

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

Gastroenterolog

Letnik 20, suplement 1, junij 2016 / *Volume 20, Supplement 1, June 2016*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJO
IN HEPATOLOGIJO



60 LET

GASTROENTEROLOGIJE
V LJUBLJANI



45 LET

USTANOVITVE
KLINIKE

60 let gastroenterologije v Ljubljani – 45 let Klinike za gastroenterologijo



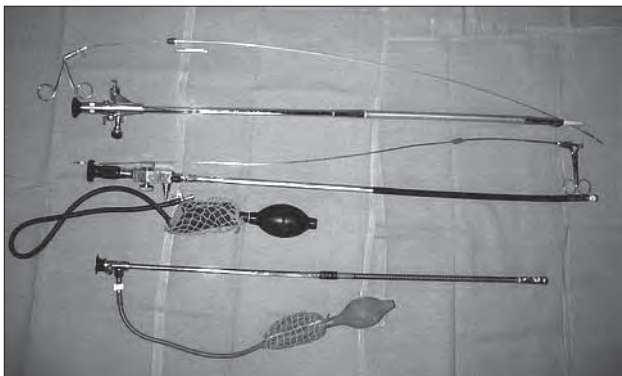
Borut Štabuc

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Gastroenterolog 2016; suplement 1: 1–5

UVOD

Bolezni prebavil so med najpogostejšimi internističnimi boleznimi. Zaradi omejene diagnostike in možnosti internističnega zdravljenja so se še v začetku 20. stoletja z gastroenterologijo ukvarjali predvsem abdominalni kirurgi. Začetek gastroenterologije v Ljubljani sega v leto 1905, ko so pričeli uporabljati Bizmutovo kašo kot kontrastno sredstvo za rentgensko pregledovane notranjih organov. Zaradi vse boljše endoskopske in slikovne diagnostike ter večjega vedenja o boleznih prebavil, postane gastroenterologija v drugi polovici 20. stoletja pomembna veja interne medicine. V sklopu interne klinike sta leta 1956 ustanovljena Gastroenterološki oddelek A na Interni kliniki v stavbi C današnjega Onkološkega inštituta, ki ga je vodil prof. dr. Jože Satler in Gastroenterološki oddelek na Polikliniki,



ki ga je vodil prof. dr. Ivan Matko ml. Prvi oddelek je bil bolj usmerjen v zdravljenje jetrnih bolezni, drugi pa je bil usmerjen pretežno v diagnostiko in zdravljenje vseh bolezni prebavil.

KLINIKA ZA GASTROENTEROLOGIJO V LJUBLJANI

Klinika za gastroenterologijo v Ljubljani je kot prva tovrstna klinika v takratni Jugoslaviji nastala iz dveh gastroenteroloških oddelkov Interne klinike 1970. leta.



Prof. dr. Jože Satler

Prvi predstojnik je bil prof. dr. Jože Satler (1970 do 1980) Istočasno je bil ustanovljen tudi endoskopski oddelek, ki ga je vodil prof. dr. Ivan Matko ml. Klinika je bila od vsega začetka usmerjena v diagnostiko, zdravljenje in v raziskave na področju bolezni prebavil ter v širjenje

znanja med slovenske gastroenterologe. Od ustanovitve dalje, je pomembno sodelovanje z drugimi strokami, ki so neposredno povezane z gastroenterologijo, še posebej z abdominalno kirurgijo, radiologijo, patologijo in nuklearno medicino.

Vpeljane so bile nove diagnostične metode zgornjih in spodnjih prebavil s pomočjo upogljivih gastroskopov in kolonoskopov. Tako so lahko že sredi 70. let diagnosticirali celiakijo (prof. dr. Križman). Uvedena je bila ultrazvočna diagnostika trebušnih organov in ultrazvočno vodene biopsije (Tomaž Thaler, dr. med.). V tem času je bila v prakso uvedena diagnostična endoskopska retrogradna holedohopankreatografija (ERCP) (prof. dr. Igor Križman).



prof. dr. Igor Križman

Drugi predstojnik je bil prof. dr. Igor Križman (1981 do 1998), vodja endoskopskega oddelka dr. Milan Gorenšek, dr. med. V tem času se je na Kliniki ustanovil oddelek za funkcionalno diagnostiko, kjer se izvaja pH-metrija, manometrija požiralnika, manometrija analnih sfinktrov. ERCP s papilotomijo je v prakso prenesel dr. Milan Gorenšek. Prim. mag. Srečko Štepec, dr. med. je leta 1993 vpeljal endoskopsko ultrazvočno preiskavo. Leta 1997 je bila narejena prva sklerozacija varic (asist. dr. Borut Kocijančič). Sredi 90. let se pričnejo uvajati terapevtske endoskopije, ki omogočajo zaustavljanje krvavitev iz prebavne cevi in polipektomije. Odkritje bakterije *Helikobakter pylori* in zaviralcev protonske črpalke postaja vse pomembnejše v preprečevanju raka zgornjih prebavil ter pri zdravljenju krvavitev iz zgornjih prebavil.



Prof. dr. Saša Markovič

Prof. dr. Saša Markovič, dr. med. je postala predstojnica Klinike za gastroenterologijo leta 1999 (1999–2005), vodja oddelka za endoskopijo je bil Gorazd Kolar, dr. med. Leta 1999 smo pričeli s programom transplantacije jeter (prof. dr. Saša Markovič), leta 2000 se z odprtjem gastroonkološke



Gorazd Kolar, dr. med.

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med. je postal predstojnik leta 2006, vodja oddelka za endoskopijo je bil do 2014 Gorazd Kolar, dr. med., od 2015 asist. Samo Plut, dr. med. V zadnjih letih smo popolnoma prenovili funkcionalno diagnostiko (prim. Matjaž Koželj, dr. med.), pričeli z endoskopsko ultrazvočno vodenimi biopsijami (Andrej Gruden, dr. med.) in z enteroskopijo. Med prvimi v državi smo v endoskopski diagnostiki pričeli uporabljati Enodobase. Leta 2010 smo začeli opravljati ligacijo varic (asist. prim. dr. Borut Kocijančič) in endoskopske mukozne resekcije. Leta 2015 smo pričeli z submukoznimi resekcijami (asist. Samo Plut, dr. med., mag. Manfred Mervic, dr. med.) in 2016 z radiofrekvenčno ablacijo Barrettovega požiralnika. Ambulanta za zdravljenje bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo z biološkimi učinkovinami je bila ustanovljena 2014 leta (Nataša Smrekar dr. med.) Zaradi vse večjega števila jetrnih transplantacij smo leta 2015 podali vlogo za ustanovitev transplantacijskega oddelka v sklopu hepatološkega oddelka (prim. mag. Matjaž Hafner). V zadnjih letih so bili ob internistično kirurškem konziliju ustanovljeni konzilij za nevroendokrine tumorje (mag. Erika Kovačič, dr. med), konzilij za gastroonkologijo (doc. dr. Rado Janša, dr. med.), konzilij za KVČB (prof. dr. Ivan Ferkolj, dr. med.), konzilij za kapsulno endoskopijo in enteroskopijo (asist. Luka Strniša, dr. med.).

ambulante (prof. dr. Borut Štabuc) prične s sistemskim zdravljenjem rakov prebavil. Leta 1999 smo nabavili prve videoendoskope. Leta 2003 smo začeli s kapsulno endoskopijo (Živa Mrevlje, dr. med.).

V zadnjem času se vse več pozornosti namenja prehrambeni podpori, predvsem pri bolnikih, ki se pripravljajo na operativne posege, zato ustanovljamo ambulanto za prehrano.



Ljubljanska ubožnica leta 1901.

OD NASTANKA UBOŽNICE DO DANES

Tretja ubožnica v Ljubljani na Japljevi ulici, v kateri si prostore delimo z infektologi je bila slovesno odprta 31. 12. 1901. Razglašena je bila za eno najlepših in najmodernejših stavb v Ljubljani. Po elberfeldskem modelu je načrte zanjo pripravil arhitekt Maks Fabiani po najmodernejših higienko-zdravstvenih načelih tedanje dobe, zgradili pa so jo ljubljanski obrtniki in podjetniki v enem letu in pol. Maks Fabiani (1865–1962) je bil eden izmed pomembnejših arhitektov in urbanistov habsburške monarhije. Ob prelomu 19. v 20. stoletje je največ deloval v Ljubljani in ji prinesel takrat novo uveljavljeni secesijski arhitekturni slog. Mestna ubožnica v Vodmatu pa je bila Fabianijeva prva stavba v Ljubljani.

Leta 1969 se je v to stavbo preseli gastroenterološki oddelek Interne klinike. Ker je bila stavba v slabem stanju so leta 1972 pričeli z adaptacijo, s katero so v kleti stavbe pridobili oddelek za endoskopsko, ultrazvočno in radiološko dejavnost. Istočasno so adaptirali tudi preostali del stavbe, s čimer so pri-



Klinika za gastroenterologijo v Ljubljani.

dobili prostore za funkcionalno diagnostiko in oddelek za intenzivno nego. Prenova je bila zaradi pomanjkanja denarja leta 1976 prekinjena in nato zaključena v letu 1979. Od takrat se notranjost stavbe ni več bistveno spreminjala.

Leta 2014 smo pričeli pripravljati načrte za celostno adaptacijo endoskopije, funkcionalne diagnostike in dnevnega hospitala. Leta 2016 so bile priprave zaključene in denar zagotovljen, tako da opravičeno pričakujemo, da bomo začetka leta 2017 zaključili z nujno potrebno adaptacijo.



KLINIČNI ODDELEK ZA GASTROENTEROLOGIJO

Klinični oddelek za gastroenterologijo ima danes 74 bolniških postelj, 4 oddelke s 16 posteljami in enoto za intenzivno terapijo, ki ima 10 postelj. Vodje oddelkov so: prof. dr. Ivan Ferkolj, doc. dr. Rado Janša, Nataša Smrekar, dr. med., prim. mag. Srečko Štepec, dr. med. in mag. Manfred Mervic, dr. med.

Oddelek D. I. je usmerjen predvsem v hepatologijo in jetrno transplantacijo. 67 % vseh sprejemov je iz urgentne internistične ambulante (IPP). 77 % vseh sprejemov (IPP, triažna ambulanta, kirurške ambulante, endoskopske ambulante) je urgentnih.

Maja 2016 je bilo na KO za gastroenterologijo 137 zaposlenih. Od tega 20 zdravnikov specialistov, 11 specializantov iz gastroenterologije za ljubljansko regijo, 32 diplomiranih medicinskih sester, 63

srednjih medicinskih sester oz. zdravstvenih tehnikov in 10 administratorjev.

Vodja endoskopske dejavnosti, v kateri se izvajajo hospitalne in ambulantne endoskopije je asist. Samo Plut, dr. med. Endoskopska dejavnost obsega dve gastrokopirnici, dve kolonoskopirnici, ambulanto za rektoskopijo, ERCP, endoskopski ultrazvok, enteroskopijo in kapsulno endoskopijo. Leta 2015 je bilo narejenih 7065 gastrokopij, 4534 kolonoskopij skupaj s programom SVIT (SVIT-ove kolonoskopije izvaja 10 kolonoskopistov v popoldanskem času v povprečju 25-krat mesečno), 285 rektoskopij, 980 ERCP-jev in 873 endoskopskih UZ.

Vodja gastroenteroloških ambulant na Polikliniki je asist. mag. David Drobne, dr. med. Vodja specialistične onkološke ambulante z dnevnim hospitalom je doc. dr. Rado Janša, dr. med. in KVČB ambulante z dnevnim hospitalom Nataša Smrekar, dr. med.



Leta 2015 je bilo v specialističnih gastroenteroloških ambulantah na polikliniki pregledanih 6533 bolnikov, od tega je bilo več kot polovica prvih pregledov. V gastroonkološki ambulanti je bilo pregledanih 5284 bolnikov, v KVČB ambulanti 752 bolnikov.

Enoto za ultrazvočno diagnostiko vodi Janez Jereb, dr. med., enoto za funkcionalno diagnostiko Katja Novak, dr. med. Leta 2015 je bilo narejenih 3660 abdominalnih UZ in 34 enteroskopij, 87 kapsulnih endoskopij in 656 funkcionalno diagnostičnih preiskav.

Pedagoška dejavnost

V dodiplomskem in podiplomskem izobraževanju sodelujejo vsi specialisti kliničnega oddelka. Na Katedri za interno medicino Medicinske fakultete v Ljubljani so na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo redno zaposleni trije asistenti (D. Drobne, S. Plut, A. Šmid) in prof. Štabuc na učiteljskem mestu. Izvajamo pouk in vaje iz propedeutike za študente medicine in stomatologije. Od 2010. leta vodimo in izvajamo pouk in vaje iz predmeta Prebavila. Na oddelku je vedno na kliničnih vajah najmanj pet študentov 6. letnika MF. Vsakodnevno je na oddelku povprečno 10 specializantov Interne medicine, gastroenterologije, družinske medicine in abdominalne kirurgije.

Leta 1947 je prof. dr. Ljudevit Merčun (1900–1954) izdal prvi slovenski učbenik o boleznih prebavil. Leta 2004 je izšel prvi slovenski učbenik Interna medicina, kjer je področje gastroenterologije uredila prof. Saša Markovič.

V zadnjih petnajstih letih smo organizirali 4 mednarodne simpozije, številne enodnevne seminarje, kjer so predavali vodilni svetovni gastroenterologi, seminarje za specializante, družinske zdravnike in specialiste drugih internističnih in kirurških strok, ter delavnice za bolnike. Aktivno sodelujemo pri pripravi Tavčarjevih dnevov in pri Sodobni Interni. Izven klinike imamo vsako leto več kot 40 različnih strokovnih in okoli 20 poljudnih predavanj s področja gastroenterologije.

Na KO za gastroenterologijo je specialistični izpit iz gastroenterologije v zadnjih 15 letih naredilo sedem slovenskih in dva tuja specializanta. Narejena sta bila 2 magisterija in 3 doktorati, ter 7 Prešernovih nalog.

Raziskovalna dejavnost

V zadnjih 15 letih smo naredili 3 multicentrične prospektivne raziskave na področju zaviralcev protonske črpalke. V okvirih doktorskega študija je bilo narejenih 7 raziskav, na področju magistrskega študija 2 in v okvirih študentskih Prešernovih nalog 8 raziskav. Skupno smo vodili 2 slovenska raziskovalna prejekta in sodelujemo v dveh raziskovalnih nalogah, 2 projektih nalogah in 8 terciarnih projektih UKC Ljubljana. Letos imamo tri terciarne projekte sodelujemo v dveh evropskih projektih in izvajamo tri prospektivne klinične raziskave.

Zdravniki na KO za gastroenterologijo imamo od leta 2000 v Cobissu 792 bibliografskih enot. Od tega smo prvi avtorji ali soavtorji v 77 raziskovalnih člankih s faktorjem vpliva (IF).

Zaključek

Bolezni prebavil - akutne, kronične in funkcionalne so ene najpogostejših internističnih bolezni, ki pomembno vplivajo na preživetje, morbiditeto in kakovost življenja.

V zadnjih letih je bil narejen velik napredek na področju diagnostike, preprečevanja in zdravljenja. Gastroenterologija postaja vse obsežnejša zato se v zadnjem času podobno kot drugje v svetu tudi na KO za gastroenterologijo ustanavljajo subspecialne enote kot so hepatologija, gastroonkologija, endoskopija in klinična prehrana.

Prepričan sem, da smo dostojni nasledniki naših učiteljev in upokojenih kolegov in da smo kljub manjšim materialnim možnostim, na strokovnem pedagoškem in raziskovalnem delu enakovredni drugim podobnim ustanovam v svetu.

Kazalo / Contents

Uvodnik / Borut Štabuc	
60 let gastroenterologije v Ljubljani – 45 let Klinike za gastroenterologijo	1
David Drobne, Sebastian Stefanović, Borut Štabuc	
Diagnostični algoritmi pri značilnih simptomih bolezni prebavil	9
Luka Strniša	
Gastroezofagealna refluksna bolezen, ko zaviralci protonske črpalke ne pomagajo	16
Samo Plut	
Novosti v diagnostiki in zdravljenju okužbe s <i>Helicobacter pylori</i>	26
Lojze Šmid	
Preprečevanje zapletov antiagregacijskega in antikoagulacijskega zdravljenja na prebavila ter ukrepanje ob krvavitvah iz prebavil	30
Matjaž Koželj	
Akutni biliarni pankreatitis	33
Matjaž Hafner	
Diagnostika in zdravljenje hepatične encefalopatije	37
Manfred Mervic	
Vodenje bolnika s portalno hipertenzijo pred in po endoskopskem zdravljenju	45
Mojca Pregrad Jereb	
Obravnavanje bolnikov z vaskularnimi lezijami v prebavilih	48
Ivan Ferko	
Spremljanje bolnikov s KVČB na medikamentoznem zdravljenju in zdravljenju z biološkimi učinkovinami; kdaj je potrebna hospitalizacija in kdaj kirurško zdravljenje	54
Katja Novak	
Funkcionalna trebušna bolečina	58
Rado Janša	
Malabsorpcija – Celiakija ali nekaj več?	62
Sanjo Finderle, Borut Štabuc	
Diagnostični algoritmi in zamejitev rakov prebavil	68
Navodila avtorjem	86
Instructions for authors	87

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 Slovenian Association of 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

Tehnični urednik / Technical Editor

Aleksandar Gavrić

Uredniški odbor / Editorial Board

Bojan Tepeš, Milan Stefanovič, Stojan Potrč,
Franc Jelenc, Aleš Tomažič, Alenka Forte,
Pavel Skok, Samo Plut, Rok Orel,
Peter Popovič, Nina Zidar, Lojze M. Šmid,
David Drobne, Matic Koželj

Priprava za tisk in tisk / Desktop publishing and printing

Studio N, Tina Noč, s. p.

Izdajatelj / Publisher

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo

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

Naklada 400 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly. Yearly subscription for members of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology is included in the membership fee.

Printed in 400 copies.

Diagnostični algoritmi pri značilnih simptomih bolezni prebavil



David Drobne*, Sebastian Stefanović, Borut Štabuc
Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center
Gastroenterolog 2016; suplement 1: 9–15

Ključne besede: algoritmi, značilni simptomi bolezni prebavil, trebušna bolečina, diareja, zaprtje, nepojasnjeno hujšanje, zgaga, bruhanje

IZVLEČEK

V članku je predstavljen algoritemski pristop k bolnikom z značilnimi gastroenterološkimi simptomi: akutna diareja, bolečina v trebuhu, disfagija, zaprtje, zgaga, slabost/bruhanje in nepojasnjeno hujšanje. Algoritmi so zgolj okvirno vodilo za pomoč v klinični praksi in nikakor ne morejo upoštevati kompleksnosti

vsakega bolnika. Poudarek je na časovni razporeditvi preiskav z namenom, da diagnostika ni premalo ali preveč obsežna, ter na prepoznavi bolnikov, ki potrebujejo hospitalizacijo. Pri obravnavi bolnikov je treba upoštevati dostopnost slikovnih, endoskopskih in funkcionalnih preiskav.

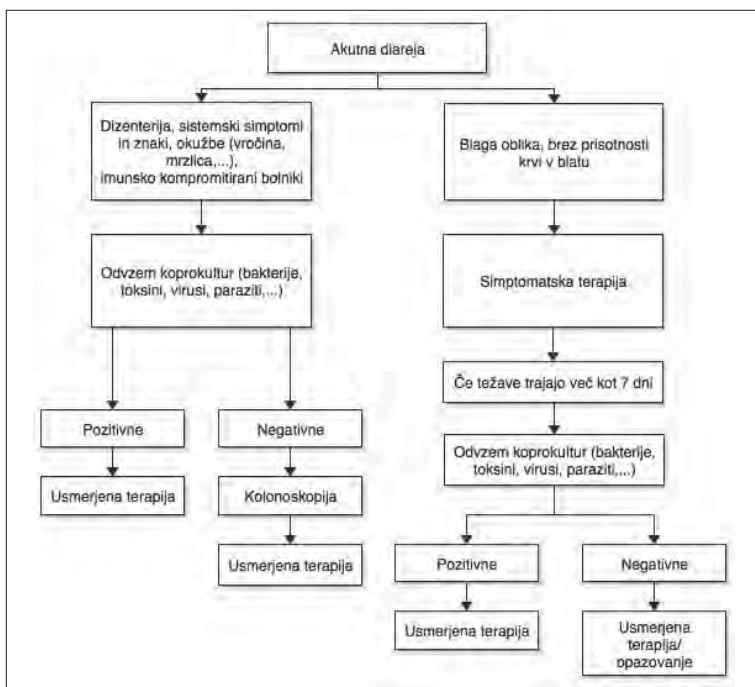
AKUTNA DIAREJA

Definicija simptoma:

Diareja je odvajanje bolj tekočega ali manj solidnega blata (po bristolski lestvici 5 do 7 stopnja), več kot 3x dnevno ali več kot 200 g/dnevno. Akutna driska traja manj kot 2 tedna (1, 2, 3). Pomembno je razlikovati diarejo od dizenterije – krvava driska, in potrebuje hospitalizacijo (4, 5).

Kriteriji za hospitalizacijo pri akutni driski (5):

- Hipotenzija,
- dizenterija,
- znaki septičnega stanja ali toksičnosti,



Algoritem 1. Pristop k bolniku z akutno diarejo (4).

*Asist. mag. David Drobne, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana
E-pošta: david.drobne@gmail.com

- pridruženo bruhanje in bolečina v trebuhu,
- hude motnje v elektrolitskem ravnotežju ali metabolna acidoza,
- spremenjen nivo zavesti.

Kriteriji za ambulantno obravnavo oziroma odpust iz urgence (5):

- Blaga driska, ki potrebuje samo peroralno rehidracijo.

Navodila pri odpustu (5):

- Če se driska ponavlja, ali je prisotna že več kot 14 dni, je potrebna specialistična obravnava.
- V primeru driske, ki mine sama po sebi, in pri kateri ni sistemskih znakov okužbe, napotitev k specialistu ni potrebna.

AKUTNA BOLEČINA V TREBUHU

Definicija simptoma:

Bolečina v trebuhu je najpogostejši vzrok za obisk urgence v ZDA (6). Pri starejših bolnikih je lahko znak resne bolezni (pri bolnikih nad > 65 let ima 11–14 % umrljivost) (6).

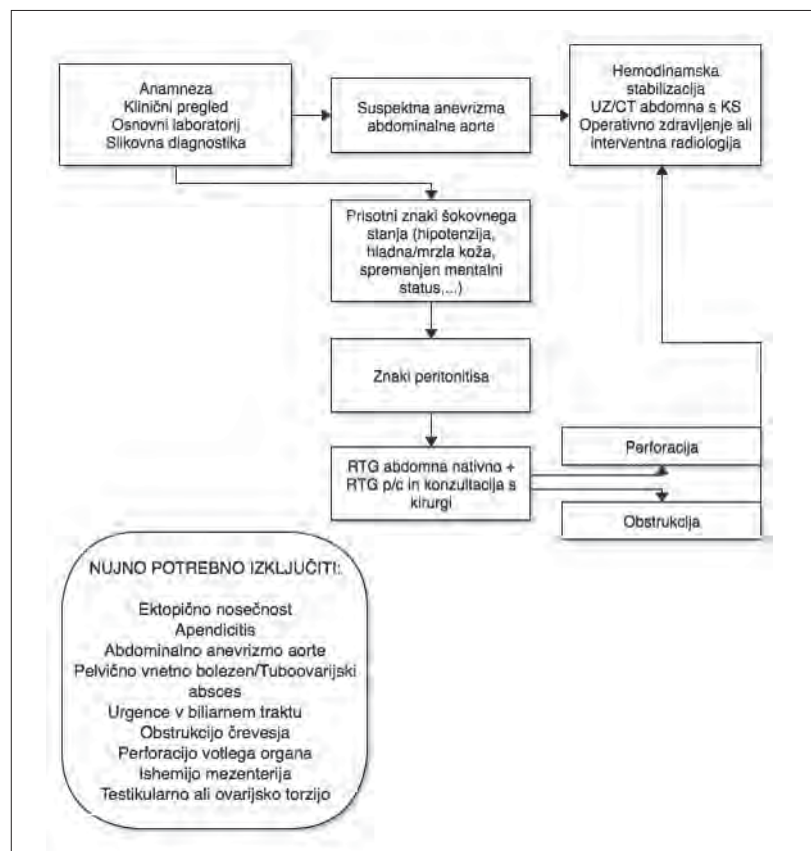
Glavno vprašanje, ki se nam postavlja pri bolnikih z bolečino v trebuhu je »ali ima bolnik akutni abdomen, ali ne?« in ali »bolnik potrebuje operativno zdravljenje?« Brez hitre diagnoze in terapije lahko »akutni abdomen« pripelje do bolnikove smrti. Akutni abdomen definiramo kot stanje, ki ga lahko povzročajo različna intra-abdominalna patologija, in potrebuje ali urgentno operacijo ali interventni poseg (7).

Bolečino v trebuhu običajno patofiziološko delimo v tri kategorije:

- Visceralna bolečina* je omejena na organ izvora. Običajno jo bolniki opisujejo kot topo, tišočo, in jo slabo lokalizirajo.
- Parietalna bolečina* je globoka somatska bolečina, ki nastane zaradi draženja in vnetja parietalnega peritoneja ali mezenterija. Bolniki jo v primerjavi z visceralno bolj opišejo in definirajo.
- Prenesena bolečina* je bolečina, ki se čuti drugje kot je primarni stimulus za bolečino, zaradi inervacije z isto ali bližnjo korenino živca (7–9).

Pregled bolnika z bolečino v abdomnu (8).

- Najprej se oceni hemodinamska stabilnost bolnika in se bolnika stabilizira po splošnih principih šokovnega stanja ABC. Hemodinamska nestabilnost pri prisotni bolečini v trebuhu nas mora opozoriti na resno stanje kot je možnost notranje krvavitve, septičnega stanja, perforacije votlega organa ali nekroze črevesja. Potrebna je takojšnja vzpostavitev intravenskega pristopa



Algoritem 2. Pristop k bolniku z akutno bolečino v trebuhu (7–10).

(2 kanala) in hitre infuzije tekočin. Pri bolnikih pri katerih sumimo na krvavitev, moramo čimprej odvzeti kri za navzkrižno testiranje, in naročiti kri, v zelo nujnih primerih (srčni zastoj ali preteči srčni zastoj) se uporabi 0 negativno kri, ki je na voljo v reanimacijskih prostorih vsake urgence.

2. Test nosečnosti: beta HCG testiranje, urin se po potrebi lahko dobi preko urinskega katetra.
3. Antibiotiki: Pogosto mesto za nastanek sepse je trebušna votlina. Bolnikom z bolečino v trebuhu, pri katerih obstaja sum za sepso, je potrebno čimprej dati empirično parenteralno antibiotično terapijo.
4. Analgezija: Pri bolnikih, ki imajo hude bolečine v trebuhu je potrebno čimprej dati primerno analgetično terapijo (opioidi). Zadržki do analgetične terapije, ker lahko le ta zakrije pravo diagnozo, v 21. stoletju nimajo več prostora.
5. Konzultacija: Pri bolnikih z bolečino v trebuhu in hemodinamsko nestabilnostjo ali rigidnim trebuhom je potrebna čimprejšnja konzultacija s kirurgi zaradi eventuelne urgentne laparotomije.

Kriteriji za hospitalizacijo pri bolečini v trebuhu (11):

- Potrebno kirurško zdravljenje,
- znaki peritonitisa,
- nezmožnost zagotoviti analgezijo na urgenci,
- pridružena stanja, ki potrebujejo hospitalizacijo (akutni miokardni infarkt, diabetična ketoacidoza),
- bolnik potrebuje parenteralno antibiotično terapijo.

Kriteriji za ambulantno obravnavo oziroma odpust iz urgence (11):

- Bolnik, ne potrebuje kirurške terapije, se dobro odzove na analgetično terapijo in je sposoben upoštevati navodila ter ima primerno socialno okolje.

