicami dekompenzirano jetrno cirozo, je potrebna primarna preventiva krvavitve iz varic. Endoskopske kontrole niso več potrebne. V primarni preventivi krvavitve iz varic uporabljamo neselektivni beta-blokator propranolol. Če ga bolnik ne prenaša ali je njegova uporaba kontraindicirana, je potrebno preventivno endoskopsko podvezovanje varic (ligature).
- **Akutna krvavitev iz varic.** Vsakega bolnika z jetrno cirozo in hematemezo in/ali meleno, četudi ni hemodinamsko prizadet, takoj napotimo v urgentno internistično ambulanto.

- **Preprečevanje ponovne krvavitve iz varic.** V sekundarni preventivi krvavitve iz varic je potrebno kombinirano zdravljenje z neselektivnim beta-blokatorjem in endoskopska ligacija varic.

### Priporočila za ambulantno vodenje bolnika z ascitesom

- **Osnovni diagnostični postopek** pri bolniku z novonastalim ascitesom vključuje diagnostično paracentezo in ultrazvok trebuha. Diagnostično paracentezo napravimo ne glede na hemostazne pogoje in vrednost INR. Pri bolniku z anamnezo jetrne bolezni in ascitesom zadošča določitev števila levkocitov in njihova diferenciacija ter razlika v koncentraciji albuminov v serumu in ascitesu.
- **Blagi do zmerni ascites** lahko izplavimo z omejitvijo soli v hrani (na 2g/dan) in z uvedbo diuretikov (spironolaktona in furosevida). Bolnikov osebni zdravnik spremlja učinkovitost diuretičnega zdravljenja, prilagaja odmere diuretikov in laboratorijske kontrolira elektrolite in ledvične retente.
- **Napeti ascites** razbremenilno punktiramo v urgentni internistični ambulanti, ascitično tekočino pošljemo na laboratorijske preiskave, nadaljevanje zdravljenja z neslano dieto in diuretiki vodi bolnikov osebni zdravnik.
- **Na diuretike neodzivni ascites** zdravimo s ponavljajočimi paracentezami, približno na 14 dni. Na vsak liter odstranjenega ascitesa parenteralno nadomestimo 6 do 8 gramov albuminov. Poseg opravimo v urgentni internistični ambulanti.

### Priporočila za ambulantno vodenje bolnika s hepatično encefalopatijo

- **Diagnoza hepatične encefalopatije.** Diagnozo hepatične encefalopatije postavimo na osnovi klinične slike. Laboratorijska vrednost serumskega amonijaka ni vedno diagnostična, povečana je le pri 70 % bolnikov s hepatično encefalopatijo. Nivo amonijaka ne korelira s težo klinične slike. V nekaterih primerih moramo z dodatnimi preiskavami izključiti druge možne vzroke motenj zavesti.

- **Poslabšanje hepaticne encefalopatije.** Pri vsakem poslabšanju hepaticne encefalopatije je potrebno izluščiti sprožilni dejavnik. Če ne najdemo ogrožujočega sprožilnega dejavnika in bolnik nima motene zavesti, bolniku ambulantno napravimo klizmo z raztopino laktuloze.
- **Sprejem v bolnišnico** je potreben le pri bolnikih, ki so zmedeni ali imajo moteno zavest, pri ostalih pa le, če diagnoza ni jasna ali je v ozadju ogrožujoč sprožilni dejavnik.

## Literatura

1. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:1071-8.
2. Zaman A, Hapke R, Flora K, et al. Prevalence of upper and lower gastrointestinal tract findings in liver transplant candidates undergoing screening endoscopic evaluation. *Am J Gastroenterol* 1999;94:895-9.
3. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983-9.
4. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-38.
5. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, et al. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:506-12.
6. Tripathi D, Graham C, Hayes PC. Variceal band ligation versus beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:835-45.
7. Bernard B, Grange JD, Nguyen K, et al. Antibiotics prophylaxis in cirrhotic patient with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-61.
8. de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001;5:645-63.
9. Mehta G, Abraldes JG, Bosch J. Developments and controversies in the management of oesophageal and gastric varices. *Gut* 2010;59:701-5.
10. Planas R, Montoliu S, Balleste B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385-94.
11. Gines P, Cardenas A. The management of ascites and dilutional hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:43-58.
12. Hafner M. Ascites - priporočila za zdravljenje. 44. Tavčarjevi dnevi. *Med Razgl* 2002; 41(suppl 3): 13-18.
13. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal Failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223-9.
14. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
15. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-9.
16. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, et al. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597-9.
17. Fernandez J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-24.
18. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:537-47.
19. Hafner M. Hepatic encephalopathy. V: Mrevlje F, Možina H, Kocijančič A. 41. Tavčarjevi dnevi. Zbornik predavanj, povzetkov posterjev in kliničnih primerov. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 1999: 79-85.
20. Lawrence KR, Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy* 2008;28:1019-32.
21. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-8.
22. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38-43.

# Naključne najdbe v jetrih – diagnostični algoritem, stopnje nujnosti napotitve h gastroenterologu, vloga ultrazvoka in laboratorijskih preiskav, sledenje

## Incidentally discovered hepatic lesions – algorithm of diagnosis, urgency of referral to gastroenterologist, role of ultrasound and laboratory procedures, follow up

Katja Novak\*

UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo, Japljeva 2, 1000 Ljubljana  
Gastroenterolog 2013; suplement 1: 98–103

*Ključne besede: jetrne neoplazme, ciroza, jetrni adenom, fokalna nodularna hiperplazija, hemangiom, cistična lezija, ultrazvok*

*Keywords: liver neoplasms, cirrhosis, liver adenoma, focal nodular hyperplasia, hemangioma, cystic lesion, ultrasonography*

### POVZETEK

V zadnjih letih je povečanje dostopnosti do slikovnih preiskovalnih metod povzročilo pogostejše odkrivanje naključnih jetrnih lezij, t.i. incidentalomov, pri zdravih ljudeh. V raziskavah je opisana incidenca incidentalomov od 10–52 %. Jetrni incidentalomi so etiološko zelo heterogena skupina. Za nadaljnjo obravnavo bolnikov je najpomembnejša ugotovitev ali gre za maligno ali za benigno jetrno lezijo ter izključitev oz. potrditev kronične jetrne bolezni. Na splošno so maligne jetrne lezije pogostejše od benignih. Pri bolnikih z jetrno cirozo je najpogostejša lezija v jetrih hepatocelularni karcinom. Obravnavo bolnikov z malignimi lezijami vodijo specialisti gastroenterologi. Pri benignih jetrnih lezijah s tipično radiološko sliko obravnava pri gastroenterologu ni nujno potrebna.

### ABSTRACT

Incidental solid liver lesion frequency is increasing in recent years due to better availability of diagnostic abdominal imaging procedures. The incidence of liver incidentalomas is 10–52%; they are etiologically heterogeneous. The differentiation between benign and malignant conditions and diagnosis of potential underlying chronic liver disorder are most important. Liver incidentalomas are more frequently malignant than benign. The most frequently found liver lesion in cirrhotic liver is hepatocellular carcinoma. Patients with malignant liver lesions are managed by gastroenterologist; those with benign lesions can be managed by their primary care physician.

---

\* Katja Novak dr. med., spec. gastroenterologije  
UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo  
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

Široka dostopnost slikovnih preiskavnih metod je v zadnjih letih povzročila pogostejše naključno odkrivanje jetrnih lezij. Jetrne lezije lahko odkrijemo pri sicer zdravih bolnikih, ki so opravili preiskave v preventivne namene, ali pri ljudeh z večjim tveganjem, to so bolniki s kronično jetrno boleznijo in po prebolelem malignem obolenju. Slednji opravljajo obdobje slikovne preiskave.

Incidenca takih naključno ugotovljenih jetrnih lezij, t.i. incidentalomov, je od 10–52 % (1). V splošnem so ti tumorji benigne ali maligne narave ali tumorjem podobne spremembe. Odkrijemo jih v zdravih jetrih ali pri kronični jetrni bolezni.

Dosedaj v literaturi še ni objavljenih na dokazih temelječih smernic za enoten pristop k obravnavi teh bolnikov. V pričujočem prispevku je kratek pregled priporočene obravnave najpogostejših naključnih jetrnih najdb. (Tabela 1) (2)

## OBRAVNAVA BOLNIKOV

### Anamneza in klinični pregled

Naključno ugotovljene jetrne lezije ponavadi ne dajejo klinične slike, zato je potrebna usmerjena natančna anamneza in klinični pregled. Predvsem moramo pri bolniku iskati kronično jetrno bolezen.

Pridobiti moramo podatke o že ugotovljenih jetrnih boleznih, prebolelih malignih obolenjih, okužbah z virusi hepatitisa B in C, genetskih boleznih, jemanje kontraceptivov pri ženskah, anaboličnih steroidov, uživanje alkohola. (3, 4)

Pri pregledu smo pozorni na povečana jetra, znake jetrne ciroze, pooperativne brazgotine. Pregledamo še organe, ki bi najbolj verjetno lahko bili izvor metastaz v jetrih: dojka, koža, rektalni pregled (danka, prostata), bezgavke, testisi. (3, 4)

Tabela 1. Pregled najpogostejših jetrnih lezij (2)

Table 1. Differential diagnosis of the most common liver lesions (2)

	Jetрна ciroza	Zdrava jetra
maligne lezije	HCC holangiokarcinom redki: limfom, metastaze	metastaze dobro diferencirani HCC holangiokarcinom redki: fibrolamelarni HCC, hemangioendoteliom, limfom, sarkom nevroendokrini tumor
benigne lezije	fokalni izpad maščobe  hemangiomi redki: adenomi	hemangiom biliarne ciste fokalna nodularna hiperplazija adenomi nodularna regenerativna hiperplazija

## Diagnostični postopki

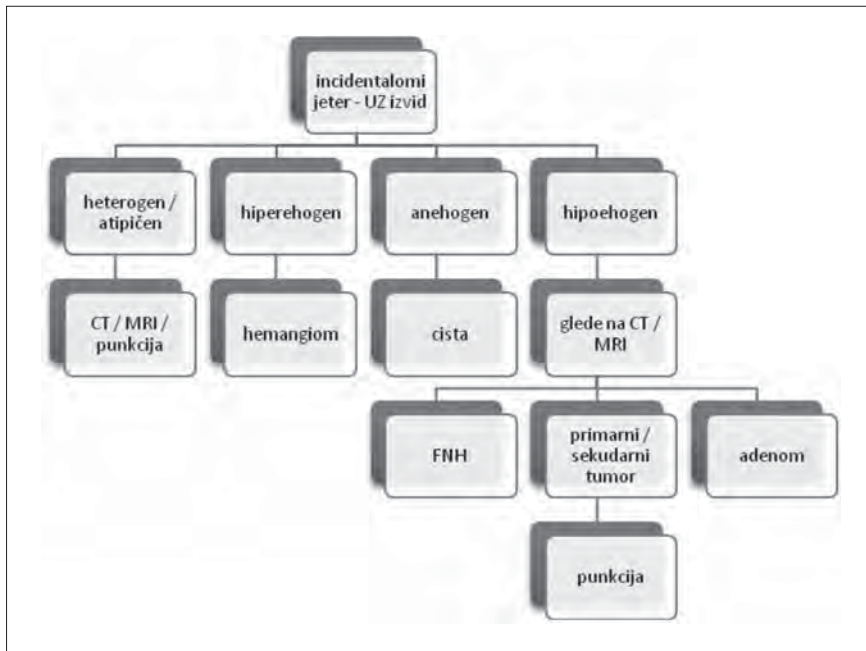
Pri vseh bolnikih napravimo osnovne laboratorijske preiskave krvi: krvna slika, jetrni encimi, proteino-gram, PČ in INR, serologija na HBV in HCV, tumorski markerji.

Preiskave, ki jih naročimo so odvisne od tega ali gre za bolnika s kronično jetrno boleznijo ali ne. Najpogosteje je prva slikovna preiskava, s katero je bila jetrna lezija naključno ugotovljena, ultrazvok. Glede na rezultate laboratorijskih preiskav se odločimo za računalniškotomografsko (CT) ali magnetnoresonančno (MRI) slikanje s kontrastom, PET CT, histološko ali citološko punkcijo lezije, preiskave z izotopi ali v skrajnih primerih za kirurško eksploracijo. (Shema 1) (3, 4)

## MALIGNI TUMORJI JETER

### Metastaze

Jetra so najpogostejše mesto metastaziranja tumorjev iz pljuč, gastrointestinalnega trakta, trebušne slinavke in dojke. Samo 20 % metastaz je solitarnih. (4, 5)



Shema 1. Algoritem obravnave bolnikov glede na ultrazvočni izgled naključne jetrne najdbe. (4)

Legenda: ultrazvok (UZ), računalniška tomografija (CT), magnetno resonančno slikanje (MRI), folikularna nodularna hipeplazija (FNH)

Tipično so metastaze na UZ jeter multiple in hipoehogene glede na ostali parenhim ali heterogene lezije s hipoehogenim robom. Transabdominalni UZ je za oceno števila metastaz manj občutljiv kot CT ali MRI. Uporablja se tudi UZ s kontrastom.

Klinična slika je nema ali nespecifična: hujšanje, slabo počutje. V laboratorijskih izvidih pogosto ni odstopanj od normale, če so, sta običajno povišani alkalna fosfataza (AF) in laktatna dehidrogenaza (LDH). Z drugimi preiskavami iščemo tumor izvora metastaz: endoskopija zgornjih in spodnjih prebavil, mamografija, PET CT, UZ ali CT vodena aspiracijska biopsija jetrne ali druge lezije. (4, 5)

Bolnike zdravimo glede na izvorni tumor. Pri 2–3 % bolnikov z jetrnimi metastazami izvora ne odkrijemo.

## Hepatocelularni karcinom (HCC)

HCC je primarni jetrni tumor, ki vznikne pri 90–95 % bolnikov v cirotičnih jetrih, najpogosteje pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B in C. Postavitev diagnoze pogosto zahteva več kot eno slikovno preiskavo.

Povprečno preživetje bolnikov po postavitvi diagnoze je od 6 do 20 mesecev. Prognoza je odvisna od velikosti tumorja ob prvem odkritju. Pogosteje HCC odkrijemo pozno tudi zaradi nespecifičnih simptomov. (4, 5)

Simptomi in klinični znaki HCC so bolečine v trebuhu, hepatomegalija, hujšanje, povišana telesna temperatura, dekompenzacija jetrne ciroze. V laboratorijskih izvidih lahko določimo tumorski marker alfa fetoprotein (AFP), ki je tipično povišan na več kot 400. Pri vsaj 40 % majhnih tumorjev je AFP normalen. Po UZ najdbi jetrne lezije, napravimo kontrastni CT ali MRI, rentgensko slikanje

pljuč, redkeje aspiracijsko biopsijo tumorja.

Metastaze HCC izven jeter so pogostejše pri več kot 5 cm velikih tumorjih, in sicer v pljučih, lokalnih bezgavkah, kosteh.

Bolnike zdravimo glede na velikost tumorja, stadij jetrne ciroze (klasifikacija po Child-Pugh) in splošno stanje bolnika. Zdravljenje je kirurško, z interventnimi radiološkimi postopki (radiofrekvenčna ablacija, transarterijska kemoembolizacija) in z zdravili. (5)

Za zgodnje odkrivanje HCC pri vseh bolnikih z jetrno cirozo opravljamo UZ jeter vsakih 6 mesecev. Glede na velikost najdbe se držimo priporočenega algoritma. (Shema 2) (6)

## BENIGNE JETRNE LEZIJE

### Cistične lezije

Enostavne jetrne ciste najpogosteje najdemo pri ženskah starejših od 50 let. Simptome povzročajo le ciste večje od 5 cm, ki so redkejšje. Enostavne

ciste so pogostejše v desnem jetrnem režnju. Multiple jetrne ciste se pojavijo pri dednem obolenju policistična bolezen jeter in ledvic. (7)

Simptomi in klinični znaki so odvisni od velikosti, večinoma so to bolečine v trebuhu pod desnim rebrnim lokom zlasti pri pripogibanju.

UZ vzorec ciste je tipičen: anehogena lezija. V kolikor ima cista atipičen UZ izgled, je potrebno izključiti potencialno maligni cistadenom, s kontrastnim CT ali MRI. Hepatobiliarni cistadenomi in cistadenokarcinomi so zelo redki jetrni tumorji.

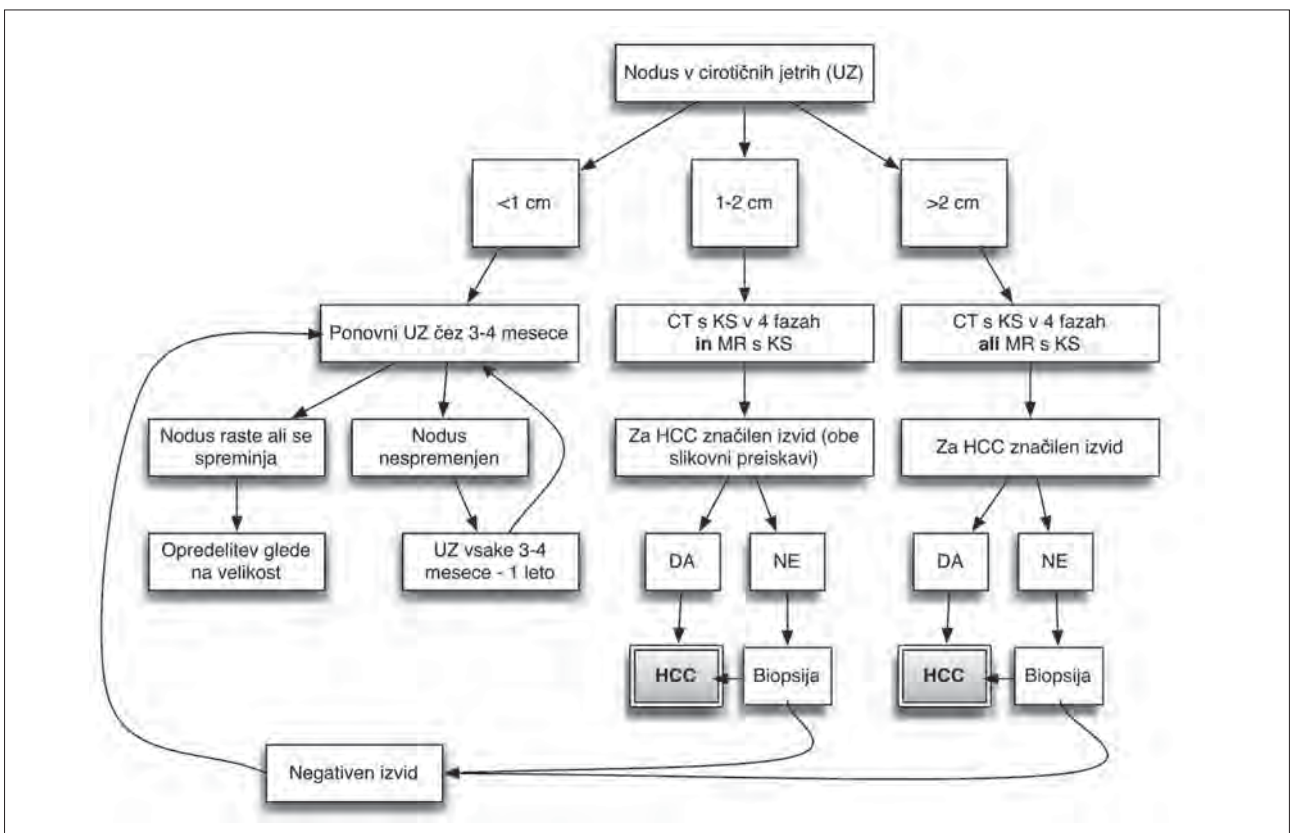
Zdravljenje asimptomatskih jetrnih cist ni potrebno. Ob prvem odkritju z UZ se priporoča kontrola čez 3 mesece in potem na 6–12 mesecev še 2–3 leta. V kolikor cista v tem času ne spremeni velikosti, nadaljnja spremljava ni več potrebna. (4)

Simptomatske jetrne ciste zdravimo z aspiracijskimi izpraznilnimi punkcijami z ali brez injiciranja sklerozirajočega sredstva, postopki notranje drenaže in operativno. (1)

Ehinokokne oz. hidatidne ciste nastanejo po nastanku larve parazita *Echinococcus granulosus*. Večinoma so asimptomatske. Za diagnozo potrebujemo laboratorijske preiskave krvi (ELISA). Zdravljenje je kirurško in z zdravili (albendazol in mebendazol) pod vodstvom specialista infektologa. (7)

## Hemangiomi

Hemangiomi so najpogostejše fokalne benigne jetrne lezije, ki so lahko solitarne oz. pri do 40 % bolnikov multiple. V povprečju so majhni (do 5 cm), od nekaj mm do več kot 20 cm.



Shema 2. Algoritem obravnave bolnikov s fokalno lezijo v cirotičnih jetrih. (6)

Figure 2. Algorithm for investigation of patients with focal liver nodules in cirrhotic liver. (6)

Legenda: ultrazvok (UZ), računalniška tomografija s kontrastom (CT s KS), magnetno resonančno slikanje s kontrastnom (MR s KS), hepatocelularni karcinom (HCC)

Večina bolnikov je asimptomatskih. Pri večjih hemangiomih od 5 cm ali pri multiplih se lahko pojavijo bolečine pod desnim rebrnim lokom in tipno povečana jetra. (8)

Na UZ imajo hemangiomi tipično sliko dobro omejene hiperehogene lezije. Jasnih priporočil za spremljavo ni. Ker so lahko tudi maligne jetrne lezije hiperehogene (HCC, metastaze nevroendokrinih tumorjev), je nadaljnje spremljanje predvsem odvisno od tega ali sodi bolnik v skupino z večjim tveganjem za razvoj malignoma v jetrih, to so bolniki z jetrno cirozo in bolniki po prebolelem malignomu. Pri njih opravimo še potrditveno preiskavo, UZ s kontrastom, kontrastni CT ali MRI. Pri bolnikih brez povečanega tveganja je priporočen kontrolni UZ čez 3–6 mesecev za oceno stabilnosti lezije. V kolikor lezija ne raste, nadaljnje kontrole z UZ niso več potrebne. (2, 4)

Zdravljenje asimptomatskih hemangiomov ni potrebno, velike in simptomatske zdravimo kirurško. (1)

### **Folikularna nodularna hiperplazija (FNH)**

FNH je druga najpogostejša benigna fokalna jetrna lezija. Pogosteje se pojavi pri ženskah. Običajno je solitarna in manjša od 5 cm. Jemanje peroralnih kontraceptivov z estrogeni naj bi imelo vpliv na rast. (8)

Večinoma je FNH asimptomatska najdba.

Na UZ je hipoehogena s tipično sliko nodula s centralno ležečo brazgotino, ki se zvezdasto širi proti obrobju (kolesast izgled) le v 20 %. Za potrditev FNH nujno potrebujemo dodatne preiskave, kot je UZ s kontrastom, radioizotopni sken s tehnejem, kontrastni CT ali MRI. Ob odkritju kontroliramo velikost lezije čez 3 in 6 mesecev za oceno rasti. Če se lezija ne poveča, nadaljnje kontrole niso več potrebne. Pri ženskah, ki po odkritju FNH nadaljujejo z jemanjem kontraceptivov in v nosečnosti, spremljamo rast s slikovno diagnostiko na 6–12 mesecev. (2, 4)

Zdravljenje asimptomatskih FNH ni potrebno, pri zelo velikih in simptomatskih lezijah pa je kirurško. Lahko priporočimo ukinitve zdravil, ki vsebujejo estrogen, ni pa nujno. (1)

### **Jetrni adenomi**

Jetrni adenomi so redki benigni tumorji, ki vzniknejo v normalnem jetrnem parenhimu. Večinoma jih odkrijemo pri mladih ženskah. Napogosteje so v do 80 % solitarni in se pojavijo v desnem jetrnem režnju. Veliki so od lahko od 1–30 cm. (8) Tveganja za razvoj HCC ne moremo popolnoma izključiti (od 8–13 %). (9)

Večina bolnikov je asimptomatskih. V anamnezi prevladuje podatek o jemanju peroralnih kontraceptivov več kot 5 let.