Navodila pri odpustu (11):

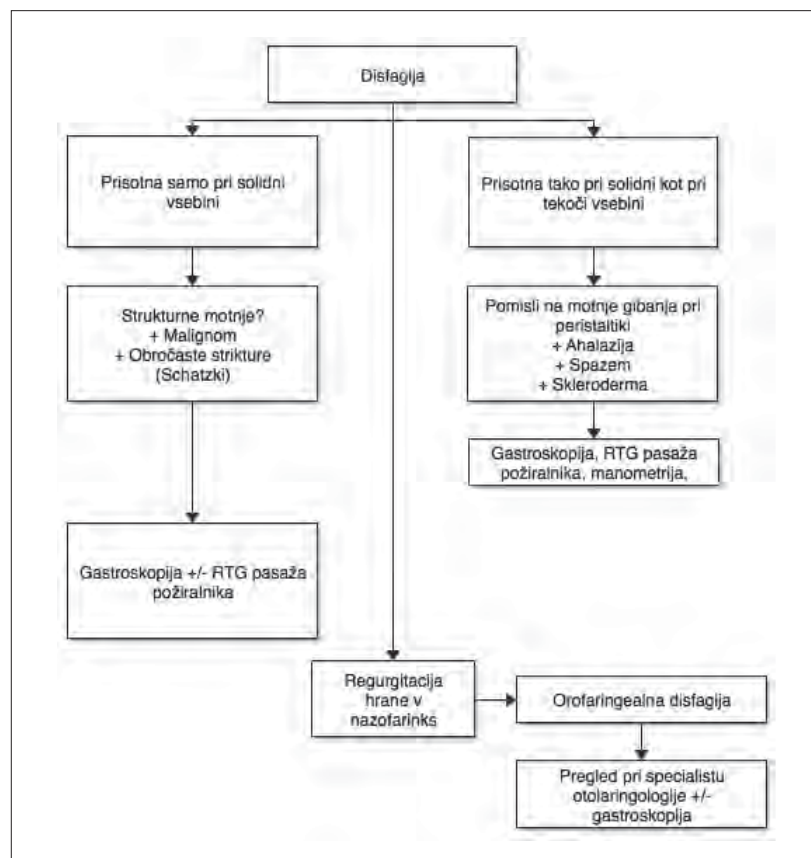
- Bolniku je potrebno razložiti, da se mora vrniti na urgenco v primeru bruhanja ali odvajanja krvi, zlatenice, vročine ali primeru, če ne pride do izboljšanja v 8–12 urah.

DISFAGIJA

Definicija simptoma:

Disfagija je zatikanje hrane pri požiranju. Je občutek, ki nastaja pri požiranju, širi se za prsnico pri tem ko bolusi hrane potujejo distalno. V večini primerov, je disfagija lokalizirana vedno v ali nad lezijo in ne pod lezijo. Običajno gre za zelo specifičen in pomemben vzrok neki organski bolezni. Nikoli je ne smemo uvrstiti kot funkcionalno motnjo brez obširne diagnostike. Disfagijo delimo na dve obliki:

- a) Orofaringealna disfagija nastaja pri premikanju hrane ali tekočine iz ustne votline v požiralnik.



Algoritem 3. Pristop k bolniku z disfagijo (14).

Ta oblika je prisotna pri motnjah proksimalnih od požiralnika in je najpogosteje nevrološkega ali mišičnega izvora.

- b) Ezofagealna disfagija je običajno prisotna pri obstrukcijskih (tumorji, tujek) ali motoričnih motnjah (ahalazija) (12, 13, 14).

Kriteriji za hospitalizacijo pri akutno nastali disfagiji (15):

- obstrukcija požiralnika kljub posegu (na primer obstruktivni tumor)
- slab prehranski status,
- nezmožnost ohranjanja proste dihalne poti.

Kriteriji za ambulantno obravnavo oziroma odpust iz urgence (15):

- dobro hidrirani bolniki,
- zagotovljen pregled pri nevrologu, otorinolaringologu, gastroenterologu ali osebnemu zdravniku naslednji dan.

Navodila pri odpustu (15):

- Če bo bolnik pregledan pri specialistu otorinolaringologije, naj do pregleda uživa tekočo dieto.
- Takojšnja vrnitev na urgenco ob primeru dispneje, bolečine v prsnem košu ali aspiracije tekočine.

NEPOJASNJENO HUJŠANJE

Definicija simptoma:

O nepojasnenemu hujšanju govorimo, ko bolnik izgubi več kot 5 % telesne teže v obdobju 6 do 12 mesecev. Vzrok takemu hujšanju je običajno ali akutno ali kronično sistemsko obolenje. Pomisliti je potrebno na endokrine ali metabolne bolezni, stranske učinke zdravil, rakava obolenja ali psihiatrične motnje (16).

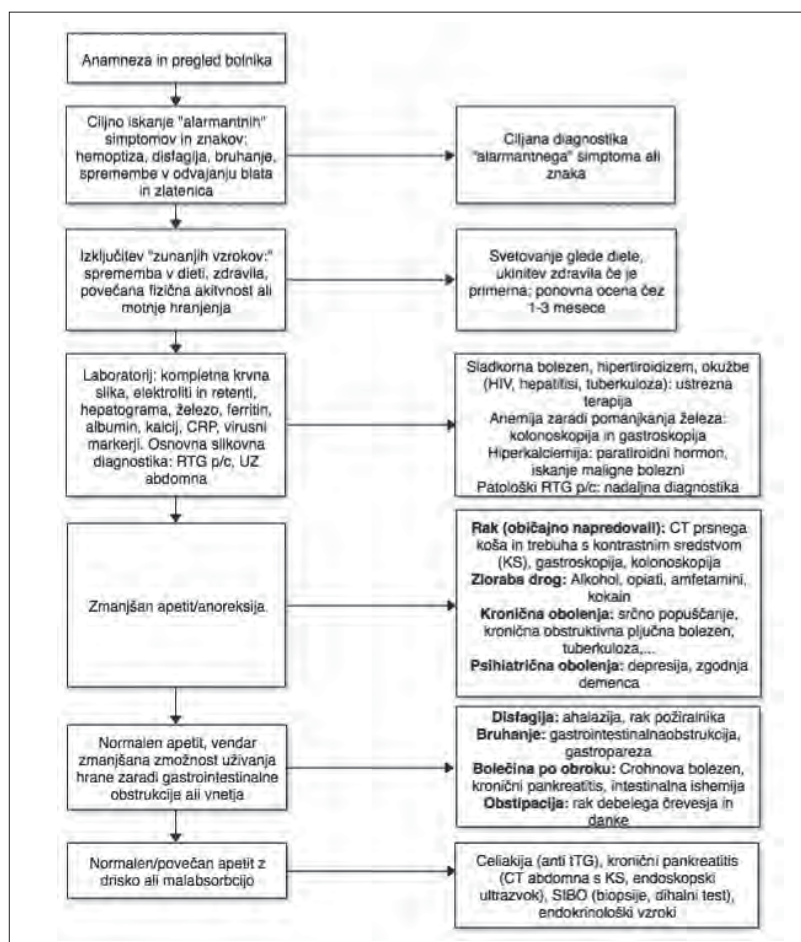
ZAPRTJE

Definicija simptoma:

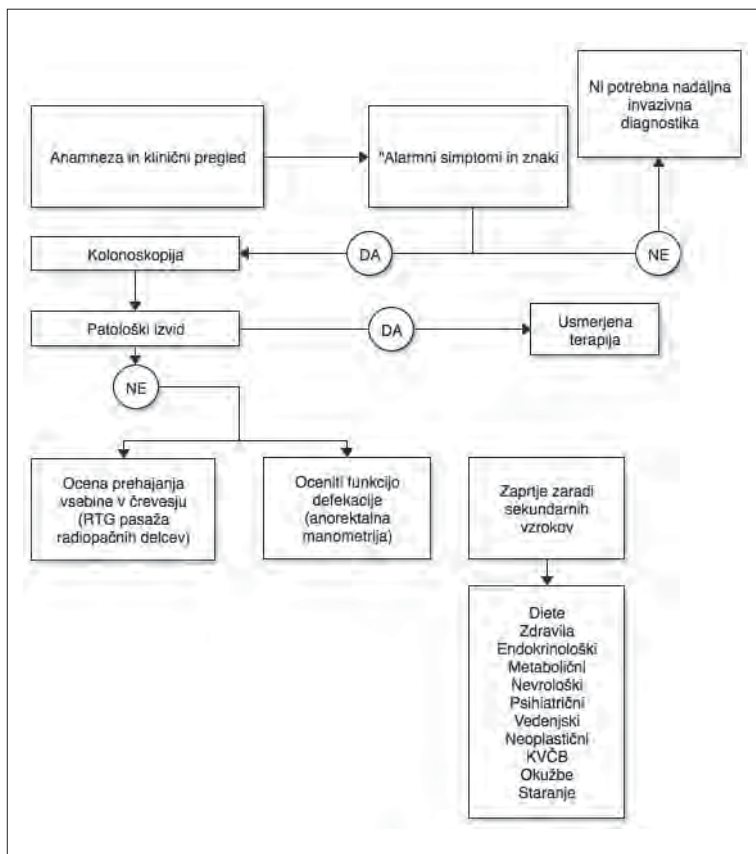
V večini primerov je zaprtje definirano kot odvajanje blata manj kot 3x tedensko. Po Rome kriterijih pa je zaprtje definirano kot prisotnost 2 ali več kriterijev: napenjanje pri odvajanju blata >25 % časa, trdo blato > 25 % časa, nepopolno izpraznenje > 25 % časa in 2 ali manj odvajanja blata tedensko.

V večini primerov gre za upočasnjeno praznjenje črevesja, vedno pa je potrebno izključiti:

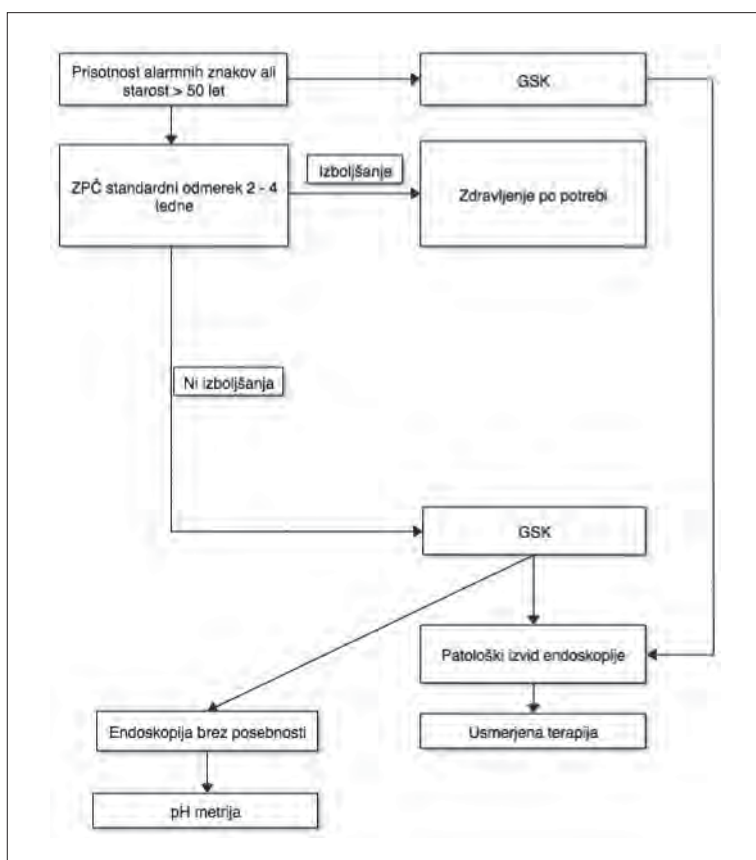
- dieto,
- stranske učinke zdravil,
- motnje v endokrinem sistemu,
- motnje v metabolizmu,
- motnje živčnomišičnega sistema,
- rak debelega črevesja in danke in
- vnetje (kronično vnetno črevesno bolezen).



Algoritem 4: Pristop k bolniku z nepojasnenim hujšanjem (17).



Algoritem 5. Pristop k bolniku z zaprtjem (20).



Algoritem 6. Pristop k bolniku z zgago (25).

Pri jemanju anamneze pri bolnikih, ki tožijo za zaprtjem je potrebno biti pozoren na alarmne simptome (nepojaseno hujšanje, hematohezija in družinska anamneza raka debelega črevesja in danke) ne glede na starost bolnika zahtevajo nadaljno invazivno diagnostiko (18, 19, 20).

Kriteriji za hospitalizacijo pri bolnikih z zaprtjem (21):

- Huda bolečina v trebuhu, s pridruženimi slabostjo in bruhanjem
- prisotne nevrološke motnje,
- starostniki in morbidno debeli, pri katerih ni možno doseči odvajanja na urgenci ali doma,
- obstrukcija črevesja ali peritonitis.

Kriteriji za ambulantno obravnavo oziroma odpust iz urgence (21):

- Odsotne pridružene bolezni,
- odsotnost bolečine,
- prisotnost odvajanja,
- primerno socialno okolje doma.

Navodila pri odpustu (21):

- Pri bolnikih z dolgotrajnim zaprtjem je potreben pregled pri specialistu.

ZGAGA

Definicija simptoma

Zgaga je pekoč občutek za prsnico. Lahko se prenaša v latero-anteralno področje prsnega koša in čeljust. Običajno je zgaga hujša takoj po obrokih in se poslabša v ležečem položaju ali pri nagibanju naprej. Skoraj vedno se izboljša po zaužitju antacidov. Tudi pri zgagi so pomembni alarmni znaki, ki zahtevajo invazivno diagnostiko:

- pozitivna družinska anamneza za rak želodca (< 50 let),
- anamneza ulkusne bolezni,
- hujšanje,
- krvavitev iz gastrointestinalnega trakta (hematemeza ali melena), anemija,
- disfagija,
- prisoten kašelj ali nočna aspiracija,
- bruhanje ali regurgitacija hrane,
- tipljiva rezistenca v trebuhu (22, 23, 24).

Kriteriji za hospitalizacijo pri dispepsiji (25):

- Alarmantni znaki (razen če je zagotovljen hiter dostop do invazivne diagnostike),
- potrebna nadaljna diagnostika,
- polimorbidnost.

Kriteriji za ambulantno obravnavo oziroma odpust iz urgence (25):

- Izključeni resnejši vzroki,
- normalni izvid diagnostike,
- starost < 50 let.

Navodila pri odpustu (25):

- Zaviralec protonske črpalke za 4 tedne potem kontrola pri lečečem gastroenterologu ali osebnem zdravniku.

SLABOST IN BRUHANJE

Definicija simptoma

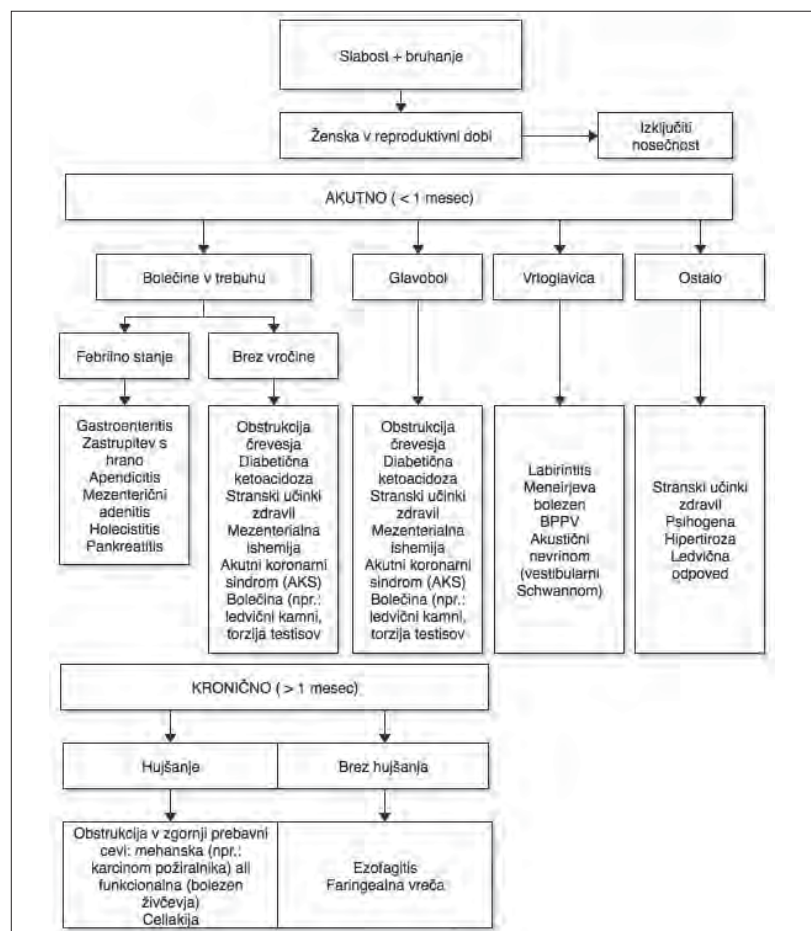
Čeprav lahko do slabosti in bruhanja pride neodvisno drug od drugega, sta ponavadi simptoma povezana, zato jih običajno opisujemo skupaj. Navzeja (slabost) je opisana kot nuja za bruhanje. Emesis (bruhanje) je opisano kot silovita ekspulzija želodčne vsebine. (26, 27, 28)

Kriteriji za hospitalizacijo pri akutno nastalem bruhanju/slabosti (29):

- Odvisno glede na vzrok,
- pomembna osnovna bolezen ali pridruženi simptomi/znaki potrebujejo opazovanje ali kirurški poseg
- nekontrolirano bruhanje, ki ima za posledico nezmožnost uživanja hrane/tekočine
- huda dehidriranost, ki zahteva kontinuirano dajanje tekočin parenteralno
- elektrolitske motnje
- neznan vzrok bruhanju, in nezanesljivost bolnika, da bo upošteval navodila ob odpustu.

Kriteriji za ambulantno obravnavo oziroma odpust iz urgence (29):

- Izključeni resnejši vzroki,
- normalen tekočinski status bolnika,



Algoritem 7. Pristop k bolniku z slabostjo in bruhanjem (28).

- bolnik ne bruha več,
- bolnik bo upošteval navodila glede čimprejšnjega obiska svojega osebnega zdravnika (predvidoma v 24–36 urah).

Navodila pri odpustu (29):

- Bolnik mora razumeti, da se v primeru nadaljevanja simptomov vrne na urgenco.

Literatura

1. Frank W.B. Diarrhea. In: Friedman H.H. Problem-Oriented Medical Diagnosis, 7th edition. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2001 p. 180–187.
2. Hongha (Susan) T. Vu. In: Gyawali P.C. Gastroenterology Subspecialty Consult, 3rd edition. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2012 p. 20–32.
3. Sands E.B. Approach to Diarrhea. In: Sands E.B. Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology, 1st edition. Oxford: John Wiley & Sons; 2015 p. 31–44.
4. Deshpande A, Lever SD, Soffer E. Acute Diarrhea. [internet]. In: Cleveland Clinic For Continuing Medical Education, Disease Management. [citirano 01.05.2016]. Dosegljivo na: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/gastroenterology/acute-diarrhea/>
5. Nasr FI. Diarrhea, adult. In: Schaidler JJ. Rosen & Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult, 5th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015 p. 318–319.
6. Macaluso C. Evaluation and Management of Acute Abdominal Pain in the Emergency Department. *Int J Gen Med* [Internet]. 2012;5:789. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3468117&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
7. Silen W. Principles of Diagnosis in Acute Abdominal Disease. In: Silen W. Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen. 22nd Edition. Oxford: Oxford University Press. 2010. p. 3–8.
8. Gordon D. Abdominal Pain. [Internet]. In: CDEM (The Clerkship Directors in Emergency Medicine (CDEM)). [citirano 01.05.2016]. Dosegljivo na: <https://cdemcurriculum.com/abdominal-pain/>.
9. Potack ZJ. Approach to Abdominal Pain. In: Sands E.B. Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology, 1st edition. Oxford: John Wiley & Sons; 2015 p. 21–30.
10. Abdominal Pain: Main Algorithm. University of Washington. [internet]. 2016. Dosegljivo na: http://www.uwgi.org/guidelines/ch_06/AlgA.htm.
11. Fares S. Abdominal Pain. In: Schaidler JJ. Rosen & Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult, 5th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015 p. 4–5.
12. Braag I, Zaheen A. Differential Diagnosis of Common Presenting Complaints, Gastroenterology. In: Vojvodic M., Young A. Toronto Notes. 30th Edition. Toronto: Toronto Notes for Medical Students. 2015. p. G4–G10.
13. Frank W.B. Dysphagia. In: Friedman H.H. Problem-Oriented Medical Diagnosis, 7th edition. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2001 p. 173–175.
14. Sam R.G. Approach to Dysphagia. In: Sands E.B. Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology, 1st edition. Oxford: John Wiley & Sons; 2015 p. 3–12.
15. Burke LG. Dysphagia, adult. In: Schaidler JJ. Rosen & Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult, 5th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015 p. 344–345.
16. B Karsh HB. Unexplained Weight Loss. In: Friedman H.H. Problem-Oriented Medical Diagnosis, 7th Edition. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2001 p. 11–13.
17. Mcquaid K. Approach to the Patients With Gastrointestinal Disease. In: Goldman L., Schafer IA. Goldman's Cecil Medicine, 24th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012 p. 828–844.
18. Friedman HH. Constipation. In: Friedman H.H. Problem-Oriented Medical Diagnosis, 7th edition. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2001 p. 187–189.
19. Constipation. In: Bloom S., Webster G., Marks D. Oxford Handbook of Gastroenterology and Hepatology. Oxford: Oxford University Press; 2012 p. 44–51.
20. Korsten AM., Ancha RH., Kaminski M. Approach to Constipation. In: Sands E.B. Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology, 1st edition. Oxford: John Wiley & Sons; 2015 p. 45–55.
21. Sone HJ. Constipation. In: Schaidler JJ. Rosen & Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult, 5th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015 p. 260–261.
22. Frank WB. Heartburn (Pyrosis). In: Friedman H.H. Problem-Oriented Medical Diagnosis, 7th edition. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2001 p. 172–173.
23. Vakil N, Van Zanten S V., Kahrilas P, Dent J, Jones R, Bianchi LK, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(8): 1900–20.
24. Penman ID., Lees CW. Alimentary Tract and Pancreatic Disease. In: Walker RB, Colledge RN, Ralston HS, Penman ID. Davidson's Principles & Practice of Medicine. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier; 2014 p. 852–853.
25. Initial Management of Dyspepsia and GERD. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). [internet]. 2016. Dosegljivo na: http://www.guideline.gov/algorithm/5174/NGC-5174_1.pdf
26. Friedman HH. Nausea and Vomiting. In: Friedman H.H. Problem-Oriented Medical Diagnosis, 7th edition. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2001 p. 169–172.
27. Lucas LA. Approach to Nausea and Vomiting. In: Sands E.B. Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology, 1st edition. Oxford: John Wiley & Sons; 2015 p. 13–20.
28. Nausea and Vomiting. In: Farne H., Cervetto-Norris E., Smith-Warbrick J. Oxford Cases in Medicine and Surgery. Oxford: Oxford University Press; 2010 p. 251–268.
29. Weiner GS. Vomiting, Adult. In: Schaidler JJ. Rosen & Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult, 5th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015 p. 1230–1231.

Gastroezofagealna refluksna bolezen, ko zaviralci protonске črpalke ne pomagajo



Luka Strniša*

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Gastroenterolog 2016; suplement 1: 16–25

Ključne besede: gastroezofagealna refluksna bolezen, zaviralci protonске črpalke

DEFINICIJA

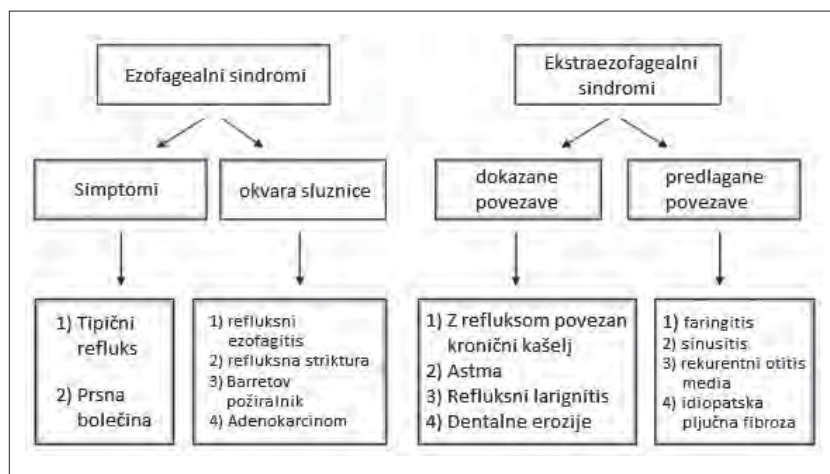
Gastroezofagealni refluks (GER) je premik želodčne vsebine v požiralnik. Gre za fiziološko dogajanje, ki je občasnot prisotno pri vseh ljudeh.

Po Montrealskem konsenzu definiramo gastroezofagealno refluksno bolezen (GERB) kot GER ki povzroča neprijetne simptome in/ali zaplete. GERB lahko razdelimo tudi glede na to ali povzroča ezofagealne in ekstraefagealne sindrome.

KLINIČNA SLIKA

Simptomi, ki izvirajo iz požiralnika:

- tipični refluksni simptomi:
 - zgaga je pekoč občutek, ki se dviguje iz epigastrija proti vratu. Kadar je glavni simptom je visoko specifičen (89 %) za GERB (kot ga definira 24-urno pH testiranje), senzitivnost simptoma pa je nizka (38 %) – velik delež pacientov ima tudi druge ali nejasne simptome in zgaga ni glavni simptom (1).
 - regurgitacija – dvigovanje kisle ali manj kisle vsebine v usta
 - prekomerno slinjenje je reakcija na kisli refluks
 - disfagija je pogosta pri GERB, vsaj v blagi obliki je prisotna pri do 30 % pacientov (2).
- z refluksom povezana prsna bolečina je najpogostejša atipična manifestacija GERB in je vzrok nekardiogene prsne bolečine v do 50 %. Anamnestično ni



*Asist. Luka Strniša, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: luka.strnisa@gmail.com

ločljiva od kardiogene bolečine. Poskus terapije z ZPČ je visoko učinkovit za identifikacijo večine pacientov z nekardiogene prsne bolečine (v 80 %) v primerjavi z 24-urno Ph metrijo in časovno asociacijo refluksa in bolečine. V kolikor je test negativen je smiselna pH-metrija z manometrijo in tudi balonski test distenzije požiralnika (3).

Poškodba sluznice: GER lahko povzroči poškodbo mukoze, ki se koaže kot erozivni ezofagitis (RE). Posledično lahko nastanejo strikture, Barretov požiralnik in adenokarcinom. Pacienti z Barretovim požiralnikom imajo v povprečju manj simptomov kot pacienti z RE (4). 7 % pacientov z zgago ima Barretov požiralnik, 6 % pacientov brez zgage ima Barretov požiralnik (5).

Ekstraefozagealni simptomi refluksa:

- Kronični kašelj – 10 do 40 % pacientov s kroničnim kašljem ima GERB (glede na pH-metrijo). 50–75 % teh pacientov nima simptoma zgage (6). Draženje distalnega požiralnika s kislino sproži refleksni kašelj (7). Večina pacientov s kroničnim kašljem in pozitivno asociacijo na pH metriji ima kisel refluks (65 %), preostali pa imajo nevtralen ali alkalen refluks (8). Pri polovici pacientov se kašelj pojavi pred refluksno epizodo in tako verjetno kašelj sproži refluks. Metaanalize randomiziranih raziskav niso dokazale učinkovitosti terapije s ZPČ. Odziv na 3 mesečni poskus terapije z dvojnimi odmerki ZPČ je najboljši pri pacientih z zgago in patološkim refluksom, a še vedno nizek (30 %) (9). Operativna terapija s fundoplikacijo je (v nekontroliranih raziskavi) učinkovita za kašelj pri pacientih s klasičnimi simptomi GERB in patološko pH-metrijo v 90 % (10). Večina smernic odsvetuje operativno terapijo, če je 3 mesečni terapevtski poskus z ZPČ negativen (11).
- Laringitis (globus, hripavost, odkašljevanje). Pri pacientih z laringealnimi simptomi je povečana verjetnost kislega refluksa (81 % po pH-metriji), le 18 % pa jih ima RE. Prevalenca kislega refluksa

je enaka pri pacientih z ezofagealnimi simptomi (zgaga, regurgitacije) in brez njih (12). Znaki laringealnega draženja so zelo pogosti tudi pri zdravih kontrolah (do 80 %) (13). Kontrolirane raziskave niso dokazale učinkovitosti terapije z ZPČ (14, 15), ki pa je zelo pogosto predpisana. Predvsem ORL specialisti ocenjujejo terapijo kot pogosto uspešno (15). Prevalenca nekislega refluksa ali prebojnega kislega refluksa je visoka (52 % in 22 %) pri pH-metriji z impedanco ob visoki dozni terapiji z ZPČ. Kontroliranih randomiziranih raziskav za učinkovitost kirurške fundoplikacije za laringealne simptome ni, nekontrolirane raziskave pa nakazujejo dobro učinkovitost (13)

- Astma; Prevalenca GERB pri astmi je povišana – 59 % ima refluksne simptome, 51 % ima diagnostično pH-metrijo, 37 % ima ezofagitis. Astma lahko sproži GER z nižjim intratorakalnim tlakom med napadom, stanskimi učinki zdravil (teofilin, α 2-adrenergični agonisti), in sproženje tLES z obstrukcijo dihanja. GERB lahko poslabša astmo - dokazano poslabšanje FEV1 pri mikroaspiracijah v pljuča. Tudi pri draženju samo spodnjega požiralnika s kislino pride do poslabšanja FEV1 zaradi aktivacija vagalnega refleksa (16). Terapija z ZPČ pri večini astmatikov ne pomaga, lahko pa izboljša astmo pri določeni populaciji astmatikov (težko vodljiva in nočna astma, simptom kisle regurgitacije, refluks v zgornji požiralnik ali dolga izpostavljenost požiralnika kislini na pH-metriji) (17). Odziv na ZPČ je lahko odložen, za poln učinek je potrebna 4 mesečna visokodozna terapija. Pri pacientih brez ezofagealnih simptomov GERB terapija z ZPČ ni učinkovita (18), ob terapiji pa se poveča število respiratornih okužb (19). Zaenkrat ni dokazov za učinkovitost fundoplikacije pri neodzivnih na ZPČ.
- Svetuje se 3 mesečni poskus z ZPČ v dvojnem odmerku. V kolikor pride do odziva lahko odmerke titriramo. Nekatera priporočila svetujejo 24-urno pH-metrijo pri neodzivnih.
- dentalna erozija; kislinski refluks v proksimalnem požiralniku pri pH-metriji je povezan z dental-

nimi erozijami. ZPČ so učinkoviti za preprečevanje erozij.

- drugi (sinusitis, idiopatska pljučna fibroza, faringitis, rekurentni otitis media)

DIAGNOSTIKA

- **Terapevtski poskus z ZPČ** srednje visoka senzitivnost za paciente z GERB (69 %–83 %) in nizka specifičnost. Test je pozitiven tudi pri 51 % simptomatskih brez GERB glede na najboljši zlati standard (diagnostična, pH-metrija, pozitivna asociacija simptomov na pH-metriji ali endoskopski ezofagitis). Vzrok je verjetno učinek na dispepsijo in visok placebo učinek, lahko gre tudi za slab zlati standard. Test je pogosteje pozitiven pri pacientih z endoskopskim ezofagitisom (20, 21). Večina pacientov z pozitivnim testom ne potrebuje drugih preiskav, zato je strategija pri kateri ob sumu na GERB najprej opravimo terapevtski poskus povezana s precejšnjimi prihranki.
- **Endoskopija** je preiskava z nizko senzitivnostjo in visoko specifičnostjo za GERB: le 20–40 % pacientov z dokazanim GERB (glede na pH - metrijo) ima RE (22, 23). RE ima 13 % pacientov brez simptomov in 20 % ljudi s simptomi (5). Skoraj vsi (95 %) pacienti z ezofagitisom pa imajo GERB, večina preostalih je posledica delovanja lokalno agresivnih zdravil ali okužbe sluznice požiralnika (5). Glede na prisotnost ezofagitisa lahko razdelimo paciente z GERB na:
 - NERB (neerozivna reflukšno bolezen) pri kateri imajo pacienti značilne simptome in normalen endoskopski izvid
 - RE (refluksni ezofagitis) pri kateri imajo pacienti značilno klinično sliko in erozivne spremembe na sluznici požiralnika (24).
- **Endoskopija** lahko oceni stopnjo ezofagitisa in prisotnost drugih zapletov refluxa kot so strikture, Barretov požiralnik ali karcinoma. Dokaže pa lahko tudi drugo patologijo, ki povzroča simptome podobne simptomom GERB (na primer želodčni ulkus). Gastroskopija je

vedno indicirana kot prva preiskava ob znakih alarma (disfagija, odinofagija, krvavitev, nenamerno hujšanje) in ob prezentaciji simptomov po 55 letu. Histologija normalne sluznice požiralnika ne pomaga pri diagnostiki razen pri simptomu disfagije, za izključitev eozinofilnega ezofagitisa.

- **24h pH-metrija z impedanco** preiskuje čas izpostavljenosti požiralnika kislemu ali ne-kislemu refleksu in asociacijo refluxa s simptomi. Kisli refleks definiramo kot čas ko, je v požiralniku $\text{pH} < 4$. Kriteriji za prekomerni kisli refleks so nekoliko različni, večinoma je v uporabi meja pH pod 4 več kot 5 % časa s prilagoditvami glede na položaj telesa (stoje/leže). Merimo lahko tudi kisli refleks v zgornjem požiralniku. Z impedanco lahko merimo ne-kisli refleks. Epizode refluxa moramo povezati s simptomi. Test lahko opravimo brez proti-kislinske terapije ali na proti-kislinski terapiji. Pri pacientih z ezofagealnimi simptomi lahko tako ločimo:
 - prekomeren GER
 - normalen GER in dobra asociacija simptomov - ezofagealna preobčutljivost
 - ne-kisli GER in dobra asociacija simptomov - ezofagealna preobčutljivost
 - normalen GER in slaba asociacija simptomov imenujemo funkcionalna zgaga (25).
- **Manometrija** ni del diagnostične obravnave GERB vendar se jo večinoma opravi pri pH-metriji za pomoč pri pravilni vstavitvi pH/impedancne sonde. Dokaže lahko motrnje motilitete, ki so povezane s simptomom zgage – predvsem ahalazijo. Indicirana je pri nepojasnjeni disfagiji, nepojasneni nekardiogeni prsni bolečini in pred operativno terapijo za izključitev motilitetne motnje zaradi pogoste disfagije po operaciji.
- **Kontrastno RTG slikanje** ni rutinsko v obravnavi GERB, razen pred operacijo hiatalne kile.
- **Določitev pepsina** v slini je test, ki bo morda bolje identificiral paciente z reflukksom kot vzrokom ekstra-ezofagealnih simptomov.

TERAPIJA

- **Spremembe življenjskega stila in prehrane:** v randomiziranih raziskavah dokazano pomaga nagib postelje, spanje na levem boku in znižanje telesne teže. Kajenje, uživanje alkohola, čokolade, mastne hrane in citrusov povečajo refluks na pH-metriji, tako da posredno sklepamo da izogibanje tem dejavnikom zmanjša refluks in simptome GERB (26).
- **Antacidi** imajo po metaanalizi randomiziranih kliničnih raziskav slab učinek za simptome zgage v primerjavi s placebom (13). Boljša je kombinacija antacida z alginatom, ki ustvari antacidni splav na želodčni vsebini (27). Antacidi prav tako ne pozdravijo ezofagitisa.
- **H2RA** so dobro učinkoviti za zdravljenje simptoma zgage, vendar manj kot ZPČ, endoskopski ezofagitis pa pozdravijo le v 60 %. S časom pride do tolerance in izgube učinka zdravila (28).
- Prokinetiki povečajo pritisk spodnjega ezofagealnega sfinktra, izboljšajo izčiščenje kisline iz požiralnika in pospešijo praznjenje želodca. Na splošno so slabo učinkoviti za zdravljenje simptomov GERB in večinoma v monoterapiji ne pozdravijo ezofagitisa. Največ dokazov za učinkovitost ima cisaprid, ki ni več na voljo v Sloveniji (29). Domperidon je v manjših raziskavah učinkovit kot dodatek ZPČ (30). Dobrih dokazov za učinkovitost metoklopramida ni, prav tako se dolgotrajna terapija odsvetuje zaradi pomembnih stranskih učinkov. Manjše randomizirane raziskave nakazujejo učinkovitost azitromicina za terapijo GERB.
- **GABA_B agonisti** zmanjšajo število tLRES in tako vplivajo na kisli in ne-kisli reflux. Na voljo je le baklofen, ki glede na pH-metrijo zmanjša število refluksnih epizod, za umiritev simptomov pa ni bolj učinkovit kot placebo (31). Nekontrahirane raziskave nakazujejo možnost učinkovitosti ob dodatku baklofena terapiji z ZPČ.
- **Antidepresivi** so učinkoviti kot terapija nekaridiogene prsne bolečine in na ZPČ neodzivne GERB s tipičnimi simptomi. IBS in psihične obremenitve pogosto spremljajo GERB (35 % in 41 %) in so povezane s slabši odzivom na terapijo z ZPČ (32).
- **Kirurška fundoplikacija** je poskus vzročnega zdravljenja patološkega refluksa. Operacija ima majhno mortaliteto (<1 %). Pri pacientih ki so bili odzivni na terapijo z ZPČ je fundoplikacija po 5 letih malo manj učinkovita (85 %) v primerjavi z esomeprazolom (90 %) če združimo vse simptome. Učinkovitost operacije je bistveno boljša za simptom regurgitacije (2 % proti 13 %). Po fundoplikaciji je precejšnja verjetnost (25 %) nastanka novih simptomov disfagije, napihnjenosti in flatulence, ki lahko kasneje izginejo (33). Do 30 % pacientov po fundoplikaciji še vedno jemlje ZPČ, pogoste so tudi reoperacije zaradi zdrsa ali pretesne fundoplikacije. Smiselna je pri:
 1. pacientih z dobrim odzivom na ZPČ, ki pa ne želijo jemati kronične terapije ali se bojijo stranskih učinkov terapije.
 2. pri pacientih ki so slabo urejeni na terapiji z ZPČ ob dokazanem patološkem refluksu, predvsem pri neobvladljivi regurgitaciji ali s ponavljajočimi strikturami požiralnika
- **Zaviralci protonske črpalke** so skoraj 100 % učinkoviti in imajo jasno razmerje med odmerkom in učinkovitostjo pri zdravljenju endoskopsko dokazanega ezofagitisa in simpoma zgage ob ezofagitisu. Zelo so učinkoviti za simptom disfagije ob GERB (če ni strikture ali neopazije) (Yamada 206). V metaanalizah je učinkovitost precej večja kot pri H2RA. Učinkovitost za simptom regurgitacije je slaba (34). Dvakrat dnevno odmerjanje ZPČ (dvojni odmerek) je bolj učinkovito kot endodnevno odmerjanje (enojni odmerek) za zdravljenje ezofagitisa (77 % vs 58 %) in simptom zgage (80 % vs 54 %) (35). Odmerjanje 15 minut pred obrokom poveča učinek za želodčni pH, ni pa raziskav, ki bi pokazale da to vpliva na klinično učinkovitost. Esomeprazol je nekoliko bolj učinkovit od pantoprazola in omeprazola pri zdravljenju hudega refluksnega ezofagitisa in za umiritev simptomov. Simptomi se po prekinitvi zdravljenja ponovijo pri 90 % pacientov. Do 30 % pacientov z zgago in več kot 50 % z regurgitacijo se ne odzove na terapijo z ZPČ (34, 36).

REFRAKTARNI SIMPTOMI

Refraktarne ezofagealne refluksne simptome definiramo kot zgago ali regurgitacijo, ki se ne odzovejo na dvojni odmerek ZPČ ob terapiji vsaj 12 tednov. Slab odziv je definiran kot še vedno moteči simptomi vsaj 3x tedensko. Dvojni odmerek ZPČ je nekoliko učinkovitejši kot enojni, vendar bo imelo 75 % pacientov še vedno simptome kljub podvojitvi odmerka (37).

Večina pacientov, ki se ne odzovejo na PPI izvira iz skupine NERD – vzrok je velik delež NERB v celotni populaciji GERB (70 %) in pa relativno nizek odziv na ZPČ pri NERD (36 % na enkrat dnevni odmerek) (36, 38). Precejšen delež pacientov z NERD ima normalno ali le blago patološko izpostavljenost požiralnika kislini (ezofagealna preobčutljivost), ti imajo še slabši odziv na ZPČ. Skupina pacientov s funkcionalno zgago ima najslabši odziv na ZPČ.

Pri tretjini pacientov so pridruženi še dispeptični simptomi (epigastrična bolečina, zgodnja sitost, navzeja, napihjenost), ki se slabše odzovejo na terapijo z ZPČ (39).

Kdaj zaviralci protonске črpalke ne pomagajo:

1. Če refluks ni vzrok težav

Vzrok so lahko ezofagealni vzroki, ki niso posedica refluksa. Ti vključujejo motilitetne motnje, kot so ahalazija in skleroderma, eozinofilni ezofagitis, ezofagitis zaradi lokalno dražečih zdravil in infekcijski ezofagitis. Pogost vzrok je funkcionalna zgaga, kjer ne najdemo strukturnih, motilitetnih, ter infekcijskih vzrokov in ni asociacije simptomov z epizodami refluksa na pH-metriji. Pri funkcionalni zgagi ugotavljamo visoko prevalenco psihološke komorbiditete. (32) (40).

2. Perzistentni kisli refluks

Med pacienti z refraktarnimi simptomi ima rezidualni patološki kisli refluks 31–38 % na enojnem

odmerku ZPČ in 4–16 % na dvojnem odmerku ZPČ (41–43). Za rezidualni kisli refluks je več vzrokov:

- Nekomplianca – pacienti s slabim odzivom so manj kompliantni (le 50 %) (44)
- Neustrezno jemanje ZPČ (izven 15–30 min pred obrokom)
- Hitri metabolizem ZPČ je verjetno vzrok le za zelo majhen delež rezistence na ZPČ (45)
- Nočni kisli refluks je definiran kot pH < 4 za več kot eno uro med spanjem in je prisoten pri 75 % pacientov na dvojni terapiji z ZPČ (46). Nočni refluks je slabo asociiran z rezistenco na ZPČ.
- V zelo redkih redkih primerih je vzrok hipersekretorno stanje – Zollinger Ellison sindrom. V teh primerih najdemo tudi ulceracije dvanajstnika in drisko.

3. Kadar sproži težave tudi nekisli refluks

ZPČ močno zmanjšajo število epizod kislega refluksa, ne spremenijo pa število refluksnih dogodkov in ne vplivajo na **ne-kisli in šibko kisli refluks**. Pri refraktarnih pacientih glavni simptom namesto zgage pogosto postane regurgitacija (34, 47). Refraktarni pacienti nimajo večje frekvence ne-kislega in šibko kislega refluksa kot pacienti odzivni na ZPČ. Tako ne moremo govoriti o patološkem ne-kislem ali šibko kislem refluksu, govorimo pa lahko o preobčutljivosti za ne-kisli refluks.

Žolčni ali duodeno-gastro-ezofagealni refluks je prisoten le pri 10–15 % ne-kislega refluksa in ima pri večini slabo korelacijo s simptomi (48). Pri majhnem deležu pacientov z žolčnim refluksom in dobro asociacijo simptomov je lahko učinkovita terapija z baklofenom kot dodatek ZPČ (49).

Pri NERD pod elektronskim mikroskopom ugotavljamo motnjo integritete ezofagealne sluznice razširjene intercelularne prostore, ki po resoluciji simptomov praktično vedno izginejo. Ob refraktarnih simptomih lahko (v okvirih raziskav) ugotavljamo

persistenco razširjenih intercelularnih prostorov, v asocioiciji z ne-kislim ali manj kislim refluksnom z žolčnimi kisljinami. To lahko omogoči permeacijo dražečih snovi v medcelični prostor in aktivacijo nociceptorjev (50).

Pri ezofagealni preobčutljivosti imajo pacienti normalno endoskopsko sliko in normalno izpostavitve kislemu refluksu, a močno asociacijo refluksnih epizod s simptomi. Vzrok je visceralna preobčutljivost, ti pacienti so bolj občutljivi na balonsko dilatacijo in električno stimulacijo v požiralniku kot kontrole in pacienti z erozivnim ezofagitisom (51, 52). Vzrok je lahko periferna preobčutljivost, morda v povezavi z večjo izpostavljenostjo nociceptorjev zaradi motnje integritete ezofagealne sluznice, ali pa centralna preobčutljivost, ki potencira normalne senzacije iz požiralnika (49, 50). Psihološki stres je povezan s povečanjem centralne in periferne občutljivosti (53).

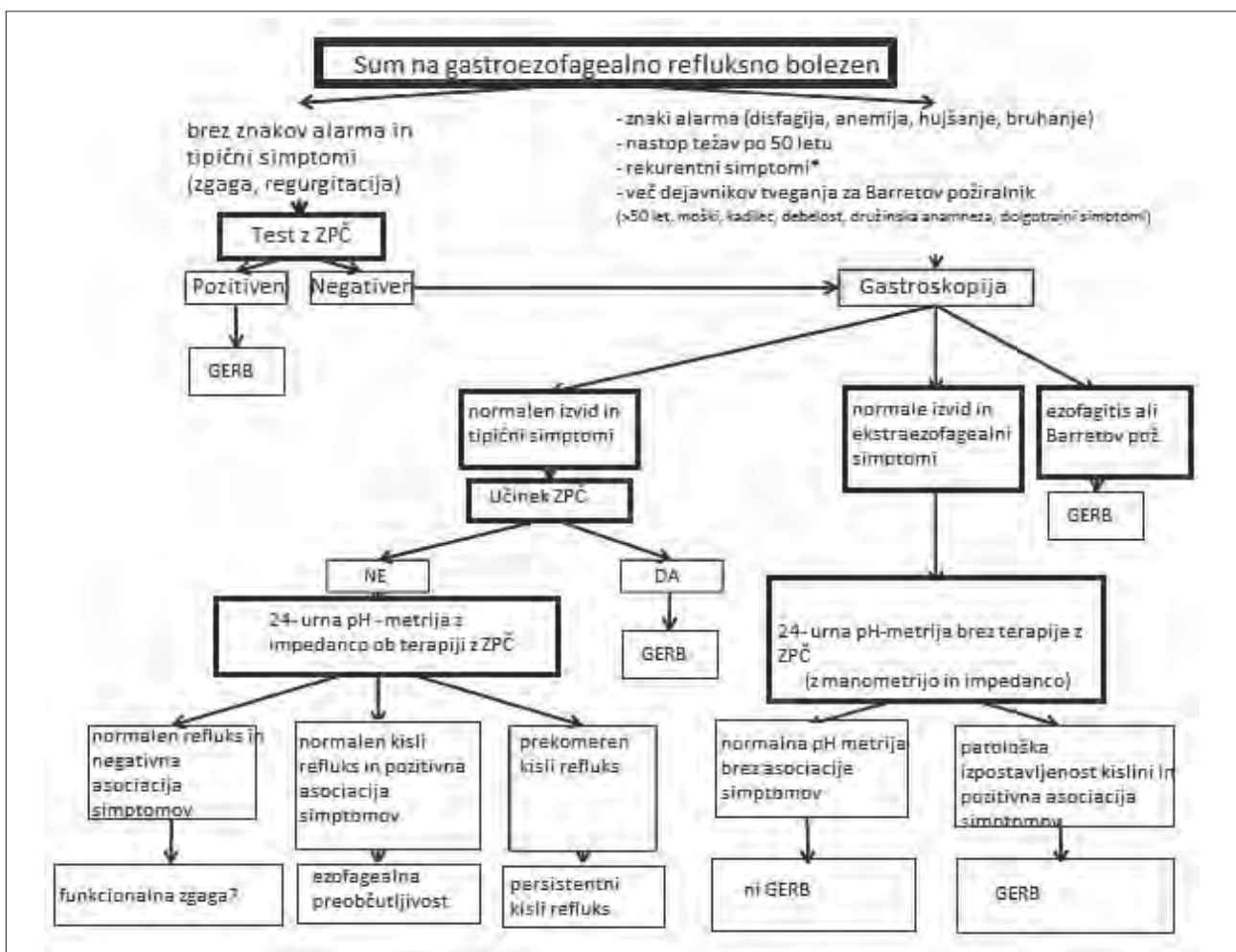
DIAGNOSTIKA PRI REFRAKTARNEM GERB

Reevalvacija simptomov

Ali je glavni simptom še vedno zgaga? V kolikor je zgago zamenjala regurgitacija so ti pacienti dobri kandidati za fundoplikacijo, možen je tudi poskus terapije z baklofenom. V kolikor navaja pacient tudi simptome, ki zadovoljujejo kriterijem za funkcionalno dispepsijo ali sindrom razdražljivega črevesa je učinkovitost terapije z ZPČ slaba (tudi če imajo patološki kisli refluks na pH-metriji) (54).

Endoskopija

Prva preiskava po neučinkovitosti ZPČ je zgornja endoskopija, ki pa pri refraktarnih pacientih na ZPČ terapiji (standardni odmerek) redko odkrije ezofagitis (le v 7 %) (55). V primeru endoskopsko vidnega



ezofagitisa na ezofagogastričnem prehodu lahko zanesljivo sklepamo da je prisoten patološki kisli refluks. Minimalne lezije, kot so eritem in povečana vaskularnost niso zanesljivo povezane s patološkim refluksom in jih ne smemo vrednotiti kot ezofagitis. V kolikor je pridružen simptom disfagije so potrebne biopsije sluznice za izključitev eozinofilnega ezofagitisa. Najdemo lahko tudi zaplete GERB, kot so strikture, Barretov požiralnik in karcinom.

Pri refraktarnih pacientih je naslednja preiskava 24-urna pH metrija z impedanco, ponavadi tudi s pridruženim manometrijo. Preiskava lahko dokaže ali ovrže patološki refluks in povezanost simptomov z refluksom. 48 ali 96 urne preiskave z brezžično kapsulo nekoliko povečajo možnost dokaza asociacije. (56). Preiskavo večinoma napravimo po prekinitni terapiji z ZPČ za vsaj 7 dni.

Od refraktarnih pacientov ima 26–72 % patološki kisli refluks (NERD v ožjem smislu), 32–66 % ima pozitivno asociacijo simptomov z refluksom (ezofagealna preobčutljivost), 21–40 % pa nima ne asociacije, ne patološkega refluksa (funkcionalna zgaga).

V kolikor ima pacient že dokazan GERB z endoskopijo ali pH-metrijo ali pa ima glede na klinično sliko z visoko verjetnostjo GERBpp napravimo, je smiselna preiskava ob terapiji z ZPČ v dvojnem odmerku. Tako lahko dokažemo asociacijo simptomov z nekislim refluksom (30–40 %) in pri 10 % pa s perzistentnim kislim refluksom. Pri večini (50–60 %) ni asociacije z refluksom. Pacienti z ne-kislim refluksom in dobro asociacijo simptomov imajo zelo dober odgovor na fundoplikacijo (v nekontrolirani preiskavi) (57).

TERAPIJA PRI REZISTENTNI GERB

Empirični ukrepi

Dokazov za učinkovitost diete pri rezistentih simptomih ni.

Predvsem pri pacientih s perzistentnim kislim refluksom je možno je ojačanje protikislinske terapije

- v kolikor je pacient simptomatki na enojnem odmerku ZPČ je možna menjava ZPČ zaesomeprazol, kar je učinkovito v manjšem deležu pacientov (58). Podvojitve odmerka privede do izboljšanja simptomov v 8 tednih pri 20–30 %, nato lahko ponavadi odmerek nižamo (59).

Možen je večerni dodatek H2RA, ki izboljša nočni želodčni pH profil, vendar prospektivnih raziskav ni. Toleranca na H2RA se hitro razvije, zato se priporoča le občasna uporaba. Dodatno lahko tudi antacid z alginatom, kar se je izkazalo kot učinkovita terapija.

Ukrepi po dodatnih preiskavah

Pri pacientih s simptomi ob ne-kislom refluksu je smiseln poskus terapije z ZPČ in dodatkom baklofena v naraščajočih odmerkih do 3 x 20 mg. Terapija zmanjša število refluksnih epizod in (v manjših raziskavah) izboljša simptome. Uspešna je predvsem, če se ne pojavijo precej pogosti stranski učinki omotice, slabosti, utrujenosti ali bruhanja. Možen je tudi poskus terapije z ZPČ in dodatkom domperidona.

Terapija z modulacijo bolečine, je smiselna pri pacientih z ezofagelano preobčutljivostjo in funkcionalno zgago, ki predstavljajo večino refraktarnih pacientov. Citalopram 20 mg dnevno se je v randomizirani raziskavi izkazal kot učinkovita terapija proti placebo (učinkovitost v 71 % proti 33 %) (60). Pri pacientih z nekardiogeno prsno bolečino s slabo odzivnostjo na ZPČ je dokazana dobra učinkovitost nizkodoznih tricikličnih antidepresivov, SSRI in trozodona (SNRI) (61, 62). Manjše raziskave kažejo tudi na učinkovitost akupunkture in hipnoze (62, 63).

Endoskopska terapija v odsotnosti zapletov GERB ni v rutinski rabi. Raziskave nakazujejo učinkovitost procedure STRETTA, pri kateri na EG stik apliciramo radiofrekvenčno energijo. Terapija ne vpliva na fiziološke parametre, zmanjša pa preobčutljivost požiralnika.

Pacienti z rezistentnim GERB imajo v povprečju slab odziv na kirurško fundoplikacijo (64). V podskupinah imajo dobre rezultate pacienti, ki imajo:

- na pH-metriji brez ZPČ patološki kisel refluks ali dobro asociacijo simptomov (65)
- na pH-metriji z impedanco ob ZPČ patološko količino nekislega refleksa in dobro asociacijo simptomov (57, 66)

Operacija ni indicirana ob slabi asociaciji simptomov.

ZAKLJUČEK

Pri 30 % pacientov s simptomi GERB lahko pričakujemo neuspeh pri terapiji z ZPČ. Po opravljenih dodatnih preiskavah lahko paciente razdelimo v 1) skupino s patološkim kislim refluksom, ki potrebuje ojačano protikislinsko terapijo ali fundoplikacijo, 2) skupino z nepatološkim refluksom in dobro asociacijo simptomov in refleksa (ezofagealna preobčutljivost), ki jim lahko pomagamo z dodatkom baklofena, domperidona in antidepresiva ter tudi z operacijo 3) skupino brez asociacije refleksa s simptomi, kjer operativna terapija ni indicirana, pomagajo pa antidepresivi. Pri ekstraefozofagealnih simptomih so na splošno ZPČ neučinkoviti razen pri manjšini pacientov, fundoplikacija je lahko učinkovita pri izbranih pacientih.