Na UZ jetrni adenomi nimajo tipične slike, napogosteje so hipoehogeni, tako da moramo napraviti še kontrastni CT ali MRI za opredelitev.

Pri zdravljenju priporočimo prenehanje jemanja kontraceptivov in kontrolno slikovno diagnostiko 6 mesecev kasneje. Če se adenom poveča, priporočamo kirurško zdravljenje, kot tudi pri simptomatskih in večjih od 5 cm. (1)

### **NAPOTITEV BOLNIKOV Z NAKLJUČNO JETRNO NAJDBO V SPECIALISTIČNO AMBULANTO**

V specialistične gastroenterološke ambulante sodijo vsi bolniki s fokalno jetrno lezijo v cirotičnih jetrih ter bolniki s sumom na maligno jetrno lezijo.

Bolniki z naključno jetrno najdbo v zdravih jetrih in z atipičnim izvidom slikovne preiskavne metode, pri katerih potrebujemo več različnih preiskav za opredelitev lezije, prav tudi sodijo v specialistično gastroenterološko ambulanto.

Bolnikov z naključno jetrno najdbo v zdravih jetrih in s tipičnim izvidom slikovne preiskavne metode za

benigno lezijo, kot so npr. hemangiomi in enostavne jetrne ciste, ni potrebno napotiti v specialistično ambulanto.

Nihče od bolnikov z naključno ugotovljeno jetrno lezijo ne potrebuje nujne specialistične obravnave v 24 urah temveč hitro obravnavo v 3–4 tednih.

## Literatura

1. Ehrl D, Rothaug K, Herzog P, Hofer B, Rau HG. "Incidentaloma" of the liver: management of a diagnostic and therapeutic dilemma. *HPB Surg.* 2012;2012:891787.
2. Assy N, Nasser G, Djibre A, Beniashvili Z, Elias S, Zidan J. Characteristics of common solid liver lesions and recommendations for diagnostic workup. *World J Gastroenterol.* 2009 Jul 14;15(26):3217–27.
3. Markovič S. Jetrni incidentalomi. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, černelč P, Koželj M, editors. *Interna medicina. Littera picta: Slovensko zdravniško društvo*, 2011: 705–6.
4. Donovan JA, Grant EG. Approach to the patient with a liver mass. In: Yamada T, editor. *Principles of Clinical Gastroenterology*. Blackwell Publishing, 2008:526–33.
5. Markovič S. Maligni jetrni tumorji. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, černelč P, Koželj M, editors. *Interna medicina. Littera picta: Slovensko zdravniško društvo*, 2011: 708–13.
6. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:908.
7. Markovič S. Cistične lezije jeter. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, černelč P, Koželj M, editors. *Interna medicina. Littera picta: Slovensko zdravniško društvo*, 2011:708.
8. Markovič S. Benigni jetrni tumorji. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, černelč P, Koželj M, editors. *Interna medicina. Littera picta: Slovensko zdravniško društvo*, 2011:706–8.
9. Colli A, Fraquelli M, Massironi S, Colucci A, Paggi S, Conte D. Elective surgery for benign liver tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005164

# Novosti v proktologiji – obravnava bolnika v ambulanti družinske medicine in pri specialistu

## What's new in proctology - treatment of a patient in the family doctor`s practice and by the specialist

Matic Bunič\*, Marija Gačič Štotl, Pavle Košorok, Nina Košorok  
*IATROS Medicinski center, Parmova 51 b, 1000 Ljubljana, Slovenija*  
Gastroenterolog 2013; suplement 1: 104–108

*Ključne besede: proktologija, okužba s HPV, notranji prolaps, krvavitev na črevo*

*Keywords: proctology, HPV infection, internal prolapse, intestinal bleeding*

### POVZETEK

Obolenja anorektuma so vsakodnevna praksa zdravnika družinske medicine in specialista koloproktologa. Osnovni znak, ki zahteva našo pozornost je krvavitev, ki mora biti razjasnjena. Največja in včasih usodna napaka je zdravljenje brez pregleda in brez ugotovljenega vzroka krvavitve.

Pogost razlog bolnikovih težav je tudi zaprtje, ki ima veliko vzrokov. Zelo pogost in neprepoznan vzrok je notranji prolaps rektuma, ki daje bolniku občutek nepopolnega izpraznjevanja, zato bolniki pogosto posedajo na školjki in pritiskajo na blato, kar stanje še poslabša. Ker stanje ni potrjeno s pregledom se v splošni praksi pogosto pišejo močna odvajala, ki vsekakor ne pomagajo.

V zadnjem času je veliko govora o cepljenju proti okužbam s humanim virusom papiloma. Najbolj znan je kot povzročitelj raka materničnega vratu, sicer pa okuži celotni anogenitalni predel, v analnem področju povzroča analne bradavice in rak

### ABSTRACT

Anorectal diseases are daily practice of the family doctor and proctologist. The main symptom that requires our attention is bleeding, which should be clarified. The most important and sometimes fatal mistake is treatment without examination and without identification of the cause of bleeding.

Constipation is very often the cause of patients' problems, which has many reasons. A very common and unrecognized cause is the internal rectal prolapse, which gives the patient a feeling of incomplete evacuation. Patients often sit on the toilet, pressing the bowel, which makes the situation even worse. Since the situation is not confirmed by the examination, general practitioners often prescribe strong laxatives, which certainly doesn't help.

Recently there is a lot of discussion about the vaccination against human papilloma virus infection. HPV is known as a cause of cervical cancer, but otherwise infects the entire anogenital area, is the

---

\*Matic Bunič  
IATROS Medicinski center, Parmova 51 b  
1000 Ljubljana, Slovenija

zadnjika. Poznanih je že preko 100 različnih genotipov, med katerimi nekateri povzročajo samo benigne spremembe, drugi pa tudi rakave spremembe. Cepivo, ki je na razpolago pri nas zajema dva benigna genotipa (HPV 6 in 11) in dva maligna genotipa (HPV 16 in 18). To cepivo po naših raziskavah pokriva več kot 70 % okužb naše populacije. V pripravi je 9-valentno cepivo, ki bi pokrilo preko 90 % okužb.

cause of anal warts and anal cancer. There are over 100 different genotypes, some of them cause only benign other also cancerous changes. The vaccine, which is available, comprises two benign genotypes (HPV 6 and 11) and two malignant genotypes (HPV 16 and 18). This vaccine, according to our research covers more than 70% of our population's infections. The new 9-valent vaccine would cover more than 90% of infections.

## UVOD

Osnovni simptom, ki lečečega zdravnika navede, da pomisli na proktološko obolenje, je opažanje krvi na blatu. Vsako krvavitev je treba jemati resno in ugotoviti od kod izvira. Nekatere bolezni očitne krvavitve vsaj na začetku ne povzročajo, zato je za proktološko področje neprecenljive vrednosti državni program SVIT kjer iščemo skrite krvavitve. Na ta način lahko odkrijemo zelo resne bolezni, v čim bolj zgodnji fazi ali včasih celo v predstopnji bolezni (polipi). Tako lahko prehitimo bolezen, ki bi se, če bi napredovala, pokazala šele čez 6 do 12 mesecev.

Mnogo je funkcionalnih težav, ki se pokažejo s popuščanjem analnega sfinktra ali zapeko. V takšnih primerih so potrebne funkcionalne preiskave (manometrija, EMG, endoanalni ultrazvok, defekografija, redkeje pasaža z označevalci ali MRI in CT preiskave). Med pogostimi neprepoznanimi težavami je zaprtje kot posledica notranjega prolapsa črevesa.

Ne nazadnje so huda in lahko tudi nevarna nadloga okužbe s humanim papiloma virusom, ki so v zadnjem času vse pogostejše zaradi različnih spolnih praks, sočasnih okužb s spolno prenosljivimi boleznimi in zmanjšano imunsko odpornostjo. Ta se pojavlja zaradi različnih vzrokov, lahko tudi zaradi okužbe s HIV, zaradi zdravljenja z zdravili ki zmanjšujejo imunsko odpornost (pri avtoimunskih obolenjih, pri bolnikih s transplantacijo organov in bolnikih z rakom po kemoterapiji).

## NAJPOGOSTEJŠE PROKTOLOŠKE TEŽAVE

Osnovno pravilo, ki ga vedno poudarjamo je - vsaka krvavitev mora biti razjasnjena!

To si z lahkoto predstavljamo pri bolnikih iz programa SVIT. Kjer je izvid pozitiven, pričnemo s temeljitimi preiskavami.

Zakaj torej ne pregledamo bolnika, ki nam sam pove, da krvavi? Pogosto dobi svečke ali mazila za hemoroide, ne da bi bil pregledan! V primeru, da je to bolnik z rakom, bo prišel do napačne ugotovitve, da mu je predpisano zdravilo pomagalo. Rakava sprememba, ki je zakravela, se čez čas praviloma umiri in pripelje zdravnika in bolnika do napačnega sklepa, da je zdravilo pomagalo. Če takšno zdravljenje nadaljujemo se lahko bolezen usodno poslabša.

Najosnovnejša težava – krvavitev, je lahko majhna ali velika, lahko bolnik pri tem čuti bolečine ali krvavi brez bolečin. Vse to so podatki, ki nam pomagajo pri razločevanju. Vseeno pa je bolnika nujno najprej pregledati s prstom, kasneje pa bolj temeljito, če kaže, da gre za patologijo, ki je višje v analnem kanalu ali v rektosigmi (proktoskopija, rektoskopija, koloskopija). Na ta način bomo odkrili večino vzrokov krvavitve – hemoroidi, črevesne razpoke, polipi, rak.

Proktolog je pogosto prvi, ki odkriva kronične vnetne črevesne bolezni, ki se pojavijo kot krvavitev iz črevesja – ulcerozni kolitis ali Crohnova bolezen.

Bolniki s funkcionalnimi težavami bodo tožili o večjem ali manjšem uhajanju blata, pa tudi zaradi težav s odvajanjem. V takšnih primerih je prav, da s preiskavami ugotovimo ali gre za staro poškodbo mišice zapiralke, ki se lahko zgodi v času poroda (raztrganine) ali ob obsežnejših operacijah anorektalnega predela (fistule). Bolj nejasne so spremembe, ki nastanejo zaradi popuščenja oživčenja mišice zapiralke, kjer s preiskavami ne najdemo kakega defekta v poteku mišice, pokaže pa se motena inervacija, kar dokažemo z EMG preiskavami mišic medeničnega dna.

Pri popuščanju bolnike vključimo v program vaj za jačanje mišic medeničnega dna, kjer uporabimo tudi serijo elektrostimulacij in biofeedback trening. Pri zaprtju moramo natančno ugotoviti za kakšno obliko zaprtja gre (notranji prolaps, slow transit constipation, pelvic outlet obstruction ali kombinacija takšnih vzrokov).

Med najpogostejše slabo zdravljene težave lahko prištevamo tudi tromboze zunanega vozla. Že bolniki sami pogosto odlašajo s prvim pregledom in odlagajo zdravljenje. Dogaja pa se tudi, da splošni zdravniki v akutni fazi predpisujejo mazila in svečke, v zadnjem času pogosto tudi tablete Detralex. Na ta način se zdravljenje samo odlaga. Pogosto pride do maceracije tromboziranega vozla in krvavitve. Šele krvavitev pa bolnika in lečečega zdravnika prepriča, da je vendarle potreben kirurški pregled. Terapija je najbolj učinkovita v prvih dneh, ko z malo operacijo izpraznimo tromboziran vozle in omogočimo čim hitrejšo celjenje. (1)

Za zdravljenje hemoroidov seveda lahko predpisujemo mazila in svečke, vendar je treba ugotoviti stopnjo razvoja hemoroidov. Razdraženi vozli I. stopnje se bodo na ta način pozdravili. Bolj ohlapne vozle pa lahko uspešno zdravimo s podvezavami (elastična ligatura). Bolnike z izpadanjem črevesa dobimo v različnih fazah. Tudi spremljajoče kožne gube so lahko različno izražene. Vse to vpliva na odločitev o vrsti operacije. Začetne izpadajoče vozle, brez večjih kožnih gub, lahko

operiramo z mehanskim spenjalnikom (operacija PPH po Longu). Uspešne pa so tudi podvezave hemoroidalnih žil s pomočjo endoanalnega ultrazvoka (THD). Operacije hemoroidov delamo takrat kadar vozli izpadajo. Še vedno je klasična operacija hemoroidov po Milligan-Morganu metoda, ki je pogosto uporabljena. Izpeljanka te metode so operacije, kjer nam razvoj medicine ponuja nekatere boljše možnosti, predvsem kar se tiče ustavljanja krvavitve, vendar končni rezultat ni bistveno drugačen (operacije s harmoničnim ali laserskim skalpelom).

Poseben izziv za kirurga in velika težava za bolnike so gnojna vnetja ob zadnjiku. Osnova gnojnih vnetij so gnojna vnetja žlez v analnem kanalu, ki se odpirajo v zobati črti. Vnetja so lahko različno intenzivna. Gnoj se širi po različnih poteh. Najupešnejše so operacije takrat, kadar gnoj najde najkrajšo pot skozi kožo ob zadnjiku. Hujše težave so takrat kadar gnoj sili med plastmi mišice zapiralke navzgor ali če predere steno anorektuma v smeri proti ishiorektalni kotanji. Srečali smo že bolnike, ki so bili odpravljeni z blagimi analgetiki, ker zdravnik kljub skrbnemu pregledu ni našel kake spremembe. Pri zelo globokih ognjkih je brez izkušnje takšno stanje težko ugotoviti. Pomagajo splošne preiskave (SR, L, lahko tudi endoanalni UZ). Z ultrazvokom si pomagamo tudi kadar ugotavljamo potek fistul, ki si jih še lepše prikažemo, če v zunanjo odprtino fistule vbrižgamo nekaj peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Bolj neprijetne so fistule in gnojenja, ki nastanejo po Crohnovi bolezni. Takšna gnojenja moramo praviloma umirjati kirurgi in pripraviti, lečečemu gastroenterologu ugodno stanje za zdravljenje z biološkimi zdravili.

Čeprav ni izrecno proktološko obolenje, pa že od nekdaj, proktologi zdravijo tudi vnetje na trtici – sinus pilonidalis. Zelo neprijetna in dolgotrajna pa so tudi gnojna vnetja žlez (hidrosadenitis v anorektalnem predelu).

Kot novost lahko navedemo nova spoznanja v zvezi z okužbo s humanim virusom papiloma (HPV).

Znanje v zvezi s tem se je razširilo predvsem zaradi študija nastanka raka materničnega vratu (2, 3, 4, 5) in razvoja cepiva. Pokazalo se je, da tako cepivo ščiti tudi pred obolenji anogenitalnega predela, raka zadnjika in raka v grlu, ki so vsi povzročeni zaradi okužbe s HPV. Na razpolago je dvovalentno cepivo, ki vsebuje genotipe HPV 16 in 18 in ščiti pred rakavimi spremembami v anogenitalnem predelu in v grlu ter kombinirano štirivalentno cepivo (HPV 6, 11, 16, 18), ki ščiti tudi pred benignimi spremembami (anogenitalne bradavice). S štirivalentnim cepivom je zaščiteno več kot 70 % populacije, kar smo dokazali tudi v študiji, ki je analizirala prisotnost HPV genotipov v slovenski populaciji. V pripravi je devtvalentno cepivo, ki bi po analizi okuženosti naše populacije lahko zaščitila več kot 90 % bolnikov. (6, 7)

Kot smo že omenili je huda in neprepoznana nadloga zaprtje zaradi notranjega prolapsa črevesa (8, 9, 10, 11, 12) (obstructed defecation). Težavo prepoznamo s pravilnim pregledom. Lahko se jo potrdi tudi z defekografijo ali ultrazvokom presredka. Pomoč je v tem, da preprečimo uvihavanje črevesa in notranji prolaps. Ena od možnosti je notranja mukozektomija po Delorme-u. Obstajajo pa tudi tehnike, kjer skozi trebuh (laparaskopsko ali z odprto metodo) fiksiramo rektosigmo tako, da ne pride več do invaginiranja črevesa. Nekatere tehnike se poslužujejo tudi resekcije črevesa.

Cilj vsakega družinskega zdravnika in zdravnika koloproktologa bi moral biti čim bolj eksaktno odkrivanje vzrokov obolenj in pravočasno zdravljenje. Tu mislimo na benigna, še bolj pa na maligna obolenja, kjer nam program SVIT daje v roke, lahko bi rekli čarobno paličico, s katero lahko bolnika povsem mirni pošljemo v domačo oskrbo, če smo našli samo predstopnje rakave bolezni. Tega smo lahko najbolj veseli.

## ZAKLJUČEK

Proktološka obolenja so tista s katerimi se družinski zdravnik zelo pogosto srečuje in s pravilnimi odločitvami lahko tudi največ pomaga.

Enostavna in vsem znana obolenja (hemoroidi, črevesne razpoke) so po navadi predmet dolgotrajnega zdravljenja, saj so to nadloga, ki bolnika pogosto spremlja skozi daljše življenjsko obdobje. Pozorni moramo biti, da ne spregledamo malignih obolenj, pri čemer nam je v zadnjem času v veliko pomoč program SVIT – za zgodnje odkrivanje kolorektalnega karcinoma. Kronična vnetna črevesna obolenja so tiste bolezni, ki zahtevajo skrbno spremljanje in nadzor z endoskopskimi pregledi. Tako zdravljenje prevzemajo izkušeni gastroenterologi, ki imajo na razpolago uspešna biološka zdravila.

Z veseljem lahko rečemo, da je z novimi odkritji omogočeno cepljenje proti okužbi s humanim virusom papiloma, ki povzroča precej neprijetnih benignih in tudi malignih sprememb v anogenitalnem predelu. Skupno sodelovanje družinskih zdravnikov, gastroenterologov in koloproktologov je tisti del, ki si ga želimo razvijati v korist naših bolnikov.

## Reference

1. Košorok P. Živeti sproščeno : (učbenik za bolnike z izpeljanim črevesom, njihove sivojce in negovalce : krvavitev na črevo, o boleznih zadnjega črevesa, kronično zaprtje, inkontinenca za blato, nega stome). 7. dopolnjena izdaja: Društvo ILCO Slovenija, 2012. 80 str.
2. Welton ML. Etiology of human papilloma virus infections and the development of anal squamous intraepithelial lesions. *Semin Colon rectal Surg* 2004; 15:193–195.
3. Mullerat J, Northover J. Human papilloma virus and anal neoplastic lesions in the immunocompromised (Transplant) patient. *Semin Colon Rectal Surg* 2004; 15:215–217.
4. Deans GT, McAlee JJA, Spence RAJ. Malignant anal tumors. *Br J Surg* 1994; 81:501–508.
5. Polefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin Oncol* 2000; 27:471–479.
6. Fujs Komloš K. Molekularna opredelitev humanih virusov papiloma v papilomih grla in analnih ter genitalnih bradavicah. Doktorska disertacija 2012, Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta.
7. Bunič M, Fujs Komloš K, Kocjan B, Gačić M, Košorok P, Poljak M. Distribution of HPV genotypes in Slovenian patients with anogenital warts and anal carcinomas. V: POTOČNIK, Marko (ur.). 18<sup>th</sup> Alp-Danube-Adria Congress on Sexually Transmitted Diseases and Genital Dermatology, Bled, 5–6 October, 2012. Final program & abstract book. [S. l.]: Agencija Promo, 2012, str. 26–27.
8. Broden B., Snellman B. Procidentia of the rectum studied with cineradiography: a contribution to the discussion of causative mechanism. *Dis Colon Rectum* 1968; 11:330–347.
9. Spencer RJ. Manometric studies in rectal prolapse. *Dis Colon Rectum* 1984; 27:523–525.
10. Healy JC, Halligan S, Raznek RH, e tal. Dynamic MR imaging compared with evacuation proctography when evaluating anorectal configuration and pelvic floor movement. *Am J Roetgenol* 1997; 169:775–779.
11. Sielezneff I, Malouf A, Cesari J, Brunet C, Sarles JC, Sastre B. Selection criteria for rectal prolapse repair by Delorme's transrectal excision. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:367–373.
12. Leberman H, Hughes C, Dipolito A. Evaluation and outcome of the Delorme procedure in the treatment of rectal outlet obstruction. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:188–192.

# Pankreatitis – opredelitev, diagnostika, zgodnje zdravljenje, zgodnji in kasni zapleti

## Pancreatitis – definitions, diagnostics, management, early and late complications

Manfred Mervic\*

KO za gastroenterologijo, Interna klinika UKCL, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Gastroenterolog 2013; suplement 1: 109–111

*Ključne besede: pankreatitis, zapleti, nekroza, organska odpoved*

*Keywords: pancreatitis, complications, necrosis, organ failure*

### IZVLEČEK

Akutno vnetje trebušne slinavke nastane zaradi neprimerne aktivacije proteolitičnih encimov in avtodigestije žleze. Najpogostejša vzroka akutnega vnetja trebušne slinavke sta žolčni kamni in uživanje alkohola. Potek bolezni ocenjujemo s pomočjo kliničnih znakov in laboratorijskih izvidov. Bolnike zdravimo v bolnišnici, saj v začetku vsi potrebujejo popolno paranteralno prehrano in analgetike ter mnogi še dodatno podporno zdravljenje. Težak potek bolezni je povezan z obsežno nekrozo trebušne slinavke, ki se lahko še inficira in tako še dodatno poslabša klinično sliko ter organsko odpovedjo. Smrtnost je v začetku posledica različnih vnetnih produktov, ki se sproščajo iz vnetno spremenjene žleze. Kasneje pa je okužba nekroze odgovorna za poslabšanje ali smrtnost ob akutnem vnetju trebušne slinavke.

### ABSTRACT

Acute pancreatitis occurs due to inappropriate activation of proteolytic enzymes. The most common causes are gallstones and alcohol consumption. Course of the disease is evaluated by means of clinical signs and laboratory findings. Patients should be hospitalized treated since they need a complete parenteral nutrition and analgesics as well as supportive care. Heavy course of the disease is associated with extensive necrosis of the pancreas, which may become infected, as well as with organ failure. Early mortality is a result of various inflammatory mediators, which are released from the gland. Later, the infection of necrosis is responsible for the deterioration and mortality of acute pancreatitis.

---

\* mag. Manfred Mervic, dr. med., specialist gastroenterolog  
KO za gastroenterologijo, Interna klinika UKCL  
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

Incidenca akutnega pankreatitisa je približno 5–25 primerov na 100.000 ljudi. 70–80 % vseh primerov akutnega pankreatitisa povzročata uživanje alkohola in žolčni kamni. Prekomerno in dolgotrajno pitje alkoholnih pijač povzroča akutni in kronični pankreatitis in pri teh bolnikih so že ob prvem zagonu akutnega pankreatitisa prisotne histološke spremembe kroničnega pankreatitisa. Akutni biliarni pankreatitis nastane verjetno zaradi prehodne obstrukcije glavnega pankreasnega izvodila in lokalnega edema, ki nastane ob pasaži konkrementa iz žolčevoda skozi ampulo Vateri. Manj pogosti vzroki pankreatitisa so pankreas divisum, poškodbe, zdravila, presnovne motnje, okužbe in avtoimuni pankreatitis.

## DIAGNOZA AKUTNEGA PANKREATITISA

Diagnozo akutnega pankreatitisa postavimo na osnovi klinične slike, laboratorijskih in slikovnih preiskav. Bolečina je najbolj značilen simptom in se pojavi pri 95 % bolnikov z akutnim pankreatitisom. Ponavadi je lokalizirana v epigastriju in izžareva navzad v hrbet, včasih pa je difuzna po trebuhu. Bolečina je močna, najhujša postane po 30 min in lahko traja več ur in dni. Pogosto jo spremlja slabost in bruhanje, bolečina ob bruhanju ne odleže. Ortostatska hipotenzija, tahikardija in hipovolemični šok so znaki izgube tekočine v tretji prostor in kažejo na težji potek bolezni. Pri diagnozi akutni pankreatitis morata biti prisotna dva od sledečih treh pogojev : značilna bolečina, več kot trikrat zvišana amilaza in/ ali lipaza v serumu, značilne spremembe pankreasa pri CT preiskavi. RTG trebuha nativno nam je v pomoč pri izključevanju intestinalne obstrukcije in perforacije votlega sistema. Običajno ugotovimo lokalni ileus. RTG pljuč in srca je pomembna preiskava, saj ob morebitnem izlivu nakazuje hud potek bolezni. Abdominalni UZ napravimo prvih 24 urah. Je zelo uporabna pri ocenjevanju etiologije in poteka bolezni. Z preiskavo lahko odkrijemo žolčne kamne, razširjene intrahepatalne ali/ in ekstrahepatalne žolčne vode in prost tekočino v trebušni votlini. CT

običajno ne delamo z namenom odkrivanja bolezni, ampak zaradi ocene resnosti vnetja. Ker pri dokazovanju žolčnih kamnov ni tako natančna kot UZ trebuha, obe preiskavi uporabljamo skupaj. Ojačan CT s kontrastom najbolj natančno odkrije delež nekroze pankreasa pri nekrozantnem pankreatitisu. Ker prve dni vnetja nekroza še ni v celoti razvita, ojačani CT naredimo šele med četrtem in desetim dnevom bolezni. Endoskopski UZ je pomembna preiskava pri odkrivanju etiologije pankreatitisa, manj pa pri opredeljevanju prizadetosti pankreasa, kjer je bolj uporabna preiskava CT. Bolnikom, ki jim ugotovimo holedoholitijazo, napravimo še ERCP in endoskopsko papilotomijo z ekstrakcijo konkrementov.

## RAZDELITEV AKUTNEGA PANKREATITISA

Od leta 1992 je veljala klasifikacija akutnega pankreatitisa sprejeta na simpoziju v Atlanti. Zaradi boljšega razumevanja patofiziologije odpovedi organov in nekrotizantnega akutnega pankreatitisa ter izboljšanih tehnik slikovnih preiskav, pa je delovna skupina in člani 11 mednarodnih združenj lansko leto sprejela revizijo razdelitve in definicij bolezni. Akutni pankreatitis tako razdelimo na intersticijski edematozni in nekrotizantni pankreatitis. Večina bolnikov ima intersticijski edematozni, 5–10 % pa nekrozantni pankreatitis. Pri intersticijskem edematoznem ugotovimo delno ali v celoti povečano žlezo, lahko nekaj tekočine peripankreatično, običajno bolnik ozdravi v prvem tednu. Nekrozantni pankreatitis običajno poteka z zapleti, ugotovimo nekrozo pankreasa in peripankreatičnega tkiva, ki je lahko sterilna ali okužena, solidna ali utekočinjena. Lahko vztraja ali spontano izgine, dokažemo pa jo s kontrastno ojačanim CT trebuha.

## ZAPLETI AKUTNEGA PANKREATITISA

Zapleti akutnega pankreatitisa so lahko lokalni ali sistemski. Lokalni so akutna pripankreatična kolekcija tekočine, pankreatična psevdocista, akutna kolekcija nekroze, organizirana nekroza in tromboza splenične in portalne vene, obstrukcija GI trakta, nekroza

kolona. Na lokalne zaplete pomislimo pri ponovitvi ali vztrajanju bolečin, ponovnem zvišanju encimov, pojavu znakov sepse. Lokalne zaplete dokažemo s kontrastno ojačanim CT trebuha. Med sistemske zaplete uvrščamo odpoved organov in poslabšanje kroničnih spremljajočih bolezni (koronarna bolezen, KOPB).

## POTEK AKUTNEGA PANKREATITISA

Akutni pankreatitis lahko poteka blago, lahko je zmerno težak ali pa težko. Pri blagem pankreatitisu ni odpovedi organov, ni lokalnih ali sistemskih komplikacij in in pozne faze bolezni. Ct trebuha ni potreben, umrljivost je zelo nizka. Pri zmerno težki bolezni ugotovimo prehodna odpoved organov ali lokalne oz. sistemske komplikacije. Vendar ti bolniki nimajo trajne odpovedi organov, bolezen pa lahko izzveni brez. Tudi tu je umrljivost nizka. Težko potekajoč pankreatitis poteka z eno ali več komplikacijami, ugotovimo trajno odpoved enega ali več organov. Pri tej obliki bolezni je umrljivost visoka, predvsem pri bolnikih z okužbo nekroze s trajno odpovedjo organov.

## OCENJEVANJE POTEKA AKUTNEGA PANKREATITISA

Pri ocenjevanju poteka bolezni upoštevamo predvsem pojav lokalnih komplikacij in odpovedi organskih sistemov. Potek akutnega pankreatitisa ocenjujemo dnevno, bolnike s težko potekajočo boleznijo zdravimo na oddelku za intenzivno nego. Rutinska uporaba antibiotikov za preprečevanje okužbe nekroze pankreasa ni upravičena, razen v primeru biliarne sepse ali očitne pankratične oz. peripankratične okužbe. Pri tretjini bolnikov z nekrozantnim pankreatitisom pride do okužbe nekroze, običajno 10–14 dni po pričetku bolezni. Ti bolniki imajo levkocitoza in povišana telesna temperaturo, pogosto pa se pojavi perzistentna organska odpoved. Okužbo nekroze potrdimo s CT vodena punkcija nekroze. Okuženo nekrozo zdravimo z antibiotikom (karbapenemi, kinoloni z metronidazolom, cafalosporini). Za drenažo se odločimo glede na klinično stanje bolnika. Pri klinično stabilnem bolniku se odločimo za zdravljenje z antibiotiki 2–4 tedne in ga šele nato operiramo.

## Reference

1. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:2379–2400.
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Acute Pancreatitis Classification Working Group. Gut.* 2013 Jan;62(1):102–11.
3. Sarr MG, Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Tsiotos GG, Vege SS. The new revised classification of acute pancreatitis 2012. *Surg Clin North Am.* 2013 Jun;93(3):549–62.
4. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013 Jun; 144(6): 1272–81.

# Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja raka na debelem črevesu in danki (Program Svit) in kakovostna kolonoskopija:

vklučitev v program, pojasnilna dolžnost, priprava bolnika na kolonoskopijo, ukrepi po endoskopskih zapletih, endoskopsko sledenje

## National screening program for early detection and prevention of colorectal cancer (SVIT program) and quality of colonoscopy:

Inclusion in screening program, preparation of the patient for colonoscopy - referral, laboratory blood tests, bowel cleansing, physician's duty to explain

Milan Stefanovič\*

Diagnostični center Bled, Pod skalo 4, 4260 Bled  
Gastroenterolog 2013; suplement 1: 112–127

*Ključne besede: presejanje, kolonoskopija, naročanje, pojasnilna dolžnost, krvne preiskave, čiščenje, sedacija, zapleti, spremljanje.*

*Key words: screening, colonoscopy, referral, physician's duty to explain, laboratory blood tests, bowel preparation, sedation, complications, surveillance intervals.*

### POVZETEK

Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja raka na debelem črevesu in danki (Program Svit) je organiziran presejalni program, ki je bil ustanovljen leta 2009. Ciljna populacija so vse osebe v Republiki Sloveniji, obeh spolov, od dopolnjenega 50. leta do vključno 69. leta starosti. Osebe, ki se odzovejo na vabilo, testiramo na prikrito krvavitev v blatu. Tiste s pozitivnim testom, nadaljujejo presejanje s kolonoskopijo. Z namenom omogočiti bolnikom najboljšo možno oskrbo, je danes veliko našega dela in pozornosti usmerjenega na področje kakovosti kolonoskopije. Ta je v veliki meri odvisna od ustrezne priprave bolnika,

### ABSTRACT

National screening program for early detection and prevention of colorectal carcinoma (Program SVIT) is an organized screening program, which was established in the year 2009. The target population are all citizens living in the Republic of Slovenia, of both sexes, between 50<sup>th</sup> years to 69 years of age. Individuals who respond to the invitation and also which have been tested for occult blood in the stool and their test is positive, continue later on with screening colonoscopy. A lot of our work and attention today is focused on quality of endoscopy. The main motive for this is to provide the patient with the best possible care. The quality of colonoscopy

\* Prim. Milan Stefanovič, dr. med.

Diagnostični center Bled, Pod skalo 4, 4260 Bled  
milan.stefanovic@dc-bled.si

kjer igra pomembno vlogo osebni zdravnik. Tudi endoskopisti nismo več odgovorni le samo za izvedbo same koloskopije, ampak tudi za kakovostno opravljenost le-te. Na kakovost obravnave pomembno vplivajo ustrezno naročanje, priprava bolnika, anamneza in klinični pregled, izbira ustrezne sedacije, ocena tveganja za krvavitev, ukrepanje ob zapletih in načrt spremljanja.

mainly depends on qualified and proper preparation of a patient. Good preparation also affects the ability to perform the complete examination, the duration of the procedure, and possible needs for rescheduling and canceling the procedure. The examination is affected by appropriate scheduling, patient preparation, medical history and physical examination, appropriate choice of sedation, risk evaluation of bleeding, etc. This criteria or risks must be especially controlled when we are performing a screening colonoscopy. This is important for the patients that are undergoing such procedure, as it is for the doctor who is recommending and performing them.

---

## UVOD

Program Svit vsaki dve leti zajame približno 560 000 prebivalcev Slovenije v starosti od 50 do 69 let. To je zelo raznolika skupina prebivalstva, ki se razlikuje po spolu, izobrazbi, kraju bivanja, družinskih razmerah in tudi zdravstvenem stanju. Da bi program potekal uspešno in dosegal zastavljene cilje, bi se moralo vanj dejavno in pravilno vključiti 70 % povabljenih. To pomeni, da je potrebno pri zelo velikem deležu prebivalstva doseči povsem novo ravnanje, nov odnos do zdravja, veliko stopnjo zaupanja in tudi pridobitev novih veščin. Pri sodelovanju v programu mora namreč vsak vključen posameznik sam skladno z navodili opraviti vrsto korakov: izpolniti izjavo o sodelovanju, pravilno odvzeti in poslati vzorce blata, v primeru pozitivnega izvida (odkrite krvi v blatu) pa se udeležiti preiskave ter se nanjo predhodno ustrezno pripraviti (1).

Čas priprave pred preiskavo zajema obdobje od prvega stika zdravstvenega osebja z bolnikom, do pričetka kolonoskopije. Glavni namen priprave na gastrointestinalno endoskopijo je ustvariti pogoje, ki bodo omogočili, da bomo opravili preiskavo natančno, kompletno in jo bo bolnik čim lažje prenesel. K optimalni preiskavi pomembno pripomore prepričljiv pristop z ustrezno razlago, ter pomirjen in ustrezno poučen bolnik. Na ta način bomo zmanjšali število nepotrebnih napotitev, obolevnost in smrtnost, pritožbe in ne nazadnje vplivali tudi na zmanjšanje stroškov.

## RAZPRAVA

Vzroki za napotitev na kolonoskopijo so lahko različni. Kot pravilo naj velja, da simptomatski bolniki, pri katerih na osnovi anamnestičnih podatkov, kliničnega pregleda in izvidov opravljenih preiskav domnevamo, da bi lahko šlo za rak debelega črevesa in danke (RDČD), nujno potrebujejo kolonoskopijo.

Najpogostejši razlogi napotitve na preiskavo so: anemija zaradi pomanjkanja železa, krvavitev iz spodnjih prebavil, kronične driske in bolečine v spodnjem delu trebuha s spremenjenim ritmom odvajanja stolic, kjer prevladuje zaprtje. Poleg značilnih in nekoliko manj značilnih simptomov ima pomembno vlogo pri napotitvi tudi bolnikova starost (2, 3).

Asimptomatski preiskovanci s povečanim tveganjem za RDČD oziroma družinsko obremenitvijo kot so FAP, HNPCK in družinski obremenitvi s RDČD in AP prav tako za presejanje potrebujejo kolonoskopijo. V to skupino spadajo tudi bolniki z dolgoletno KVČB (4).

Ne glede na vse našete vzroke za napotitev predstavlja danes največji delež kolonoskopij presejanje RDČD pri asimptomatskih preiskovancih s povprečnim tveganjem za nastanek RDČD. V to skupino spada velika večina (približno 70 %) novo odkritih RDČD (5).

V programu Svit se od povabljenih oseb, ki se na vabilo odzovejo, vključi samo osebe, ki so primerne za presejanje, ne vključi pa se oseb, ki izpolnjujejo izključitvene kriterije. Osebe z začasnim izključitvenim kriterijem (opravljena kolonoskopija v zadnjih treh letih brez odkrite patologije, RDČD, kronične vnetne črevesne bolezni, adenomov s srednjim in visokim tveganjem) se ponovno vključi v naslednji krog vabljenja. Oseb s trajnim izključitvenim kriterijem (odstranjeni polipi med kolonoskopijo s srednjim in visokim tveganjem, ugotovljen rak debelega črevesa in danke, ugotovljena kronična vnetna črevesna bolezen) se v program ne vključi več. Bolniki z izključitvenimi kriteriji imajo večje tveganje za nastanek RDČD. Ti potrebujejo spremljanje s kolonoskopijo, spremljanje s testom na prikrito krvavitev iz prebavil pa zanje ni primerno.

Pri uspešni izvedbi državnega programa Svit je nepogrešljiva vloga osebnega zdravnika. Pri tem je najbolj odločilna vloga izbranega osebnega zdravnika pri odločitvi pacienta za kolonoskopijo in pravilni pripravi na preiskavo. Glede na to, da na presejalno kolonoskopijo napotimo tiste paciente, pri katerih je test na prikrito krvavitev v blatu (FOBT), je nujno, da se preiskave zares udeležijo.

Pri dosedanjem izvajanju Programa Svit smo opazili, da prihaja v ambulantni izbranega osebnega zdravnika najpogosteje do naslednjih napak (1):

- neustrezna priprava na kolonoskopijo pri sladkornih bolnikih in bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulantnimi zdravili
- pomanjkljivo pripravljena dokumentacija: neizpolnjen recept za Moviprep, neustrezna napotnica, neizpolnjen vprašalnik pred kolonoskopijo
- ponavljanje testa na prikrito krvavitev v blatu izven programa Svit, kar je nepotrebno in napačno predvsem iz naslednjih razlogov:
  - rezultati različnih testov so med seboj nepriemljivi
  - lezija lahko krvavi intervalno
- odsvetovanje kolonoskopije v primeru, da je ponovljeni test na prikrito krvavitev negativen
- odsvetovanje kolonoskopije pri bolnikih s hemoroidi

- pomanjkljivo opolnomočenje pacienta (informiranje o postopkih, njihovem pomenu za pacienta, posledicah)

## NAROČANJE NA KOLONOSKOPIJO

V okviru slovenskega programa za presejanje in zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb ter raka na debelem črevesu in danki »SVIT«, se naročanje pacientov s pozitivnim hematestem izvaja centralno. Pred načrtovano kolonoskopijo bolnika usmerimo k osebnemu zdravniku, ki ga o pozitivnem testu obvestimo. Če se preiskovanec v nekaj dneh pri osebnem zdravniku ne oglasi, priporočamo, da ga le-ta spodbudi k nadaljevanju diagnostike in terapije. Preiskovanec oziroma njegov zdravnik se za kraj in datum izvedbe kolonoskopije dogovorita s Centrom Svit. Če bolnik za ambulantno kolonoskopijo ni zdravstveno sposoben, je mogoče preiskavo opraviti tudi tako, da je sprejet v bolnišnico, kjer opravi čiščenje in lahko po preiskavi tudi ostane na opazovanju. Indikacijo za bolnišnično čiščenje črevesa in izvedbo kolonoskopije opredeli bolnikov osebni zdravnik, ki se o tem po potrebi posvetuje s specialistom pooblaščenega centra. Akreditirani presejalni kolonoskopski centri so razporejeni mrežno in dostopni po vsej Sloveniji. Z informacijskim sistemom programa Svit so, ob uporabi varnostnih protokolov zaščite osebnih podatkov, povezani akreditirani histopatološki laboratoriji, s katerimi po opravljenih histopatoloških preiskavah poteka izmenjava odvzetih tkiv in izvidov (6).

## POJASNILNA DOLŽNOST IN BOLNIKOVA SVOBODNA IN ZAVESTNA PRIVOLITEV (OZAVEŠČENI PRISTANEK PREISKOVANCA)

Vsakega bolnika je potrebno že pred napotitvijo na kolonoskopijo seznaniti s potekom preiskave in možnimi zapleti. Bolj kot zadostiti pravnim zahtevam je bolnikova ozaveščena privolitev pomembna zato, da s pogovorom o zdravstvenem stanju, možnostih ustreznega zdravljenja in posledičnem tveganju ustvarimo priložnost za optimalen odnos med bolnikom in zdravnikom. Pojasnilo mora biti podano s strani

zdravnika pravočasno, v obliki in na način, ki je bolniku razumljiv. Le dovolj dobro seznanjen bolnik bo vedel, kakšna sta namen in načrt preiskave in tudi, kaj se bo dogajalo pred, med in po preiskavi. Seznanjen bo z možnimi pozitivnimi in tudi negativnimi učinki posega, saj vsi endoskopski posegi ne predstavljajo enake stopnje tveganja za zaplete. Pomembno je, da bolnik dojame pomen in posledice posega. Pri tem je naloga zdravnika, da ga v pogovoru prepriča v pravilnost odločitve, nikakor pa ne, da bi ga s pretiranim poudarjanjem tveganja odvrgli od preiskave. Zdravnik mora biti bolniku svetovalec. Preiskovancu je pomembno pojasniti, da ni mogoče v celoti zagotoviti, da v določenem daljšem časovnem obdobju po opravljeni kolonoskopiji ne bo zbolel za rakom na debelem črevesu in mu predstaviti prednosti oz. pomanjkljivosti posamezne presejalne metode za raka na debelem črevesu in danki (7-11).

Bolnik lahko kadarkoli, tudi že med samim posegom privolitev prekličje, razen takrat ko je zaradi tega ogroženo njegovo zdravje. Standardizirane zloženke (ali drugi material), se lahko uporabljajo kot dodatek pri pojasnjevanju, vendar te služijo samo kot pomoč pri pojasnjevanju in pri dokumentiranju opravljene pojasnilne dolžnosti in nikakor niso in ne smejo biti same po sebi nadomestilo za osebni pogovor.

## ANAMNEZA IN OCENA KOMORBIDNOSTI

Pred vsako kolonoskopijo sta potrebni anamneza in klinični pregled. Pred endoskopijo je potrebno oceniti tveganje za izvedbo posega in v primeru sedacije tudi tveganje le-te. Veliko bolnikov je dodatno zdravstveno obremenjenih z boleznijo, kar dodatno prispeva k endoskopskem tveganju in jo je pred posegom potrebno v celoti opredeliti.

Ustrezno dokumentiranje American Society for Anesthesiology (ASA) klasifikacije naj bi bilo zaradi ocene preoperativne morbiditete in mortalitete zajeto v vsakem koloskopskem izvidu! Kategorija v katero je bolnik uvrščen posledično privede do uvedbe varnostnih ukrepov, ki jih je potrebno izve-

sti pred kolonoskopijo. Pri bolnikih iz skupine ASA 3 naj bi endoskopist poseg opravljal v hospitalnih pogojih (Razpredelnica 1) (6,12,13).

Razpredelnica 1: ASA Physical Status Classification System (<http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>)

1. Bolnik nima nobene organske, fiziološke, biokemične ali psihične motnje (zdrav, brez spremljajoče bolezni).
2. Blaga do srednje huda sistemska bolezen, ki je povzročena z motnjo, ki naj bi jo zdravili kirurško ali internistično (blago ali srednje hudo stanje, ki ga lahko dobro kontroliramo z zdravljenjem; primeri zajemajo sladkorno bolezen, stabilno kardiovaskularno obolenje, stabilno pljučno bolezen).
3. Resna sistemska motnja zaradi bolezni, ne glede na možni vzrok, četudi ni mogoče z zanesljivostjo ugotoviti stopnje prizadetosti (bolezen, ki resno omejuje bolnikovo normalno aktivnost in lahko zahteva hospitalizacijo ali oskrbo v domu; primeri zajemajo resne kapi, slabo kontrolirano srčno popuščanje ali ledvično odpoved).
4. Resna sistemska motnja, ki že ogroža življenje in zdravljenje ni vedno uspešno (primeri zajemajo komo, akutni miokardni infarkt, respiratorno odpoved, ki zahteva umetno ventilacijo, ledvično odpoved, ki zahteva urgentno dializo, septično stanje s hemodinamično nestabilnostjo).

## TESTI HEMOSTAZE PRED NAČRTOVANO KOLONOSKOPIJO

Na osnovi lastnih in tujih kliničnih izkušenj ter priporočil iz literature pri klinično zdravih preiskovancih, predvidenih za presejalno ali diagnostično kolonoskopijo, predhodno ni potrebno opraviti laboratorijskih testov hemostaze, ki vključujejo PČ, PTČ, čas krvavitve in število trombocitov, niti v kombinaciji niti posamezno. Še vedno pa bomo teste hemostaze izvedli pri bolnikih na antikoagulačijskem zdravljenju, ki smo ga zaradi predvidenega posega ukinili ali začasno spremenili, pri bolnikih z znano koagulopatijo in pri tistih, kjer na osnovi anamneze in kliničnega pregleda domnevamo, da bi lahko šlo za koagulopatijo (koagulacijske motnje pri jetrni okvari, pomanjkanje različnih faktorjev strjevanja, motenj v fibrinolizi in podobno) (12,14).

## ANTITROMBOTIČNA ZDRAVILA PRI BOLNIKI PRI KATERIH NAČRTUJEMO KOLONOSKOPIJO

Obravnava bolnikov na antitrombotični terapiji pred, med in po endoskopskem posegu, je zaradi številnih novih zdravil in njihovi zelo povečani uporabi postala zelo kompleksna in včasih zahtevna. Večinoma se ta zdravila predpisujemo zaradi stanj, kot so: vstavljenе žilne in koronarne opornice, atrijska fibrilacija, umetne zaklopke, nestabilni koronarni sindrom in cerebrovaskularne bolezni. V ZDA približno 15 % vseh bolnikov, ki pridejo na elektivni endoskopski poseg, prejema vsaj eno antitrombotično zdravilo. Seznam teh zdravil vsebuje: aspirin, nesteroidne antirevmatike (NSAR), tienopiridin (klopidogrel, tiklopidin in prasugrel), antikoagulate (varfarin, heparin in dabigatren) in glikoprotein IIb/IIIa-receptor inhibitorje. Kar se tiče aspirina in NSAR z njihovim jemanjem pred večino rutinskih endoskopskih posegov ni potrebno prekinjati. Glede tega je bil dosežen široki konsenz na osnovi sprejetih in objavljenih smernic ESGE, Britanskega združenja za gastroenterologijo in Ameriškega združenja za gastrointestinalno endoskopijo (ASGE). Posegi pri katerih s terapijo z aspirinom ali NSAR ni potrebno prekinjati so: ezofagogastroduodenoskopija in kolonoskopija z biopsijo, polipektomijo polipov pri kolonoskopiji, endoskopsko dilatacijo, PEG, ERCP, EUZ s tanko igelno aspiracijo in ligacijo varic. V nasprotju s temi posegi naj bi se prekinitve terapije z aspirinom svetovala pri EUZ z aspiracijo cistične spremembe, EST kombinirano z balonsko dilatacijo, papilektomijo (resekcija ampule), kot tudi pri EMR in ESD. Glej razpredelnico št. 2.