Literatura

1. Klausner AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 1990;335(8683):205–8.
2. Jacob P, Kahrilas PJ, Vanagunas A. Peristaltic dysfunction associated with nonobstructive dysphagia in reflux disease. *Dig Dis Sci*. 1990;35(8):939–42.
3. Nasr I, Attaluri A, Coss-Adame E, Rao SSC. Diagnostic utility of the oesophageal balloon distension test in the evaluation of oesophageal chest pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(12):1474–81.
4. Johnson DA, Winters C, Spurling TJ, Chobanian SJ, Cattau EL. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9(1):23–7.
5. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cumings MD, Wong RKH, Vasudeva RS, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1670–7.
6. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest*. 1997;111(5):1389–402.
7. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(1):160–7.
8. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*. 2005;54(4):449–54.
9. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD004823.
10. Francis DO, Goutte M, Slaughter JC, Garrett CG, Hagaman D, Holzman MD, et al. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *Laryngoscope*. 2011;121(9):1902–9.
11. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–28; quiz 29.
12. Fletcher KC, Goutte M, Slaughter JC, Garrett CG, Vaezi MF. Significance and degree of reflux in patients with primary extraesophageal symptoms. *Laryngoscope*. 2011;121(12):2561–5.
13. Salminen P, Karvonen J, Ovaska J. Long-term outcomes after laparoscopic Nissen fundoplication for reflux laryngitis. *Dig Surg*. 2010;27(6):509–14.
14. Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(4):385–92.
15. Fass R, Noeiek N, Willis MR, Navarro-Rodriguez T, Wilson K, Powers J, et al. The effect of esomeprazole 20 mg twice daily on acoustic and perception parameters of the voice in laryngopharyngeal reflux. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(2):134–41, e44–5.
16. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Russell G, Hind CR, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax*. 1995;50(2):201–4.
17. Pearson JP, Parikh S, Orlando RC, Johnston N, Allen J, Tinling SP, et al. Review article: reflux and its consequences—the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21–23 April 2010. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33 Suppl 1:1–71.
18. Centers ALAACR, Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1487–99.
19. Lang JE, Holbrook JT, Mougey EB, Wei CY, Wise RA, Teague WG, et al. Lansoprazole Is Associated with Worsening Asthma Control in Children with the CYP2C19 Poor Metabolizer Phenotype. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(6):878–85.
20. Bytzer P, Jones R, Vakil N, Junghard O, Lind T, Wernersson B, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(12):1360–6.

21. Vakil N. Review article: how valuable are proton-pump inhibitors in establishing a diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl 1:64–9.
22. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson S-E, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(3):275–85.
23. Corder AP, Jones RH, Sadler GH, Daniels P, Johnson CD. Heartburn, oesophagitis and Barrett's oesophagus in self-medicating patients in general practice. *Br J Clin Pract.* 1996;50(5):245–8.
24. Committee ASoP, Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(6):1305–10.
25. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):371–80.
26. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):965–71.
27. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(2):143–53.
28. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 1997;112(6):1798–810.
29. Ramirez B, Richter JE. Review article: promotility drugs in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993;7(1):5–20.
30. Ndraha S. Combination of PPI with a prokinetic drug in gastroesophageal reflux disease. *Acta Med Indones.* 2011;43(4):233–6.
31. Cossentino MJ, Mann K, Armbruster SP, Lake JM, Maydonovitch C, Wong RKH. Randomised clinical trial: the effect of baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux—a randomised prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(9):1036–44.
32. Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, Shaw MJ, Saad R, Rai J, et al. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(6):473–82.
33. Galmiche J-P, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(19):1969–77.
34. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(8):1419–25; quiz 26.
35. Kinoshita Y, Hongo M, Group JTS. Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI: the Japan-based TWICE study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(4):522–30.
36. Dean BB, Gano AD, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(8):656–64.
37. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)—acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(4):537–45.
38. Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(10):974–9.
39. Gerson LB, Kahrilas PJ, Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(10):824–33.
40. Jung H-K, Halder S, McNally M, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(3):453–61.
41. Bautista JM, Wong W-M, Pulliam G, Esquivel RF, Fass R. The value of ambulatory 24 hr esophageal pH monitoring in clinical practice in patients who were referred with persistent gastroesophageal reflux disease (GERD)-related symptoms while on standard dose anti-reflux medications. *Dig Dis Sci.* 2005;50(10):1909–15.
42. Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):283–9.
43. Karamanolis G, Vanuytsel T, Sifrim D, Bisschops R, Arts J, Caenepeel P, et al. Yield of 24-hour esophageal pH and bilitec monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy. *Dig Dis Sci.* 2008;53(9):2387–93.
44. Dickman R, Boaz M, Aizic S, Beniashvili Z, Fass R, Niv Y. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy versus those who fully responded. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(4):387–94.
45. Klotz U. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the clinical action of proton pump inhibitors (PPIs). *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(1):1–2.
46. Xue S, Katz PO, Banerjee P, Tutuian R, Castell DO. Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(9):1351–6.
47. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology.* 2001;120(7):1599–606.
48. Pace F, Sangaletti O, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(9):1031–9.
49. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2003;52(10):1397–402.

50. Farré R, van Malenstein H, De Vos R, Geboes K, Depoortere I, Vanden Berghe P, et al. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut*. 2008;57(10):1366–74.
51. Thoua NM, Khoo D, Kalantzis C, Emmanuel AV. Acid-related oesophageal sensitivity, not dysmotility, differentiates subgroups of patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(5):396–403.
52. Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut*. 2008;57(5):674–83.
53. Fass R, Naliboff BD, Fass SS, Peleg N, Wendel C, Malagon IB, et al. The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;134(3):696–705.
54. Zerbib F, Belhocine K, Simon M, Capdepon M, Mion F, Bruley des Varannes S, et al. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2012;61(4):501–6.
55. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):28–34.
56. Sweis R, Fox M, Anggiansah A, Wong T. Prolonged, wireless pH-studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24-h catheter-based pH-studies. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(5):419–26.
57. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg*. 2006;93(12):1483–7.
58. Jones R, Patrikios T. The effectiveness of esomeprazole 40 mg in patients with persistent symptoms of gastro-oesophageal reflux disease following treatment with a full dose proton pump inhibitor. *Int J Clin Pract*. 2008;62(12):1844–50.
59. Fass R, Murthy U, Hayden CW, Malagon IB, Pulliam G, Wendel C, et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy—a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(12):1595–603.
60. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1662–7.
61. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut*. 2009;58(2):295–309.
62. Dickman R, Schiff E, Holland A, Wright C, Sarela SR, Han B, et al. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(10):1333–44.
63. Kiebles JL, Kwiatek MA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Keefer L. Do patients with globus sensation respond to hypnotically assisted relaxation therapy? A case series report. *Dis Esophagus*. 2010;23(7):545–53.
64. Bell RCW, Fox MA, Barnes WE, Mavrelis PG, Sewell RW, Carter BJ, et al. Univariate and multivariate analyses of preoperative factors influencing symptomatic outcomes of transoral fundoplication. *Surg Endosc*. 2014;28(10):2949–58.
65. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, Smout AJ, Broeders IA, Gooszen HG. Impact of symptom-reflux association analysis on long-term outcome after Nissen fundoplication. *Br J Surg*. 2011;98(2):247–54.
66. Frazzoni M, Conigliaro R, Melotti G. Reflux parameters as modified by laparoscopic fundoplication in 40 patients with heartburn/regurgitation persisting despite PPI therapy: a study using impedance-pH monitoring. *Dig Dis Sci*. 2011;56(4):1099–106.

Novosti v diagnostiki in zdravljenju okužbe s *Helicobacter pylori*



Samo Plut*

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Gastroenterolog 2016; suplement 1: 26–31

Ključne besede: okužba, *Helicobacter pylori*, diagnostika, zdravljenje

IZVLEČEK

Z bakterijo *Helicobacter pylori* je okužena približno polovica svetovne populacije, v Sloveniji je okuženih okoli 25 % prebivalstva. Z bakterijo se običajno okužimo v zgodnjem otroštvu s prenosom med ožjimi družinskimi člani, le redko v odrasli dobi ali po uspešnem zdravljenju. Pri približno 10 % okuženih vodi v nastanek ulkusne bolezni, pri 1–3 % v nastanek želodčnega raka in pri 0,1 % v nastanek MALT (*angl.* mucosa-associated lymphoid tissue) limfoma. Z zgodnjo diagnostiko in učinkovitim zdravljenjem lahko pomembno zmanjšamo pogostnost in posledice okužbe s *H. pylori*. Med neinvazivne metode spadajo serologija, ¹³C urea dihalni test in določanje antigena v blatu. Invazivne metode izvedemo z endoskopsko biopsijo želodčne sluznice, kjer lahko prisotnost bakterije določamo s hitrim ureaznim testom, histologijo, kulturo in v zadnjem času molekularnimi metodami. Bakterijo *HP* lahko uspešno eradikiramo le s kombinacijo zaviralcev protonske črpalke in vsaj dveh antibiotikov. Prvo zdravljenje je izkustveno, šele po neuspešni eradikaciji je indicirana dodatna diagnostika (kultura) in usmerjeno zdravljenje po antibiogramu. Za zdravljenje upora-

bljamo amoksicilin, klaritromicin, metronidazole in levofloksacin. Daljše zdravljenje je bolj uspešno, zato evropska priporočila svetujejo podaljšanje zdravljenja na 10–14 dni. Po vsakem zdravljenju je potrebno opraviti kontrolo uspešnosti eradikacije z neinvazivnim testom.

UVOD

Helicobacter pylori (*HP*) je gram negativna bakterija, ki je dobro prilagojena kislemu okolju želodčne sluznice. Izloča encim ureazo, ki razgradi sečnino na amoniak in bikarbonatni ion, kar ji omogoča preživetje v kislem okolju. Odkrila sta jo Marshall in Warren leta 1982 in za to odkritje prejela Nobelovo nagrado. Z bakterijo *HP* je okužena približno polovica svetovne populacije, delež okuženih je odvisen od socialno-ekonomskih in higienskih razmer in se v nerazvitih državah približuje 80 %, v razvitih državah pa je zaradi vse boljših higienskih razmer in uporabe antibiotikov delež okuženih manjši, 20–50 % (1). Zaradi izboljšanja socialno-ekonomskih razmer in zdravljenja simptomatskih nosilcev delež okuženih upada. Po epidemioloških podatkih je bila v Sloveniji leta 1990 prekuženost 51,7 %, leta 2005 pa 25 %, pri

*Samo Plut, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

E-pošta: samo.plut@kclj.si

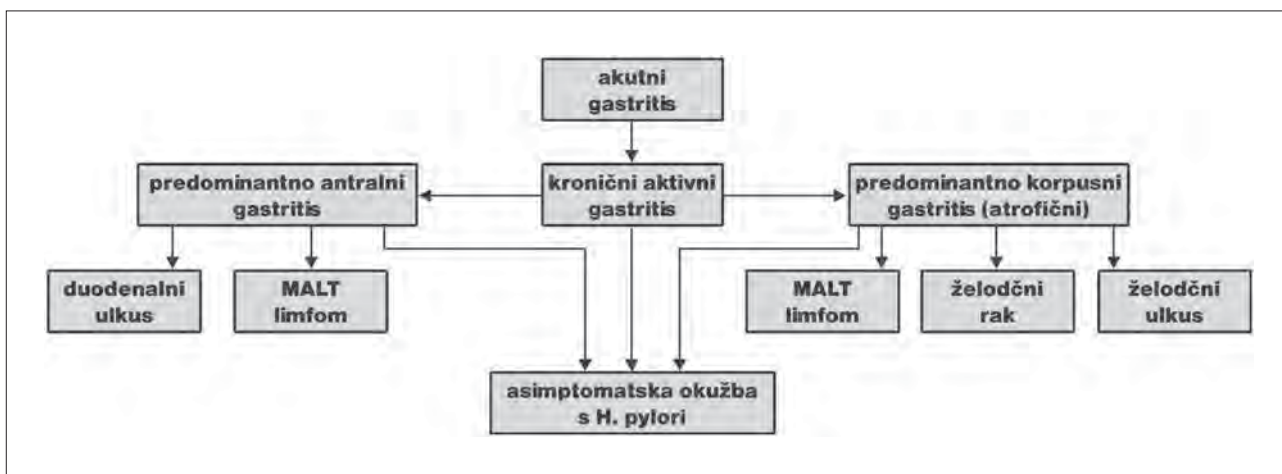
čemer je bilo okuženih oseb največ v starostni skupini 50–59 let (2). Z bakterijo se običajno okužimo v zgodnjem otroštvu s prenosom med ožjimi družinskimi člani. Le redko se z bakterijo okužimo v odrasli dobi ali po uspešnem zdravljenju. Pot prenosa okužbe ni popolnoma pojasnjena vendar predvidevamo, da je bolj pomembna retrogradna pot prenosa - oralno-oralna (s slino) ali gastro-oralna (z bruhanjem) kot pa fekalno-oralna (z blatom) (1).

Okužba običajno poteka brez simptomov in traja celo življenje, spontane ozdravitve praktično ni. Pri približno 10 % okuženih vodi v nastanek ulkusne bolezni, pri 1–3 % v nastanek želodčnega raka in pri 0,1 % v nastanek MALT (*angl.* mucosa-associated lymphoid tissue) limfoma (3). Na nivoju želodčne sluznice vsaka okužba z bakterijo *H. pylori* vodi v nastanek kroničnega vnetja sluznice (kroničnega gastritisa). Pri ljudeh z visokim izločanjem želodčne kisline je vnetje omejeno predvsem na antrum želodca (antralno predominantni gastritis) in vodi v nastanek ulkusne bolezni. Pri ljudeh z nizkim izločanjem želodčne kisline pa je vnetje porazdeljeno po celotnem želodcu (korpusno predominantni gastritis in pangastritis) in vodi v nastanek predrakavih sprememb (npr. atrofije, metaplazije in displazije) in želodčnega raka. Zaradi nedvomne vzročne povezave med okužbo in rakom želodca je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) že leta 1994 bakterijo uvrstila med karcinogene 1. razreda.

DIAGNOSTIKA

Z zgodnjo diagnostiko in učinkovitim zdravljenjem lahko pomembno zmanjšamo pogostnost in posledice okužbe s *H. pylori*. Diagnostične metode delimo na neinvazivne ter invazivne. Med neinvazivne metode spadajo serologija, ¹³C urea dihalni test in določanje antigena v blatu. Invazivne metode izvedemo z endoskopsko biopsijo želodčne sluznice, kjer lahko prisotnost bakterije določamo s hitrim ureaznim testom, histologijo, kulturo in v zadnjem času molekularnimi metodami (5). Značilnosti posameznih diagnostičnih testov so povzete v tabeli 1.

Od neinvazivnih diagnostičnih metod je v Sloveniji najbolj razširjen urea dihalni test, ki ga uporabljamo predvsem za kontrolo uspešnosti eradikacije. Od invazivnih diagnostičnih metod pa najpogosteje uporabljamo hitri ureazni test, ki ga napravimo pri praktično vsaki prvi gastrokopiji ter histološki pregled odvzetega tkiva. Mikrobiološko diagnostiko (bodisi kulturo *HP*, bodisi molekularne diagnostične metode), ki nam ne omogoča le dokaz okužbe z bakterijo ampak tudi morebitno rezistenco bakterije na antibiotike uporabljamo po prvem ali drugem neuspešnem poskusu eradikacije.



Slika 1: Naravni potek okužbe s HP pri odraslem človeku (4)

Tabela 1: Značilnosti diagnostičnih metod za določanje okužbe s *Helicobacter pylori*

Test	Občutljivost	Specifičnost	Prednosti	Slabosti
NEINVAZIVNE METODE				
Serologija	76–84 %	79–90 %	Poceni, enostavna in dostopna	Nizka specifičnost in občutljivost, kaže na stik z bakterijo in ne aktualno okužbo, ni uporabna za kontrolo uspešnosti eradikacije
Dihalni test	> 95 %	> 95 %	Visoka negativna in pozitivna napovedna vrednost, uporaben pred in po eradikacijskem zdravljenju	Lažno negativni rezultati ob ali po jemanju antibiotikov ali zaviralcev protonske črpalke
Test antigena v blatu	96 %	97 %	Visoka negativna in pozitivna napovedna vrednost, uporaben pred in po eradikacijskem zdravljenju	Oddaja blata je za bolnika neprijetna, lažno negativni rezultati v primeru zdravljenja z antibiotiki ali zaviralci protonske črpalke
INVAZIVNE METODE				
Histologija	95 %	99 %	Odlična specifičnost in občutljivost, možnost imunohistologije, nudi dodatno informacijo o stanju želodčne sluznice	Potrebna je endoskopija, draga preiskava, variabilnost med patologi, na natančnost vpliva uporaba antibiotikov ali zaviralcev protonske črpalke
Hitri ureazni test	90 %	93 %	Hitri rezultat, relativno točen pri bolnikih ki ne jemljejo antibiotikov ali zaviralcev protonske črpalke, poceni	Potrebna je endoskopija, za večjo občutljivost ga je potrebno odčitati čez 1 dan, manj natančen za kontrolo eradikacije ali ob jemanju zaviralcev protonske črpalke, antibiotikov, ob krvavitvi, pri atrofični sluznici
Kultura	58 %	100 %	100 % specifičnost, omogoča testiranje odpornosti na antibiotike	Potrebna je endoskopija, nižja občutljivost, potrebna je dobra praksa (ustrezen hiter transport do laboratorija), draga metoda, manj natančna ob jemanju zaviralcev protonske črpalke, antibiotikov, ob krvavitvi
Molekularna diagnostika	> 98 %	> 98 %	Visoka specifičnost in občutljivost, ne potrebujemo živih bakterij, možnost določanja genov za rezistenco na antibiotik	Tehnično zahtevna in draga metoda, potrebna je endoskopija

ZDRAVLJENJE

Eradikacijsko zdravljenje *HP* v Sloveniji je v domeni gastroenterologa. Osebni zdravnik zdravnik diagnosticira okužbo z neinvazivnimi metodami in prične z eradikacijskim zdravljenjem le v primeru, če ima bolnik že diagnosticirano ulkusno bolezen ali ima preiskovanec v prvem dednem redu sorodnika z

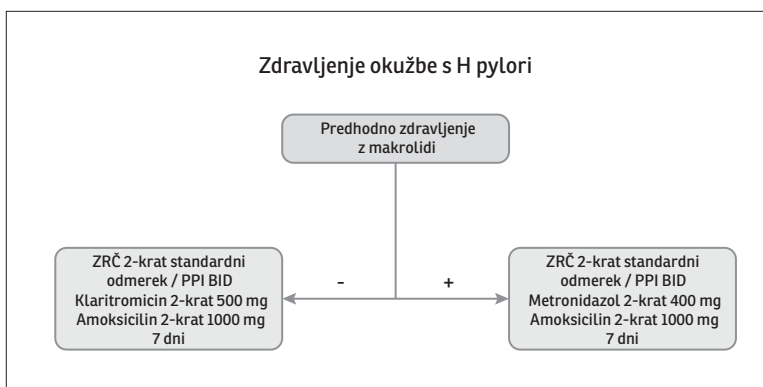
rakom želodca. Skladno s smernicami je eradikacija *HP* indicirana pri vseh z dokazano okužbo (6).

Bakterijo *HP* lahko uspešno eradimiramo le s kombinacijo zaviralcev protonske črpalke in vsaj dveh antibiotikov. Vzrok za to je trdovratna bakterija, ki živi v kislem okolju želodčne sluznice, kjer večina antibiotikov ob nizkem pH izgubi učinkovitost.

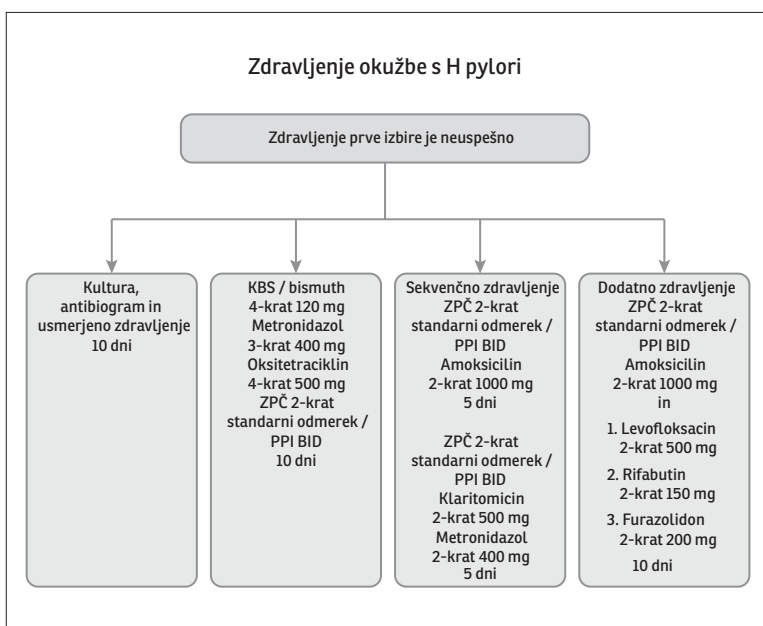
Skladno s slovenskimi in mednarodnimi priporočili za zdravljenje uporabljamo naslednje antibiotike: amoksisicilin, klaritromicin, metronidazol, levofloksacin, tetraciklin in bizmut. Tetraciklina in bizmuta v Sloveniji ne moremo predpisati, saj v lekarnah ni na voljo, ga pa lahko naši bolniki pridobijo iz tujine. Prvo zdravljenje je izkustveno, šele po neuspešni eradikaciji je indicirana dodatna diagnostika (kultura) in usmerjeno zdravljenje po antibiogramu.

Slovenske smernice še vedno priporočajo 7 dnevno zdravljenje, vendar pa novejša študije in tudi evropska priporočila svetujejo podaljšanje zdravljenja na 10–14 dni, saj podaljšanje pomembno izboljša

uspešnost eradikacije (7, 8). V pripravi je nova izdaja evropskih priporočil (Maastricht V), v katerih bo priporočeno trajanje eradikacije vsaj 14 dni. Po vsakem zdravljenju je potrebno opraviti kontrolo uspešnosti eradikacije z neinvazivnim testom. Poglavitni vzrok za slabo uspešnost zdravljenja je primarna in sekundarna rezistenca. Klaritromicin, metronidazol in levofloksacin so antibiotiki, ki so najbolj dovzetni za nastanek odpornosti, medtem ko je odpornost proti amoksicilinu in tetraciklinu redka. V Sloveniji je bila leta 2012 primarna odpornost proti klaritromicinu 14 %, proti metronidazolu 22 % in proti levofloksacinu 6 % (9). Sheme eradikacijskega zdravljenja HP po Slovenskih smernicah prikazujeta slika 2 in 3.



Slika 2: Slovenska priporočila za začetno zdravljenje HP (6)



Slika 3: Slovenska priporočila za zdravljenje v primeru neuspeha začetnega zdravljenja HP (6)

Literatura

1. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori Infection. Engl J Med. 2002; 347(15): 1175–86.
2. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G et al. Prevalenca protiteles proti bakteriji Helicobacter pylori v Sloveniji v letu 2005. Zdrav Vestn. 2006; 75: 169–73.
3. Jeruc J. Helicobacter Pylori in z njim povezane bolezni. Med Razgl. 2010; 49: 433–43.
4. Markovič S. Gastritis in gastropatije, Bolezni zaradi okužbe s Helicobacter pylori. 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, 545–550.
5. Patel SK, Pratap CB, Jain AK et al. Diagnosis of Helicobacter pylori : What should be the gold standard?. World J Gastroenterol. 2014; 20(36): 12847–59.
6. Tepeš B., Štabuc B. Priporočila Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za zdravljenje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori. Zdrav Vestn. 2011; 80(6): 47–56.
7. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence consensus report. Gut 2012, 61: 646-64.
8. Zagari RM et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy: The III Working Group Consensus report 2015. Dig Liver Dis 2015(47): 903–912.
9. Štrumbelj I, Berce I, Črtnik - Žohar T et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2012. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ) 2013.

Preprečevanje zapletov antiagregacijskega in antikoagulacijskega zdravljenja na prebavila ter ukrepanje ob krvavitvah iz prebavil



Lojze Šmid*

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Gastroenterolog 2016; suplement 1: 30–32

Ključne besede: krvavitve v prebavila, acetilsalicilna kislina, antiagregacijska zdravila, antikoagulantna zdravila

IZVLEČEK

Zdravljenje z antiagregacijskimi in antikoagulacijskimi zdravili je povezano s pomembno višjim tveganjem za krvavitve iz prebavil, katerih pojavnost pa je moč zmanjšati z ustreznim preventivnim predpisovanjem zaviralcev protonske črpalke. Ob krvavitvi iz prebavil antiagregacijskega zdravljenja ne prekinjamo, antikoagulantno zdravljenje pa je moč prekiniti ali v primeru zdravljenja z varfarinom ali dabigatranom zavreti s specifičnimi antidoti.

UVOD

Zdravljenje z antiagregacijskimi in antikoagulantnimi zdravili pomembno zmanjša težo posledic nekaterih bolezni srca in ožilja. Gre za pogosto predpisovana zdravila, saj so v Sloveniji štirje odstotki prebivalcev zdravljeni z acetilsalicilno kislino, druga antiagregacijska zdravila pa prejema odstotek populacije (1, 2). Med najpomembnejše neželene učinke tovrstnega zdravljenja sodijo krvavitve iz prebavil, katerih pojavnost pa je moč z ustrezno uporabo zaviralcev protonske črpalke pomembno zmanjšati.

ANTIAGREGACIJSKA ZDRAVILA

Oralna antiagregacijska zdravila po mehanizmu delovanja delimo na inhibitorje ciklooksigenaze (ASK), inhibitorje fosfodiesteraze (dipiridamol) in blokatorje ADP receptorja P2Y₁₂ (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor).

Antiagregacijske učinkovine zvišujejo tveganje za vse vrste krvavitev in so vzrok 14,5 % vseh krvavitev iz zgornjih prebavil. Tveganje za krvavitve iz prebavil je pri bolnikih, ki prejema ASK dva krat večje kot pri bolnikih brez ASK in tudi večje kot pri bolnikih s klopidogrelom. Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje v primerjavi z ASK poveča tveganje za krvavitve iz prebavil za dva do trikrat (3).

ORALNA ANTIKOAGULANTNA ZDRAVILA

Oralna antikoagulantna zdravila lahko po mehanizmu delovanja delimo na antagonistov vitamina K (varfarin) in direktne oralne antikoagulate (dabigatran – zaviralec trombina, rivaroksaban in apiksaban – zaviralca faktorja Xa). Glede na mehanizem delovanja ta zdravila zvišujejo tveganje za

*Asist. dr. Lojze Šmid, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

E-pošta: lojze@kaplja.si

vse vrste krvavitev. Iz prebavil vsako leto zakrvavi 2 % bolnikov, ki so zdravljeni z oralnimi antikoagulantimi zdravili (4). Tveganje za krvavitev iz prebavil je pri zdravljenju z novimi antikoagulantimi zdravili v primerjavi z vrafarinom 1,45-krat višje (5).

PREPREČEVANJE KRVAVITEV IZ PREBAVIL

Verjetnost, da bo pri bolniku, ki prejema antitrombotično zdravljenje, prišlo do krvavitve iz prebavil, je višja pri bolnikih, starejših od 65 let, in pri tistih bolnikih, ki so imeli že pred zdravljenjem dispeptične ali refluksne težave. Višje tveganje imajo tudi bolniki, ki so že bili zdravljeni zaradi želodčne ali duodenalne razjede, tisti ki so že krvaveli v prebavila, tisti ki hkrati prejemajo NSAR ali selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina. Prav tako tveganje za krvavitve pomembno poveča sočasna okužba s *Helicobacter pylori* (1, 6–8).

Glede na prisotnost dejavnikov tveganja lahko bolnike, ki prejemajo antiagregacijska in antikoagulantna zdravila, razdelimo v tri skupine: bolniki z nizkim tveganjem za neželene učinke nimajo nobenega od naštetih dejavnikov, bolniki s srednjim tveganjem imajo en ali dva dejavnika, bolniki z visokim tveganjem za resne neželene učinke pa so v preteklosti že imeli zaplet ulkusne bolezni ali imajo tri ali več naštetih dejavnikov tveganja.

Vse bolnike na dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju testiramo na prisotnost *Helicobacter pylori* in okužbo odpravimo. Pri bolnikih z nizkim tveganjem po eradikacijski terapiji zaviralca protonske črpalke ne predpišemo. Vsem bolnikom na dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju, ki imajo srednje ali visoko tveganje za resne neželene učinke ali hkrati prejemajo tudi antikoagulatno terapijo, moramo prepisati zaviralec protonske črpalke v standardnem odmerku (20 mg dnevno). Zdravljenje s klopidoogrelom ne predstavlja kontraindikacije za uporabo kateregakoli zaviralca protonske črpalke (1).

UKREPANJE OB KRVAVITVAH IZ PREBAVIL

Tudi pri krvavitvah iz prebavil ob antiagregacijskem ali antikoagulantnem zdravljenju veljajo osnovni ukrepi ustaljenega postopanja, ki vključujejo hemodinamsko stabilizacijo, urgentno endoskopijo in ustrezno medikamentozno zdravljenje. Glede na zdravila, ki jih bolniki ob krvavitvi prejemajo, pa se specifični postopki nekoliko razlikujejo.

Pri dvojnem antiagregacijskem zdravljenju je za odločitve o nadaljnjem ukrepanju potrebno poznati točno indikacijo za tovrstno zdravljenje in čas, za katerega je bila sočasna uporaba dveh antiagregacijskih zdravil predvidena. Praviloma antiagregacijskega zdravljenja ne prekinjamo, kakršnokoli spremembo pa je potrebno sprejeti v soglasju s kardiologom (1).

Zdravljenje z antikoagulantnimi zdravili je navadno ob krvavitvi mogoče začasno prekiniti, v primeru visoke ogroženosti bolnika za trombotične zaplete pa je po zaustavitvi krvavitve bolnika mogoče zdraviti z nefrakcioniranim ali nizkomolekularnim heparinom.

Krvavitev, ki je posledica prekomernega učinka varfarina, zdravimo z vitaminom K ali, v primeru življenjsko ogrožujoče krvavitve, s svežo zmrznjeno plazmo oziroma koncentratom protrombinskega kompleksa.

Ob življenjsko ogrožujočih krvavitvah je moč učinek dabigatrana zavreti z idarucizumabom, fragmentom monoklonalnega protitelesa z zelo visoko afiniteto za dabigatran. Antikoagulacijskega učinka rivaroksabana ali apiksabana ne moremo neposredno zavreti, saj s specifičnimi antidoti zaenkrat še ne razpolagamo. Zaradi njune kratke razpolovne dobe pa lahko pričakujemo, da bo učinek po prekinitvi zdravljenja dokaj hitro izzvenel. Hemodializa ali hemofiltracija sta edina učinkovita ukrepa za odstranitev dabigatrana, okrog 60 % zdravila lahko odstranimo v 2–3 urah. Za odstranjevanje rivaroksabana metodi nista učinkoviti zaradi velike stopnje vezave rivaroksabana na plazemske proteine. Zaradi

velike trombogenosti faktorjev strjevanja krvi, se tudi tu zanje po skrbnem premisleku odločimo samo ob ogrožajočih krvavitvah (11).

Literatura

1. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, Vujasinović M, Blinc A, Čerček M et al. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 3–15.
2. Fürst J, Samaluk V. Predpisovanje protivnetnih in protibolečinskih zdravil v Sloveniji. *ZZZS*, 2008.
3. Mc Quaid 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.
4. Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol* 2012; 35: 730–7.
5. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013 Jul; 145: 105–112.
6. Lanas A, Garcia-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.
7. Hermosillo AJ, Spinler SA. Aspirin, Clopidogrel, and Warfarin: Is the Combination Appropriate and Effective or Inappropriate and Too Dangerous? *Ann Pharmacother* 2008; 42: 790–805.
8. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta analysis. *Lancet* 2002; 395: 14–22.
9. Laine L, Connors L, Curtis SP, Kaur A, Cannons CP. Prescription rates of protective co-therapy for NSAID users at high GI risk and results of attempts to improve adherence to guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 767–74.
10. Pollack CVJ, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 511–20.
11. Banović S, Plut S, Mavri A, Štabuc B. Priporočila za endoskopske gastroenterološke posege in ukrepanje ob krvavitvah pri bolnikih, ki prejemajo nova peroralna antikoagulacijska zdravila. V: Fras Z, Poredoš P (ur.). Zbornik prispevkov 55. Tavčarjevi dnevi, Porotorož, 7.–9. november 2013. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, 2013, 51–6.

Akutni biliarni pankreatitis



Matjaž Koželj*

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Gastroenterolog 2016; suplement 1: 33–36

Ključne besede: akutni pankreatitis, žolčni kamni, endoskopska retrogradna holangiopankreatografija, endoskopski ultrazvok

IZVLEČEK

Žolčni kamni so eden najpogostejših vzrokov za nastanek akutnega pankreatitisa, nevarne bolezni, ki lahko ogroža življenje. Patogeneza akutnega pankreatitisa ni povsem jasna. Zagozden žolčni kamen v ali pred papilo Vateri povzroči refluks žolča v kanalikularni sistem trebušne slinavke in predčasno aktivacijo proteolitičnih encimov pankreasa. Aktivni proteolitični encimi povzročijo avtodigestijo žleze in različno stopnjo vnetja. Endoskopska retrogradna holangio pankreatografija in odstranitev žolčnega kamna iz žolčevoda je v nekaterih primerih indicirana in nujno potrebna. Večino žolčnih kamnov se po prehodni zaporu žolčevoda spontano izloči v dvanajstnik in endoskopska retrogradna holangiopankreatografija ni potrebna.

UVOD

Akutni pankreatitis je ena najpogostejših bolezni, ki jih obravnavamo gastroenterologi. Incidenca akutnega pankreatitisa je v različnih predelih sveta zelo različna (od 4,9 do 73,4/ 100 000) in iz leta v leto narašča. Bolezen poteka v dveh fazah. V prvi fazi je značilen sistemski vnetni odgovor (SIRS) in

odpoved posameznih organskih sistemov. V drugi fazi pa lahko nastopijo posamezni lokalni zapleti ali okužba nekroze trebušne slinavke. Začetek akutnega pankreatitisa je nenaden in običajno začne z bolečino. Bolezen se nato razvije in doseže vrh po 48 do 72 urah. Poznamo blago, zmerno in hudo obliko akutnega pankreatitisa. Pomembno je da že na začetku odkrijemo rizične dejavnike za razvoj hude oblike akutnega pankreatitisa in bolnika intenzivno zdravimo. Na začetku zdravljenja je najpomembnejše intenzivno tekočinsko zdravljenje.

Akutni biliarni pankreatitis nastane takrat, ko žolčni kamen povzroči zaporov v nivoju papile Vateri in povzroči refluks žolča v pankreatični kanalikularni sistem. To povzroči zvišan tlak v kanalikularnem sistemu pankreasa, predčasno aktivacijo pankreatičnih encimov in avtodigestijo žleze

AKUTNI PANKREATITIS

Akutni pankreatitis (AP) je vnetje trebušne slinavke in okolnega maščevja. Za postavitev diagnoze sta potrebna dva od treh pogojev: značilna bolečina, več kot trikrat zvišana vrednost pankreatičnih encimov (amilaza, lipaza) ali značilne spremembe za vnetje

*Prim. Matjaž Koželj, dr. med., svetnik

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: matjaz.kozelj@kclj.si

trebušne slinavke s CT preiskavo. Bolečina pri akutnem pankreatitisu nastane nenadoma in doseže največjo jakost v pol ure. Je tope narave in je lokalizirana v epigastriju. Običajno se širi pod levi in tudi desni rebrni lok. Bolečino običajno spremlja še slabost in bruhanje. Hrana ojača bolečino.

Vrednost amilaze in lipaze so zvišane na več kot trikratno normalno vrednost. Amilaza naraste nekaj urah po začetku bolezni in se vrne na normalno vrednost po 3 do 5 dneh. Amilaza v serumu je lahko pri alkoholnem pankreatitisu in hiperlipemičnem normalna. Serumna lipaza je bolj specifična za bolezen pankreasa in ostaja v krvi dlje časa povišana. Amilaza in lipaza sta lahko povišani še pri veliko drugih obolenjih.

CT s kontrastom delamo pri bolniku z akutnim pankreatitisom v prvih dneh bolezni, ko je bolečina in vrednost pankreatičnih encimov nezadostna za postavitev diagnoze. Po 3 dneh ali kasneje naredimo CT s kontrastom zaradi ocene resnosti in zapletov akutnega pankreatitisa.

V diagnostičnem postopku so pomembne še laboratorijske preiskave (KKS, elektroliti, hepatogram; serumski kalcij, fosfat, lipidogram, CRP in ob ob težkem poteku še prokalcitonin, plinska analiza krvi, protrombinski čas) in slikovne preiskave (RTG prsnih organov, RTG trebuha, UZ trebuha).

Akutni pankreatitis je bolezen, ki se razvija in doseže najhujšo stopnjo po 48 do 72 urah. Poznamo rizične dejavnike za razvoj zmerne ali hude oblike vnetja od katerih so najpomembnejši indeks telesne teže, SIRS, starost in pridružene bolezni (Tabela 1) (1, 2, 3).

Po 48 ali 72 urah bolnike razvrstimo v tri oblike akutnega pankreatitisa: blaga, zmerena in huda oblika (4) (tabela 2). Pri razvrščanju v skupine so pomembni predvsem odpoved organov, trajanje odpovedi organov in lokalne in sistemske zaplete.

Ob sumu in po postavitvi diagnoze je pomembna intenzivna parenteralna hidracija. Začnemo z 200 do 500 ml tekočine na uro ne glede na pridružene bole-

Tabela 1. Klinični, laboratorijski in drugi zanki, ki napovedujejo hudo obliko akutnega pankreatitisa

Bolnik	SIRS (> 2 točki)	Laboratorij	RTG
Starejši kot 55 let	Srčni utrip > 90/minuto	Zvišana sečnina ali naraščajoča vrednost sečnine	Plevralni izliv
ITM > 30	Dihanje > 20/minuto ali PaCO ₂ več kot 32 mmHg	Hematokrit > 44 %	Infiltrati v pljučih
Spremenjen mentalni status	Telesna temperatura < 36 ali > 38 stopinj Celzija	Naraščanje hematokrita	Številni izlivi izven trebušne slinavke
Pridružene bolezni	Levkociti več kot 12.000 ali manj kot 4.000/mm	Povišan kreatinin	

Tabela 2. Stopnja resnosti vnetja trebušne slinavke.

Blaga oblika	Zmerna oblika	Huda oblika
Brez odpovedi organov	Odpoved organov, ki izzveni v 48 urah	Vztrajanje odpovedi organov več kot 48 ur (en ali več organskih sistemov)
Ni lokalnih/sistemskih zapletov	Lokalni ali sistemski zapleti	

zni (srce, ledvica) (5). Bolnika s kliničnimi, laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami, ki napovedujejo hujšo obliko bolezni je potrebno kontrolirati (vitalni znaki, urna diureza, elektroliti, hematokrit) v prvem dnevu bolezni na 6 do 8 ur, kasneje pa pogostost kontrole prilagodimo poteku bolezni. Antibiotično terapijo uvajamo ob sumu ali dokazu ekstrapankreatične okužbe kot je akutni holangitis, uroinfekt, pljučnica, sepsa...). Uporaba antibiotika pri hudi obliki akutnega pankreatitisa in po dokazu nekroze pankreasa ni upravičena (6).

AKUTNI BILIARNI PANKREATITIS

Akutni biliarni pankreatitis nastane takrat, ko žolčni kamen povzroči zaporo v nivoju papile Vateri in povzroči refluks žolča v pankratični kanalikularni sistem. To povzroči zvišan tlak v kanlikularnem sistemu pankreasa, predčasno aktivacijo pankratičnih encimov in avtodigestijo žleze (7). Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) je preiskava, ki lahko vzrok akutnega pankreatisa odstrani in tako prekine ali ublaži vnetje trebušne slinavke. Veliko žolčnih kamnov, ki se spusti iz žolčnika ali nastane primarno v ekstrahepatičnem žolčnem vodu se spontano izloči in tako se vzrok za nastanek akutnega pankreatitisa razreši brez terapevtskega posega. ERCP je pomembna preiskava vendar ni upravičena pri vseh bolnikih z akutnim pankreatitisom. ERCP je invazivna preiskava z znanimi zapleti (8) (Tabela 3) in indikacija mora biti skrbno pretehtana.

Številne raziskave so potrdile, da se žolčni kamen, ki se spusti iz žolčnika ali primarno nastane v žolčevodu, v večini primerov spontano izloči v dvanajstnik. ERCP v teh primerih ni potreben.

Tabela 3. Zapleti ERCP preiskave.

Pankreatitis (3,5 %)
Krvavitev (1,3 %)
Predrtje črevesja ali pankratičnega/žolčnega voda (0,1 do 0,6 %)
Okužbe: holangitis (manj kot 1 %), holecistitis (0,2 do 0,5 %)

Kdaj ERCP pri bolnikih z akutnim biliarnim pankreatitisom?

Številne raziskave in metaanalize so potrdile upravičenost ERCP preiskave pri bolnikih s težko potekajočim akutnim biliarnim pankreatitisom in v primeru pridruženega akutnega holangitisa (9,10). Velika multicentrična študija je ugotovila upravičenost ERCP preiskave pri bolnikih s hudo potekajočim akutnim biliarnim pankreatitisom, ki imajo laboratorijsko potrjeno holestazo. Iz te študije so predhodno izključili bolnike s pridruženim akutnim holangitisom (11).

Vnetje trebušne slinavke se razvija 72 ur in bolnike je potrebno skrbno klinično, laboratorijsko in s pomočjo slikovnih preiskav slediti in odkrivati tiste z zmerno in hudo obliko akutnega biliarnega pankreatitisa pankreatitisom ozirom tiste, kjer je nevarnost za težjo obliko akutnega pankreatitisa velika. Pri bolnikih s hudo potekajočim akutnim biliarnim pankreatitisom in v primeru pridruženega akutnega holangitisa je potrebno narediti ERCP v 72 urah od začetka težav. ERCP naredimo pri vseh bolnikih, ne glede na resnost akutnega biliarnega pankreatitisa, ki jim potrdimo holedoholitiazo (tabela 4.) (12).

Akutni biliarni pankreatitis ima v 80 do 85 % blag potek. Pri teh bolnikih je verjetnost spontane razrešitve holedoholitijaze velika; v teh primerih poskušamo z manj invazivnimi ali neinvazivnimi preiskavami izključiti holedoholitijazo. Endoskopski ultrazvok je manj invazivna preiskava kot ERCP in jo uporabljajmo pri akutnem biliarnem pankreatitisu za potrditev ali izključitev žolčnega kamna v skupnem žolčevodu takrat, ko ERCP ni

Tabela 4. Indikacije za ERCP pri bolnikih z akutnim biliarnim pankreatitisom.

Sum na akutni biliarni pankreatitis in ena od sledečih ugotovitev:
1. Akutni holangitis
2. Vztrajanje zlatenice (bilirubin > 86 mM)
3. Klinično poslabšanje bolezni (močnejša bolečina, porast levkocitov, poslabšanje hepatograma ali vitalnih znakov)
4. Potrjena holedoholitijaza s slikovno diagnostiko

indiciran (12). MRCP je neinvazivna metoda, ki ima podobno občutljivost in specifičnost za potrditev kamna v holedohusu kot EUZ razen za manjše kamne (< 6mm) je občutljivost nekoliko nižja (13).

Bolniki z akutnim pankreatisom in holecistolitijazo so kandidati za nadaljnjo holecistolitijazo.

ZAKLJUČEK

Akutni pankreatitis je lahko posledica različnih etioloških vzrokov med katerimi sta najpogostejša alkohol in žolčni kamni. Klinična slika in potek sta kljub različnim vzrokom podobna. Zdravljenje akutnega pankreatitisa je usmerjeno v intenzivno nadomeščanje tekočine in v preprečevanju in zdravljenju zapletov vnetja. Pri akutnem biliarnem pankreatitisu imamo možnost dodatnega zdravljenja vzroka vnetja z odstranitvijo žolčnega kamna iz holedohusa s pomočjo endoskopsko rentgensko preiskavo. ERCP preiskava ni indicirana pri vseh bolnikih z akutnim biliarnim pankreatitisom. Preiskavo naredimo le pri bolnikih s težko potekajočim pankreatitisom in pri bolnikih, ki imajo pridružen akutni holangitis. Pri bolnikih z blago potekajočim akutnim pankreatitisom pregledamo holedohus z endoskopskim ultrazvokom ali MRCP. V primeru, da odkrijemo holedoholitijazo naredimo še ERCP. V primeru, da holedoholitijaze ne odkrijemo in ima bolnik holecistolitijazo je potrebno kirurško zdravljenje.

Literatura

1. Mounzer R et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 1476–82.
2. Mofi di R, Duff MD, Wigmore SJ et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93: 38–4.
3. Buter A, Imrie CW, Carter CR et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 298–302.72. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D et
4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102–11.
5. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK et al. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1070–6.
6. Jiang K, Huang W, Yang XN et al. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:279–84.
7. Acosta JM, Pellegrini CA, Skinner DB. Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. *Surgery* 1980;88:118–25.
8. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909–18.
9. Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD003630.
10. Moretti A, Papi C, Aratari A, et al. Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A metaanalysis of randomized controlled trials. *Dig Liver Dis* 2008;40:379–85.
11. von Santvoort HC, Besselink MGH, Vries AC et al. Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Predicted Severe Acute Biliary Pancreatitis? A prospective Multicenter Study. *Ann Surg* 2009; 250:68–75.
12. Stabuc B, Drobne D, Ferkolj I, et al. Acute biliary pancreatitis: detection of common bile duct stones with endoscopic ultrasound. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1171–5.
13. Zidi SH, Prat F, Le Guen O, et al. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. *Gut* 1999; 44:118.

Diagnostika in zdravljenje hepatične encefalopatije



Matjaž Hafner*

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Gastroenterolog 2016; suplement 1: 37–44

Ključne besede: simptomatska hepatična encefalopatija, prikrita hepatična encefalopatija, minimalna hepatična encefalopatija, serumski amonijak, neresorbabilni disaharidi, rifaksimin, dieta.

IZVLEČEK

Hepatična encefalopatija je motnja v delovanju možganov, ki je posledica jetrne odpovedi in/ali portosistemskih obvodov. Kaže se s širokim spektrom nevroloških in/ali psihiatričnih simptomov, od subkliničnih sprememb do kome. HE delimo glede na resnost simptomatike, potek in sprožilne dejavnike. Razdelimo jo na dve glavni stopnji: klinično očitno in prikrito, ki vključuje tudi minimalno HE. Diagnozo postavimo z izključitvijo drugih vzrokov možganskih motenj. Sama povišana vrednost serumskega amonijaka nima diagnostičnega in prognostičnega pomena in ne vpliva na razvrstitev HE pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo. Laktuloza in laktitol sta še vedno prvi izbor zdravljenja HE, v določeni skupini bolnikov pa je v preventivi ponovitve HE kot dodatno zdravilo priporočljiv neresorbabilni antibiotik rifaksimin. Danes je splošno sprejeto, da se pri bolnikih s HE izogibamo striktni omejitvi beljakovin v prehrani.

UVOD

Hepatična encefalopatija (HE) je pogost zaplet akutne jetrne odpovedi kot tudi napredovale kronične jetrne bolezni. V 98 % nastane pri bolnikih z jetrno cirozo in spremlja, če upoštevamo tudi subklinično obliko, 70 % vseh tovrstnih bolnikov. Ne glede na etiologijo jetrne bolezni v ozadju, je HE povezana s slabim preživetjem bolnika in z velikim tveganjem ponavljanja. Tudi v svoji blagi obliki je zelo obremenjujoča tako za bolnika kot za njegove bližnje. Kognitivne in emocionalne motnje, ki so posledica HE, niso le ožji zdravstveni problem, ampak imajo resne socialne in ekonomske posledice (1). Po podatkih iz ZDA (2005–2009) ima HE za posledico 110.000 hospitalizacij letno (2). Napredek v učinkovitem obvladovanju HE je bil relativno manjši kot pri drugih zapletih jetrnih bolezni. Nedvomno je vzrok za to izredna kompleksnost dogajanja, pa tudi pomanjkanje enotno sprejetih standardov glede definicije, diagnoze, klasifikacije in zdravljenja. Ker pomanjkanje enotnih standardov onemogoča primerljivost raziskav HE, sta z namenom poenotenja le-teh evropsko in ameriško hepatološko združenje (EASL - European

*Prim. mag. Matjaž Hafner, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: matjaz.hafner@kclj.si

Association for the Study of the Liver in AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases) v letu 2014 objavila skupna priporočila (3).

DEFINICIJA

Hepatična encefalopatija je motnja v delovanju možganov, ki je posledica jetrne insuficience in/ali portosistemskih venskih žilnih obvodov; kaže se s širokim spektrom nevroloških in psihiatričnih motenj, ki segajo od subkliničnih sprememb do kome.

Podobna klinična slika se pojavlja tudi pri bolnikih s povečano serumsko koncentracijo amonijaka, ki je posledica encimskih motenj v ciklu presnove sečnine. V teh primerih ne govorimo o hepatici encefalopatiji, ker gre v osnovi za presnovno motnjo in ne za posledico jetrne bolezni.

EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca in prevalenca hepatične encefalopatije je povezana s stopnjo jetrne insuficience in z obsežnostjo portosistemskih žilnih obvodov. Pri bolnikih z jetrno cirozo je pojav simptomatske (klinično očitne) hepatične encefalopatije dogodek, ki kaže na dekompenzacijo jetrne ciroze, podobno kot ascites ali krvavitev iz varic.

Prevalenca simptomatske HE znaša pri bolnikih s cirozo 10–14 % (4, 5), pri bolnikih z dekompenzirano jetrno cirozo pa 16–21 % (6). Kumulativno se bo v kliničnem poteku jetrne ciroze simptomatska HE pojavila pri 30–40 % bolnikov (7), minimalna ali prikrita HE pa pri 80 % bolnikov (8). Tveganje za pojav simptomatske HE v 5 letih znaša pri bolnikih z jetrno

cirozo 5–25 %, odvisno od različnih dejavnikov, pogosteje pri bolnikih s sočasnimi drugimi zapleti ciroze (9). Ne glede na zdravljenje in druge ukrepe se pri velikem delu bolnikov epizode HE ponavljajo. Tveganje ponovitve v enem letu znaša 40 % (10).

KLASIFIKACIJA

Hepatično encefalopatijo lahko razdelimo po 4 dejavnikih (11).

1. Glede na bolezensko stanje v ozadju

- *Tip A*, posledica akutne jetrne odpovedi
- *Tip B*, posledica portosistemskih obvodov
- *Tip C*, posledica jetrne ciroze

2. Glede na resnost klinične slike - West Havenska klasifikacija (tabela 1)

3. Glede na časovni potek

- *Epizodna HE* z redkejšimi ponovitvami – manj kot 1x na 6 mesecev
- *Rekurentna HE* s pogostejšimi ponovitvami – več kot 1x na 6 mesecev
- *Persistentna HE* s trajnimi vedenjskimi in/ali kognitivnimi motnjami

4. Glede na prisotnost sprožilnih dejavnikov

- *Spontana/brez sprožilnega dejavnika*
- *S sprožilnim dejavnikom*

NAČIN NASTANKA

Kljub številnim spoznanjem o vzrokih za nastanek HE nimamo razlage, ki bi povsem konzistentno povezala vsa dogajanja. Natančen način nastanka le-te še vedno ostaja na ravni hipotez, kar kaže, da gre za izredno zapleten in sestavljen proces. Najbolj je raziskan vpliv amonijaka na HE. Amonijak večinoma izvira iz bakterijske presnove beljakovin v

Tabela 1. West Havenska semikvantitativna ocena mentalnega stanja.

I. euforija ali depresija, zmanjšana pozornost, upočasnjeno dojetanje, motnje ritma spanja
II. letargija, pomemben upad intelektualnih sposobnosti, očitna osebnostna spremenjenost, občasna dezorientiranost
III. somnolenca (vendar bolnika še lahko prebudimo), časovna in krajevna dezorientacija, amnezija
IV. koma

kolonu. Zaradi funkcionalne okvare jeter in zaradi odprtih spontanah portosistemskih šantov ob portalni hipertenziji se zmanjša njegova presnova v ciklusu uree v jetrih. Amonijak dodatno vpliva na številne druge mehanizme, ki so soudeleženi pri nastanku HE. Skupen rezultat različnih učinkov amonijaka je možganski edem in zmanjšan prenos spodbujevalnih impulzov v centralnem živčevju (12).

Možganski edem ne spremlja le fulminantne akutne jetrne odpovedi, ampak je v kronični in manj intenzivni obliki prisoten tudi pri bolnikih z napredovalo kronično jetrno boleznijo (13). Zadrževanje vode v možganskih celicah je posledica različnih vzrokov, najpomembnejši pa je ozmotski učinek glutamina, ki nastaja kot proizvod detoksikacije amonijaka v možganskih celicah (14). Poleg amonijaka vplivajo na otekanje astrocitov tudi cirkulirajoči vnetni citokini bakterijskega izvora, njihov vpliv je odločilen pri nastanku HE ob okužbah (15). Na nastanek možganskega edema pri bolnikih z napredovalo jetrno cirozo močno vpliva še dilucijska hiponatremija, ki je posledica povečanega izločanja antidiuretskega hormona v sklopu hepatocirkulatornega sindroma (16).

Vendarle pri 10 % bolnikov z očitno hepatično encefalopatijo ne najdemo hiperamonijemije, kar kaže, da so pomembni tudi drugi mehanizmi, ki povzročajo predvsem motnje v prenosu impulzov med živčnimi celicami v osrednjem živčevju. Pri bolnikih z jetrno odpovedjo se zaradi zmanjšane jetrne deaminacije poveča količina aromatskih aminokislin (tirozin, fenilalanin, triptofan) v obtoku. Ker so predstopnja v sintezi različnih možganskih nevrotansmitorjev, pride zaradi obilice aromatskih aminokislin v možganih do motenj v sintezi kateholaminskih prenašalcev in s tem delovanja dopaminergičnega sistema (17).

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika je zelo raznolika in se kaže z vrsto nespecifičnih psihiatričnih in nevroloških simptomov (18).

Minimalna HE je najbolj blaga oblika in je klinično prikrita ter jo lahko zaznamo le z elektrofiziološkimi meritvami delovanja možganov ali s psihometričnimi testi, bolniki pa očitne nevrološke simptomatike in psihične spremenjenosti ne kažejo. Pojavlja se pri več kot 50 % bolnikov s kompenzirano jetrno cirozo HE (19). Gre za subtilen kognitiven in motoričen deficit, ki se izrazi z motnjami v pozornosti in odločanju ter z moteno kompleksno motoriko, kot je vožnja in upravljanje s stroji (20). Vpliva predvsem na sestavljene intelektualne sposobnosti (na primer na planiranje obveznosti), rutinske dnevne aktivnosti in spominske funkcije pa so ohranjene. Odkrivanje prikrite hepatične encefalopatije je pomembno za oceno vzniške in delovne sposobnosti bolnika. Diagnoza minimalne HE pa ne pomeni, da je bolnik avtomatično nevaren voznik – zmanjšanje vzniške sposobnosti ugotavljajo le pri 50 % bolnikov z minimalno HE (20). Za odkrivanje minimalne HE uporabljamo različne psihometrične in nevrofiziološke teste (3). Ker so najenostavnejši za ocenjevanje in ne zahtevajo posebnih laboratorijev, največ uporabljamo grafične teste (kot je Reitanov test povezovanja števil). Enostavno je tudi merjenje reakcijskega časa na zvočno ali vidno vzburljenje (CRT – Continuous Reaction Time test).

Z napredovanjem hepatične encefalopatije se pojavijo osebne spremembe. Za osebne motnje so značilni apatija, pretirana razdražljivost, neodgovorno obnašanje ali euforija. Zmanjšane intelektualnih zmožnosti se kaže od komaj opaznega upada pozornosti in psihične upočasnjenosti vse do popolne zmedenosti. Govor je počasen, glas monoton, značilna je tudi perseveracija govornega. V nadaljevanju nastopijo kognitivne in motorične motnje. bolniki postanejo časovno in krajevno dezorientirani, včasih z epizodami akutne zmedenosti in nemira. Motnje zavesti segajo od blage hipersomnije in spremenjenega ritma spanja do soporja in kome. Hitre spremembe zavesti lahko spremlja delirantno obnašanje. Najznačilnejši nevrološki znak je plahutajoči tremor (asteriksija), ki se pojavi pri bolniku s HE preden nastopijo motnje zavesti. Pravzaprav ne predstavlja tremorja, ampak

negativni mioklonus zaradi izgube posturalnega tonusa, ki ga najlažje opazimo s poskusom z iztegnjenimi lakti in razširjenimi prsti na rokah.