Odločitev glede prekinitve ali nadaljevanje antitrombotične terapije pri bolnikih, ki so na derivatih tienopiridinov ali antikoagulantni terapiji je bolj zapletena, ker so tako koristi kot tveganja pri teh zdravilih in v tej skupini bolnikov večja. Pri odločitvi glede prekinitve ali nadaljevanja tovrstne terapije pred endoskopijo, je vodilo ocena tveganja za nastanek

Razpredelnica 2.

Nevarnost krvavitve	Endoskopski poseg	Nadaljevanje terapije z aspirinom	Nadaljevanje terapije s tienopiridini
nizka	EGD in kolonoskopija z ali brez biopsije	da	da
	EUZ	da	da
	Polipektomija < 1 cm	da	ne
	Dilatacija stenoz	da	ne
	EUZ vodena biopsija necističnih sprememb	da	ne
	Stentiranje prebavne cevi	da	ne
	ERCP brez sfinkterotomije	da	da
	APC	da	ne
visoka	EMR, ESD, resekcija ampule Vateri	ne	ne
	Endoskopska sfinkterotomija (ES)	da	ne
	ES in dilatacija papile z velikim balonom	ne	ne
	Polipektomija > 1 cm	da	ne
	EUZ vodena punkcija cističnih sprememb	ne	ne
	PEG	da	NP
	Ligacija krvavečih varic	da	ne

† Krvavitev lahko preprečimo z namestitvijo ligacijske zanke ali submukoznim injeciranjem. S takimi preventivnimi posegi je resekcija majhnih sprememb (< 1 cm) verjetno dovolj varna pri bolnikih na klopidogrelu (ne prasugrel). Ni zadostnih podatkov, ki bi se nanašala na preventivno nameščanje hemostatskih, kovinskih sponk.

‡ Endoskopska terapija angiodisplazij z argonsko plazmo ne potrebuje prekinitve jemanja tienopiridinov.

EGD: ezofagogastroduodenoskopija; EMR: endoskopska mukozna resekcija; ERCP: endoskopska retrogradna holangiopankreatografija; ESD: endoskopska submukozna disekcija; EUZ-TIB: endoskopski ultrazvok z tanko igelno biopsijo; NP: ni priporočljivo;

neželenega ishemičnega dogodka ali žilne tromboze (tromboemboličnega zapleta). Ocena mora zajeti tveganje za možnost zapleta zaradi samega posega na prebavilih (pomembno krvavitev) in tveganje za žilno trombozo po ukinitvi zdravljenja. Tako pri gastroscopiji, kot pri kolonoskopiji, pogosto opravljamo biopsije ne da bi ukinjali tienopiridine ali antikoagulate, v na-

sprotju s terapevtskimi posegi, kjer se to v glavnem priporoča, saj oboji povzročajo večje tveganje za krvavitev po polipektomiji polipov, večjih od 1 cm. Pri bolnikih z nizkim tveganjem za tromboembolijo se priporoča začasna prekinitvev pred načrtovanim posegom. Pri osebah z večjim tveganjem za trombozo, imamo na voljo več možnosti: da ob nadaljevanju jemanja teh zdravil

Razpredelnica 3.

Nizka stopnja tveganja za trombozo†	Endoskopski poseg z nizkim tveganjem za krvavitev	Endoskopski poseg z visokim tveganjem za krvavitev
Koronarni DES pred > 12 meseci	Nadalj z AAT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prekini jemanje Aspirina 5 dni pred posegom pri tankoigelni EUZ vodeni punkciji cist, papilektomiji, sfinkterotomiji z dilatacijo papile z velikim balonom (veliki žolčni kamni), ESD.</li> <li>Če jemljejo tienopiridine jih zamenjaj za Aspirin§.</li> </ul>
Navadna opornica pred > 6 tedni, brez dejavnikov tveganja		
CVI brez srčnega popuščenja pred > 6 tedni		
Visoka stopnja tveganja za trombozo†	Endoskopski poseg z nizkim tveganjem za krvavitev	Endoskopski poseg z visokim tveganjem za krvavitev
Koronarni DES pred ≤ 12 meseci	Nadalj z dvojno AAT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odloži poseg in/ali konzultiraj kardiologa o začasni prekinitvi tienopiridinov Klopidogrel – 5dni Prasugrel -7 dni Ticagrelor – 5 dni</li> <li>Vedno nadalj s terapijo z Aspirinom</li> </ul>
Navadna opornica pred < 6 tedni, ali pred > 6 tedni z dejavniki tveganja‡		
CVI pred ≤ 6 tedni		

†Pacienti z nizkim tveganjem za tromboembolijo jemljejo samo eno antiagregacijsko zdravilo, tisti z visokim tveganjem jemljejo dvojno antiagregacijsko terapijo.

‡Dejavniki tveganja: sladkorna bolezen, ledvična odpoved, karcinom, kronična srčna odpoved, kompleksna stenoza koronark ali predhodna tromboza koronarnih žilnih opornic.

§Tienopiridini naj se prenehajo (klopidogrel 5 dni in prasugrel za 7 dni) pred načrtovanim posegom in v tem času zamenjajo z aspirinom.

AAT: antiagregacijska terapija; ZZPO: z zdravili prepojena opornica; EMR: endoskopska mukozna resekcija; ESD: endoskopska submukozna disekcija; EUZ-TIB: endoskopski ultrazvok z tanko igelno biopsijo.

Ponatisnjeno z dovoljenjem od / (Reprinted with permission from) (18).

to kombiniramo s preventivnimi endoskopskimi hemostatskimi pristopi, da zamenjamo ta zdravila s aspirinom, da premostimo prekinitvev antikoagulantne terapije s heparinom in da z načrtovanim elektivnim posegom počakamo, oziroma da ga preložimo na čas, ko bo bolnik lahko brez antitrombotične terapije. Odločitev o prekinitvi antitrombotične terapije je odvisna od stopnje tveganja za nastanek tromboembolije, ki ga v tem primeru ocenjujemo individualno in v večini mora biti sprejeta skupaj s kardiologom ali zdravnikom, ki bolnika zdravi. Smernice glede antitrombotičnega zdravljenja so povzete v razpredelnicah 2. in 3.

## ANTIBIOTIČNA PROFILAKSA

Presejalna kolonoskopija je poseg z nizkim tveganjem za bakteriemijo (4 %) in antibiotična profilaksa, tako kot pri vseh ostalih endoskopskih diagnostičnih in terapevtskih posegih, tudi pri kolonoskopiji ni potrebna. To velja tudi za tiste z največjo stopnjo tveganja, kot so preiskovanci z umetno srčno zaklopko ali v preteklosti že prebolelim endokarditisom (20–22).

## PRIPRAVA SLADKORNIH BOLNIKOV NA KOLONOSKOPIJO

Navodila za prehrano med pripravo na kolonoskopijo sladkornih bolnikov so enaka navodilom za preiskovance brez

sladkorne bolezni, razen zadnjih 24 ur pred kolonoskopijo. V tem obdobju lahko sladkorni bolniki uživajo samo bistre tekočine v neomejenih količinah, pri čemer svetujemo čisto juho, nesladkan čaj in kavo brez mleka, odsvetujemo pa sadne sokove in tiste športne napitke, ki vsebujejo ogljikove hidrate. Zdravljenje sladkorne bolezni se med pripravo na kolonoskopijo prilagodi tako, da se predvsem prepreči hipoglikemija, torej prenizka koncentracija glukoze v krvi. Zato so med pripravo na kolonoskopijo prehodno sprejemljive tudi višje koncentracije glukoze. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 je zdravljenje prilagojeno tako, da se izognemo ketoacidozi.

Če se bolnik zdravi z inzulinom, naj si izmeri koncentracijo glukoze v krvi takrat, ko bi sicer zaužil zajtrk, kosilo ter večerjo ter ob 22h. Merjenje je nujno potrebno tudi ob značilnih težavah, ki lahko opozarjajo na hipoglikemijo.

Enako velja tudi takrat ko se sladkorni bolniki zdravijo z repaglinidom ali sulfonilsečnino in si tudi običajno merijo koncentracijo glukoze v krvi.

Če se pojavijo težave, ki lahko opozarjajo na hipoglikemijo, naj si po možnosti izmerijo koncentracijo glukoze v krvi in v kolikor je izmerjena vrednost pod 4,0 mmol/l, naj spijejo 2 dl bistrega jabolčnega soka ali 4 male žličke kuhinjskega sladkorja, raztopljene v 2 dcl vode. Tako naj bi ravnali tudi, če si naključno izmerijo koncentracijo glukoze pod 4,0 mmol/l, čeprav nimajo ob tem nikakršnih težav. Meritev glukoze naj se ponovi čez 15 minut.

Enako naj velja tudi takrat, ko se pojavijo težave, ki lahko opozarjajo na hipoglikemijo, pa bolniki takrat nimajo možnosti za meritev. Težave morajo izzveneti v 15 minutah, sicer naj ponovno spijejo enako količino soka oz. sladke vode.

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1, si koncentracijo glukoze merijo na 2 do 4 ure. Varno območje je 7 do 10 mmol/l. Ob vrednostih nad 10 naj si aplicirajo korekcijske odmerke. Ob vrednostih pod 7 naj meritev opravijo na vsako uro. Ob vrednosti

4,0 ali manj naj popijejo 15–20 g glukoze, npr. 2 dl bistrega jabolčnega soka ali 4 male žličke kuhinjskega sladkorja, raztopljene v 2 dl vode in meritev ponovijo čez 15 minut (23,24).

## ČIŠČENJE IN USTREZNA PREGLEDNOST

Idealna priprava na kolonoskopijo varno in učinkovito očisti črevo ostankov hrane in omogoči kar se da natančen pregled celotne sluznice debelega črevesa. Obstajajo nedvomni dokazi, da je stopnja ugotavljanja polipov povezana s preglednostjo. Izoosmotski pripravki, izdelani na osnovi PEG (polietilenglikol), so danes standard za pripravo. Še vedno čakamo na »čudežni napitek«, ki bi bil dovolj učinkovit, obenem pa bi ga preiskovanci dobro prenašali. Kakovost priprave je v kolonoskopskem izvidu označen z oceno dober ali slab; kot kriterij za oceno služi velikost polipa, ki ga je še mogoče videti, < 5 mm; dobro in > 5 mm; nezadostno. Če je odstotek neustrezne priprave 10 % in več, je potrebno v skladu s kakovostnimi kriteriji način priprave prilagoditi (npr. prilagoditi navodila za bolnike ali spremeniti in/ali zamenjati pripravek za lavažo) (13, 25, 26).

Več dejavnikov lahko vpliva na kakovost črevesne priprave. Najnovejše raziskave, ki se nanašajo na črevesno predpripravo na kolonoskopijo se ukvarjajo z dieto, novimi pripravki, časovno umestitvijo priprave in ugotovitev pokazateljev, ki bi pripomogli da bi v naprej identificirali tiste osebe, ki naj bi imele največ težav in posledično neustrezno pripravo in slabo preglednost črevesne sluznice (26, 27, 8). Starejše osebe, zaprtje, visok ITM in pomembne spremljajoče bolezni so po navadi vzrok neustrezne priprave, na osnovi teh pa lahko predvidimo slabšo črevesno pripravo (28).

Izobraževanje preiskovancev predstavlja nepogrešljivi dejavnik pri črevesni pripravi pred kolonoskopijo. Bolniki morajo razumeti, da je dobra preglednost predpogoj za uspešno in kakovostno kolonoskopijo. Kako pomembna je ustrezna seznanjenost bolnikov je pokazala študija Spiegel in sod., kjer so preiskovanci, ki so pred preiskavo prejeli navodila v obliki

brošure, imeli pomembno boljšo črevesno pripravo kot primerjalna skupina, tako pri namenu za zdravljenje kot pri analizi po protokolu (4.4 proti 5.1;  $p=0.03$  oziroma 4.2 proti 5.1;  $p=0.005$ ) (29).

Časovna določitev priprave predstavlja pomembno vlogo pri kakovosti. Pri PEG naj bi se priprava odvijala v dveh delih, odvisno od tega ali bo poseg izveden v dopoldanskem ali v popoldanskem času. Ugotovili so, da so preiskave opravljene v popoldanskem času zaradi slabše priprave in s tem slabše preglednosti, kakovostno slabše od tistih, ki so opravljene v dopoldanskem času. Če preiskovanec zaužije PEG zjutraj ali dopoldan na dan preiskave, je kakovost priprave boljša. V primeru, ko je poseg načrtovan v dopoldanskem času, pa je bolje zaužiti deljeni odmerek pripravka za čiščenje, torej zvečer in zjutraj pred posegom. Če poenostavimo, je s pripravo potrebno pričeti 5 ur pred posegom in jo zaključiti 3 ure pred kolonoskopijo. Slaba stran tega je, da mora preiskovanec vstati praktično sredi noči (25, 26). Pomembno je, da bolnik pred načrtovanim posegom uživa samo tekočo hrano. Tajvanska študija je potrdila že znano dejstvo, da je prisotno obratno sorazmerje med zaužitjem vlaknin in indeksom očiščenosti črevesa ( $r=-0.475$ ;  $p<0.001$ ) (30).

V primerih, ko načrtujemo poseg v sedaciji, moramo upoštevati tudi, da naj bi bil želodec v času preiskave prazen!

Oralnih preparatov natrijevega fosfata, poznanih pod imenoma »Fleet Phospho-soda« in »Fleet ACCU-Prep« ter drugih hiperosmolarnih pripravkov, naj za pripravo na kolonoskopijo ne bi uporabljali, saj je prisotno precejšnje tveganje za nastanek ledvične odpovedi, ki je 2,35-krat večja kot v primeru, da pripravo izvajamo s PEG in podobnimi izosmolarnimi preparati. Večje tveganje je prisotno predvsem pri starejših bolnikih, pri dehidriranih bolnikih in tistih, ki jemljejo zdravila, ki vplivajo na ledvično funkcijo (diuretiki, ACE inhibitorji in verjetno tudi NSAR). Vsekakor pa je potrebno v času priprave s preparati natrijevega fosfata, spiti dodatno vsaj 2, 5 litra vode (26, 27, 31).

Trenutno veljavna priporočila glede časovnih intervalov spremljanja bolnikov po kolonoskopiji upoštevajo optimalno črevesno pripravo. V primeru slabše preglednosti je kontrolo treba opraviti prej, kdaj, pa je prepuščeno individualni odločitvi posameznega endoskopista (32).

V raziskavi, ki je bila opravljena v Univerzitetnem medicinskem centru Columbia v New Yorku, je bila v obdobju dveh let ocenjena kakovost in ustreznost črevesne priprave pri 12.787 koloskopiranih bolnikih. Ugotovljeno je bilo, da je bila preglednost, ocenjena kot slaba, prisotna pri 24 % bolnikov oz. 3000 oseb, zajetih v tej raziskavi. Od bolnikov z neustrezno pripravo jih je 17 % opravilo ponovno kolonoskopijo v roku 3 let. Pri ponovni kolonoskopiji (tokrat ustrezno pripravljenih bolnikov) so ugotovili 198 prekanceroznih polipov, kar predstavlja 42-odstotno stopnjo spregledanosti. Pri kolonoskopijah, ki so bile ponovljene po manj kot 1 letu, je bila stopnja spregledanosti za adenome 35 %, in za napredovale adenome 36 %. Iz teh ugotovitev izhaja, da je zanesljivost kolonoskopije odvisna od tehnike, vključno s črevesno pripravo (33).

## SEDACIJA MED KOLONOSKOPIJO

V Sloveniji še vedno prevladuje stališče SZGH, da naj bi se premedikacija v smislu sedacije med kolonoskopijo izvajala selekcionirano oz. individualno, obenem pa naj bi se, ob upoštevanju ustreznih varnostnih ukrepov, omogočila tam kjer bo endoskopist ocenil, da je potrebna (tehnično zahtevni posegi, dolgotrajni terapevtski posegi, ...) in tudi vsakomur od preiskovancev, ki bi jo zahteval. Tu smo mnenja, da ob pogoju, da poseg opravlja izkušen endoskopist, večina preiskovancev med kolonoskopijo, sedacije vendarle ne potrebuje (11).

Najpogostejša zdravila, ki so se v preteklosti uporabljala za sedacijo v gastrointestinalni endoskopiji in s tem tudi pri kolonoskopiji (na žalost je v Sloveniji še vedno tako) so benzodiazepini v kombinaciji z opioidi. Tradicionalno jo je izvajal endoskopski tim oz. posebej izurjena medicinska

sestra ali medicinski tehnik. Ko so anesteziologi pred petnajstimi leti pričeli uporabljati propofol je to stvari v celoti spremenilo in propofol je zaradi izjemnih farmakoloških lastnosti in varnostnega profila postal za potrebe sedacije zdravilo izbora.

V Sloveniji in v večini držav, lahko sedacijo s propofolom izvajajo le anesteziologi. Okrog tega se že dalj časa odvija ostra polemika in ta kontroverzna zadeva, tudi globalno še zdaleč ni razrešena. Glavno vprašanje okrog katerega se vrti debata za in proti je ali sedacijo s propofolom lahko izvaja usposobljena in s strani endoskopista delegirana med. sestra / med. tehnik. Navkljub številnim, z dokazi podprtimi (evidence based) podatki, ki so na voljo, doseženem konsenzusu vseh ameriških krovnih združenj za področje gastroenterologije (ASGE, ACG, AGA in AASLD), Ameriško združenje za anesteziologijo (ASA) vztrajno nasprotuje in meni, da je propofol lahko samo v domeni anesteziologov (27). Izračuni so pokazali, da če bi se samo v ZDA sedacija v gastrointestinalni endoskopiji rutinsko opravljala s strani anesteziologov (155- 437 \$ na preiskavo) bi to pomenilo vsaj 5 milijard dolarjev dodatnih stroškov za opravljanje zdravstvenih storitev (34). Še pred kratkim se je zdelo, da smo v Evropi bolj dovtetni za nesporne argumente in dokaze, ki govorijo v prid uporabe propofola s strani ne-anesteziologov. Po podrobni analizi vseh dostopnih in relevantnih podatkov so predstavniki Evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo (ESGE), Evropskega združenja za gastroenterologijo (ESG), Evropskega združenja endoskopskih sester (ESGENA) in Evropskega združenja za anesteziologijo (ESA) izdelali skupne smernice, ki se nanašajo na sedacijo s propofolom s strani ne-anesteziologov (35). Prav tako je bil na osnovi nemških izkušenj izdelan učni načrt (kurikulum) in določeni okvirji za usposabljanje, ki je bil že dan v splošno obravnavo in naj bi v kratkem bil objavljen (35). Po le nekaj mesecih od že doseženega dogovora se je 21 nacionalnih združenj za anesteziologijo, kar predstavlja približno polovico vseh članic ESA, zaradi »skrbi za varnost pacientov« distanciralo od tega skupnega evropskega dokumenta in ponovno prevzelo stališče, ki ga zagovarja ASA, da propofol

lahko dajejo samo tisti, ki so šolani in imajo licenco za izvajanje splošne anestezije, se pravi anesteziologi. Ne dolgo za tem so se tej odločitvi pridružile tudi vse ostale članice ESA. Čeprav se npr. v Nemčiji izvajajo formalizirane smernice in učni načrt, je prihodnost tega v drugih državah Evrope, v luči spremenjene odločitve Evropskega združenja za anesteziologijo nejasen in postavljen pod vprašaj (36). Vsekakor glede tega še ni izrečena dokončna beseda in videli bomo kako se bo zadeva razvijala naprej.

Trenutno je v igri več alternativ. Ena od teh je naprava, ki omogoča ustrezno odmerjanje propofola in sproti spremlja vitalne funkcije ter na osnovi tega prilagaja odmerek infuzije, kot odgovor na spremenjene fiziološke parametre in raven bolnikovega odziva. SEDASYS® (Ethicon Endo-Surgery, OH, USA) je praktično preizkušen in ima dovoljenje FDA za splošno uporabo. V prospektivni, randomizirani multicentrični študiji, ki je zajela približno 1000 pacientov, ki so imeli gastroskopijo ali kolonoskopijo so v dveh približno enako velikih skupinah, primerjali SEDASYS® s konvencionalno obliko sedacije, ki je uporabljala kombinacijo midazolama in opioida. Pri tem je bilo manj hipoksemije v skupini sediranih z računalniško kontroliranim dovajanjem propofola kot v klasični skupini. Zadovoljstvo preiskovancev in endoskopistov je bilo pomembno višje s SEDASYS®, prav tako pa v tej skupini tudi ni bilo nobenega resnega zapleta v primerjavi s klasično skupino kjer so bili trije resni zapleti (27,34). Zanimivo bo videti, kako bo tak način računalniško kontrolirane sedacije vplival na bodoči razvoj sedacije na področju gastrointestinalne endoskopije.

Fospropofol (LUSEDRA inj. Eisai, NJ, USA) je neaktivno pro-zdravilo propofola, ki se s pomočjo alkalne fosfataze encimsko spremeni v aktivno učinkovino. Fospropofol je bil zasnovan na osnovi ideje, da naj bi pro-zdravilo doseglo nižji vrh koncentracije kar bi nekoliko podaljšalo čas do dosežene maksimalne koncentracije propofola v primerjavi z izvirno učinkovino. Na ta način naj bi zdravilo ohranilo farmakodinamične prednosti propofola, obenem pa dosegalo bolj predvidljivo raven koncentracije propo-

fola. Daljše delovanje in učinek tudi pomeni manj potrebe po ponavljanju odmerkov med kratkotrajnimi endoskopskimi posegi. V kar nekaj, že opravljenih multicentričnih študijah se je Fospropofol pokazal kot učinkoviti sedativ. V začetnem odmerku 6.5 mg/kg in dodatnem odmerku 1.6 mg/kg (25 % začetnega odmerka) fospropofol povzroči zmerno sedacijo brez dihalne stiske (27, 34).

Na žalost je prihodnost fospropofola kot zmernega sedativa za potrebe sedacije v gastrointestinalni endoskopiji vprašljiva. FDA je namreč za enkrat obvezala proizvajalca, da mora v spremnem navodilu (SmPC), zdravilo označiti z opozorilom da se ga sme uporabljati samo v anesteziji, tako kot je to v primeru propofola. Posledično to pomeni, da se tudi fospropofol za enkrat lahko uporablja samo s strani anesteziologov (27, 34).

Eden od načinov, s katerim lahko kolonoskopijo naredimo bolj prijazno in preprečimo težave, do katerih lahko pride predvsem po opravljeni kolonoskopiji je tudi uporaba ogljikovega dioksida. Insuflacija je predpogoj za dobro preglednost med kolonoskopijo. Trenutno se za te namene najpogosteje uporablja zrak. Pri uporabi sobnega zraka se precejšnja količina tega zraka zadrži v prebavilih, kar pri preiskovancih povzroči bolečino in neugodje (38). Strah pred bolečino pri kolonoskopiji je po drugi strani poglavitni razlog za neudeležbo v programu presejanja za RDČD (39). Randomizirane študije so pokazale, da se trebušna bolečina in nelagodje pomembno znižata pri bolnikih pri katerih se je za insuflacijo pri kolonoskopiji uporabil CO<sub>2</sub> (40, 41). CO<sub>2</sub> je varen tudi med daljšimi endoskopskimi posegi, kot je EMR (endoskopska mukozna resekcija). To je zaključek tudi dveh metaanaliz objavljenih pred kratkim. (42,43).