Nova priporočila EASL in AASLD uvajajo termina **prikrita HE** (angleško »covert« HE) in **simptomatska HE** (angleško »overt« HE) (3). V skupino bolnikov s prikrito HE sodijo tisti z minimalno HE in s I. stopnjo HE po West Havenski klasifikaciji. Zadnji konsenz ISHEN (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism) označuje občasno dezorientacijo in asteriksijo kot mejnika klinično očitne simptomatske HE (21).

DIAGNOZA IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Ker noben od nevroloških oziroma psihiatričnih simptomov ni specifičen za hepatično encefalopatijo, zgolj znano jetrno obolenje, ki ga spremlja

nevrološka in/ali psihiatrična simptomatika, ni dovolj za potrditev diagnoze. Diagnozo postavimo na osnovi kliničnega pregleda in ustrezne klinične odločitve, pri kateri igra pomembno vlogo ocena, da gre za bolnika z napredovalo jetrno boleznijo. Ne glede na ozadje jetrne bolezni pa je zelo pomembno, da izključimo tudi bolezni in stanja, ki dajo podobno nevrološko oziroma psihiatrično klinično sliko (tabela 2). Zato najprej napravimo skrben *splošen internistični in nevrološki pregled* bolnika.

Povišan serumski amonijak najdemo pri 90 % bolnikov s hepatično encefalopatijo. Vendar moramo biti pri vrednotenju tega izvida kritični – hiperamonijemija ne izključuje drugega sočasnega vzroka nevrološke simptomatike, kot tudi normalna koncentracija serumskega amonijaka ne izključuje HE. Če smo pri bolniku z moteno zavestjo v hudi diagnostični zagati, nam je v pomoč urgentna elektroencefalografija (EEG), ki pokaže značilen vzorec kortikalne aktivnosti (22).

Tabela 2. Diferencialna diagnoza hepatične encefalopatije.

Obolenje	Diagnostična metoda
Intrakranialne poškodbe in hematomi	CT
Subarahnoidalne krvavitve	CT, lumbalna punkcija
Okužbe osrednjega živčevja	lumbalna punkcija, mikrobiološke preiskave
Metabolne encefalopatije	biokemija, plinska analiza arterijske krvi
Sindrom Wernicke	CT, odgovor na terapijo s tiaminom
Toksične encefalopatije	toksikološke preiskave
Postepileptična encefalopatija	EEG

Tabela 3. Sprožilni dejavniki poslabšanja hepatične encefalopatije po pogostnosti.

1. okužbe (spontani bakterijski peritonitis, okužbe sečil ali dihal)
2. izsušitev zaradi prevelikega odmerka diuretikov
3. elektrolitsko neravnovesje (diuretiki, bruhanje, driska)
4. zaprtje
5. krvavitev v prebavila
6. zdravila (benzodiazepini)

Za oceno resnosti HE so zlati standard *West Havenski kriteriji* (tabela 1). Pri bolnikih z okrnjeno zavestjo uporabljamo tudi *Glasgowsko lestvico kome* (Glasgow Coma Scale), ki temelji na kvantitativni oceni očesnih, verbalnih in motoričnih funkcij.

V diferencialni diagnozi drugih metabolnih encefalopatij so poleg določitve amonijaka pomembne tudi *druge laboratorijske preiskave*: protrombinski čas, biokemijske preiskave krvi (glukoza, elektroliti, sečnina, kreatinin), plinska analiza arterijske krvi, koncentracija etanola v serumu, toksikološke preiskave seruma in urina.

Za izključitev intrakranialnih krvavitev in poškodb uporabimo *CT možganov*, subarahnoidalne krvavitve in infekcije centralnega živčevja pa izključimo z *lumbalno punkcijo in pregledom likvorja*.

ZDRAVLJENJE

Splošna priporočila zdravljenja HE so:

- vsako epizodo poslabšanja HE (spontano ali s sprožilnim dejavnikom) aktivno zdravimo,
- za preprečevanje ponavljanja HE je potrebna *sekundarna profilaksa*,
- težko vodljiva rekurentna HE je *indikacija za presaditev jeter*, s katero dosežemo trajno izboljšanje.

Zdravljenje sprožilnih dejavnikov

V večini primerov je epizodna HE posredna posledica različnih sprožilnih dogodkov. Zato skušamo, preden začnemo s kakršnikoli zdravljenjem hepatične encefalopatije, odkriti, kaj je sprožilo ta zaplet jetrne bolezni in sprožilni dejavnik odpraviti (tabela 3).

Specifično zdravljenje

Neresorbabilna disaharida laktuloza in laktikol (4-galaktozil-sorbitol) sta temelj današnjega zdravljenja HE. Delujeta tako, da zmanjšata količino črevesnih bakterij in spremenita sestavo črevesne

flore v korist tistih bakterij, ki niso zmožne proizvajati amonijaka. Človekova sluznica ozkega črevesa ne proizvaja encima, ki bi razgradil laktulozo, zato nerazgrajena pride do širokega črevesa, kjer jo bakterije presnovijo v kisle produkte. Povečana kislost v širokem črevesu zmanjša ionizacijo amonijaka in s tem zmožnost njegove resorpcije prek črevesne stene. Nastalo kislo okolje ne ustreza bakterijam, ki proizvajajo amonijak, poveča pa se količina tistih, ki presnavljajo laktulozo. Številne raziskave so potrdile učinkovitost laktuloze v primerjavi s placebom pri preprečevanju ponovitev epizod HE (23). Čeprav pa rezultati meta-analize glede učinkovitosti zdravljenja HE z laktulozo niso povsem nedvomni (24), je po vseh priporočilih laktuloza temelj sekundarne profilakse HE (3). Laktikol je po izsledkih meta-analize pri zdravljenju kronične encefalopatije enako učinkovit kot laktuloza (25). Bolniku damo od 45–90 mL laktuloze razdeljeno preko dneva. Dozo individualno prilagodimo, tako da ima bolnik 2–3 mehke stolice dnevno. Nezavestnim bolnikom lahko dajemo laktulozo po nazogastrični sondi. V zadnjih letih opozarjajo na tveganja, ki jih prinaša uporaba laktuloze pri bolnikih z napredovalo jetrno cirozo (v stadiju Child C). Prihajalo naj bi do večjega števila spontanih bakterijskih okužb zaradi pogostejše translokacije bakterij prek črevesne stene ob uporabi laktuloze, še večkrat pa do drisk z dehidracijo in elektrolitskim neravnovesjem ter posledično do pogostejših epizod s poslabšanjem HE (26).

Čiščenje črevesa s klizmo uporabljamo, ker na ta način zmanjšamo količino črevesnih bakterij in s tem posredno tudi proizvodnjo amonijaka. Bolnike z motnjo zavesti zaradi HE v večini bolnišnic po svetu zdravimo s klizmami z raztopino laktuloze ali laktikola (2/3 vode in 1/3 laktuloze/laktikola), čeprav prednosti čiščenja z laktulozo ali laktikolom v primerjavi z običajnim klistiranjem izsledki raziskav niso nedvomno potrdili. (27)

Širokospektralni neresorbabilni antibiotiki učinkujejo tako, da zmanjšajo količino bakterij v črevesju, s tem pa produkcijo amonijaka. V zadnjih

letih za zdravljenje in sekundarno profilakso HE uporabljamo antibiotik rifaksimín, ki deluje tudi kot modulator črevesne flore, tako da selektivno zmanjša število bakterij, ki so zmožne proizvajati amonijak. V številnih raziskavah so dokazali njegovo učinkovitost v primerjavi s placebom, drugimi antibiotiki in neresorbabilnimi disaharidi (28). Prepričljivo zmanjša število epizod HE, zaradi sterilizacije črevesja in posledično zmanjšane translokacije bakterij v krvni obtok pa zmanjša tudi pogostnost spontanih bakterijskih okužb pri cirotikih in zato zmanjša smrtnost bolnikov z napredovalo jetrno cirozo (29). Priporočljiv dnevni odmerek je 800–1200 mg. V kombinaciji z laktulozo ga uporabljamo kot drugo linijo zdravljenja HE, ki je ne obvladamo z drugimi ukrepi, predvsem pa pri bolnikih z napredovalo cirozo (v stadiju Child C > 12 točk oziroma Mayo End Stage Liver Disease Score MELD > 25) (30).

Takojšnje, toda kratkotrajno izboljšanje zavesti lahko dosežemo z *antagonisti GABA-benzodiazepinskih receptorjev (flumazenil)*. Učinek dosežemo tako, da prehodno blokiramo delovanje endogenih benzodiazepinov, vendar pride do ponovnega poslabšanja zavesti že po nekaj minutah do urah (31). Tovrstno zdravljenje nima dolgoročnejšega učinka na izboljšanje HE in je upravičeno le pri bolnikih, pri katerih so bili sprožilec poslabšanja HE benzodiazepinski medikamenti.

Intravensko aplicirani *L-ornitin L-aspartat* dokazano zniža serumsko koncentracijo amonijaka, raziskave so potrdile tudi klinični učinek v primerjavi s placebom (32). V nekaterih državah ga uporabljajo za zdravljenje akutno nastalih motenj zavesti v sklopu HE.

Prehrana

V zadnjih letih je prišlo do pomembne spremembe v priporočilih glede omejitve vnosa beljakovin. Splošno sprejeto soglasje je, da se moramo pri bolnikih s HE izogibati izrazito hipoproteinski dieti. Pomanjkanje beljakovin v prehrani cirotičnih bolnikov

vodi do poglobitve katabolnih procesov v organizmu in do napredovanja sarkopenije, pri bolnikih z zmanjšano količino zaužitih beljakovin pa niso odkrili statistično značilnega zmanjšane števila epizod HE. Danes priporočamo, da bolnik s cirozo, ne glede na HE, zaužije *1,2–1,5 g beljakovin / kg telesne teže dnevno* (33). Prednost imajo rastlinske in mlečne beljakovine. Katabolne procese v bolnikovem organizmu skušamo zavreti z energijsko bogato hrano, dnevno vsaj *35–40 kcal/kg idealne telesne teže* (33). Obroki naj bodo pogostejši, hrana pa lahko prebavljiva. Priporočljivi so tudi *pripravki za dohranjevanje* s posebno sestavo – obogateni z *aminokislinami z razvejanimi verigami*. Bolnike z moteno zavestjo hranimo po sondi. Raziskave v zadnjih letih dokazujejo tudi ugoden učinek *probiotikov*, ki naj bi spremenili sestavo črevesne flore v korist tiste, ki ne producira amonijaka (34).

VODENJE BOLNIKA S HE

Pri bolnikih s kronično HE I. in II. stopnje zadošča ambulantno spremljanje. Za sprejem v bolnišnico se odločimo pri dezorientiranih bolnikih in pri bolnikih z motnjo zavesti (HE III. in IV. stopnje). Ob vsaki epizodi HE skušamo odkriti sprožilni dejavnik. Pri bolniku z ogrožujočim sprožilnim dejavnikom poslabšanja HE, na primer krvavitvi v prebavila, hudi izsušenosti ali resnejši okužbi, je ne glede na stopnjo HE potrebna hospitalizacija.

Za preprečevanje HE je potrebna dovolj kalorična hrana, s katero preprečujemo katabolne procese v organizmu, ter primerna hidracija in nadzor nad diuretskim zdravljenjem. Zelo pomembna je tudi skrb za redno stolico, idealno je odvajanje mehkega blata 1–2 krat dnevno. Striktno omejevanje beljakovin v prehrani bolnikov s HE je škodljivo, bolnik naj zaužije *1,2–1,5 g beljakovin / kg telesne teže dnevno*.

ZAKLJUČKI

Hepatična encefalopatija (HE) je pogost zaplet napredovale jetrne bolezni, ki ne pomeni le zdravstvene

težave za bolnika, ampak ima tudi širše socialne in ekonomske posledice. Diagnozo postavimo z izključitvijo drugih vzrokov nevropsihiatričnih motenj. Glede na klinično sliko HE delimo na očitno in prikrito. Klinično prikrito HE diagnosticiramo z uporabo različnih nevrofizioloških in psihometričnih testov. Nivo serumskega amonijaka sam po sebi nima diagnostične in prognostične vrednosti in ne vpliva na oceno resnosti HE. Laktuloza in laktikol sta prvi izbor zdravljenja in sekundarne profilakse ponovitve HE. Za bolnike s HE ob najbolj napredovali jetrni bolezni in/ali s pogostimi ponovitvami HE je indicirano vzdrževalno zdravljenje z neresorbabilnim širokospektralnim antibiotikom rifaksiminom. Rutinsko zdravljenje prikrito HE ni potrebno.

Literatura

- Rakoski MO, McCammon RJ, Pierre JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS, et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology* 2012;55:184–91.
- Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1034–41.
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715–35.
- Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263–6.
- Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–82.
- D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468–75.
- Amodio P, Del Piccolo F, Petteno E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37–45.
- Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748–53.
- Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890–5.
- Riggio O, Ridola I, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Moscucci F, et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:181–3.
- Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54:1030–1040.
- Norenberg MD. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996;16:245–53.
- Cordoba J, Alonso J, Rovira A, Jacas C, Sanpedro F, Castells L, et al. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of IH-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:598–604.
- Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008;57:1156–65.
- Norenberg MD, Jayakumar AR, Rama Rao KV. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:313–29.
- Restuccia T, Gomez-Anson B, Guevara M, Alessandria C, Torre A, Alayrach ME, et al. Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1613–22.
- Butterworth RF. Neurotransmitter dysfunction in hepatic encephalopathy: new approaches and new findings. *Metab Brain Dis* 2001;16:55–5.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716–21.
- Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011;26:135–9.
- Bajaj JS, Stein AC, Dubinsky RM. What is driving the legal interest in hepatic encephalopathy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:97–8.
- Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, Morgan MY. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy – an International Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739–47.
- Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009;29:789–96.
- Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885–91.
- Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomized trials. *BMJ* 2004;328:1046.
- Blanc P, Daures JP, Rouillon JM, Peray P, Pierrugues R, Larrey D, et al. Lacticol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a meta-analysis. *Hepatology* 1992;15:222–8.

26. Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1012–7.
27. Uribe M, Berthier JM, Lewis H, Mata JM, Sierra JG, Garcia-Ramos G, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind randomized clinical trial. *Hepatology* 1987;7:639–43.
28. Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:307–12.
29. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071–81.
30. Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis* 2013;28:221–5.
31. Goulenok C, Bernard B, Cadranet JF, Thabut D, Di Martino V, Opolon P, et al. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:361–72.
32. Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351–60.
33. Amodio P, Berneur C, Butterworth R, Cordoba J, Kata A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: ISHEN practice guidelines. *Hepatology* 2013;58:325–36.
34. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1043–50.

Vodenje bolnika s portalno hipertenzijo pred in po endoskopskem zdravljenju



Manfred Mervic*

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Gastroenterolog 2016; suplement 1: 45–47

Ključne besede: portalna hipertenzija, jetrna ciroza, varice požiralnika, varikozna krvavitev

IZVLEČEK

Portalna hipertenzija je klinični sindrom, ki nastane zaradi trajno zvišanega tlačnega portosistemskega gradienta. Jetrna ciroza je daleč najpogostejši vzrok portalne hipertenzije. Nastanek varic v prebavilih in varikozna krvavitev so najhujše posledice portalne hipertenzije. Zdravljenje varikozne krvavitve in preprečevanje ponovne krvavitve je različno glede na stopnjo jetrne ciroze in njenih komplikacij. Pred nastankom varic je ukrepanje usmerjeno predvsem v etiološki vzrok nastanka jetrne ciroze, spremembi življenjskega sloga in izogibanju uživanja alkoholnih pijač. Varikozna krvavitev pri bolnikih s klinično pomembno portalno hipertenzijo, ki še niso krvaveli preprečujemo z neselektivnimi beta blokatorji vključno s karvediolom ali endoskopsko ligacijo varic. Bolnike, ki so že krvaveli iz varic pa vedno zdravimo s kombinacijo neselektivnih beta blokatorjev in endoskopske ligacije varic.

UVOD

Najpogostejši vzrok za portalno hipertenzijo je ciroza jeter, manj pogosti vzroki pa so necirotična fibroza jeter, tromboza portalne vene, obstrukcija jetrnih ven, policistična bolezen jeter, jetrne metastaze, konstriktivni perikarditis. Najpogostejša vzroka za jetrno cirozo sta alkoholizem in virusni hepatitis.

PATOFIZIOLOGIJA PORTALNE HIPERTENZIJE

Pri bolnikih s portalno hipertenzijo se zaradi povečanega upora krvi v žilju pred, v ali za jetri poveča gradient portosistemskega tlaka. Po lokaciji patološkega dogajanja, ki je vzrok povečanju upora, delimo portalno hipertenzijo na prehepatično, hepatično in posthepatično. Portosistemski tlačni gradient določimo z vensko kateterizacijo. Izmerimo prosti tlak v jetrnih venah (iz angl. *Free Hepatic Venous Pressure*, FHVP) in zagozditveni tlak v jetrnih venah (iz angl. *Wedged Hepatic Venous Pressure*, WHVP). Gradient tlaka jetrnih ven (iz angl. *Hepatic Pressure Venous Gradient*, HPVG) je enak tlaku v portalni veni. Pri zdravih ljudeh je HPVG < 5 mm Hg, o portalni

*Mag. Manfred Mervic, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

E-pošta: manfred.mervic@kclj.si

hipertenziji pa govorimo, ko se poveča nad to vrednost. Klinično pomembna postane portalna hipertenzija, ko je HPVG > 12 mm Hg, ker se pri takšni vrednosti začno pojavljati krvavitve iz varic. HPVG > 10 mm Hg napoveduje nastanek varic požiralnika in želodca in dekompenzacijo jetrne ciroze. Krvavitev iz varic požiralnika ali želodca je najpomembnejši zaplet portalne hipertenzije. Diagnostična metoda izbire za odkrivanje varic je ezofagogastroduodenoskopija. Neinvazivne preiskave so še prehodna elastografija jeter, CT požiralnika, slikanje požiralnika in želodca s kapsulo, določanje razmerja med številom trombocitov in velikostjo vranice.

TERAPEVTSKI UKREPI PRI BOLNIKI S PORTALNO HIPERTENZIJO ZARADI JETRNE CIROZE

1. Bolniki s kompenzirano jetrno cirozo brez klinično pomembne portalne hipertenzije

- cilj zdravljenja je preprečevanje nastanka klinično pomembne portalne hipertenzije
- odpravljamo in zdravimo vzroke nastanka jetrne ciroze, sprememba življenjskega sloga, abstinenca alkoholnih pijač ne glede na etiologijo ciroze
- antifibrogena zdravila (statini?)

2. Bolniki s kompenzirano jetrno cirozo in klinično pomembno portalno hipertenzijo brez varic (predprimarna prevencija)

- vse bolnike z jetrno cirozo moramo ob postavitvi diagnoze napotiti na gastroskopijo za potrditev prisotnosti varic. Izjema so tisti z izmerjeno prehodno elastografijo pod 20 kPa in številom trombocitov nad 150.000/mm³. Če varic ne ugotovimo, so potrebne kontrole na dve oziroma tri leta
- odpravljamo in zdravimo vzroke nastanka jetrne ciroze, sprememba življenjskega sloga, abstinenca alkoholnih pijač ne glede na etiologijo ciroze

- zdravljenje z neselektivnimi beta blokatorji (NBB) pri bolnikih z jetrno cirozo za preprečitev nastanka varic zaenkrat ni priporočeno.
- antifibrogena in druga zdravila (statini? NBB?)

3. Bolniki z jetrno cirozo in varicami (primarna prevencija)

- cilj primarne prevencije je preprečitev krvavitve pri bolnikih z varicami, ki še niso krvaveli
- portalni tlak znižujemo z NBB ali karvediolom
- odmerjanje NBB je pri bolnikih individualno. Zdravljenje začnemo z odmerkom propranolola 2 x 20 mg in ga nato zvišujemo do odmerka, ki ga bolnik še prenaša oziroma do srčne frekvence v mirovanju 50–55 utripov na minuto. Karvediol uvajamo sprva v odmerku 2 x 6,25 mg, običajni odmerek pa je 2 x 12,5 mg.

Majhne varice požiralnika

- bolnike z majhnimi varicami požiralnika zdravimo z NBB ali karvediolom

Velike varice požiralnika

- bolnike z velikimi varicami požiralnika zdravimo z NBB ali karvediolom
- endoskopska ligacija varic (ELV) je primarna metoda za preprečevanje krvavitve pri bolnikih z velikimi varicami
- ELV napravimo bolnikom s srednjimi in velikimi varicami, ki ne prenašajo zdravljenja z NBB ali pa je zdravljenje kontraindicirano.

Varice želodca

- indicirano je zdravljenje z NBB.

4. Bolniki z jetrno cirozo, ki so v preteklosti krvaveli iz varic (sekundarna prevencija)

- vsem bolnikom, ki so krvaveli iz varic, uvedemo zdravljenje za prevencijo ponovne krvavitve. NBB zmanjšajo relativno tveganje za ponovno krvavitve za 40 % in povečajo dveletno preživetje za 20 %.

- sekundarno preprečitev uvajamo takoj po končanem zdravljenju akutne varikozne krvavitve
- priporočila se kombinacija ELV in NBB
- pri bolnikih, ki na prenašajo NBB ali so ti kontraindicirani napravimo samo ELV
- bolnike, ki so krvaveli iz varic želodca zdravimo z endoskopskim injiciranjem tkivnih adhezivov in z NBB ali z vstavitvijo TIPS
- bolnike, ki so krvaveli iz sluznice pri portalni hipertenzivni gastropatiji, zdravimo z NBB
- v primeru neuspeha sekundarne preprečitve krvavitve je pri bolnikih s Child A/B jetrno cirozo indicirana vstavitev TIPS ali kirurško zdravljenje, pri bolnikih s Child C jetrno cirozo pa transplantacija jeter oziroma vstavitve TIPS do transplantacije.

ZAKLJUČEK

Napredek v razumevanju patofiziologije portalne hipertenzije pri bolnikih z jetrno cirozo je danes pripomogel k občutnemu izboljšanju zdravljenja bolnikov z varikoznimi krvavitvami iz zgornjih prebavil. Umrljivost zaradi varikoznih krvavitev, ki je bila leta 1986 okoli 40 % se je danes zmanjšala na 15 %. Na zadnjem mednarodnem srečanju leta 2015 v Italiji (Baveno VI) so bila sprejeta priporočila individualne obravnave bolnikov s portalno hipertenzijo. Pristop k zdravljenju portalne hipertenzije, je odvisen od stopnje jetrne ciroze in pojava zapletov (ascites, hepatična encefalopatija, zlatenica).

Literatura

- [1] Garcia-Tsao G1, Bosch J2. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Nov;13(12):2109.
- [2] de Franchis R1; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015 Sep.
- [3] Garcia-Tsao G1, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. N Engl J Med. 2010 Mar 4.
- [4] Garcia-Tsao G1. Beta blockers in cirrhosis: The window re-opens. Hepatol. 2016 Mar

Obravnava bolnikov z vaskularnimi lezijami v prebavilih



Mojca Pregrad Jereb*

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Gastroenterolog 2016; suplement 1: 48–53

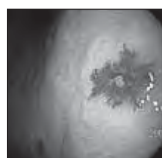
Ključne besede: arteriovenske malformacije, gastrična antralna vaskularna ektazija, portalna hipertenzivna gastropatija, Dieulafoy lezija, radiacijske teleangiektazije

UVOD

Vaskularne lezije, kot so arteriovenske malformacije (AVM), gastrične antralne vaskularne ektazije (GAVE), portalna hipertenzivna gastropatija (PHG), Dieulafoy lezije (DL) in radiacijske teleangiektazije (RT) so klinično pomembne lezije. Gre za nebolečo gastro-intestinalno krvavitev, večinoma iz desnega hemikolona. AVM zajemajo celoten GI trakt, so pogost izvor krvavitve, večinoma gre za naključne najdbe med rutinsko endoskopijo. Zajemajo 80 % krvavitvev iz tankega črevesa ob negativni endoskopiji zgornjih in spodnjih prebavil. DL se ponavadi kažejo kot intermitentna masivna arterijska krvavitev, od vseh vaskularnih lezij jo je najtežje odkriti in zdraviti. GAVE se manifestira z anemijo s ponavljajočimi potrebami po transfuziji. RT so omejene na rektosigmo kot posledica zdravljenja ginekoloških, uroloških in proktoloških karcinomov, v tankem črevesu pa jih najdemo po obsevanju ovarijskih, gastričnih in pankreatičnih karcinomov.

DEFINICIJE

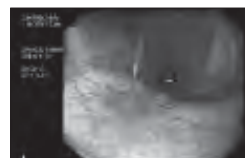
AVM	Ektatične žile s tanko steno, »cherry red«, pridobljene, najpogostejše v D hemikolonu, različne oblike z bledim halojem, ponavadi manjše od 1 cm
GAVE	Le v antrumu, dilatirane kapilare s fibrinskimi trombi, »watermelon« izgled
DL	Tortuozna velika submukozna žila, ki izhaja iz leve gastrične arterije, erodira mukoza brez vidne ulceracije. Večinoma je na mestu male krivine želodca, v 5 % jo najdemo ekstragastrično
PHG	Mukoza ima izgled kačje kože s submukoznimi krvavitvami, ponavadi v korpusu želodca
RT	Multiple lezije v obliki čipke



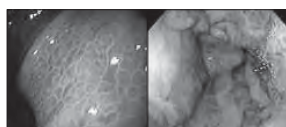
AVM



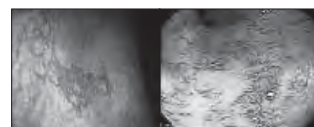
GAVE syn



Dieulafoy lezija



PHG



Radiacijska teleangiektazija

*Mojca Pregrad Jereb, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: mojca-jereb@hotmail.com

INCIDENCA/PREVALENCA

Natančna prevalenca ni znana. Pri presejalni kolonoskopiji je prevalenca asimptomatskih lezij 0,8 %, 50 % ima lezije v enem segmentu, 20 % ima lahko lezije tudi drugod. DL in GAVE sta redke vzroke krvavitve. Incidenca PHG povečuje napredovala ciroza, prisotnost varic in predhodna eradikacija varic. Akutni radiacijski proktosigmoiditis se kaže kot krvavitev, tenezmi in diareja znotraj 6 tednov zdravljenja in preneha po zaključku terapije. Incidenca kroničnih RT široko varira (16–39 %), odvisno od doze in velikosti področja obsevanja. Kaže se kot okultna ali očitna krvavitev več mesecev ali celo let po obsevanju.

ETIOLOGIJA

Predlagani sta dve teoriji za nastanek AVM; 1. kronična konstipacija (Boley-eva hipoteza in 2. zmanjšana žilna perfuzija in tkivna hipoksija. Ne pojasnita pa nastanka AVM v delih črevesa, ki niso podvrženi visokemu intraluminalnemu pritisku ali slabi perfuziji. Nastanek GAVE ni popolnoma jasen, predlagan je prolaps antruma preko pilorusa. Pogosto nastanejo v povezavi s portalno hipertenzijo, ledvično odpovedjo in žilnimi kolagenskimi motnjami, patogeneza sicer ni znana. PHG nastane v prisotnosti cirotične in necirotične portalne hipertenzije. Povečan želodčni mukozni pretok vodi v nastanek edema, mukozne ishemije in posledične proliferacije mikrocirkulacije. RT nastanejo kot posledica vaskulitisa, kar vodi v ishemijo mukoze in posledično žilno proliferacijo.

PATOGENEZA

Boley hipoteza: pri starostnikih kronična konstipacija in slabša peristaltika povzročita povišan intraluminalen tlak v cekumu. Submukozni venski tlak naraste, mukozni žilni pleksus se dilatira, prekapilarni sfinkter oslabi in razvije se AV fistula.