Ker je CO<sub>2</sub> inertni plin, ni možno da bi tvoril eksplozivno mešanico z vodikom in metanom in bo zato njegova uporaba onemogočila sicer zelo redek zaplet eksplozije med kolonoskopijo. V Sloveniji vse več endoskopskih centrov, tudi zaradi priporočil s strani endoskopskega združenja in Svita že prehaja na uporabo CO<sub>2</sub>.

## ZAPLETI PRED, MED IN PO KOLONOSKOPIJI

Presejanje za RDČD lahko predstavlja realno tveganje za povzročitev neposredne škode v programu udeleženim osebam, zato ker ima kolonoskopija s polipektomijo precejšnje stopnje tveganja za zaplete, ki so za prizadetega lahko tudi potencialno življenjsko ogrožajoči. V pogovoru z bolnikom jih je potrebno obširno obravnavati.

Zaradi poenotenja in lažje primerjave med različnimi endoskopskimi centri in državami naj bi pri opredelitvi zapletov uporabljali najnovejšo različico minimalne standardizirane terminologije (MST version 3.0) (44). Ker gre za pomembne podatke in pomemben kazalnik kakovosti programa, je zelo pomembno, da se poroča o vseh neželenih zapletih zaradi kolonoskopije in se jih registrira. To so nenačrtovani sprejem v bolnišnico, podaljšanje hospitalizacije, nenačrtovani nadaljnji posegi, urgentni posegi ali smrt. Vsi zapleti, do katerih pride v Programu SVIT naj bi se registrirali s pomočjo prijave na posebnem obrazcu. Obrazec je dostopen na spletnem naslovu Programa Svit: <http://www.program-svit.si>.

Zajetje in registriranje poznih zapletov, znotraj 30 dni po odpustu iz endoskopske enote, je težavno. Pragmatični pristop je odločitev za registriranje in zajem vseh pomembnejših zapletov znotraj prvih 14 dni po kolonoskopiji. Jedro podatkov, zbranih centralno, naj bi vsebovalo vse nenačrtovane napotitve na hospitalizacijo po kolonoskopiji, vzrok napotitve, trajanje hospitalizacije, zdravniške/kirurške ukrepe in izid zdravljenja.

Pri vsaj polovici endoskopskih posegov (tam kjer jo rutinsko izvajajo) je za zaplete odgovorna sedacija. Značilni zapleti pri sedaciji so aspiracija npr. želodčne vsebine, padec krvnega tlaka, upočasnitev srčne frekvence, težave z dihanjem- vse do prenehanja dihanja.

Perforacija med kolonoskopijo lahko nastane zaradi same mehanične sile na steno črevesa, barotravme ali kot direktna posledica endoskopske terapije ali jemanja histološkega vzorca.

Simptomi zaradi perforacije so huda bolečina, ki nastopi takoj ali več ur po posegu. Za perforacijo je značilno prisotna lokalizirana ali difuzna občutljivost (defans), peristaltika je v začetku ohranjena, nato pa je, ko je od dogodka minilo več časa in se je že razvil peritonitis, odsotna. Ob domnevi tega zapleta je še vedno za potrditev potrebno opraviti Rtg slikanje trebuha stoje, nativno. V laboratorijskih izvidih imamo lahko prisotno levkocitozo. Zvišana telesna temperatura (z mrzlico), nastopi, ko je od posega minilo že dalj časa. Če na nativnem Rtg posnetku trebuha ne vidimo prostega zraka pod prepono, se odločimo za CT trebuha, ki je bolj senzitivna. Hitra diagnoza in usmerjeno ukrepanje je predpogoj za zagotovitev ugodnega izida. Večina takojšnjih in vse pozne perforacije zahtevajo kirurško zdravljenje. Bolniku ne damo ničesar preko ust in začnemo empirično AB parenteralno zdravljenje za pokritje črevesne flore in čim prej predstavimo kirurgu, zato ker potrjena akutna perforacija zahteva takojšnje kirurško zdravljenje.

V eni redkih, če ne edini prospektivni študiji Münchenskih avtorjev, kjer je bilo v dveletnem obdobju opravljenih 2257 terapevtskih kolonoskopij, pri katerih so opravili 3976 polipektomij, je bil odstotek perforacij 1,1 % (45). V retrospektivni študiji iz ZDA, ki je zajela 6-letno obdobje in 43.609 kolonoskopij, je bil odstotek perforacij 0,03 %, enak tako za diagnostične kot za terapevtske kolonoskopije (46). V študiji iz Minnesote so imeli 7 perforacij na 10.000 kolonoskopij (47). V študiji NORCCAP pri diagnostičnih kolonoskopijah ni bilo perforacij, bila pa je ena perforacija na 336 polipektomij (48). Večina perforacij sledi terapevtskemu posegu in nekatere polipektomije nosijo večje tveganje kot druge. Predvsem pri večjih, širokobaznih spremembah, ali pri spremembah, ki se nahajajo v desni polovici debelega črevesa, je tveganje za perforacijo večje. V primeru takoj spoznane mikroperforacije, ki jo lahko rešimo z namestitvijo sponk in dajanjem sistemskih antibiotikov, ni nevarnosti za večjo škodo za bolnikovo zdravje (49). Zato naj bi bile v register zapletov zajete samo perforacije, ki so zahtevale kirurško posredovanje. ESGE (Evropsko združenje za gastrointestinalno endoskopijo) je predlagalo kakovostni prag za tovrstni zaplet < 1: 1000 presejalnih kolonoskopij.

Krvavitev, ki nastane takoj po polipektomiji še v času kolonoskopije, navadno nima večjega pomena, ker ob današnji tehnologiji in izurjenosti endoskopistov večina takih krvavitev ni problematična. Po drugi strani moramo nadaljnje ukrepanje zaradi krvavitve, kot je nenačrtovani sprejem v bolnišnico, zabeležiti kot neželen zaplet. Za postpolipektomijsko krvavitev znotraj 2-eh tednov po opravljenem posegu se šteje očitna izguba krvi, če je potrebna transfuzija in nadaljnjo endoskopsko ali kirurško zdravljenje (50, 51). To izključuje manjše krvavitve, do katerih pride pri večini bolnikov, pri katerih so bile odstranjene večje spremembe. Pozor! Ponavljajoče epizode izločanja svetlo rdeče krvi iz danke v kratkih intervalih govori za verjetnost arterijske krvavitve in je takega bolnika potrebno urgentno, po začetni stabilizaciji, ponovno kolonoskopirati, zato ne smemo odlašati s sprejemom na urgenco. Ker je kri dobro odvajalo oralna lavaža ponavadi pred tem ni potrebna.

Statistični podatki glede krvavitev so zaradi neenotne definicije zelo težko primerljivi. ESGE je postavilo za kakovostni prag manj kot 1 : 1000 takojšnjih ali poznih krvavitev, ki zahteva kirurški poseg. V vseh primerih naj bi pred kirurškim posegom hemostazo poizkušali doseči po endoskopski poti. Zapleti so nedvomno povezani z izkušnjami. Tveganje za zaplet po polipektomiji je 3-krat večje pri manj izkušenem endoskopistu (52). V programu SVIT je od 1. januarja 2010 do 25. aprila 2013 bilo opravljenih 27.395 kolonoskopij. Splošna stopnja zapletov (zajeti so samo zapleti srednje in hude stopnje) je bila 0,12 %. Stopnja perforacij je bila 0,058 % in stopnja krvavitev 0,062 %.

## **SLEDENJE PO KOLONOSKOPIJI IN ODSTRANITVI POLIPOV**

Kljub temu, da je glede razumevanja naravnega poteka kancerogeneze RDČD, tehnologije in zbranih dokazov, povezanih s kontrolami po polipektomiji in presejanju, prišlo do občutnega napredka, glede endoskopskih kontrol še vedno obstajajo dvomi in odprta vprašanja. Kako pogosto jih je potrebno opravljati, upoštevajoč cenovno učinkovitost različnih strategij in obenem doseči največji možni izkoristek, ob najmanj

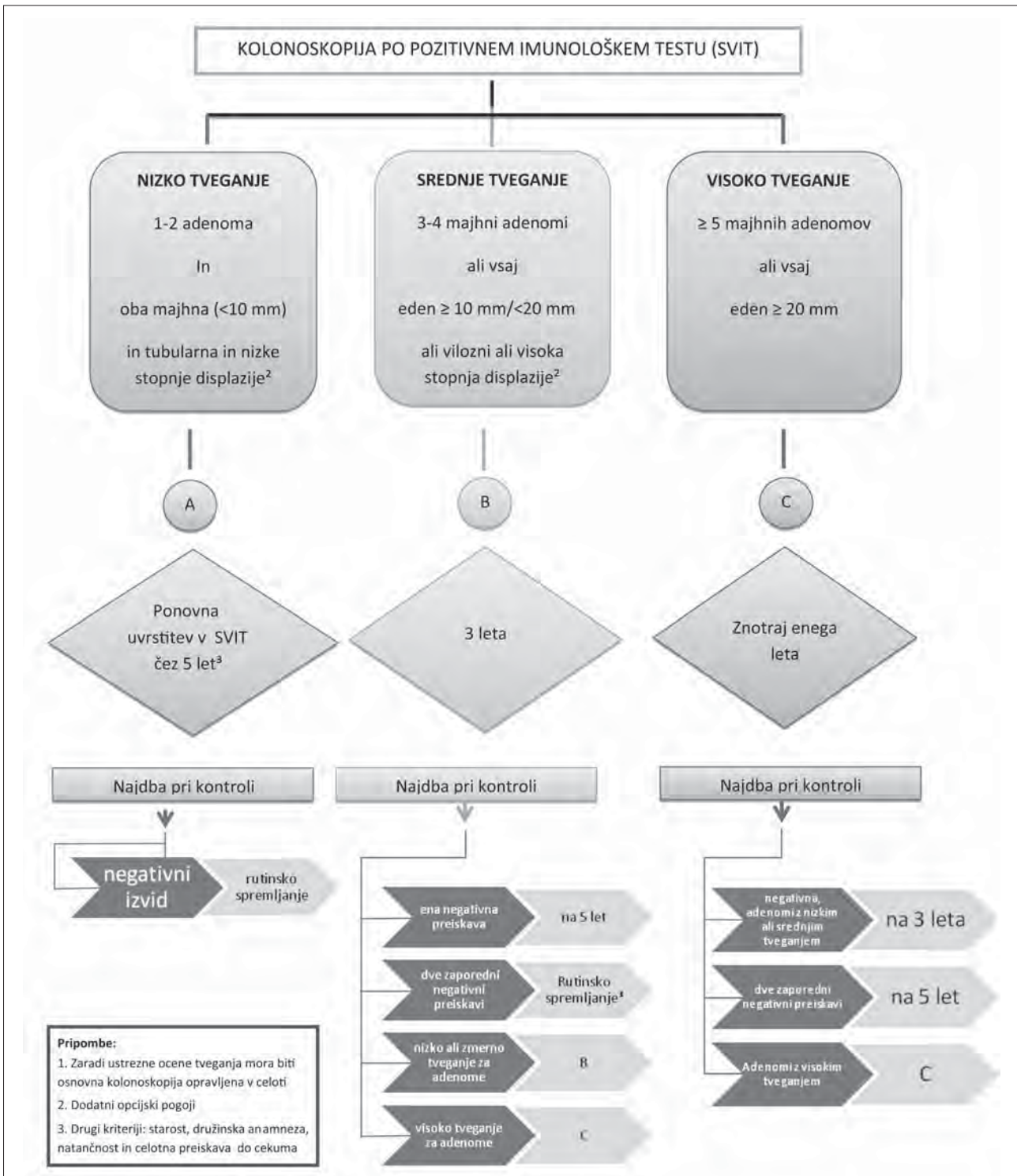
šem možnem tveganju za bolnike? Ne smemo zemariti že tako prezasedenih endoskopskih kapacitet, ki jih je v korist zdravja celotnega prebivalstva potrebno izkoristiti v kar najboljšem možnem interesu zdravstvenega sistema. Kljub temu, da so smernice strokovno utemeljene z dokazi kliničnih študij, je potrebno opozoriti, da je v končni fazi najpomembnejša odločitev endoskopista, ki nosi odgovornost za rezultat in mora upoštevati tudi veliko drugih dodatnih dejstev, ki vplivajo na njegovo odločitev (13,53,54):

- Uvrstitev v skupino sprememb z nizko, srednjo in visoko stopnjo tveganja (ne napredovalih ali napredovalih neoplazem), sloni na kakovostni kolonoskopiji, se pravi natančnem odkrivanju in kompletni odstranitvi vseh ugotovljenih sprememb. V nasprotnem primeru bo status tveganja podcenjen.
- Preiskava naj se opravlja le ob ustrezni preglednosti, oz. po ustrezni črevesni pripravi (brez ostankov blata in tekočine, ki bi zakrivala sumljiva področja). Preiskava mora biti opravljena v celoti, do slepega konca debelega črevesa (cekum in/ali terminalni ileum), pregledovanje ob izvlačanju pa počasno in dovolj pazljivo.
- Bolnik z neuspelo, delno opravljeno kolonoskopijo, naj bi imel ponovni poizkus preiskave, le izjemoma pride v poštev alternativna CT kolonografija.
- Mesto velikega sesilnega polipa ali nepolipoidne spremembe, ki smo jo odstranili po delih («*peace meal*» metoda), je potrebno endoskopsko oceniti s kontrolo že čez 2-3 meseca. Majhno rezidualno raščo lahko odstranimo z dodatnim endoskopskim posegom in nato opravimo ponovno kontrolo čez 3 mesece. Označitev z indijskim črnilom (Spot) pomaga pri lokalizaciji mesta ELR pri poznejših endoskopskih kontrolah. V primeru, da je prisoten večji residuum je potrebno premisliti o kirurškem posegu ali pa bolnika napotiti v endoskopski center z izkušnjami z endoskopsko odstranitvijo napredovalih sprememb. Zaradi lažje kontrole se svetuje markiranje s črnilom vseh odstranjenih sprememb  $\geq 20$  mm, prav tako pa tudi sprememb, ki jih nismo odstranili in smo jih bodisi poslali drugemu endoskopistu ali pa na kirurški poseg.
- Odločitev o tem kdaj bomo prenehali s spremljanjem, poleg histoloških značilnosti, velikosti in številu odstranjenih polipov, mora upoštevati tudi starost preiskovanca, njegove želje in prisotne spremljajoče bolezni (komorbidnost). Status bolnika naj bi ocenili pred vsakokratno napotitvijo na kontrolno kolonoskopijo. Starost 75 let, je po navadi tista pri kateri naj bi prenehali z rutinskim preseganjem.
- Bolnike, ki jih kontroliramo s kolonoskopijo, ni potrebno testirati s testom na prikrito krvavitev iz prebavil.
- Novo nastali simptomi naj se ocenjujejo upoštevajoč, da je presejalna kolonoskopija zmanjšala tveganje za nastanek napredovale neoplazme, vendar pa moramo vedeti da tega v celoti ne more izključiti.
- Po odstranitvi zgodnjega karcinoma pT1, uvrstimo takega bolnika v skupino z visokim tveganjem oz. ga spremljamo kot to skupino bolnikov.
- Serirani adenom se obravnava enako kot vsi drugi adenomi.
- Hiperplastične in neneoplastične serirane spremembe, majhne velikosti in ki se nahajajo v distalnih delih debelega črevesa, niso dejavnik tveganja za nastanek RDČD in se jim zato ponudi nadaljnje rutinsko spremljanje v presejalnem programu (Svit).
- Eden ali več ( $\geq 10$  mm) neneoplastičnih sprememb in/ali številne majhne, take spremembe v proksimalnih delih debelega črevesa lahko predstavljajo tveganje za RDČD. Svetuje se kontrola tako kot pri adenomih (za enkrat ni ustreznih študijskih podatkov, ki bi takšno odločitev podpirali). Dodatek obstoječim smernicam: osebe z enim ali več nepolipoidnimi seriranimi spremembami  $< 10$  mm, je potrebno kontrolirati po 5 letih. Tiste pri katerih ugotovimo  $\geq 10$  mm serirano spremembo ali katerikoli serirani adenom kontroliramo že čez 3 leta. Osebe s seriranim polipoznim sindromom (SPS) je potrebno endoskopsko kontrolirati čez 1 leto. Za diagnozo SPS bolnik mora izpolnjevati enega od naslednjih treh pogojev (WHO): vsaj pet seriranih sprememb, ki ležijo proksimalno od esastega

črevesa; najmanj dve spremembi  $\geq 10$  mm; katerikoli serirani polip proksimalno od esastega črevesa in z družinsko anamnezo SPS; in več kot 20 sesriranih sprememb, ne glede na velikost v debelem črevesu (55).

Vsa odstopanja od sprejetih smernic, ki se nanašajo na kontrolo je potrebno utemeljiti pisno v Svit-ovem elektronskem izvidu. Glej razpredelnico št. 4.

## ENDOSKOPSKO SLEDENJE PO ODSTRANITVI ADENOMOV\*



Razpredelnica št.4: Ponatisnjeno z dovoljenjem od / (Reprinted with permission from) (54)\*.

## ZAKLJUČKI

Tehnološki napredek je omogočil varnejšo in učinkovitejšo kolonoskopijo. Ali bo kolonoskopija dovolj kakovostna je odvisno tudi od ustrezne priprave pacienta. Kljub temu, da se je na tem področju v zadnjem času veliko naredilo je še prostor za izboljšave. Že prvi stik pacienta z zdravstvenim osebjem je lahko odločilen. Tu sta prepričljiv pristop in dobra razlaga zelo pomembna. Pri črevesni pripravi ostaja ključnega pomena zaužitje odmerka sredstva za čiščenje v dveh delih. Pri tem je zelo pomembna tudi časovna umestitev priprave glede na načrtovani čas opravljanja kolonoskopije. Ocena resnosti spremljajoče bolezni in potreba po prilagoditvi standardnega zdravljenja je pomembna pri odločitvi ali se bo lahko kolonoskopija opravila ambulantno ali pa je potrebna priprava pod nadzorom zdravstvenega osebja v bolnišnici. Vedno več pacientov, ki so napoteni na kolonoskopijo je na terapiji z antikoagulantnimi in/ali antiagregacijskimi zdravili. V uporabi so nova zdravila s katerimi moramo biti seznanjeni. Pred odločitvijo glede prekinitve ali nadaljevanja zdravljenja s temi zdravili moramo pretehtati tveganje za trombozo, v primerjavi s tveganjem za krvavitev, če z zdravljenjem nadaljujemo. Globalno ostaja še naprej problem sedacije, s katerimi se endoskopisti po svetu, manj ali bolj uspešno spopadamo in je to tudi eno izmed najbolj spornih področij na področju gastrointestinalne endoskopije. Izkoriščenost endoskopskih kapacitet lahko posredno vpliva na kakovost. Upoštevanje veljavnih smernic glede spremljanja bolnikov po opravljeni kolonoskopiji in polipektomiji bo razbremenila nemalokrat preobremenjene endoskopske enote in omogočile prihranke za zdravstveni sistem. Vsi, ki smo vključeni v izvajanje programa Svit, moramo biti pozorni na vsa potencialna tveganja, ki naj bi jih zmanjšali na najmanjšo možno mejo. Le tako bomo namreč zagotovili, da bo kolonoskopija varna, zanesljiva in jo bodo bolniki zadovoljivo prenašali.

## Literatura

1. Keršič-Svetel M. Ali moram res na kolonoskopijo: komunikacijska vloga izbranega osebnega zdravnika pri implementaciji Programa Svit: priročnik za zdravnike na primarni zdravstveni ravni. Ljubljana. Inštitut za varovanje zdravja, 2012.
2. Stefanovič M. Endoskopsko zdravljenje polipov in zgodnjega raka debelega črevesa. In: Tonin M, Repše S, eds. XLII. kirurški dnevi. Zbornik predavanj, Ljubljana 2007;99–109.
3. Vader J, Burnand B, Froelich F, Dubois R, Bochud M, Gonvers J, eds. The European Panel on Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy (EPAGE). *Endoscopy* 1999;31(8):571–696.
4. Pokrajac T, Gorenšek M, Stefanovič M, et al. Dedne adenomatozne polipoze. *Endoscopic Rev* 2001;6:147–57.
5. Winawer J, Schottenfeld D, Flehinger J. Colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:243–53.
6. Štern B, Tepeš B, Stefanovič M, et al. Program SVIT: slovenski program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki: priročnik za družinske/osebne zdravnike. Ljubljana: Zdravstveni dom, Enota preventive CINDI, 2008.
7. Rex D, Bond J, Feld A. Medical-legal risks of incident cancer after clearing colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2001. 96:952–7.
8. Bell G. Preparation, premedication and surveillance. *Endoscopy* 2004;36:23–31.
9. ASGE. Informed consent for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007;66:213–8.
10. Rankin G & Sivak M. (2000) Indications, contraindications, and complications of colonoscopy. In: *Gastroenterologic Endoscopy, Vol 2* (eds. Sivak M.). Pp. 1222–52. W. B. Saunders, Philadelphia.
11. Stefanovič M. Kakovost na področju gastrointestinalne endoskopije – Nadzor in ukrepi za izboljšanje kakovosti (zapleti, učna krivulja, mediko legalna vprašanja). In: Križman I, ed. Dileme in tveganja. Zbornik predavanj, 2008 sept. 26.–27.; Ljubljana: Združenje internistov SZD; 2008.
12. Stefanovič M. Vloga in zagotavljanje kakovosti kolonoskopije v državnem programu presejanja in zgodnjega odkrivanja raka na debelem črevesu in danki. *Gastroenterolog* 2007;11:22–31.
13. Lieberman D, Nadel M, Smith R, et al. Standardized colonoscopy reporting and data system: report of the quality assurance task group of the national colorectal cancer roundtable. *Gastrointest Endosc* 2007;65:757–66.
14. ASGE. Position statement on laboratory testing before ambulatory elective endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 1999;50:906–9.
15. ASGE standards of Practice Committee. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest. Endosc* 2009;70:1060–70.
16. Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, Hardner SM, Tighe R, Cairns S; British Society of Gastroenterology; British

- Committee for Standards in Haematology; British Cardiovascular Intervention Society. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008; 57(9):1322–29.
17. Abraham N. Anticoagulation and antiplatelet management. *Endoscopic practice 2008: at the interface of evidence and expert opinion. Course syllabus, San Diego 2008*;131–6.
  18. Bousti re C, Veitch A, Vanbiervliet G, Bulois P, Deprez P, Laquire A et al.; Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2011 May;43(5):445–61.
  19. Garcia A, Regan S, Henault E, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Ach Intern Med*. 2008;168:63–9.
  20. AHA Guideline. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116 (15):1736–54.
  21. ASGE Standards of Practice Committee. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(6):791.
  22. Allison MC, Sandoe JAT, Tighe R, Simpson IA, Hall RJ, Elliott T S J. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy prepared on behalf of the Endoscopy Committee of the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2009;58:869–880.
  23. Zaletel Vrhovc J, Medve cek M. Priprava bolnikov s sladkorno boleznijo. In:  tern B, ed. Program SVIT: slovenski program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki: priročnik za družinske/osebne zdravnike. Ljubljana: Zdravstveni dom, Enota preventivne CINDI,2008.
  24. Zaletel J. Smernice za pripravo sladkornih bolnikov na kolonoskopijo. Strokovno izpopolnjevanje zdravstvenih delavcev na primarni zdravstveni ravni za podporo izvajanju Programa SVIT. Ljubljana: In stitut za varovanje zdravja, 2012.
  25. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: Prepared by a Task Force From The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc* 2006; 63:894–908.
  26. Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45(02): 142–55.
  27. Lewis JR, Cohen LB. Update on Colonoscopy Preparation, Premedication and Sedation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7 (1):77–87.
  28. Hassan C, Fuccio L, Bruno M et al. A predictive model identifies patients most likely to have inadequate bowel preparation for colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(5), 501–6.
  29. Spiegel BM, Talley J, Shekelle P, Agarwal N, Snyder B, Bolus R et al. Development and validation of a novel patient educational booklet to enhance colonoscopy preparation. *Am. J. Gastroenterol*. 106(5), 875–83 (2011).
  30. Wu KL, Rayner CK, Chuah SK, Chiu KW, Lu CC, Chiu YC. Impact of low-residue diet on bowel preparation for colonoscopy. *Dis. Colon Rectum* 54(1), 107–12 (2011).
  31. Huppertz-Hauss G, Bretthauer M, Sauar J, Paulsen J, Kjellevold R, Majak B, Hoff G. Polyethylene Glycol versus Sodium Phosphate in Bowel Cleansing for Colonoscopy: a Randomized Trial. *Endoscopy* 2005; 37: 537–41.
  32. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers J, Burnand B, Vader J. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2005; 61: 378–84.
  33. Lewohl B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum A, Wang T, Neugut A. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 6: 1207–14.
  34. Rex D. Effect of the Centers for Medicare & Medicaid Services Policy about Deep Sedation on Use of Propofol. *Ann Intern Med* 2011; 154(9):622–26.
  35. Dumonceau JM, Riphaut A, Aparicio JR, Beilenhoff U, Knape, JTA, Ortmann M et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anaesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy [Guidelines]. *European Journal of Anaesthesiology* 2010; 27(12):1016–30.
  36. Perel A. Non-anaesthesiologists should not be allowed to administer propofol for procedural sedation: a Consensus Statement of 21 European National Societies of Anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28(8): 580–4.
  37. Cohen LB, Cattau E, Goetsch A et al. A randomized, double-blind, Phase 3 study of fospropofol disodium for sedation during colonoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(5):345–53.
  38. Bretthauer M, Hoff G, Thiis\_Evensen E, Huppertz-Hauss G, Skovlung E. Air and carbon dioxide volumes inflated during colonoscopy. *Gastrintest Endosc* 200;58:203–6.
  39. Condon A, Graff L, Eliot L, Ilnyckij A. Acceptance of colonoscopy requires more than test tolerance. *Can J Gastroenterol* 2008;72(1):41–7.

40. Bretthauer M, Thiis-Evensen E, Huppertz-Hauss G, Gisselsson L, Grotmol T, Skovlund E & Hoff G. NORCCAP (Norwegian colorectal cancer prevention): a randomised trial to assess the safety and efficacy of carbon dioxide versus air insufflation in colonoscopy. *Gut* 2002;50 (5):604–7.
41. Wu J, Hu B. The role of carbon dioxide insufflation in colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2012; 44(2):128–36.
42. Wang WL, Wu ZH, Sun Q et al. Meta-analysis: the use of carbon dioxide insufflation vs. room air insufflation for gastrointestinal endoscopy. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2012; 35(10):1145–54.
43. Suzuki T, Minami H, Komatsu T et al. Prolonged carbon dioxide insufflation under general anesthesia for endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2010;42(12):1021–9.
44. Cotton P, Eisen G, Aabakken L, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71(3): 446–54.
45. Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, et al. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005; 37: 1116–22.
46. Cobb W, Heniford B, Sigmon L, et al. Colonoscopic perforations: incidence, management, and outcomes. *Am Surg.* 2004; 70(9): 750–7.
47. Arora G, Mannalithara A, Singh G, Gerson L, Triadafilopoulos G. Risk of perforation from a colonoscopy in adults: a large population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 654–64.
48. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide T, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: Baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50–64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 635–42.
49. Magdeburg R, Collet P, Post S, Kaehler G. Endoclipping of iatrogenic colonic perforation to avoid surgery. *Surg Endosc.* 2008; 22(6): 1500–4.
50. Wong Kee Song L, Baron T. Endoscopic Management of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1881–7.
51. Strate L, Ayanian J, Kotler G, et al. Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1004–10.
52. Rabeneck L, Paszat L, Hilsden R, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology.* 2008; 135(6): 1899–1906.
53. Minimal standard terminology digestive endoscopy. Version 2.0h with modifications for NEED: International edition. ESGE and the members of the ESGE Committee on minimal standards. September, 30, 2005.
54. Segnan N, Patrick J, von Karsa L (eds). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – first edition. Luxemburg: Publication Office of the European Union, 2010.
55. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143 (3):844–57.

# Zdravljenje gastrointestinalnih simptomov po onkološkem zdravljenju

## Managing gastrointestinal symptoms after cancer treatment

Borut Štabuc,\* Lojze M. Šmid  
*Klinični oddelek za gastroenterologijo, UKC Ljubljana*  
Gastroenterolog 2013; suplement 1: 128–132

*Ključne besede: zdravljenje raka, kronični neželeni učinki, prebavila*

*Keywords: cancer treatment, chronic adverse effects, gastrointestinal system*

### POVZETEK

Število ljudi, ki so uspešno zaključili zdravljenje raka, stalno narašča. Vendar pa kar četrtina ozdravljenih živi s kroničnimi težavami, ki močno vplivajo na njihovo kakovost življenja. Simptomi s področja prebavil so najpogostejši izmed vseh kroničnih neželenih učinkov onkološkega zdravljenja. Obsevanje medeničnih organov povzroča vrsto različnih simptomov, med katerimi so po mnenju bolnikov najbolj moteči flatulenca, nuja po takojšnjem odvajanju blata, driska, inkontinenca, bolečina v trebuhu in rektalna krvavitev. Po zdravljenju rakov zgornjih prebavil sodijo med najtežje simptome refluks, bolečina v trebuhu, driska in utrujenost. Neredko je pri enem bolniku hkrati prisotnih več simptomov in ti so bolj pogosti pri ženskah kot pri moških. Podobne simptome lahko povzročajo različni mehanizmi; za njihovo uspešno prepoznavo je nujen sistematičen pristop k diagnostiki in zdravljenju.

### ABSTRACT

The number of cancer survivors is growing. However, one quarter is left with chronic symptoms, which affect their quality of life. Gastrointestinal symptoms are the most common of all chronic adverse effects of cancer treatment. Pelvic radiotherapy causes a range of lower gastrointestinal symptoms. Of those, flatulence, urgency, diarrhea, incontinence, abdominal pain and rectal bleeding are the most bothersome to the patients. Reflux, abdominal pain, diarrhea and fatigue are the most common symptoms after upper gastrointestinal cancer treatment. Often, several symptoms are present simultaneously in one patient and women experience more symptoms than men. Different pathological processes can cause identical symptoms and therefore a systematic approach is required for proper patient assessment and treatment.

---

\* prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.  
Klinični oddelek za gastroenterologijo, UKC Ljubljana

## UVOD

V zadnjih treh letih se je število bolnikov, ki so zdravljenje raka uspešno zaključili, potrojilo (1). Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2009 v Sloveniji živelo 76.968 ljudi, ki so kadarkoli od ustanovitve Registra oboleli za rakom (2). V Veliki Britaniji ocenjujejo, da kar četrtina tistih, ki so bili zaradi raka zdravljeni, občuti kasne posledice tega zdravljenja, ki pomembno vplivajo na njihovo vsakdanje življenje (3). V Sloveniji bi bilo po tej oceni takšnih posameznikov skoraj 20.000.

Simptomi s področja prebavil so najpogostejši kronični neželeni učinek onkološkega zdravljenja in imajo hkrati največji vpliv na kakovost vsakodnevnega življenja. Raziskave zdravljenja tovrstnih težav so redke. Največ je znanega o bolnikih, ki so bili zdravljeni z obsevanjem medeničnih organov, pri katerih jih po zdravljenju 80% navaja kronične spremembe v delovanju prebavil, polovico pa te spremembe pomembno motijo pri vsakodnevem življenju (4). Obsevanje povzroči dolgotrajne spremembe v delovanju črevesa zaradi napredujoče poškodbe žilnega endotela in zarodnih celic, ki vodijo v ishemijo tkiva in posledično fibrozo (5). Fibrozne spremembe vplivajo na delovanje prebavil in težave se lahko s časom slabšajo. Zdravljenje raka lahko vpliva na delovanje prebavil na več kot le enem mestu, pridruženi pa so lahko tudi dejavniki, ki s samim pristopom k zdravljenju niso neposredno povezani. Simptome s področja prebavil tako povzročajo tudi nova ali obstoječa bolezen prebavil in psihološki učinek diagnoze raka in onkološkega zdravljenja (6).

Kronični simptomi, ki izvirajo v spodnjih prebavilih, so posebno pogosti pri bolnikih po obsevanju medeničnih organov. Navadno je hkrati pri enem bolniku prisotnih več prepletajočih se simptomov, najpogostejši pa so nuja pri odvajanju blata (urgenca, 80–85 %), flatulenca (67–77 %), driska (75 %), bolečina v trebuhu (65 %), inkontinenca za blato (45–57 %) in rektalna krvavitev (42 %) (7). Simptomi, povezani z zgornjimi prebavili, so pogo-

steje povezani z zdravljenjem rakov požiralnika, želodca in trebušne slinavke. Med pogostejše sodijo refluks, bolečina v trebuhu, driska in utrujenost (8).

Glede na to, da lahko do enakih simptomov privede več različnih patogenetskih mehanizmov, terjajo tovrstne kompleksne težave ustrezen sistematiziran pristop k diagnostiki in zdravljenju. Upoštevati je treba, da je za ustrezno diagnostiko nujna natančna opredelitev motečih simptomov, da imajo bolniki pogosto več sočasnih težav in da imajo tudi te lahko več kot en vzrok, da so za opredelitev vzrokov navadno potrebne le običajne laboratorijske in gastroenterološke preiskave. Med laboratorijskimi preiskavami je, glede na simptome, smiselno določiti hemogram in opraviti osnovne biokemične preiskave za opredelitev morebitnih sistemskih vzrokov ali posledic gastrointestinalnih simptomov, opraviti presejalne laboratorijske preiskave za celiakijo, določiti koncentracije vitamina B12, folata, lipidotopnih vitaminov in mikroelementov ter opredeliti delovanje ščitnice. Določitev protrombinskega časa (oz. INR) je potrebna pri vseh krvavečih bolnikih, pri tistih z okvarjenim delovanjem jeter in ob sumu na malabsorpcijo.

## FEKALNA INKONTINENCA IN NUJA

Nuja odvajati blato in uhajanje blata spadata med najbolj neprijetne in najteže sprejemljive simptome, a sta hkrati zelo pogosta med bolniki po obsevanju medenice in kirurških posegih na danki ali širokem črevesu (9). Vzrok zanj je lahko zmanjšana podajnost ali prostornina danke ali poškodba notranjega analnega sfinktra. Zdravljenje raka pogosto pospeši čas prehoda črevesne vsebine ali spremeni konsistenco blata in tako prispeva k nuji z ali brez uhajanja blata. Ti simptomi so pogosto povezani s težavami z uriniranjem in spolnostjo in močno vplivajo na kakovost življenja (10).

Rektalni pregled, rektoskopija, kolonoskopija, ano- rektalna manometrija in endoskopska ultrazvočna preiskava notranjega analnega sfinktra omogočajo

opredelitev razloga za bolnikove težave. Pri poškodbah analnega sfinktra ali radiacijski proktopatiji z inkontinenco so pomembne vaje za krepitev mišic medeničnega dna in sredstva za trše in boljše formirano blato, ki jih lahko predpišemo v kombinaciji z glicerinskimi svečkami in zdravili proti driski (loperamidom). Pri uhajanju blata pomaga topična uporaba simpatikomimetikov, ki zvišujejo tonus analnega sfinktra, včasih pa je mogoča tudi kirurška rekonstrukcija sfinktra.

## FLATULENCA IN IZCEDEK SLUZI

Prekomerno odvajanje vetrov pesti 30–70 % bolnikov po zdravljenju raka, hkrati pa je flatulenci lahko pridruženo iztekanje redkega blata, kar je za bolnike izrazito moteče (6). Pretirana, nenadzorovana flatulenca lahko za bolnika pomeni hudo neprijetnost, ki vodi v socialno izolacijo (11). Odvajanje vetrov je sicer fiziološko in je posledica fermentacije črevesne vsebine, plin ki nastaja (pretežno vodik) pa se izloči z dihanjem ali kot flatus. Do 40 % bolnikov po obsevanju medenice navaja prekomerno izločanje sluzi z blatom ali njeno izcejanje skozi analno odprtino (11). Vsebnosti sluzi v blatu olajša njegov prehod skozi analni kanal in navadno ni vidna. Prekomerno izločanje sluzi je posledica analnega draženja ob prolapsu hemoroidov, prekomerna raba parafina, sindrom razdražljivega črevesa, vnetje črevesne sluznice, bakterijske okužbe in redkeje, sekrecije velikih polipov. Giardiasa in malabsorpcija žolčnih kislin sta manj pogosta vzroka. Po obsevanju medenice s izločanje sluzi navadno prehodno poveča. Pri bolnikih, kjer se stanje ne povrne k izhodišču je potrebno preveriti količino zaužitih vlaknin, saj nekateri bolniki po obsevanju medenice ne prenesejo sicer priporočene količine vlaknin v zdravi prehrani, kar se lahko kaže tudi s prekomerno flatulenco (12). Preiskave za opredelitev vzroka vključujejo rentgensko slikanje trebuha za izključitev zaprtja, izključiti je potrebno bakterijsko preraščenost ozkega črevesa, kolonoskopija omogoči opredelitev morebitnega organskega vzroka, v primeru da je težavam vzrok ohlapen analni sfinkter pa bodo bolnikom pomagali podobni ukrepi kot pri inkontinenci za blato.

## KRONIČNA DRISKA IN REDKO BLATO

Odvajanje redkega blata ni le pogosta težava med samim onkološkim zdravljenjem, ampak spremlja mnoge bolnike tudi po ozdravitvi. Predhodno zdravljenje je le eden od možnih vzrokov; driska je lahko posledica endokrinih motenj (pogosto v delovanju ščitnice), ali pa posledica neželenih učinkov predpisanih zdravil ali prehrane (12).

Obsevanje medenice ali trebuha neposredno in verjetno trajno vpliva na motiliteto ozkega črevesa, kar zviša tveganje za razrast bakterij v njegovem lumnu. Simptomi, ki jih razrast povzroči, o zelo različni, od psevdoobstrukcije, preko zaprtja do driske in je zato verjetno ena od najpogostejše spregledanih diagnoz pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi raka. Postavitev diagnoze je mogoča z dihalnim testom, mogoč pa je tudi odvzem aspirata vsebine distalnega dvanajstnika pri endoskopskem pregledu zgornjih prebavil. Ta omogoča prepoznavo preraščajočih bakterij in določitev občutljivosti le-teh na antibiotike. Za zdravljenje sta empirično najpogostejše uporabljena ciprofloksacin in doksiciklin.

Malabsorpcija žolčnih kislin ne sodi med najpogostejše vzroke kronične driske po onkološkem zdravljenju, a velja za stanje na katerega je potrebno pomisliti zlasti pri bolnikih z intenzivno, a neredno drisko, ki jo lahko pri blagi ali zmerni malabsorpciji prekinjajo tudi obdobja zaprtja. Pri bolnikih s hudo malabsorpcijo je praviloma prisotna tudi steatoreja. Drisko povzroča prisotnost žolčnih kislin v širokem črevesu in ta je lahko posledica prekomernega nastajanja žolčnih kislin v jetrih, zasičenja mehanizma absorpcije ali spremenjenega enterohepatičnega kroženja (13).

Drisko lahko povzroči tudi na novo nastala laktozna intoleranca med onkološkim zdravljenjem, ki je posledica poškodbe encimov krtačastega roba epitelialnih celic. Po nekaterih ocenah je tako nastala laktozna intoleranca vzroka za 10% drisk, povezanih s kemoterapijo (14).

## SLABOST IN BRUHANJE

Kronična slabost in bruhanje sta pogosta simptoma tudi med tistimi posamezniki, ki se zaradi raka niso zdravili; zato sta dobra anamneza in klinični pregled ključna za izključitev običajnih razlogov. Pri onkološkem bolniku je potrebno pomisliti na možnost ponovitve bolezni. Kisli ali nekisli refluks in razrast bakterij v ozkem črevesu so pogosti benigni razlogi za slabost, bruhanje in spahovanje po zdravljenju raka (15). Izključiti je potrebno metabolne vzroke, kot so hiperglikemija, hiperkalcemija, ledvična odpoved in adisonska kriza. Gastropareza, upočasnen prehod hrane skozi gornja prebavila in motilitetne motnje požiralnika lahko težave dodatno močno poslabšajo (16).

Kirurški posegi na požiralniku in želodcu so lahko povezani z zgodnjo sitostjo, odsotnostjo lakote, refluksnimi težavami in počasnim prehodom hrane skozi rekonstruirana zgornja prebavila. Bolniki imajo lahko zato po posegu težave z vzdrževanjem telesne teže in potrebujejo prehransko podporo in pomoč dietetika. Po kirurških posegih na požiralniku je vzrok za slabost in bruhanje lahko tudi sindrom dumping. Težave se najpogosteje pojavijo zgodaj po jedi, ko navadno prevladujejo simptomi s podorčja prebavil (zgodnja sitost, krči, driska). Nekoliko redkejša pa je pozna oblika sindroma, pri kateri prevladujejo vazomotorni simptomi – potenje, zardevanje in omotičnost. Bolniki s sindromom dumping potrebujejo pomoč dietetika, uživati morajo številčnejše manjše obroke, omejiti vnos tekočin in zaužiti več kompleksnih ogljikovih hidratov. Loperamid in prehranske vlaknine pomagajo z upočasnitvijo praznjenja želodca, dolgoročna učinkovitost somatostatinskih analogov pa ni dokazana (17).

## BOLEČINA V TREBUHU

Bolečina v trebuhu spremlja tretjino bolnikov po obsevanju. Pri 10 % bolnikov vpliva na vsakodnevno življenje. Bolečina v spodnjem delu trebuha ima številne vzroke in terja natančno klinično in dodatno diagnostiko, ki pri bolniku po onkološkem

zdravljenju načeloma ni drugačna od siceršnje. Bolečina je lahko posledica zaprtja, obstrukcije ali razraščanja malignoma zunaj lumna črevesa. Razrast bakterij v ozkem črevesu lahko povzroči bolečine v trebuhu, posnema znake subakutne obstrukcije in je povezana s ponavljajočo se bolečino in flatulenco (4). Proctalgia fugax je močna, nenadna bolečina v predelu zadnjika, rektuma, trtice in križnice, ki jo povzroča krč mišice levator ani in lahko traja nekaj sekund do nekaj minut. Pogosto se pojavlja ponoči, poslabšajo pa jo sedenje in odvajanje blata (18).

## KRVAVITEV IZ REKTUMA

Obsevanje medenice vodi v poškodbe endotelne celice ožilja sluznice črevesa, čemur sledita ishemija in nekroza epitela. Sluznica je sprva erodirana, nato se zabrazgotini, lokalna ishemija pa spodbudi razrast fragilnega novega žilja (teleangiektazij) na površini sluznice; te so pogost vzrok za ponavljajoče se krvavitve. Napredujoča kronična ishemija vodi tudi v druge dolgoročne zaplete – nastanek razjed, zožitev in fistul (19).

Krvavitev iz rektuma se pojavi pri polovici bolnikov po obsevanju medeničnih organov (20), vendar pa je zdravljenje potrebno le pri 6 %. Številne transfuzije potrebuje 1–5 % bolnikov. Krvavitve se navadno pojavijo leto dni po obsevanju prostate, doseže vrhunec po treh letih in načeloma zlagoma preide v naslednjih petih do desetih letih (21). Tveganje za krvavitve narašča z odmerkom sevanja, ki ga prejme stena rektuma. Krvavitve, ki ne povzročajo slabokrvnosti in ne vplivajo na kakovost življenja, ne zdravimo.

Možnosti zdravljenja so različne; poleg argonske plazemske koagulacije in drugih termičnih metod koagulacije nekateri priporočajo klizme s sukralfatom, steroidi, endoskopsko aplikacijo formalina, zdravljenje z metronidazolom, vitaminom A, talidomidom in hiperbarično zdravljenje s kisikom. Z dokazi podprtega pristopa k zdravljenju ni. (22)

## ZAKLJUČEK

Po uspešnem onkološkem zdravljenju prepogosto prezremo njegove dolgoročne neželene učinke. Ti so navadno pridruženi težki psihosocialni situaciji; kronične težave s prebavili so sicer pogoste, a predstavljajo le eno od področij, kjer bi izboljšave v obravnavi bolnikom lahko pomagale do kakovostnejšega življenja in ne le preživetja.

## Reference

1. Maher J, McConnell H. New pathways of care for cancer survivors: adding the numbers. *Br. J. Cancer*. 2011 Nov 8;105 Suppl 1:S5–10.
2. Primic Žakelj M. Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2011.
3. Bacon CG, Giovannucci E, Testa M, Glass TA, Kawachi I. The association of treatment-related symptoms with quality-of-life outcomes for localized prostate carcinoma patients. *Cancer*. 2002;94(3):862–71.
4. Andreyev HJN. Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: the past, the present and the future. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. Gt. Br.* 2007 Dec;19(10):790–9.
5. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury—a complex “wound.” *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2002 May;63(2):129–45.
6. Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol.* 2007 Nov;8(11):1007–17.
7. Gillespie C, Goode C, Hackett C, Andreyev HJN. The clinical needs of patients with chronic gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007 Aug 15;26(4):555–63.
8. Olsson U, Bosaeus I, Svedlund J, Bergbom I. Patients' subjective symptoms, quality of life and intake of food during the recovery period 3 and 12 months after upper gastrointestinal surgery. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)*. 2007 Jan;16(1):74–85.
9. Benton B, Norton C, Lindsay JO, Dolan S, Andreyev HJN. Can nurses manage gastrointestinal symptoms arising from pelvic radiation disease? *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. Gt. Br.* 2011 Oct;23(8):538–51.
10. Badvie S, Andreyev HJN. Topical phenylephrine in the treatment of radiation-induced faecal incontinence. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. Gt. Br.* 2005 Apr;17(2):122–6.
11. Gillespie C, Goode C, Hackett C, Andreyev HJN. The clinical needs of patients with chronic gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007 Aug 15;26(4):555–63.
12. Abayomi JC, Kirwan J, Hackett AF. Coping mechanisms used by women in an attempt to avoid symptoms of chronic radiation enteritis. *J. Hum. Nutr. Diet. Off. J. Br. Diet. Assoc.* 2009 Aug;22(4):310–6.
13. Walters JRF, Pattni SS. Managing bile acid diarrhoea. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2010 Nov;3(6):349–57.
14. Yeoh E, Horowitz M, Russo A, Muecke T, Robb T, Maddox A, et al. Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study. *Am. J. Med.* 1993 Oct;95(4):397–406.
15. Andreyev HJN, Wotherspoon A, Denham JW, Hauer-Jensen M. “Pelvic radiation disease”: new understanding and new solutions for a new disease in the era of cancer survivorship. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011 Apr;46(4):389–97.
16. Andreyev HJN, Davidson SE, Gillespie C, Allum WH, Swarbrick E, British Society of Gastroenterology, et al. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut*. 2012 Feb;61(2):179–92.
17. Ukleja A. Dumping syndrome: pathophysiology and treatment. *Nutr. Clin. Pr. Off. Publ. Am. Soc. Parenter. Enter. Nutr.* 2005 Oct;20(5):517–25.
18. Atkin GK, Suliman A, Vaizey CJ. Patient characteristics and treatment outcome in functional anorectal pain. *Dis. Colon Rectum*. 2011 Jul;54(7):870–5.
19. Konishi T, Watanabe T, Kitayama J, Shibahara J, Nagawa H. Endoscopic and histopathologic findings after formalin application for hemorrhage caused by chronic radiation-induced proctitis. *Gastrointest. Endosc.* 2005 Jan;61(1):161–4.
20. Gul YA, Prasannan S, Jabar FM, Shaker ARH, Moissinac K. Pharmacotherapy for chronic hemorrhagic radiation proctitis. *World J. Surg.* 2002 Dec;26(12):1499–502.
21. Denton AS, Andreyev HJN, Forbes A, Maher EJ. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. *Br. J. Cancer*. 2002 Jul 15;87(2):134–43.
22. Lee S-I, Park Y-A, Sohn S-K. Formalin application for the treatment of radiation-induced hemorrhagic proctitis. *Yonsei Med. J.* 2007 Feb 28;48(1):97–100.