Hipoteza zmanjšane žilne perfuzije: kronična blaga ishemija in tkivna hipoksija povzročita povečano nastajanje vaskularnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF), kar vodi v povečano žilno proliferacijo.

DEJAVNIKI TVEGANJA

1. Starost	AVM so neposredno povezane s staranjem, > 60 let
2. Ledvična odpoved	1/2 GIT krvavitev povzročajo AVM. Disfunkcija trombocitov?
3. Aortna stenoza	Heyde sindrom (l. 1958). Turbulenca preko stenotične zaklopke lahko vodi v pridobljeno von Willenbrandovo bolezen
4. Von Willenbrandova bolezen	Najverjetneje so AVM posledica disfunkcije trombocitov
5. Antiagregacijska zdravila	(Aspirin, NSAID, klopidogrel, tiklopidin) in antikoagulantni pospešujejo krvavitev iz sicer asimptomatskih lezij

PREPREČEVANJE

Profilaktična eradikacija naključno ugotovljenih AVM ni indicirana in je potencialno škodljiva. Take lezije skoraj nikoli ne postanejo klinično pomembne.

DIAGNOZA

1. Bolnik s krvavečo AVM je tipično napoten na endoskopijo zaradi pozitivnega hematesta blata ali sideropenične anemije, redko je prisotna večja krvavitev.
2. Za dobro detekcijo je potrebna dobra izčiščenost. Fekalni ostanki hitro skrijejo lezije.
3. S kolonoskopijo dokažemo večino AVM in je diagnostična metoda izbora. Ob negativnem izvidu opravimo gastroskopijo, kapsulno endoskopijo, "push" in globoko enteroskopijo
4. Interventna radiologija je redko potrebna. Indicirana je pri hujših krvavitvah, pri katerih je preglednost kolona slaba.
5. Prisotnost AVM ne pomeni tudi vedno izvor krvavitve, razen če med endoskopijo aktivno krvavi.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Rezidualni adherentni koaguli, sukcijski artefakt oziroma prisesek, eritem, rdeč ostanek hrane, ulkus z adherentnim koagulom

KLINIČNA SLIKA

1. Večina AVM je asimptomatskih. Simtomatski bolniki so ponavadi napoteni h gastroenterologu zaradi pozitivnega testa blata na prikrito krvavitev, manj pogosto zaradi sideropenične anemije. Kronična anemija se lahko kaže kot bledica, utrujenost, dispneja.
2. Masivna hemohezija ni značilna klinična slika, zato tudi ni znakov hipovolemije.
3. Najpogosteje gre za bolnike starejše od 60 let in s pridruženimi boleznimi, pogosteje s srčno ali ledvično boleznijo, diabetesom in hipertenzijo.
4. Krvavitev iz želodca ali tankega črevesa se lahko kaže kot melena.
5. Pozorni moramo biti na povišano vrednost sečnine, valvularne šume, von Willenbrandovo bolezen (pridobljena ali prirojena), koagulopatijo, uporabo antiagregacijskih in antikoagulantnih zdravil.

DIAGNOSTIKA

1. Določitev serumskega Fe, Hb in feritina (znižani), povišan TIBC. Prisotna mikrocitoza, hipokromija, nizek MCV in MCHC. Zaradi intermitentne krvavitve so lahko FOBT negativni.
2. Obvezen je endoskopski pregled, ki ponavadi zadošča za postavitve diagnoze. Kot prvo preiskavo opravimo kolonoskopijo, saj je večina lezij lociranih v desnem hemikolonu. Če je negativen izvid, glede na klinično sliko opravimo gastrokopijo, kapsulno endoskopijo, enteroskopijo.
3. Intervencijska radiologija je sekundarnega pomena in redko potrebna. Pri aktivni krvavitvi, kjer endoskopija ne odkrije vzroka, je potrebna selektivna angiografija.

Diagnostični algoritem:

Okultna krvavitev z dobro mukozno vidljivostjo	Preiskava izbora je kolonoskopija. Ob negativnem izvidu sledijo preiskave zgornjih prebavil (GSK, kapsula, enteroskopija)
Očitna krvavitev z dobro mukozno vidljivostjo	Kolonoskopija in druge endoskopske preiskave (če je potrebno)
Očitna krvavitev s slabo mukozno vidljivostjo	Superselektivna mezenterialna angiografija

PASTI IN POGOSTE NAPAKE V DIAGNOSTIKI

1. Eritem in mesto vboda lahko zamenjamo za AVM
2. Med aktivno krvavitvijo je zaradi slabe vidljivosti težko najti mesto izvora. Pomembnost zadostne lavaže.
3. Pogosto lahko istočasno najdemo AVM in divertikle. Če med preiskavo nobena lezija aktivno ne krvavi, predstavlja to diagnostični in terapevtski problem. Dobro je vedeti, da je divertikularna krvavitev arterijskega tipa in hitra, krvavitev iz AVM je venozna in počasna. Krvavitev iz levega hemikolona je bolj verjetno divertikularna. Kri pogosto retrogradno zateka v desni hemikolon.
4. Sedacija z narkotiki (meperidin, fentanil) zmanjšuje mukozni pretok krvi, zato se lahko AVM skrijejo ali izginejo. Nalokson ta učinek izniči.
5. DL se pogosto kažejo kot nepojasnjene masivne, intermitentne krvavitve (ponavadi iz zgornjih prebavil) in so lahko usodne. Težko jih je diagnosticirati in pogosto jih lahko zaradi njihovega izgleda spregledamo - pikčastega defekta sluznice.
6. PHG se pojavi pri cirotični in necirotični portalni hipertenziji.
7. GAVE se najpogosteje pojavi v 7. dekad z mikrocitno anemijo in potrebo po transfuzijah. Pojavlja se 2:1 v prid ženskam. Občasno lahko zamenjamo z antralnim gastritisom ali žolčnim refluksom. Redko je potrebna biopsija.
8. Anamneza obsevanja poda sum na radiacijsko poškodbo lokalnega dela črevesa.

ZDRAVLJENJE

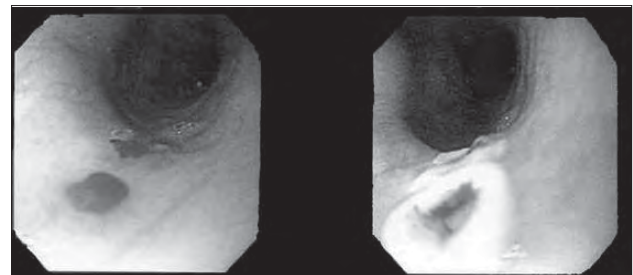
Cilj zdravljenja je ablacija krvaveče žile. Pogosto uporabljene metode so argonska plazemska koagulacija (APK), endoklipi in elektrokoagulacija.

1. APK penetrira malo v globino, kar je zaželeno pri koagulaciji cekuma, ascendensa in tankega črevesa, ki imajo tanko steno. Uporablja se za velike, multiple in zlivajoče se lezije. Glede na druge metode je manj rekurentnih krvavitv.
2. Elektrokoagulacija je varna, cenovno ugodnejša, vendar povzroči globlje poškodbo črevesne stene. Potreben je le blag pritisk na steno. Sprva eradiciramo periferijo lezije, nato proti centru.
3. Endoklipe redko uporabljamo za ustavitev krvavitve iz žilne lezije. Uporabni so pri nevarnosti nadaljnje krvavitve po endoskopski terapiji (pri koagulopatiji, trombocitopeniji, antiagregacijski in antikoagulantni terapiji). Na aktivno krvavečo lezijo lahko postavimo endoklip, sledi dokončna ablacija.
4. Pri izbranih starejših polimorbidnih bolnikih s kroničnimi počasnimi krvavitvami se ob dokazanih AVM tankega črevesa, ki niso dostopne "push" enteroskopiji, rajši odločimo za substitucijsko terapijo z železom, kot da bolnika izpostavimo splošni anesteziji za globoko enteroskopijo. Te bolnike je potrebno skrbno spremljati (klinično in laboratorijsko).
5. Submukozno injekcijo adrenalina uporabljamo v določenih primerih za obvladovanje akutne krvavitve, sledi ablacija.
6. Superselektivna angiografska embolizacija pride v poštev ob neuspešni endoskopski ablaciji.

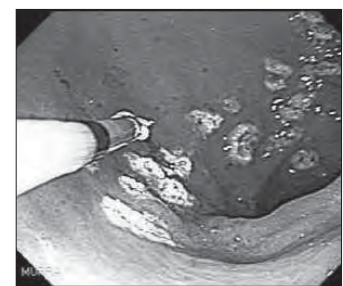
KLINIČNO UPORABNI NAČINI ZDRAVLJENJA

1. Ponavadi AVM ravno med pregledom ne krvavijo aktivno, zato je najprimernejša ablacija z APK. Pri aktivno krvavečih AVM najprej apliciramo adrenalin, sledi ablacija z APK.
2. Zdravljenje DL je primarno endoskopsko: vazokonstrikcija z adrenalinom, APK, endoklip,

Način zdravljenja	Komentar
Endoskopski: ablacija, endoklipi, submukozna injekcija adrenalina	Endoskopija je zlati standard. Večinoma je uspešna pri obravnavi lezij želodca, duodenuma in kolona. Narašča uporaba globoke enteroskopije za lezije TČ.
Radiološki: angiografija z embolizacijo	V primeru neuspešne endoskopske metode
Kirurški: kirurška resekcija	V izjemnih primerih, ko je neuspešna endoskopska in angiografska metoda
Konzervativen: nadomeščanje Fe	Pri nekaterih starejših bolnikih z neogrožujočo krvavitvijo iz AVM tankega črevesa (v izogib globoki enteroskopiji)



Submukozna injekcija adrenalina



APK



Endoklip

ligature. Uporabimo eno ali več tehnik skupaj. Trajna hemostaza je dosežena v 85 % primerov, v 10 % ustavimo krvavitev s ponovno endoskopsko intervencijo, preostalih 5 % potrebuje kirurško zdravljenje.

3. PHG ne moremo zdraviti endoskopsko, razen če ugotovimo točkasto krvavitev. Lahko uporabimo neselektivne zaviralce beta adrenergičnih receptorjev (po enakih smernicah kot za zdravljenje portalne hipertenzije)
4. Transjugularni intrahepatični portosistemski šant (TIPS), kirurški portosistemski šanti in transplantacija jeter so izjemno redko potrebni ob neuspešnih standardnih tehnikah.
5. Večino primerov GAVE uspešno tretiramo z APK, ponavadi v več seansah. Če endoskopska terapija ni uspešna je možna kirurška antrektomija.
6. Zdravljenje kronične radiacijske poškodbe sluznice prebavil s topičnih mesalaminom, steroidi in sukralfatom ostaja nedokazano. Najboljši učinek ima APK.
7. Podobni zapleti se dogajajo pri zdravljenju AVM, DL, PHG, GAVE in RT. Ker je endoskopska slika navadno dovolj za postavitev diagnoze se biopsije ne priporočajo (dodatno povzroči krvavitev). Biopsija postradiacijskega področja lahko vodi celo do formacije fistule.

KDAJ JE POTREBNA HOSPITALIZACIJA?

Večina bolnikov lahko opravi poseg ambulantno. Hospitalizacijo potrebujejo le hemodinamsko nestabilni bolniki, ki jih je potrebno pred posegom stabilizirati. V izjemnih primerih je potreben kirurški poseg (ob neuspešni endoskopski ablaciji in angiografski embolizaciji). Predhodno ponavadi določimo mesto krvavitve angiografsko. Z intraoperativno endoskopijo lahko lociramo AVM v tankem črevesu med samo operacijo, dandanes je ta način zamenjala globoka enteroskopija.

PREPREČEVANJE IN OBRANAVA ZAPLETOV

Krvavitev se lahko pojavi po sami endoskopski ablaciji. Ablacija periferije v smeri centra lezije zmanjša možnost krvavitve med posegom. Krvavitev lahko uspešno obvladamo s postavitvijo endoklipa in submukozno injekcijo adrenalina. Zelo redko je potrebna radiološka ali kirurška intervencija. Perforacija je lahko posledica premočnega pritiska sonde na sluznico, kar pripelje do transmuralne opekline. Ob takojšnji zaznavi defekta sluznice uporabimo endoklipe (uporabni za majhne perforacije).

POSEBNA SKUPINA: HEREDITARNE HEMORAGIČNE TELEANGIEKTAZIJE

Gre za obsežno razporeditev AVM po celotnem gastrointestinalnem traktu. Za dolgoročno rešitev je na mestu APK. Z različno uspešnostjo se uporabljajo estrogeni, tamoxifen in VEGF inhibitor bevacizumab. Gastroduodenalne lezije so pogoste, vendar se pogosto spregleda izvor krvavitve iz nosu.

SLEDENJE

Krvavitve iz žilnih lezij prebavil se ponavljajo v precejšnjem deležu, zato je potrebno kratko- in dolgoročno sledenje (Hb, FOBT, klinični znaki).

ZAKLJUČKI

Podatke glede ponovitve krvavitve iz vaskularnih lezij in glede učinkovitosti terapije je težko analizirati zaradi razlik v načinu endoskopskega zdravljenja in lokacije AVM. Kljub temu se krvavitev ponovi v precejšnjem številu bolnikov, po določenih študijah v 15–50 %. Po endoskopski eradikaciji AVM v tankem črevesju imajo bolniki pomembno manjše potrebe po transfuzijah. APK je zelo učinkovita pri stabilizaciji hemograma v 85 % bolnikov z AVM kolona. Vzroki za neuspešno endoskopsko zdravljenje so nepopolna eradikacija lezije, nezapažene sinhrono lezije drugod v črevesju

ali metahrone lezije, ki se razvijejo čez čas. V nekaterih primerih je lahko vzrok dejanske krvavitve istočasno prisoten divertikel.

Literatura

1. Bini EJ, Lascarides CE, Micale PL, Weinshel EH. Mucosal abnormalities of the colon in patients with portal hypertension: an endoscopic study. *Gastrointest Endosc* 2000;52:511–6
2. Boley SJ, Sammartano RJ, Adams A, et al. On the nature and etiology of vascular ectasias of the colon: degenerative lesions of the aging. *Gastroenterology* 1977;72:650
3. Brandt LJ, Landis CS. Vascular lesions of the gastrointestinal tract. In Sleisinger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, 9th edition Dy NM, Costout CJ, Balm RK. Bleeding from endoscopically-identified Dieulafoy lesion of the proximal small intestine and colon. *Am J Gastroenterol* 1996;91:818–9
4. Foutch PG, Rex DK, Lieberman DA. Prevalence and natural history of colonic angiodysplasia among healthy asymptomatic people. *Am J Gastroenterol* 1995;90:564
5. Gilliam JH, Geisinger KR, Wu WC, Weidner N, Richter JE. Endoscopic biopsy is diagnostic in gastric antral vascular ectasia. The "watermelon stomach". *Dig Dis Sci* 1989;34:885–9
6. Perez-Ayuso RM, Pique JM, Bosch J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337:1431–4
7. Waye JD, Aisenberg JA, Rubin PH. *Practical colonoscopy*. Wiley-Blackwell; 2013

Spremljanje bolnikov s KVČB na medikamentoznem zdravljenju in zdravljenju z biološkimi učinkovinami; kdaj je potrebna hospitalizacija in kdaj kirurško zdravljenje



Ivan Ferkolj*

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana
Gastroenterolog 2016; suplement 1: 54–57

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, zdravljenje, biološka zdravila

IZVLEČEK

Kronična vnetna črevesna bolezen je bolezen, ki prizadene prebavni trakt. Etiologija bolezni je še vedno neznana, zato je standardno zdravljenje z zdravili le simptomatično (mesalazin, kortikosteroidi, azatioprin, 6-merkaptopurin in metotreksat) in je usmerjeno proti nespecifičnemu zmanjšanju vnetnega odziva, medtem ko infliksimab in adalimumab nevtralizirata TNF- α . Za zdravljenje blage in zmerno aktivne bolezni napogosteje uporabljamo 5-aminosalicilate, ki so načeloma varna zdravila, medtem ko imajo kortikosteroidi, imunomodulatorji in TNF- α zaviralci lahko resne neželene učinke, med katerimi so najpogostejše okužbe. Bolnike moramo redno kontrolirati, v primeru stranskih učinkov, hujših zagonov bolezni ali njenih zapletov pa je potrebno bolnika napotiti h gastroenterologu, če pa pride do ileusa ali perforacije, pa k abdominalnemu kirurgu.

UVOD

Zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) poteka simptomatično in je usmerjeno samo v zmanjševanje vnetnega odziva. Osnovni namen je prekinitiv akutnega zagona bolezni in nato vzdrževanje remisije (1, 2). Standardno zdravimo KVČB empirično, pogosto začnemo bolezen zdraviti z aminosalicilati sistemsko in lokalno, v primeru neuspešnosti dodamo kortikosteroide, če pa so le-ti neuspešni ali pa imajo stranske učinke, nadaljujemo z imunosupresivi (3).

Biološka (tarčna) zdravila pa pomenijo revolucionaren preobrat v zdravljenju, niso pa »čudežna« zdravila. Z njimi zdravimo zaenkrat samo tiste bolnike, ki se niso odzvali na standardno zdravljenje ali pa imajo zaradi njih resne neželene učinke. Približno 80 % odstotkov bolnikov, ki prejema biološka zdravila za zdravljenje te bolezni, ima kliničen odziv, pri 30 do 40 % bolnikov pa uspemo

*Izr. prof. prim. dr. Ivan Ferkolj, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: ivan.ferkolj@kclj.si

doseči pravo klinično in tudi endoskopsko remisijo bolezni. Na žalost pa pri nekaterih začne ta učinek popuščati in moramo zato preiti na drugi zaviralec TNF- α ali pa celo na najnovejša biološka zdravila, ki niso iz skupine TNF- α zaviralcev (ustekinumab, vedolizumab).

Navkljub temu, da bolniki s KVČB navadno dobro prenašajo tako kratkotrajno kot tudi dolgotrajno zdravljenje z zaviralci TNF- α , morajo biti klinični zdravniki pozorni na pojavljanje sicer redkih, vendar resnih neželenih dogodkov, kot so infuzijske reakcije, imunogenost, življenjsko nevarne okužbe, oportunistične okužbe (vključno s tuberkulozo), možnostjo razvoja raka ter smrtnostjo (3–7).

SPREMLJANJE

Bolnike s stabilno obliko KVČB na standardnem zdravljenju kontroliramo 1–2 krat letno, če pa imajo zagone bolezni, pa pogosteje. Med temi zdravili najpogosteje uporabljamo mesalazin. Zdravilo je načeloma zelo varno, saj so neželeni učinki sorazmerno redki. Pojavijo se lahko bolečine v trebuhu, glavobol, povišana telesna temperatura, omotica, mišične in sklepne bolečine, napenjanje, slabost in tudi bruhanje, poveča se lahko število odvajanj. Zelo redko se pojavijo motnje v delovanju ledvic (intersticijski nefritis in ledvična insuficienca), jeter in žolčevodov (holestaza, povišani aminotransferazi), pljuč (bronhospazem, alergični alveolitis), pankreatitis, alergijski kožni izpuščaji in bolezni krvi ter limfatičnega sistema.

Kortikosteroidi so sicer zelo učinkovito zdravilo, žal pa je zdravljenje z njimi skoraj vedno povezano s številnimi neželenimi učinki in škodljivo vplivajo na več organskih sistemov, lahko so odvisni ali pa tudi neodvisni od odmerka zdravila in od trajanja zdravljenja. Zato se jih zelo izogibamo. Vplivajo na metabolizem in poslabšajo urejenost krvnega sladkorja, pojavi se lahko steroidni diabetes, vplivajo na metabolizem lipidov (hiperlipidemija, jetrna steatoza) in razporejenost masčobe v telesu. Zavirajo hipotalamo-hipofizno-nadledvično os in

dolgotrajna uporaba pripelje do trajne zavore delovanja nadledvičnih žlez. Zavirajo rast in razvoj odraščajočih oseb.

Azatioprin, 6-merkaptopurin in metotreksat imajo številne neželene učinke, uspešnost zdravljenja pa se običajno izkaže šele po nekaj mesecih. Prve 3 mesece zdravljenja moramo kontrolirati vrednosti hemograma in jetrnih testov vsak mesec (prvi mesec celo 2 krat mesečno), nato vsake 3 mesece. Neželjeni učinki teh zdravil se pojavljajo skoraj pri eni tretjini bolnikov, najpogosteje so gripi podobni znaki (slabost, mialgija, glavobol, driska, bruhanje, bolečine v hrbtu in sklepih), znaki zavore v delovanju kostnega mozga (levkopenija, anemija, trombocitopenija), pankreatitis, patološki jetrni testi, po dolgotrajnejši uporabi pa je tudi povečana verjetnost razvoja maligne bolezni (predvsem limfoma). Večja je tudi pogostost razvoja okužb. Poleg tega pa je metotreksat še teratogen.

Bolnike, ki se niso odzvali na standardna zdravljenja ali pa so bila le-ta kontraindicirana, zdravimo z biološkimi zdravili. Po treh mesecih ocenimo uspešnost zdravljenja. Če dosežemo remisijo bolezni ali pa vsaj zelo dober klinični odziv, zdravljenje redno ponavljamo. Bolniki, ki se zdravijo z infliksimabom, se redno kontrolirajo pri gastroenterologu vsakih 8 tednov, tisti, ki pa prejemajo adalimumab, pa vsake 3 mesece. Laboratorijske parametre (SR, CRP, hemogram, elektrolite, dušične retente, Fe, feritin, jetrne teste in albumine) pri nekompliranih bolnikih kontroliramo na 3–6 mesecev, sicer pogosteje. Redno tudi kontroliramo nivoje zdravila v krvi ter prisotnost protiteles proti biološkemu zdravilu. Ob ponovnih zagonih bolezni opravimo tudi koprokulture, preglede blata na kalprotektin, na klostridije in na njihov endotoksin, pomisliti pa moramo tudi na možnost sočasnega CMV kolitisa. S koloskopijo na 1–2 leti kontroliramo uspešnost oziroma neuspešnost zdravljenja in odkrivamo komplikacije bolezni. Bolniki, ki imajo bolezen več kot 20 let, potrebujejo kontrolne koloskopije z biopsijami obvezno enkrat letno.

Med zdravljenjem s tarčnimi zdravili morata biti tako bolnik kot tudi njegov osebni zdravnik in specialist gastroenterolog pozorna na komplikacije in neželjene učinke zdravljenja. 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). 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 pri približno 6 % bolnikov **znaki resnih in nevarnih okužb** (bakterijske, virusne in gljivične). Najpogosteje so prizadeti respiratorni, prebavni in urogenitalni trakt, pojavijo se lahko abscesi, predvsem pa je povečano tveganje za oportunistične infekcije! **V primeru povišane telesne temperature ali drugih znakov okužbe se morajo bolniki javiti osebnemu zdravniku ali obiskati urgentni oddelek oziroma gastroenterologa!**

Če ima bolnik neželjene učinke in/ali znake okužbe, se mora pred naslednjo aplikacijo zdravila nujno posvetovati z zdravnikom. Med zdravljenjem z biološkimi zdravili lahko pride tudi do reaktivacije tuberkuloze, zato je potrebno vsakega bolnika pred zdravljenjem testirati še na latentno TBC. Najučinkovitejši način zmanjševanja 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- α kombiniramo z dodatno imunosupresijsko terapijo. Potrebna so tudi redna cepljenja, vendar **ne z živo vakcino!**

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). Nehodgkinov limfom (NHL) je manj pogost

pri bolnikih, ki se zdravijo samo z imunomodulatorji, kot pri tistih, ki prejemajo dodatno še zaviralce TNF- α . Uporaba zaviralcev TNF- α v kombinaciji z imunomodulatorji je torej povezana s povečanim tveganjem za NHL, vendar ostaja število primerov majhno.

Pri eni četrtini bolnikov na biološki terapiji se pojavljajo različne kožne spremembe, od samo suhe kože pa do različnih oblik luskavice, do pojavljanja nemelanomskega raka kože oziroma celo do melanoma. Potrebne so redne letne kontrole pri dermatologu, v primeru novonastalih sprememb ali dinamike starih sprememb pa takojšen pregled.

Pri bolnicah so potrebne tudi redne letne kontrole pri ginekologu zaradi pogostejših sprememb na materničnem vratu.

NAPOTITEV V BOLNIŠNICO

Pri večini bolnikov uspemo s standardnimi zdravili vzdrževati mirno obdobje, vendar pri nekaterih prihaja do vmesnih zagonov. V takih primerih najprej optimiziramo odmerke 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. Če ambulantno zdravljenje ni uspešno, je potrebna hospitalizacija. Kljub izboljšavam v farmakološkem zdravljenju KVČB, pa predstavlja kirurgija namreč še vedno pogost način zdravljenja zapletov te bolezni, več kot polovica bolnikov s Crohnovo boleznijo namreč 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 bolnikov s Crohnovo boleznijo potrebuje le omejen in čim manjši poseg, neobvladljive oblike ulceroznega kolitisa pa potrebujejo resekcijo celotnega debelega črevesa.

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

ZAKLJUČEK

Zdravljenje bolnika s KVČB predstavlja pogosto individualen pristop. Zdravimo po evropskih smernicah, vendar pa je potrebno zdravljenje pogosto zaradi stranskih učinkov ali pa neučinkovitosti spreminjati in prilagajati. Ves čas zdravljenja pa moramo bolnike redno spremljati in biti pozorni na neželene učinke zdravil, še posebno na **okužbe**, ki so najpogostejša težava pri kroničnih bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na imunski sistem. Zdravniki, ki zdravijo bolnike take bolnike, se morajo zavedati možnih težav v zvezi z varnostjo te terapije in načinov, kako težave obvladati ali se jim izogniti. Profil koristi in tveganj za ta zdravila je dobro definiran in pozitiven, pomembno pa je, da z njim jasno seznanimo tudi bolnike. Pri vseh bolnikih moramo pred začetkom zdravljenja skrbno analizirati tveganja in koristi predvidene terapije ter jih o uspešnosti in varnosti zdravljenja natančno obvestiti.

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. 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.
4. Dignass A, Van Asche G, Lindsay J.O, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* 2010, 4; 28-62.
5. 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.
6. Ferkolj Ivan. How to improve safety of biologic therapy? *Journal of physiology and pharmacology* 2009; 60 (supp. 7): 67-70.
7. Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaeert 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.

Funkcionalna trebušna bolečina



Katja Novak*

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana
Gastroenterolog 2016; suplement 1: 58–61

Ključne besede: trebušna bolečina, Roma kriteriji, dispepsija

IZVLEČEK

Funkcionalna trebušna bolečina je redka motnja, za katero je značilna huda, izčrpavajoča bolečina v trebuhu, ki ovira vsakodnevno življenje in je prisotna vsaj 6 mesecev. Sodi v sklop funkcionalnih gastroenteroloških motenj, ki so diagnostično opredeljene z mednarodno sprejetimi Roma kriteriji. Patofiziološko gre pri funkcionalni trebušni bolečini za motnjo v zaznavanju sicer normalnih dražljajev iz prebavil v centralnem živčnem sistemu. Značilno imajo bolniki pridružene psihosocialne dejavnike, zato zdravljenje temelji na dobrem terapevtskem odnosu med bolnikom in zdravnikom v sodelovanju s specialisti za mentalno zdravje. Cilj zdravljenja je zmanjšanje bolečine in povečanje kvalitete življenja, kar bolniki dosežejo s kombinacijo farmakoloških (analgetiki, anidepresivi) in nefarmakoloških ukrepov (kognitivno-vedenjska terapija, psihoterapija, hipnoza). Popolna ozdravitev bolnikov s funkcionalno trebušno bolečino je malo verjetna.

UVOD

Funkcionalna trebušna bolečina je motnja, za katero je značilna izčrpavajoča konstantna ali pogosto ponavljajoča se huda bolečina v trebuhu, ki ovira vsakodnevno življenje in je prisotna vsaj 6 mesecev (1). Značilno je, da z diagnostičnimi postopki ne odkrijemo organske bolezni prebavil.