# Predoperativna prehranska podpora bolnikov z boleznimi prebavil

## Preoperative nutritional support of abdominal patients

Zdravko Štor\*

*Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana*

Gastroenterolog 2013; suplement 1: 133–144

*Ključne besede: podhranjenost, kaheksija, prehranska podpora*

*Key words: malnourishment, cachexia, nutritional support*

### IZVLEČEK

Izguba telesne teže in podhranjenost sta pri bolnikih z boleznimi prebavil pogosta in sta vzroka slabše prognoze. Bolnikovo slabo prehransko stanje je povezano s slabšo kakovostjo življenja, slabšim funkcionalnim stanjem, večjim številom stranskih učinkov zdravljenja, slabšim odzivom tumorja na zdravljenje in s krajšim preživetjem. Prehransko obravnavo bolnika z rakom izvajamo pogosto, prehransko intervencijo pa začnemo dovolj zgodaj, da preprečimo ali zmanjšamo nadaljnjo izgubo telesne mase. Pri podhranjenih bolnikih začnemo s prehransko podporo čim prej pred operativnim posegom ali pa če predvidevamo, da bo vnos hrane zmanjšan za več kot 7–10 dni. Z enteralno ali parenteralno prehrano moramo nadomestiti razliko med dejanskim vnosom hranil in izmerjenimi potrebami organizma. Pri bolnikih z rakom je uporaba prehranske podpore indicirana 5–7 dni pred velikimi abdominalnimi posegi.

### ABSTRACT

Body weight loss and malnourishment frequently contribute to worse prognosis in patients with gastrointestinal disorders. Poor patients nutritional status is associated with lower quality of life, worse performance status, greater frequency of adverse treatment effects, worse response to treatment and shorter survival. Nutritional support of cancer patients should be frequent and interventions should be early in order to prevent or reduce loss of body mass. Malnourished patients should be given nutritional support before surgical treatment; enteral or parenteral nutritional support should compensate the difference between intake and measured patients requirements. Cancer patients should receive nutritional support 5–7 days prior to major abdominal surgical procedures.

---

\* Doc. dr. Zdravko Štor, dr. med

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška 7, 1525 Ljubljana

## UVOD

Podhranjenost in kaheksija sta pogosta pri bolnikih z boleznimi prebavil in sta vzroka slabše prognoze kirurškega bolnika. Slabo prehransko stanje bolnika je povezano s slabšo kakovostjo življenja, slabšim funkcionalnim stanjem bolnika, večjim številom stranskih učinkov zdravljenja, slabšim odzivom tumorja na zdravljenje in krajšim preživetjem. Kaheksija in podhranjenost sta izrazito pogosta pri bolnikih z rakom.

Med rakavo boleznijo in njenim napredovanjem večina bolnikov izgubi telesno težo. Izguba telesne teže je eden glavnih prognostičnih znakov slabšega preživetja in motenega odziva na specifično zdravljenje (1). Incidenca podhranjenosti med bolniki z rakom je 40–80 % (2, 3). Prevalenca podhranjenosti je odvisna od tipa tumorja, njegove lokacije, razširjenosti in vrste zdravljenja (4).

Posledice podhranjenosti so: povečano tveganje za razvoj zapletov, zmanjšan odziv na zdravljenje in slabša toleranca zdravljenja, slabša kakovost življenja, krajše preživetje in večji stroški zdravljenja (5–7). Podhranjenost pospešuje razvoj rakave kaheksije, ki je vzrok smrti 30–50 % rakavih bolnikov. Mnogi umrejo neposredno zaradi telesnega propadanja, ki je posledica razvoja rakave kaheksije (8). Vzrokov izgube telesne teže pri rakavi bolezni je več in so posledica: zmanjšane vnosa hrane, zdravljenja, mehanične obstrukcije in kaheksije.

Tumorji zgornjih prebavil lahko povzročajo mehanično oviro pri vnosu hrane. Po operativnih posegih na prebavilih se lahko pojavi malabsorpcija. Pogosti stranski učinki radioterapije in kemoterapije so slabost, bolečina, driska in mukozitis. Z ustrezno prehransko podporo med radioterapijo lahko omilimo vpliv zdravljenja na vnos hrane in tako pomagamo bolniku, da lažje ohranja telesno težo (9). Če pa je vzrok izgube telesne teže kaheksija, potem bolnik izgublja telesno težo zaradi spremenjene presnove tudi ob zadostnem vnosu hrane (10).

## VPLIV KIRURŠKEGA POSEGA

Kirurški poseg sproži v organizmu sproščanje stresnih hormonov in vnetnih mediatorjev. Slednji imajo važen vpliv na presnovo, saj povzročajo razgradnjo glikogena, maščob in proteinov. Vse to ima za posledico sproščanje glukoze, prostih maščobnih kislin in aminokislin v krvni obtok. Te snovi so zelo pomembne med celjenjem in imunskim odgovorom. Za kar najboljšo rehabilitacijo in celjenje mora biti telo v anaboličnem stanju. Izsledki raziskav kažejo, da ukrepi za blažitev stresnega odgovora zmanjšajo katabolizem, pospešijo anabolizem ter omogočajo boljše in hitrejše okrevanje po velikih operacijah. Program ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) za hitrejše okrevanje po operacijah vključuje naslednje elemente:

- predoperativno pripravo in premedikacijo;
- ravnovesje tekočin;
- anestezijo in pooperativno analgezijo;
- pred- in pooperativno prehransko podporo;
- zgodnjo mobilizacijo bolnika (11).

Huda podhranjenost slabo vpliva na okrevanje (12,13). Dokazali so, da je 12-urno predoperativno stradanje povezano z daljšim okrevanjem po operativnih posegih (14,15).

## KAHEKSIJA

Pri večini bolnikov s tumorji je sprožen vnetni proces. Sistemski vnetni odziv (SIRS) se razvije kot spremljevalec mnogih kroničnih bolezni in povzroča značilne presnovne spremembe, ki vodijo v telesno propadanje. Presnovne spremembe, ki spremljajo s citokini povzročen vnetni odziv na tumor in njegovo zdravljenje, onemogočajo obnovo telesne puste mase samo s prehransko podporo in lahko vplivajo na slabše preživetje bolnikov (16).

Razvije se značilni klinični sindrom, ki ga imenujemo kaheksija. V ospredju so predvsem izguba puste in maščobne mase, zmanjšana zmogljivost in anoreksija. Razvoj kaheksije je pogost pri čvrstih tumorjih prebavil (kolorektalni rak, trebušna slinavka, želodec) in raku pljuč (17). Prehransko obravnavo bolnika z

rakom izvajamo pogosto, prehransko intervencijo pa začnemo dovolj zgodaj, da preprečimo in/ali zmanjšamo nadaljnjo izgubo telesne puste mase.

Polovica bolnikov z rakom izgubi telesno težo, ena tretjina izgubi več kot 5 %. Kaheksija je vzrok 20 % vseh smrti zaradi raka (18). Incidenca izgube telesne teže ob diagnozi zelo varirara glede na lokalizacijo tumorja. Največja prevalenca izgube telesne teže je med bolniki s solidnimi tumorji: rak želodca, pankreasa, pljuč, glave, vratu ter debelega črevesa in danke (19). Pri bolnikih z rakom trebušne slinavke ima vsaj 80 % pacientov najmanj 10 % izgubo telesne teže, kaheksija pa je prisotna pri 20-25 % bolnikov (20). Prevalenca izgube telesne teže pri rakavih bolnikih lahko naraste do 86 % v zadnjih dveh tednih življenja (21).

Kaheksija ob raku ima škodljiv učinek na bolnikovo kvaliteto življenja in preživetje. Povezana je z naraščajočo utrujenostjo in čustveno stisko, kar se odraža v stanju nižje zmogljivosti in nižjimi indeksi kvalitete življenja (22). Na podlagi profila treh faktorjev (izguba telesne teže, zmanjšanje vnosa hrane, sistemsko vnetje) sindroma rakave kaheksije, so opazili, da imajo bolniki z rakom trebušne slinavke z vsaj dvema faktorjema statistično pomembno slabšo prognozo (23). Deans s sodelavci je v študiji bolnikov z rakom požiralnika dokazal, da je izguba telesne teže za več kot 2,75 % na mesec neodvisni napovedni dejavnik skrajšanega preživetja (24). V pomembni raziskavi je Dewys ocenil prognostični učinek hujšanja pred kemoterapijo. Rakavi bolniki z izgubo telesne teže (> 5 %) zaradi kaheksije imajo krajše povprečno preživetje kot bolniki z rakom brez izgube telesne teže (25). Poleg tega, imajo bolniki z izgubo telesne teže slabši odgovor na kemoterapijo, ki ima pri njih več toksičnih učinkov (25).

Andreyev s sodelavci je v študiji preverjal vpliv izgube telesne teže na preživetje bolnikov s kemoterapijo zaradi gastrointestinalnih tumorjev. Ugotovili so, da imajo kaheksični bolniki krajše preživetje, zmanjšan terapevtski odgovor, skrajšano obdobje brez ponovitve bolezni in zmanjšan status zmogljivosti, v primerjavi

z bolniki, ki niso izgubili telesne teže (26). V nedavni študiji bolnikov z zgodnjim rakom ledvičnih celic (T1N0M0), je bila prisotnost kaheksije povezana z izrazito slabšim tumor specifičnim preživetjem. Petletno preživetje pri bolnikih z višjimi stadiji (III ali IV) z ali brez kaheksije je bilo 55 % in 75 % (27).

## PREHRANSKA PODPORA

Bolnikovo prehransko stanje vpliva na kakovost njegovega življenja, klinični potek in prognozo bolezni (28, 29). Prehranska obravnava mora biti del zdravljenja vsakega bolnika. Izguba telesne teže je pogosto prvi simptom rakave bolezni in huda nehotena izguba telesne teže (za > 10 % osnovne telesne teže v 6 mesecih) se pri 15 % bolnikov pojavi že ob diagnozi (28).

Prehranska podpora se začne z oceno bolnikovega stanja in se zaključi z izvajanjem ter ocenjevanjem načrta prehranske podpore. Proces prehranske podpore bolnikov je oblikovalo Ameriško združenje dietetikov in obsega štiri ločene faze (30): prehranski pregled, prehranska diagnoza, prehranski načrt in evalvacija prehranskega načrta.

## PREHRANSKO PRESEJANJE

Presejanje je začetek prehranske podpore in vodi v posebno prehransko oskrbo pri podhranjenih ali bolnikih s tveganjem za razvoj podhranjenosti. S pravilnim presejanjem uspemo določiti tisto skupino bolnikov, pri kateri je tveganje za razvoj podhranjenosti največje oziroma pri katerih se je podhranjenost že pojavila. V evropskem prostoru se za presejanje bolnikov v bolnišnicah najpogosteje uporablja NRS 2002 (Nutritional Risk Screening 2002, tabela 1 in 2). Že več let ga uporabljamo tudi pri nas.

Napovedna vrednost NRS 2002 je bila dokumentirana z retrospektivno analizo 120 randomiziranih kontroliranih raziskav prehranske podpore (31). Analiza je pokazala, da je bilo pri bolnikih, ki so izpolnjevali merila podhranjenosti ali večjega tveganja podhranjenosti (pozitivno presejanje) bolj

verjetno, da bo ob prehranskem ukrepanju prišlo do ugodnega kliničnega izida, kot pri tistih bolnikih, pri katerih je bil rezultat presejanja negativen. Poleg tega je že več let v uporabi v številnih zdravstvenih ustanovah v Evropi.

Tabela 1: Začetno presejanje NRS 2002.

Začetno presejanje I			
1	ITM je pod 20,5.	Da	Ne
2	Ali je bolnik v zadnjih treh mesecih izgubil telesno težo?		
3	Ali bolnik ugotavlja zmanjšan vnos hrane v zadnjem tednu?		
4	Ali je bolnik močno bolan (npr. Intenzivna nega)?		

Če ste na eno izmed vprašanj odgovorili z “da”, opravite dokončno presejanje (tabela 2).

Če ste z “ne” odgovorili na vsa vprašanja, ponavljajte presejanje v času hospitalizacije enkrat tedensko.

Če pri bolniku načrtujete večji operativni poseg, razmislite o preventivnem prehranskem načrtu, ki bi zmanjšal tveganje nastanka podhranjenosti in z njo povezanih zapletov.

Tabela 2: Končno presejanje NRS 2002.

Končno presejanje II			
Odklon v prehranskem stanju (od normale)		Stopnja obolezlosti oz. povečane potrebe	
Nezaznaven	Normalno prehransko stanje	Nezaznavna	Normalne prehranske potrebe
Blag - 1 točka	Izguba TT > 5 % v 3 mesecih ali vnos hrane < 50-75 % potreb v zadnjem tednu	Blaga - 1 točka	Zlom kolka, krončni bolniki, posebno z akutnimi zapleti: ciroza, krončna obstruktivna pljučna bolezen, krončna hemodijaliza, sladkorna bolezen, onkološki bolniki
Zmeren - 2 točki	Izguba TT > 5 % v 2 mesecih ali ITM 18,5-20,5 in slaba splošna kondicija ali vnos hrane 25-60 % potreb v zadnjem tednu	Zmerna - 2 točki	Večji kirurški posegi v trebuhu, možganska kap, huda pljučnica, hematološka maligna obolenja
Hud - 3 točke	Izguba TT > 5 % v 1 mesecu (ali > 15 % v 3 mesecih) ali ITM pod 18,5 in slaba splošna kondicija ali vnos hrane 0-25 % potreb v zadnjem tednu	Huda - 3 točke	Poškodba glave, presaditev kostnega mozga, bolniki v intenzivni negi in terapiji (APACHE 10)
Točke:	Točke:	Seštevek:	
Če je starost > ali = 70 let, dodaj skupnemu seštevk 1 točko.			
Če je seštevek > 3: bolnik ima povečano prehransko tveganje, potreben je načrt prehranske podpore. Če je seštevek < 3: potrebno ponovno vsakotedensko presejanje bolnika. Če pri njem načrtujemo večji operativni poseg, razmislite o preventivnem prehranskem načrtu, ki bi zmanjšal tveganje za nastanek podhranjenosti in z njo povezanih zapletov.			

## PREHRANSKI PREGLED

Prehranskemu presejanju mora slediti prehranski pregled bolnika, s katerim ocenimo bolnikovo prehransko stanje. S prehranskim pregledom dobimo informacije o bolnikovih presnovnih, prehranskih in funkcionalnih spremenljivkah, ki omogočajo oceno prehranskega statusa bolnika (32).

Vključuje anamnezo, klinični pregled, laboratorijske preiskave, ki vključujejo

tudi meritev sestave telesa (antropometrija, bioimpedanca, denzitometrija) in meritev mišične funkcije (moč stiska roke).

Pregled je diagnostičen proces, s katerim opredelimo stopnjo podhranjenosti in tveganje za zaplete, ki so z njo povezani. Proces prehranskega pregleda vodi v načrtovanje usmerjene prehranske oskrbe, ki je pri posameznem bolniku edinstvena glede indikacije, možnih stranskih učinkov in včasih tehnik hranjenja. Sestavljajo jo natančna anamneza, pregled, in kjer je potrebno, laboratorijske preiskave. Vsebuje tudi

oceno ali merjenje funkcijskih posledic podhranjenosti, npr. mišično oslabeledost, utrujenost in depresijo.

Anamneza:

- osnova;
- spremembe telesne teže, apetita in prehranskih navad, delovanja prebavil;
- funkcionalna sposobnost bolnika;
- druga bolezenska stanja (akutna, kronična).

Fizikalni pregled:

- ocena mišične mase in podkožnih zalog maščevja;

- ocena hidracije;
- inspekcija, palpacija, perkusija: edem in ascites. Ti dve stanji sta pomembna fizikalna znaka zmanjšane ravni visceralnih beljakovin in nepravilnega delovanja jeter;
- inspekcija in evaluacija znakov hipovitaminoz (dermatitis, glositis, cheilosis, nevro-mišična vzdražljivost);
- pri bolnikih, ki jih zdravimo z zdravili, iščemo znake interakcij zdravil z delovanjem prebavil (driska, zaprtje, slabost).

#### Funkcionalni testi:

- ročna dinamometrija;
- peak flow in FEV1;
- imunska funkcija;
- štetje limfocitov;
- delež in število T-limfocitov.

#### Laboratorijske preiskave:

- osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, DKS, biokemične preiskave: krvni sladkor, elektroliti, magnezij, fosfat, kalcij, jetrni testi, holesterol, trigliceridi);
- visceralne beljakovine (albumin, prealbumin, transferin);
- beljakovine akutne faze (CRP, feritin);
- izračun dušikove bilance.

## PREHRANSKA DIAGNOZA

V prvi fazi procesa prehranske podpore dobimo informacije o bolnikovih prehranskih potrebah in problemih. S prehransko diagnozo pa dietetik opredeli bolnikove prehranske probleme. Prehranska diagnoza mora vsebovati tri bistvene elemente: opredelitev problema, opredelitev vzroka in opredelitev prisotnih znakov in simptomov (40).

## PREHRANSKI NAČRT

V prehranskem načrtu opredelimo cilje prehranske podpore in prehranske ukrepe ter aktivnosti v obliki prehranskega svetovanja s katerim bomo reševali prehranske probleme in zadovoljevali bolnikove pre-

hranske potrebe (30). Kadar z običajno prehrano ali s prilagoditvami prehrane (energetsko-beljakovinska obogatitev prehrane ali dodatek oralnih prehranskih dopolnil) ne dosežemo zadostnega energetskega vnosa ali pa predvidevamo, da bo energetski vnos nezadosten, moramo začeti z enteralnim hranjenjem. Kadar pa obstaja kontraindikacija za peroralni in enteralni način hranjenja uvedemo parenteralno prehrano (31).

Specifični cilji prehranske podpore pri bolnikih z rakom so:

- preventiva in zdravljenje podhranjenosti;
- podpora specifičnemu zdravljenju raka;
- zmanjšanje stranskih učinkov zdravljenja;
- izboljšanje kakovosti življenja.

Več študij, ki so preučevale kakovost prehranske podpore bolnikov z rakom, kaže, da je preživetje daljše in izhod zdravljenja boljši pri skupini bolnikov, ki so imeli v zdravljenje vključeno tudi specifično prehransko podporo z omega-3 maščobnimi kislinami (33) ali prehransko obravnavo (34).

Prehransko svetovanje je opredeljeno kot metoda, ki pomembno vpliva na izid zdravljenja boleznih (34). Ker preprečuje podhranjenost in izgubo telesne mase, naj bo vključeno že v začetek zdravljenja rakave bolezni. Prehransko svetovanje je še posebno pomembno, saj je obnova izgubljene telesne mase zaradi energetsko-beljakovinske podhranjenosti v presnovnih razmerah, ki spremljajo kronično vnetno stanje, zelo otežena in velikokrat tudi nemogoča. Raziskave so pokazale, da imajo bolniki z rakom s stabilno telesno težo večji energetsko-beljakovinski vnos kot bolniki, ki telesno težo izgubljajo (35).

## OCENA ENERGETSKIH POTREB

Za vsakodnevno uporabo se držimo empirično določenih potreb: za moške 25–35 kcal/kg/dan in 20–25 kcal/kg/dan za ženske v 40- do 50-odstotni mešanici ogljikovih hidratov in maščob, glukoze (< 5 g/kg/dan), maščob (0,5 do < 2 g/kg/dan) (36).

Ta ocena je manj zanesljiva za bolnike z zelo zmanjšano telesno težo (aktualna poraba energije/kg/tt je večja v tej skupini) in debele bolnike (ITT > 30), pri katerih računamo porabo glede na idealno telesno težo plus 25 %.

Pri klinični presoji energetskih potreb nam pomaga redno spremljanje telesne teže, bolnikove aktivnosti in intenzivnosti zdravljenja.

Optimalna preskrba z dušikom za bolnike z rakom ni znana. Priporočila se gibljejo med 1,2 in 2 g beljakovin na kg telesne teže dnevno (37).

Prehrana bolnika z rakom mora vsebovati ustrezne količine elektrolitov, elementov v sledovih in vitaminov (38).

Dodatek 1,4–2 g eikozapentanoične kisline (EPA) dnevno izboljša zdravljenje bolnikov z rakom. EPA je vrsta maščobne kisline omega-3, ki je pomembna sestavina prehranske intervencije pri bolnikih z rakavo kaheksijo. Pred uporabo EPA preverimo ali ima bolnik zadosten vnos hrane in ali ima zdravljene druge simptome bolezni (39).

## PARENTERALNA PREHRANA

Parenteralna prehrana je vnos vseh za življenje pomembnih snovi intravensko. Edina absolutna indikacija za popolno parenteralno prehrano je insuficienca prebavil, in to anatomska prekinitev, zapora, ishemijska ali nekroza. Poslužuje se jo le v primeru, ko je potrebno več kot petdnevno hranjenje na tak način. Izjema so podhranjeni in bolniki v stresu, kjer se odločimo za kombinacije parenteralne in enteralne prehrane (40). Pred začetkom tovrstnega hranjenja mora biti bolnik tekočinsko-elektrolitno in acidobazno urejen ter cirkulatorno stabilen.

## PRISTOPI

V uporabi sta dva načina parenteralne prehrane:

- preko perifernega kanala za nizkoosmolarne raztopine (sladkorji, maščobe);

- preko centralnega venskega kanala (CVK) za visokoodstotne sladkorne raztopine in raztopine aminokislin.

Za popolno in dolgotrajno parenteralno prehrano je potreben ustrezen dostop do centralne vene, kjer se zaradi večjega lumna in pretoka skozi žilo koncentrirane raztopine hitreje razredčijo (41).

## RAZTOPINE ZA PARENTERALNO PREHRANO

### Ogljikovi hidrati

Osnovni energetski substrat je glukoza. Priporočena količina za kritično bolne je 3–5 g/kg/dan. Prebitek glukoze se ne porabi, ampak povzroča osmotsko diurezo in se odlaga v obliki maščob. Minimalna količina je 2 g/kg/dan, to je 500–700 kcal, ki so potrebne za metabolizem ledvic, možganov in krvnih celic. Najpogosteje se uporabljajo visokoodstotne raztopine glukoze (10 %, 20 %, 40 %). Insulin dodajamo v kontinuirani infuziji ločeno od ostalih raztopin (40).

### Maščobe

Vsebujejo več kalorij na utežno enoto kot ogljikovi hidrati, vendar se metabolizirajo počasneje in jih samostojno kot izvor energije ne uporabljamo. Z infuzijami maščob začnemo, kadar bolnik potrebuje več kot 1000 kcal/dan in za zadovoljitev potreb po esencialnih maščobnih kislinah (linolna in  $\alpha$ -linolenska), in sicer od 0,5 do 1 g/kg/dan. Maksimalna količina parenteralno dodanih maščob je 1,8 g/kg/dan. Priporočljiva je kontinuirana infuzija. Za kritično bolne svetujemo tudi maščobne kisline s srednje dolgimi verigami (angl. medium chain triglycerides – MCT), ker za vstop v celico ne potrebujejo karnitina. Sinteza tega je namreč ovirana v stresnih stanjih (40).

### Beljakovine

Nadomeščamo jih parenteralno kot mešanice aminokislin. V raztopinah aminokislin za parenteralno

hranjenje običajno niso samo esencialne aminokisljine, saj v stresu poleg standardnih aminokisljin postanejo nujno potrebne še nekatere dodatne, kot je glutamin. Če narašča sečnina za več kot 10 mmol/l dnevno, omejimo vnos aminokisljin (40).

### **Mikrohranila in elektroliti**

Pri popolni parenteralni prehrani je potrebno dodajanje mikrohranil. Oligoelemente dodajamo po treh dnevih popolne parenteralne prehrane, če pričakujemo dolgotrajnejše hranjenje. Vodotopne vitamine dodajamo v infuzije dnevno, in sicer najmanj 100 mg vitamina C, 3 mg tiamina, 3,6 mg vitamina B2, 4 mg vitamina B6, 40 mg niacina, 15 mg pantotenske kisline, 400 µg folne kisline, 5 µg vitamina B12. Razpolovna doba v maščobi topnih vitaminov je daljša. Potrebno je nadomeščanje po enem tednu, in sicer 1000 µg vitamina A, 10 mg vitamina E. Vitamin D pa nadomeščamo šele po enem mesecu, in sicer 5 µg/dan. Pazljivi moramo biti z odmerjanjem pri akutni ledvični odpovedi. Če pacient ni na hemodializi, so potrebni nižji odmerki vitaminov A, D, K in fosfatov več pa vitamina B6. Vodotopni vitamini se dializirajo. Paziti moramo, kako se elektroliti in vitamini mešajo z raztopinami za parenteralno hranjenje.

## **ZAPLETI PRI IZVAJANJU PARENTERALNE PREHRANE**

### **Mehanični zapleti**

Pojavljajo se v zvezi z uvajanjem katetra, in sicer poškodbe ven, tromboze, pnevmotoraks, punkcija arterije, zračne embolije, aritmije, tamponada srca. Možne so tudi tromboze katetra, največkrat so povezane z okužbo.

### **Septični zapleti**

So posledica okužbe samega katetra, raztopin za infuzijo in infuzijskih sistemov.

### **Presnovni zapleti**

Hiperglikemija je pri bolnikih v intenzivni enoti pogosta. Nanjo moramo biti pozorni, saj kaže na slabo izrabo glukoze. Naraste osmolarnost seruma, tekočine se pomaknejo v zunajcelični prostor, pride do osmotske diureze. Vzroki hiperglikemije so preobremenitev z glukozo, prevelika hitrost infundiranja ali pa zmanjšana toleranca za glukozo.

Reaktivna hipoglikemija se lahko pojavi, če se infuzija prekine za 15–30 minut. Po prekinitvi infuzije glukoze, se koncentracija insulina zmanjša v 60 minutah.

### **Jetrne okvare**

Do porasta jetrnih encimov in bilirubina lahko pride okvara hepatocitov med parenteralno prehrano. Porast pa je lahko tudi znanilec odpovedovanja jeter kot posledica hepatotoksičnih zdravil in ishemično-hipoksičnih epizod. Dolgotrajna parenteralna prehrana vodi v akalkulozni holecistitis zaradi biliarnega zastoja. Preprečimo ga z minimalnimi količinami črevesnih diet.

### **Preobremenitev s tekočinami**

Če ni dodatnega srčnega, jetrnega in ledvičnega obolenja, lahko bolnik dobi 20–40 ml tekočine/kg telesne teže/dan.

### **Hipovitaminoze**

Pojavijo se lahko kljub dodajanju vitaminov. Pozorni smo na slabše celjenje ran.

### **Alergične reakcije**

Možen je nastanek alergije na raztopine aminokisljin, redko na maščobe. Ob pojavu prekinemo infuzijo, zdravljenje poteka kot pri drugih alergijah (40, 42).

## ENTERALNO HRANJENJE

Enteralno hranjenje je vsaka oblika dovajanja hrane v gastrointestinalni trakt.

Enteralno hranimo bolnike, ki so podhranjeni in ne morejo zaužiti dovolj hrane per os, in normalno prehranjene, ki so v zadnjih 5–10 dnevih peroralno zaužili manj kot 50 % potrebne hrane. Enteralno hranimo po sondah ali stomah, intermitentno ali brez presledka (43).

Številne študije so pokazale, da enteralno hranjenje koristno za kritično bolne (44). Te študije in novejša meta analize študij, ki so primerjale zgodnje enteralno hranjenje s parenteralnim pri kritično bolnih kirurških bolnikih, kažejo, da je pri tistih, ki so bili zgodaj enteralno hranjeni, manj septičnih zapletov (45).

Videti je, da je doktrina, po kateri naj bi bili bolniki z znaki vnetne bolezni črevesa na karenci, netočna in nima podlage v znanstveni literaturi (46).

Razumen rok za začetek podpore hranjenju je po enem tednu do dveh brez uživanja per os. Ta čas je lahko krajši, če je bolnik podhranjen. Zgodnje enteralno hranjenje je bistveno bolj primerno od parenteralnega, če le zanj ni kontraindikacij. Če peroralno hranjenje ni možno, je potrebno uvesti hranjenje po sondi. Kombinacija enteralne in parenteralne prehrane je potrebna pri nekaterih bolnikih, da zadostimo njihovim potrebam (47).

Pri bolnikih, ki ne morejo ali neradi uživajo dovolj hrane, da bi zadostil svojim potrebam, imajo pa funkcionalni gastrointestinalni trakt, so številne možnosti enteralnega hranjenja. Načeloma je treba prehranske pripravke aplicirati v gastrointestinalni trakt, kjer se bodo resorbirali. Možno je uporabiti tudi modificirane diete ter na ta način zmanjšati potrebo po parenteralni prehrani.

Kontraindikacije enteralnega hranjenja:

- odsotnost peristaltike zaradi hudega vnetja ali postoperativne pareze;

- intestinalna obstrukcija – ileus;
- nezmožnost pristopa do črevesa (hude opekline, multiple travme);
- visoke črevesne fistule;
- etični zadržki (48).

Pristopi za enteralno hranjenje:

- oralno hranjenje;
- transnazalni pristop;
- endoskopski pristop;
- kirurški pristop.

Peroralno hranjenje

Oralno hranjenje s stimulacijo sekrecije slin, ki ima antibakterijske lastnosti, ima velike prednosti pred hranjenjem preko sond. Študije so pokazale ugodne učinke, ki jih imajo bolniki po uživanju dodatkov hrane per os zgodaj postoperativno. Ti bolniki izgubijo manj telesne teže, mišične moči in imajo manj postoperativnih komplikacij (49).

Transnazalni pristop: hranjenje po nazogastričnih in nazojejunalnih sondah

Nazogastrične in nazojejunalne sonde so tiste, ki so vstavljen skozi nos v požiralnik in segajo v želodec ali nižje, v ozko črevo. Nazogastrične sonde z majhnim premerom so primerne samo za hranjenje, medtem ko so tiste z večjim premerom uporabne še za dekompresijo želodca, določanje kislosti želodčnega soka in za dajanje zdravil. Sonde večjega premera bolnike motijo in si jih pogosto odstranijo sami, zato so primerne za krajše obdobje.

Nazoduodenalne in nazojejunalne sonde se pogosteje uporabljajo za daljše obdobje hranjenja. Ker so tanjše povzročajo manjše neugodje za bolnike, se pa pogosteje zamašijo s hrano ali zdravili. Te sonde lahko vstavimo endoskopsko ali pa diaskopsko. Peristaltika je potrebna, da sonda pride v jejunum. Vstavljanje teh sond je posebno tvegano pri bolnikih z zmanjšano zavestjo; potrebna je dodatna pozornost saj ne morejo zakašljati, če sonda zaide v sapnik (50).

#### Indikacije:

- nevrološke in psihološke motnje;
- orofaringealne in ezofagealne motnje;
- opekline;
- kratko črevo;
- kemo- in radioterapija;
- prehod med parenteralnim in oralnim hranjenjem.

#### Karakteristike:

- za krajše obdobje (<30 dni) so nazogastrične ali nazojejunalne sonde primernejše od gastrostom in jejunostom;
- za hranjenje po sondah, ki jih položimo nižje od prve tretjine dvanajstnika in zlasti nižje od Treitza, je značilno, da pacienta manj ogroža z aspiracijo;
- metode vstavljanja teh sond so odvisne od spretnosti ekipe. Endoskopske in diaskopske metode vstavljanja sond so rezervirane za tiste bolnike, ki jim s preprostimi metodami sonde ni bilo mogoče vstaviti;
- prokinetiki, kot so cisapride ali eritromicin, ki jih damo pred vstavljanjem sond so lahko koristni pri vstavljanju tanjših sond skozi pilorus;
- intermitentno (težnostno) hranjenje zadostuje pri večini bolnikov z nazogastrično sondo, hranjenje s črpalko pa priporočamo pri hranjenju po nazojejunalni sondi;
- za nazogastrično hranjenje je enkrat zvečan rezidualni volumen znak za ponovno merjenje rezidualnega volumna v eni uri. Ne povzroča pa prekinitev hranjenja;
- v večini primerov uporabljamo izotonično polimerično hrano (47).

#### Endoskopski pristop (PEG in PEJ)

Ko bolnik potrebuje daljše obdobje (>30 dni) hranjenja po sondi, je treba pomisliti na izdelavo perkutane gastrostome ali jejunostome. Prvotno je bilo vstavljanje teh sond v domeni kirurgov, v zadnjem desetletju so nastale tehnike, ki jih lahko uporabijo gastroenterologi in radiologi:

- perkutana gastrostoma (endoskopska (PEG), ali radiološka);

- perkutana jejunostoma (endoskopska (PEJ), ali radiološka);
- perkutana gastrojejunostoma (endoskopska (PEG/J), ali radiološka).

#### Indikacije:

- nevrološke motnje požiranja;
- tumorji zgornjega dela gastrointestinalnega trakta;
- poškodbe;
- bolniki, ki so dolgotrajno na ventilaciji;
- perioperativno obdobje v orofaringealni kirurgiji.

#### Karakteristike:

- PEG in PEJ se običajno napravita, kadar bolnik potrebuje "prehranjevanje po cevki" dlje od 30 dni. Od bolnikove bolezni in od izkušenj kirurške ekipe je odvisen način vstavitve gastrostome (kirurški, PEG, diaskopska gastrostoma);
- poznavanje načinov vstavljanja sonde je še posebno pomembno pri bolnikih z različnimi boleznimi požiralnika;
- pozornost na podrobnosti pred in med vstavljanjem kot tudi po njem pomaga zmanjšati zaplete;
- PEG je med gastrostomami metoda izbora. Kirurška je dražja in zahteva daljše okrevanje (47).

#### Kirurški pristop (gastrostome, hranilne jejunostome)

Kirurško vstavljanje hranilne sonde je potrebno, ko endoskopsko vstavljanje ni mogoče navadno zaradi tumorjev ali obstrukcije zgornjega dela prebavnega trakta. Večina kirurških gastrostom in jejunostom pa napravimo kot spremljajoči poseg večjih operacij zaradi poškodbe ali bolezni zgornjega dela prebavnega trakta. Prednosti kirurških gastrostomij in jejunostomij pred endoskopskimi je, da dopuščajo uporabo sond z večjo svetlino, lažje se izognemo perforaciji ali laceraciji drugih trebušnih organov. Fiksacija želodca ali jejunuma na trebušno steno zmanjša možnost intraabdominalnega zatekanja. Slabost pa je v tem, da gre za kirurški poseg v splošni anesteziji, ki je nujno

povezan z določeno stopnjo mortalitete in morbiditete in je tudi dražji (51).

Indikacije:

- postoperativno hranjenje po operaciji zgornjega dela gastrointestinalnega trakta (ezofagektomija, gastrektomija, Whippleva operacija);
- kot del paliativne operacije pri bolnikih z neresektibilnim rakom želodca in trebušne slinavke;
- pri bolnikih, ki so pri prejšnjem enteralnem hranjenju dobili aspiracijsko pnevmonijo je hranilna jejunostoma najbolj primerna, ker zmanjšuje možnost aspiracije;
- najprimernejša je standardna izotonična polimerična hrana;
- najprimernejši način hranjenja je preko črpalke (47).

Enteralna hrana

Običajno uporabljamo sterilno komercialno pripravljeno hrano. Kalorična gostota teh diet je od 0,5 do 2 kcal/ml, večinoma 1 kcal/ml, ker je taka hrana izoosmolarna in jo bolniki najlažje prenašajo.

Popolna enteralna hrana naj bi vsebovala:

- 10 – 15 % beljakovin – aminokislina so manj primerne, oligopeptide dajemo pri boleznih črevesne sluznice, ker se lažje resorbirajo;
- 50 – 60 % ogljikovih hidratov – čim manj v obliki mono- in disaharidov. Bolnike, ki so bili dlje časa na karenci ali imajo kako drugače prizadeta prebavila, hranimo z dietami brez laktoze. Običajna enteralna hrana naj vsebuje balastne snovi (topne in netopne). S topnim balastom se retrogradno hranijo celice mukoze črevesa, in sicer tako, da ga bakterije v širokem črevesu razgradijo v maščobne kisline s kratkimi verigami – butirat, propionat in acetocetno kislino, te pa mukozne celice nadalje razgradijo in porabijo za energijo. Maščobne kisline s kratkimi verigami se vsrkajo v zameno za H<sup>+</sup>, zato pa vstopata Na<sup>+</sup> in voda. Tako imajo poleg trofičnega tudi anti-

diaroični učinek. Netopni balast pa deluje proti zaprtju, saj ga bakterije v debelem črevesu slabše prebavijo in vežejo vodo. Maksimalno naj bi bolnik dobil 35 g sojinih vlaknin dnevno, več ovira resorbcijo mineralov v ozkem črevesu;

- 20 – 30 % masti z maščobnimi kislinami z dolgimi in srednje dolgimi verigami. V prehrani hudo bolnih so pomembne tudi slednje, saj se že iz črevesa lažje in bolj popolno vsrkajo in kot smo omenili, lažje izrabijo za energijo. Maščobe so priporočljive v dietah pljučnih bolnikov, ker je pri njihovi razgradnji respiratorni količnik manjši, manjša je nastala količina CO<sub>2</sub> za izdihanje in zato olajšano odvajanje od ventilatorja. Problem pri takem hranjenju pa je steatoreja;
- mikrohranila – dnevne potrebne količine so dodane v komercialnih pripravljenih enteralnih preparatih in dodajanje ni potrebno, če bolnik dobi več kot 1500 ml take hrane dnevno. V začetku hranjenja in če bolnik ne prenaša večjih volumnov enteralne hrane, pa dodajamo vitamine in oligoelemente v parenteralne pripravke. Pri pripravi bolnišnične sondne hrane pa se vodo-topni vitamini uničijo, zato jih dodajamo (52).

Komplikacije enteralnega hranjenja

Enteralno prehranjevanje po sondah je ena izmed oblik prehranske terapije: nadomešča bolnikovo sposobnost, da bi sam užival hrano. Zelo pogosto nastanejo komplikacije zaradi neprimerne hrane in (ali) mesta aplikacije ter količine aplicirane hrane.

Komplikacije enteralnega hranjenja delimo na gastrointestinalne, mehanske in metabolične.

Gastrointestinalni zapleti:

- diareja;
- slabost in bruhanje;
- obstipacija.

Mehanični zapleti:

- aspiracija;
- zapleti povezani s sondo;
- zamašitev (obstrukcija) sonde.

## Metabolični zapleti

Metabolični zapleti so zelo podobni tistim, ki nastanejo med parenteralno prehrano. Med enteralnim hranjenjem so te komplikacije manj pogoste in manj resne (53).

## SKLEP

Številne študije ugotavljajo visoko stopnjo podhranjenosti in kaheksije pri bolnikih z rakom. Slabši prehranski status skupaj z zapoznelo in neprimerno predoperativno prehransko podporo sta povezana s slabšimi kliničnimi rezultati.

Zagotovljena pravočasna in primerna prehranska podpora, bi lahko imela pozitiven učinek na prehranski status in klinični rezultat zdravljenja bolnikov z rakom.

## Literatura

1. DeWys WD, Begg C, Lavin PT et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491–7.
2. Ollenschlager G, Thomas W, Konkol K, Diehl V, Roth E. Nutritional behaviour and quality of life during oncological polychemotherapy: results of a prospective study on the efficacy of oral nutrition therapy in patients with acute leukaemia. *Eur J Clin Invest* 1991; 22: 546–53.
3. Kern KA, Norton JA. Cancer cachexia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 286–98.
4. Shike M. Nutrition therapy for the cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 221–34.
5. Grant M, Rivera L. Impact of dietary counselling on quality of life in head and neck patients undergoing radiation therapy. *Qual Life Res* 1994; 3: 77–8.
6. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12 (Suppl. 1): S15–19.
7. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34: 137–68.
8. Palomares MR, Sayre JW, Shekar KC, Lillington LM, Clebowski R. Gender influence of weight-loss pattern and survival of non-small cell lung carcinoma patients. *Cancer* 1996; 78: 2119–26.
9. Isenring E, Capra S, Bauer J. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal, head or neck area. *Br J Cancer* 2004; 91: 447–52.
10. De Blaauw I, Deutz NEP, Von Meyenfeldt MF. Metabolic changes in cancer cachexia—first of two parts. *Clin Nutr* 1997; 16: 169–76.
11. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patient undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005; 24(3):466–77.
12. Durkin MT, Mercer KG, McNulty MF, et al. Vascular surgical society of Great Britain and Ireland: contribution of malnutrition to postoperative morbidity in vascular surgical patients. *Br J Surg* 1999; 86(5):702.
13. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994;57(3):469–72.
14. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of postoperative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc* 2002; 61(3):329–36.
15. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A, Brodin U, Efendic S. Preoperative nutrition-elective surgery in the fed or the overnight fasted state. *Clin Nutr* 2001;20 (Suppl.1):167–71.
16. Espat NJ, Moldawer LL, Copeland EM. Cytokine – mediated host metabolism prevent alterations in nutritional replenition in cachectic cancer patients. *J Surg Oncol* 1995; 58: 77–82.
17. Shike M. Nutrition therapy for the cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 221–34.
18. Stewart GD, Skipworth RJ, Fearon KC. Cancer cachexia and fatigue. *Clin Med* 2006;6: 140–3.
19. Bruera E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia and nutrition. *BMJ* 1997;315:1219–1222.
20. Lees J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology center. *Eur J Cancer Care* 1999;8:133– 136.
21. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002;52: 72–91.
22. Mantovani G, Mededdu C, Maccio A, et al. Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: an innovative approach beyond current treatment. *Cancer Epidermiol Biomarkers Prev* 2004;13:1651–1659.
23. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345–50.
24. Deans DA, Wigmore SJ, de Beaux AC, et al. Clinical prognostic scoring system to aid decision-making in gastrooesophageal cancer. *Br J Surg* 2007;94:1501–8.
25. Dewys WD. Weight loss and nutritional abnormalities in cancer patient: incidence, severity, and significance. In: Calmar KC, Fearon KCH, editors. *Nutritional support for the cancer patient*. London: WB Saunders. p 251–261.
26. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998;34:503–509.
27. Kim HL, Han K, Zisman A, Figlin RA, Bellidegrun AS. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:1810– 1813.
28. DeWys WD, Begg C, Lavin PT et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491–7.

29. Kondrup J, Johansen N, Plum L M et al. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin Nutr* 2002; 21: 461–468.
30. American Dietetic Association. Nutrition Diagnosis and Intervention. Standardized Language for the Nutrition Care Process. Chicago: American Dietetic Association; 2008.
31. Cerović O, Hren I, Knap B, Kompan L, Lainščak M, Lavrinc J in ost. Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov v bolnišnicah in starostnikov v domovih za starejše občane. Ljubljana. Ministrstvo za zdravje; 2008.
32. Rolfes SA, Pinna K, Whitney E. Understanding Normal and Clinical Nutrition. London: Thomson Learning; 2006.
33. Gogos, CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. *Cancer* 1998; 82: 395–402.
34. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal-cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(7): 1431–8.
35. Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J. Weight stabilization is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 200; 23: 1239–47
36. August D, Teitelbaum D, Albina J, Bothe A, Guenter P, Heitkemper M, et al. Section III. Nutrition assessment in adults. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 1–13.
37. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patients: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34(3): 137–68.
38. Erwachsenen, 3rd ed. Vienna: Arbeitsgemeinschaft Klinische Ernährung (AKE); Druml W, Jadrna K, Roth E. Empfehlungen fuer die parenterale und enterale Ernährung des 2004.
39. Fearon K, Meyenfeldt M, Moses A et al. The effect of a protein and energy dense, n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean body tissue in cancer cachexia in a randomized double blind trial. *Gut* 2003; 52: 1479–86.
40. Kompan L. Prehrana kritično bolnih. *Med Razg* 2003; 42: 287–296.
41. Grant JP. Catheter access. In: Rombeau JL, Caldwell MD, eds. *Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1993. p. 306–16.
42. August D, Teitelbaum D, Albina J, Bothe A, Guenter P, Heitkemper M, et al. Section VIII. Monitoring for complications. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:39–45.
43. Pichard C, Joliet P, Nitenberg G, Soeters P. Route of feeding: enteral and parenteral nutrition. V Mc Ledingham I editor. *PACT Patient-centered acute care training Nutrition. ESICM Multidisciplinary distance learning programme for intensive care trainig*. Brussels: Robert Clerebaut; 2000p.9–17.
44. Moore EE, Jones TN. Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma: a prospective, randomized study. *J Trauma* 1986; 26:874–880.
45. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, McArdle AH, Booth FV, Morgestein-Wagner TB, Kellum JM Jr, Welling RE, Moore EE. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications: the result of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992; 216:172–183.
46. Payne-James JJ, Silk DBA. Total parenteral nutrition as primary treatment of Crohn's disease – RIP? *Gut* 1988; 29: 1304–1308.
47. American Gastroenterological Association Technical review on Tube feeding for Enteral Nutrition. *Gastroenterology* 1995; 108: 1282–1301.
48. Howard JP. Indication and contraindications for enteral nutrition. *Basics in clinical nutrition* 2004;3:201–203.
49. Dardai E. Methods of delivering enteral nutrition. *Basics in clinical nutrition* 2004;3: 204–206.
50. Raff MH, Cho S, Dale R. A technique for positioning nasoenteral feeding tubes. *JPEN* 1987;11:210–213.
51. Meier R, Harsanyi L. Surgical access – gastrostomy, needle catheter jejunostomy. *Basics in clinical nutrition* 2004;3:211–213.
52. Gottschlich MM, Shrouts EP, Hutchins AM. Defined formula diets. In: Rombeau JL, Rolandelli RH editors. *Clinical Nutrition: Enteral and Tube Feeding*, 3rd ed. Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo: WB Saunders; 1997. p.207–239.
53. Bodoky G, Kent-Smith L. Complication of enteral nutrition. *Basics in clinical nutrition* 2004;3:228–231.