Funkcionalna trebušna bolečina sodi v sklop funkcionalnih gastroenteroloških motenj, ki so diagnostično opredeljene z Roma kriteriji. Delovna skupina specialistov iz področja funkcionalnih gastroenteroloških motenj je bila namreč pred 19. leti ustanovljena na kongresu v Rimu (The Rome Foundation). V času pisanja pričujočega prispevka so v veljavi Roma III diagnostični kriteriji, ki so izšli leta 2006 (2). V letu 2016 bodo objavljeni posodobljeni Roma IV kriteriji.

Epidemioloških raziskav, ki bi bile napravljene na skupinah bolnikov s funkcionalno trebušno bolečino, ni. Prevalenca, ki je ocenjena na podlagi raziskav sindroma prevzdraženega črevesa, naj bi znašala od 0,7 do 1,6 % prebivalstva. Pogosteje naj bi zbolevalе ženske (3).

*Katja Novak, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: katja.novak@kclj.si

Bolniki s funkcionalno trebušno bolečino predstavljajo veliko obremenitev zdravstva zaradi kroničnosti motnje, pogostih obiskov urgentnih in različnih specialističnih ambulant, številnih neinvazivnih in invazivnih preiskav ter pogostih bolniških odsotnosti z dela.

ETIOLOGIJA

Raziskav vzrokov za funkcionalno trebušno bolečino je zelo malo, zato večina izsledkov izvira iz raziskav težjih oblik sindroma prevzdraženega črevesa.

Patofiziološko pri funkcionalni trebušni bolečini prevladuje ojačano centralno zaznavanje normalnih dražljajev iz prebavil. Jakost in narava bolečine sta regulirani v kognitivnih in čustvenih centrih možganov, zato so psihosocialni dejavniki tveganja, kot so anksiozno – depresivne motnje, zlorabe, hudi življenjski stresni dogodki, socialne prilagoditvene motnje idr., med najpomembnejšimi za razvoj te motnje (3).

Sindrom prevzdraženega črevesa se razlikuje po tem, da so ojačani periferni dražljaji iz prebavnega trakta, ki so posledica določene hrane, vnetnih sprememb sluznice črevesa, pooperativnih stanj, faze hormonskega ciklusa idr.

Ena redkih fizioloških raziskav, kjer so primerjali bolnike s sindromom prevzdraženega črevesa in funkcionalno trebušno bolečino, je pokazala, da slednji niso preobčutljivi pri testu natega stene rektuma z balončkom (4). Pri sindromu prevzdraženega črevesa so bolniki navajali hujšo bolečino ocenjeno po VAS lestvici pri bolj napolnjenem balončku v rektumu. Bolniki s funkcionalno trebušno bolečino pa so navajali enake bolečine ne glede na bolj ali manj napolnjen balonček v rektumu.

OBRAVNAVA

Pri bolnikih s kroničnimi bolečinami v trebuhu napravimo, kot pri večini bolnikov z drugimi težavami, anamnezo, klinični pregled in osnovne laboratorijske preiskave krvi (hemogram, dušični retenti, elektroliti,

jetrni encimi, vnetni parametri). Bistveno je, da izključimo alarmne znake, ki kažejo na potencialno resno obolenje v ozadju. Alarmni znaki so: nenamerna izguba teže, patološki laboratorijski izvidi, pozitivni hematesti blata ter rakave bolezni v družini.

Po smernicah bolnikov brez alarmnih znakov ni potrebno napotiti na nadaljnje neinvazivne ali invazivne diagnostične preiskave, vendar je to v praksi neizvedljivo zaradi velikega pritiska s strani bolnikov kot tudi večnega strahu zdravnikov, da bi zgrešili diagnozo. Bolniki s kronično funkcionalno bolečino imajo tako večinoma napravljene vse dostopne diagnostične preiskave večkrat. Minimalni nabor preiskav predstavlja ultrazvok trebuha (oz. CT abdomna v ZDA) ter endoskopija zgornjih in spodnjih prebavil. Izvidi diagnostičnih preiskav so normalni ali z minimalnimi odstopanji, ki klinično ne pojasnijo njihovih težav.

Ko se gastroenterologi odločimo, da smo z veliko verjetnostjo izključili organske bolezni prebavil ter pri bolnicah tudi rodil, pomislimo na skupino funkcionalnih gastroenteroloških motenj, ki so diagnostično opredeljene z na simptomih temelječih Roma kriterijih.

Diferencialno diagnostično pregledamo Roma kriterije za motnje z bolečinami v trebuhu (1, 2). To so sindrom bolečine v epigastriju, funkcionalne motnje žolčnika ali Oddijevega sfinktra, sindrom prevzdraženega črevesa ter funkcionalna trebušna bolečina. Sindrom bolečine v epigastriju sodi v sklop funkcionalne dispepsije, značilno je bolečina večinoma pekoča in vezana na epigastrij. Pri funkcionalni motnji žolčnika ali Oddijevega sfinktra je bolečina krčevita, intermitentna in značilno pod desnim rebrnim lokom. Pri sindromu prevzdraženega črevesa je bolečina večinoma krčevita in v povezavi z motnjo v odvajanju blata (zaprtje ali driska).

Diagnozo funkcionalne trebušne bolečine bolniku postavimo, če izpolnjuje vse spodaj naštete Roma kriterije (2, 3):

- (večinoma) neprekinjena trebušna bolečina,
- bolečina ni povezana (ali redko) z fiziološkimi dogodki (prehranjevanje, defekacija, menses idr.),
- ovirano je vsakdanje življenje,
- bolečina ni navidezna ali simulirana,
- nezadostni kriteriji za drugo funkcionalno motnjo, ki bi pojasnila bolečine,
- simptomi vztrajajo 3 mesece z začetkom vsaj 6 mesecev pred postavitvijo diagnoze.

Zaradi močne psihosocialne komponente pri razvoju te motnje imajo bolniki tipične vzorce obnašanja, kot so (4, 5):

- verbalno in neverbalno izražanje bolečine,
- vsakokratno opisovanje bolečine kot urgentnega stanja,
- zanikanje ali minimaliziranje psihosocialnih dejavnikov,
- zahteva po vedno novih diagnostičnih postopkih in pogosti obiski zdravnikov,
- zahteva po popolni ozdravitvi, nesprejemanje kroničnosti motnje,
- nesprejemanje osebne odgovornosti za izboljšanje stanja,
- zahteva po opioidnih analgetikih.

Bistven del obravnave bolnikov s funkcionalno trebušno bolečino je pristen terapevtski odnos, ki temelji na zaupanju bolnika zdravniku. Zaradi patofiziološkega ozadja te motnje je potrebna tudi vzporedna obravnava bolnikov pri specialistu za mentalno zdravje (klinični psiholog, psihoterapevt, psihiater).

ZDRAVLJENJE

Za zdravljenje funkcionalne trebušne bolečine ni raziskav. Priporočila za obravnavo temeljijo na izvlečkih iz raziskav pri bolnikih s težko obliko sindroma prevzdraženega črevesa.

Bolniki so najprej obravnani pri gastroenterologu, priporočljivo je, da se vodijo pri zdravniku z izkušnjami s funkcionalnimi gastroenterološkimi boleznimi. Te bolnike zdravniki dojemamo kot zapletene, kar ima zelo negativen vpliv na terapevtski odnos z bolnikom, ki je temelj zdravljenja.

Pristop k zdravljenju je stopenjski s pogostimi kontrolnimi pregledi (3):

1. Pridobimo si bolnikovo zaupanje, s tem da mu verjamemo, da ga boli. Obrazložimo kronični potek bolezni, predlagamo spremembe življenjskega stila (prehrana, šport, sproščanje) ter posvet pri specialistu za mentalno zdravje.
2. Simptomatsko zdravljenje bolečine z analgetiki.
3. Zdravljenje s tricikličnimi antidepresivi (TCA) ali selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) in norepinefrina (SNRI).
4. Obravnava pri specialistu za mentalno zdravje (klinični psiholog, psihoterapevt, psihiater).

Zdravljenje z analgetiki

Bolniki s funkcionalno trebušno bolečino pogosto iščejo pomoč v urgentnih ambulantah, kjer prej ali slej prejmejo opioidne analgetike. Zaradi psihosocialnih dejavnikov so ti bolniki izrazito nagnjeni k razvoju odvisnosti od opioidov, poleg tega se lahko razvije še *sindrom narkotičnega črevesa*. Kronična uporaba opioidov lahko namreč sproži centralno motnjo v zaznavanju bolečine na nivoju hrbtenjače in s tem paradoksalno visceralno hiperalgizija. Bolečine se torej stopnjujejo ob povečevanju odmerka opioidnega analgetika. Sindrom narkotičnega črevesa se loči od opioidnih stranskih učinkov na prebavila, ki se kažejo s slabostjo, napihnjenostjo, zaprtjem idr. Zdravljenje je težavno, s kombinacijo zmanjševanja odmerkov opioidov z zdravljenjem abstinenčnega sindroma (6).

Zdravljenje z antidepresivi

Antidepresive uporabljamo, ker so se v raziskavah zdravljenja nevropatske bolečine izkazali za učinko-

vite v modulaciji centralnega zaznavanja bolečine, delno tudi zmanjšujejo visceralno hiperalgezijo. Bolniki s funkcionalno trebušno bolečino težko sprejmejo poskus zdravljenja s psihotropnimi zdravili. Razložiti jim je potrebno način delovanja na regulacijo bolečine v centralnem živčnem sistemu, stranske učinke, dolgotrajno zdravljenje ter da pričakujemo prvo izboljšanje po 4–6 tednih (3). Odmerke postopno povečujemo do učinkovitih, če monoterapija ne zadošča, lahko zdravila tudi kombiniramo, pri tem je priporočljiv posvet s psihiatrom.

Uporabimo lahko:

- amitriptilin: 10–50 mg/ dan v začetku, optimalno 25–150 mg/ dan
- fluoksetin: 10–20 mg/ dan v začetku, optimalno 20–80 mg/ dan
- paroksetin: 10–20 mg/ dan v začetku, optimalno 20–60 mg/ dan
- sertralin: 25–50 mg/ dan v začetku, optimalno 50–200 mg/ dan
- venlafaksin: 25–50 mg/ dan v začetku, optimalno 25–150 mg/ dan
- duloksetin: 20–40 mg/ dan v začetku, optimalno 20–80 mg/ dan

Psihološko zdravljenje

Raziskav, ki bi preučile vpliv psiholoških terapij pri bolnikih s funkcionalno trebušno bolečino, ni. Metaanalize raziskav pri bolnikih s sindromom prevzdraženega črevesa so pokazale dobre rezultate s pomembnim izboljšanjem kvalitete življenja za bolnike pri zdravljenju s kognitivno-vedenjsko terapijo, tehnikami nadzora stresa, psihoterapijo, hipnozo (8).

ZAKLJUČEK

Funkcionalna trebušna bolečina je redka težko ozdravljiva motnja. Značilno je, da zdravniki te bolnike dojemamo kot zapletene za obravnavo zaradi simptomov in psihosocialnih dejavnikov. Potrebujemo gastroenterološko obravnavo v sodelovanju s specialisti za mentalno zdravje.

Literatura

1. Clouse R.E., Mayer E.A., Aziz Q., et al. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:1492.
2. Sperber AD, Drossman DA. Functional abdominal pain syndrome: constant or frequently recurring abdominal pain. *Am J Gastroenterol.* 2010 Apr;105(4):770–4.
3. Sperber A.D., Drossman D.A. Review article: the functional abdominal pain syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:514.
4. Nozu T, Kudaira M. Altered rectal sensory response induced by balloon distention in patients with functional abdominal pain syndrome. *Biopsychosoc Med* 2009; 3:13.
5. Levy R.L., Olden K.W., Naliboff B.D., et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1447.
6. Drossman D, Szigethy E. The Narcotic Bowel Syndrome: A Recent Update. *Am J Gastroenterol.* 2014 Sep 10;2(1):22–30.
7. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1350.

Malabsorbcija – Celiakija ali nekaj več?



Rado Janša*

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Gastroenterolog 2016; suplement 1: 62–67

Ključne besede: malabsorbcija, celiakija, diferencialna diagnoza

UVOD

Malabsorbcija ali spremenjena resorbcija hranil predstavlja skupino bolezni z zelo raznoliko klinično sliko različne etiologije. Malabsorpcijski sindromi so lahko prisotni v vseh starostnih skupinah in predstavljajo mnogo širšo skupino patoloških stanj kot le celiakijo. Pomembno je razlikovati ali so posledica primarnega obolenja gastrointestinalnega trakta ali manifestacija sistemske bolezni (1, 2). Poleg celiakije, na katero smo običajno najprej pozorni moramo v diferencialni diagnozi upoštevati še stanja, ki celiakijo imitirajo. To so Giardiazia, infekcija s *Helicobacter Pylori*, HIV, druge pomembne infekcije, medikamentozne okvare sluznice ter zapleti prej naštetih bolezni. Skoraj vse tovrstne klinične težave so povezane s spremenjeno absorbcijo različnih hranil. Ta je lahko različna, odvisna od stopnje okvare črevesne sluznice (3, 4).

Večina malabsorpcijskih sindromov je povezanih s steatorejo, ki pomeni nad 7 % izločanja maščob v blatu; več kot 7 g maščob v izločenem blatu pri uživanju diete, ki vsebuje več kot 100 g maščob na dan (5). Nekateri malabsorpcijski sindromi, niso povezani s steatorejo, pač pa z intolerancano na različne

ogljikove hidrate. Kompleksni ogljikovi hidrati (škrob, saharoza, laktoza, maltoza) se razgradijo v preproste ogljikove hidrate, ki se nato absorbirajo. Prebava kompleksnih ogljikovih hidratov se dogaja na membrani ščitastega obročka, kjer so locirani encimi laktaza, saharazno-izomaltazni encimski kompleks, maltaza in trehaloza. Edino klinično pomembno je pomankanje encima laktaze, ki se kaže kot primarna ali sekundarna laktazna deficienca. Encim laktaza omogoča cepljenje laktoze v monosaharida – glukozo in galaktozo. Pomanjkanje encima vodi v malabsorbcijo enostavnih sladkorjev in klinično sliko diarej ter trebušnih krčev (6, 7).

Pri razgradnji in absorbciji različnih hranil (predvsem ogljikovih hidratov in maščob) se vpleta še pravilno delovanje trebušne slinavke z zunanjim izločanjem encimov prebave (primer patologije pankreatične eksokrine insuficience, PEI).

Primer minimalne, a zelo pomembne malabsorbcije je bolezen sluznice želodca ali terminalnega ileuma s posledičnim okrnjenim izločanjem intrinzičnega faktorja, kar vodi v malabsorbcijo kobalamina (vitamin B12) in posledično simptomatiko perniciozne anemije.

*Doc. dr. Rado Janša, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: rado.jansa5@gmail.com

Nobena od anatomskih značilnosti nam ne razmeji različnih malabsorpcijskih sindromov med patološkimi dvanajstnika, jejunuma ali ileuma. V tovrstno pomoč so nam izključno specifična pomanjkanja različnih nutrientov, ki se absorbirajo na točno določenih anatomskih predelih tankega črevesa (Tabela 1). Iz tega lahko sklepamo na obseg in lokacijo obolenja (8).

Tabela 1: Absorpcija hranil glede na anatomsko lokacijo (8).

Anatomski predel črevesa	Nutrienti, ki se absorbirajo
Duodenum	Kalcij, folat, magnezij, železo
Jejunum	Večina nutrientov, kalcij, cink
Ileum	Tekočine, elektroliti, vitamini
Distalni ileum	Vitamin B12, soli žolčnih kislin
Kolon	Tekočine, elektroliti, kratkoverižne maščobne kisline

ETIOLOGIJA PRIDOBLJENJE MALABSORPCIJE PRI ODRASLIH

Primarna bolezenska stanja, ki vodijo v malabsorpcijo razdelimo na tri histo-anatomska področja, ki se lahko tudi prekrivajo:

1. motnja znotraj lumna črevesja (maldigestija)
2. motnja absorpcije zaradi bolezni na sluznici ozkega črevesja (celiakija, giardiaza)
3. motnja na nivoju transporta v sistemske cirkulacije (8)

Motnja katere osnovo predstavlja »sprememba znotraj lumna črevesja« je najpogostejši vzrok pridobljene malabsorpcije pri odraslih. V mehanizmu lahko razdelimo tovrstno malabsorpcijo na posledico slabše prebave intraluminalno (maldigestija) in na malabsorpcijo, kot posledico zmanjšanja površine črevesne sluznice. To sta vzroka malabsorpcije kot posledici:

- Bolezni, zaradi zmanjšane absorpcijske površine
- Bolezni zaradi pomankanja prebavnih encimov ali substrata za encime (6, 8)

Pomemben razlog za pridobljeno malabsorpcijo v odrasli dobi so resekcije črevesa. Pogostejši vroki zanje so mezenterični infarkti, Chronova bolezen, radiacijski enteritis, postoperativni zapleti, družinske polipoze, poškodbe trebušne votline, volvulus in intususcepcija tankega črevesa (2).

Pri obsežnejših resekcijah črevesja lahko nastopi sindrom kratkega črevesa, ki je definiran kot nezadostna absorpcija hranil, zaradi nezadostne absorpcijske površine (2). Potreba po parenteralnem nadomeščanju hranil in tekočin, se pri večini bolnikov pojavi, če je ostanek črevesa manjši od 200 cm. Incidenca sindroma kratkega črevesa je v splošni populaciji ocenjena na 1,8–2 bolnika / 1000.000 (2, 8, 9). Dejavniki, ki vodi v razvoj malabsorpcijskega sindroma pri sindromu kratkega črevesa je nezmožnost absorpcije kratkoverižnih maščobnih kislin, ki nastajajo ob fermentaciji vlaknin s črevesno floro in so pomembni za metabolizem enterocitov in posledično absorpcijo; pri resekciji ileocekalne zaklopke, pa pride do vdora bakterijske biote širokega črevesa v tanko črevo, kar vodi v bakterijsko razrast. Bakterije v tankem črevesu tako »tekmujejo« za hranila z enterociti (10).

Poleg sindroma kratkega črevesa, lahko nezadostno površino za absorpcijo povzroči tudi mehanična zapora črevesja ali fistule. Fistule v črevesju tvorijo obvoz, ki lahko zaobide večjo površino črevesne sluznice, ki tako ne zmore absorbirati hranil. Vzroki za razvoj fistul v črevesju so številni: Chronova bolezen, divertikulitis, boleznine trebušne slinavke, radiacijski enteritis, okužbe (tuberkuloza, aktinomikoze), poškodbe trebušne votline, iatrogene poškodbe ob operacijah, tujki v črevesju in neoplazije (kolorektalni karcinom, rak ovarijev, malignomi tankega črevesja (2, 8).

Pri sami prebavi in absorpciji hranil v lumnu črevesa ima pomembno fiziološko vlogo tudi motiliteta črevesa. Motilitetne motnje vodijo v razvoj malab-

sorbcijskega sindroma predvsem, ko je prizadeto tanko črevo. Najpogostejša akutna motilitetna motnja je pooperacijski ileus, pri katerem pride do okrnjene motilitete črevesa s sistemskim vnetnim odgovorom. Vzroki kroničnih motilitetnih motenj so lahko okužbe črevesa, neželeni učinki zdravil, mitohondrijske bolezni ali so manifestacija sistemskih bolezni (sistemska skleroderma, diabetes, amiloidoza), vendar v večini primerov točnega vzroka ni mogoče določiti (2, 11, 12).

Malabsorbcija je lahko tudi posledica operacij bariatricne kirurgije. Malabsorbcija po takšnih operacijah se lahko kaže s pomankanjem železa, kalcija, magnezija, folne kisline (zaradi obvoza dvanajstnika); pomankanjem vitamina B12, zaradi zmanjšanega izločanja intrinzičnega faktorja v želodcu; ali s hipovitaminozami lipidotopnih vitaminov, ki se zaradi znatne steatoreje ne morejo absorbirati. Po operacijah bariatricne kirurgije se zato priporoča doživljensko sledenje nutričijskega statusa bolnikov in ustrezno nadomeščanje hranil (13).

Med enteropatijami, pri katerih se razvije malabsorpcijski sindrom zaradi zmanjšane absorpcijske površine tankega črevesa, je sicer daleč najpogostejša celiakija, vendar je diferencialna diagnoza enteropatij tankega črevesa veliko širša. Obseg malabsorbcije ob tovrstnih enteropatijah je odvisen predvsem od lokacije, obsega in stopnje bolezni. Odraža se z izgubo absorpcijske površine in laboratorijskim izvidom pomankanja skoraj vseh nutrientov (3, 14).

Celiakija je kronično, imunsko pogojeno vnetje tankega črevesa, sproženo z izpostavljenostjo glutena v prehrani pri genetsko dovzetnih posameznikih (15). Je najpogostejša enteropatija v zahodnem svetu s pojavnostjo v populaciji 1 % (3). Kaže se z zelo raznolikimi kliničnimi slikami – pri tipični celiakiji je klinična slika vezana na malabsorpcijski sindrom z drisko, izgubo telesne teže, steatorejo in pomanjkanjem nutrientov (železo, folna kislina, kobalamin, lipidotopni vitamini, elementi v sledovih). Diagnoza celiakije temelji na dokazovanju serologije (IgA anti-TTG in IgA-anti EMA), genetskih testih (prisotnost

alelov HLA DQ2, DQ 8), zlati standard pa še vedno ostaja endoskopska preiskava s histopatološko oceno bioptatov sluznice duodenuma po Marsh-Oberhuberjevi klasifikaciji. Zdravljenje je doživljenska brezglutenska dieta, ki prepreči zaplete osnovne bolezni, in s katero dosežemo remisijo klinične simptomatike, laboratorijskih meritev nutrientov, seroloških markerjev in regeneracijo sluznice tankega črevesa (16–20).

Kljub upoštevanju brezglutenske diete pa 5–30 % bolnikov s celiakijo še vedno navaja klinične simptome in kaže laboratorijske znake malabsorbcije (21). Najpogostejši vzroki neodzivne celiakije so kontaminacija z glutenom, nekompliantnost brezglutenske diete, refraktorna celiakija ali ostale patologije (bakterijska razrast, mikroskopski kolitis, eksokrina pankreatična insuficienca, tropska sprue...) (3, 21). Refraktorna celiakija je definirana z vsaj 6–12 mesecev trajajočo simptomatiko v sklopu malabsorpcijskega sindroma in perzistentno histopatološko sliko skladno s celiakijo, navkljub strogi brezglutenski dieti. To je redek zaplet celiakije, ki se pojavi pri 1–3 % bolnikov s celiakijo (15, 22, 23).

Bakterijska razrast je lahko vzrok malabsorbciji ob razrastu bakterij v tankem črevesu. Definiran je z več kot 10^5 bakterij/mm³ v kulturi tekočine iz tankega črevesa, ki so ponavadi (ne pa nujno) anaerobi. Patologija je povezana z motilitetnimi motnjami, operacijami v trebušni votlini, in stanji pri katerih pride do zmanjšane gastične sekrecije. Uporaba zaviralcev protonske črpalke naj ne bi bil dejavnik tveganja za razvoj bakterijske razrasti. V kolikor je znan vzrok, ki je pripeljal do tovrstnega stanja, poskušamo odpraviti vzrok, sicer je bakterijska razrast občutljiva na antibiotike (3, 24–26).

Giardiaza (*Giardia duodenalis*, znana tudi kot *G. lamblia* ali *G. Intestinalis*) je med številnimi črevesnimi paraziti edina, ki povzroči histopatološko vidne spremembe morfologije sluznice tankega črevesa, ki so podobne kot pri celiakiji. To je vedno potrebno upoštevati v diferencialni diagnozi celiakije. Osrednja razlika je odsotnost vnetnega infiltrata v lamini pro-

priji sluznice tankega črevesa pri giardiazii. Zdravimo jo z metronidazolom (27, 28).

Whiplova bolezen je redka bolezen, ki je posledica okužbe z bakterijo *Thropherymo whipplei*. Primarno prizadane gastrointestinalni trakt, vendar se lahko kaže tudi z izvenčrevesnimi manifestacijami (predvsem nevrološka in revmatološka simptomatika). Histopatološka slika tako kot pri celiakiji kaže atrofijo črevesnih resic. Zdravimo jo z dolgotrajno antibiotično terapijo; nezdravljenja bolezen je smrtna (3, 29).

Eozinofilni gastroenteritis je redka in ne povsem pojasnjena bolezen, ki jo opredeljuje infiltracija želodca, tankega črevesja in kolona z zreliimi eozinofilci. V 80 % je pri bolniki z eozinofilnim enteritisom prisotna tudi periferna eozinofilija; 50 % bolnikov anamnestično navede atopijo ali intolerance za posamezna živila (30).

Z ozirom na pojavnost infiltracije eozinofilcev na treh histo-anatomskih lokacijah se eozinofilni gastroenteritis lahko kaže z zelo različnimi kliničnimi slikami. Najpogostejši tip je mukozna in submukozna eozinofilna infiltracija, ki je pogostejša v tankem črevesju. Lezije so pogosto »patchy«, zato je pri sumu na diagnozo potrebo vzeti več biopsiji. Redkejši obliki infiltracije sta primarno submukozna z infiltracijo stene gladke mišičnine in serozna in subserozna infiltracija. Eozinofilni gastroenteritis se ponavadi dobro odziva na zdravljenje s kortikosteroidi (30, 31).

Avtoimune enteropatije se po definiciji ne odzivajo na nobeno izločitveno dieto, niti ne moremo potrditi nobene prirojene ali pridobljene imunske deficience. Pri bolnikih so pogosto prisotne tudi druge avtoimune bolezni (SLE, miastenija gravis, avtoimuna obolenja ščitnice, Sjorgenov sindrom).

Histopatološka slika enteropatije kaže limfocitni infiltrat v lamini propriji, izguba časastih celic in različne stopnje vilusne atrofije. Prisotna so lahko proti-enterocitna protitelesa, ki pa niso diagnostična. Tabela 2 prikazuje diagnostične kriterije avtoimune enteropatije pri odraslih (32, 33).

Tabela 2: Diagnostični kriteriji avtoimune enteropatije pri odraslih (33).

1. Kronična diareja (> 6 tednov)
2. Malabsorbcija
3. Histopatološke zancilnosti <ul style="list-style-type: none">• Vilusna atrofija• Limfocitoza kript• Povečano št. apoptotskih teles med kriptami• Minimalno št. intraepitelijskih limfocitov
4. Izključeni ostali vzroki vilusne atrofije (celiakija, refraktorna celiakija, limfom, medikamentozna enteropatija, odsotnost klinične odziva na brezglutensko dieto)
5. Prisotnost proti-enterocitnih protiteles

Kriteriji 1–4 so nujni za postavitve diagnoze, medtem ko prisotnost protiteles diagnozo lahko le potrdi.

Radiacijski enteritis nastane po izpostavitvi ionizirajočem sevanju. Kaže se takoj po izpostavitvi sevanju, lahko pa se kaže kot pozni zaplet obsevanja šele po nekaj mesecih. Malabsorbcija ob radiacijskem enteritisu se akutno razvije zaradi poškodovanih enterocitov. Lahko je tudi posledica zapletov kot so bakterijska razrast zaradi okrnjene motilitete črevesa ob strikturah; pomankanja soli žolčnih kislin; limfatične obstrukcije ali tvorjenja fistul. Zdravljenje je težavno, zato bolezen ponavadi napreduje in ima slabo prognozo (34).

Kolagenska sprue je histopatološka diagnoza, do katere privedejo različne etiologije kroničnega vnetja v črevesju in je lahko posledica drugih bolezni (npr. Celiakija, z zdravili povzročene enteropatije, avtoimune enteropatije, radiacijski enteritis). Opređeljena je z subepitelijskim kopičenjem kolagena, ki se lahko razteza tudi v lamino proprijo. Bolezen je najpogostejše diagnosticirana pri starejših ženskah. Klinična slika je razvit malabsorpcijski sindrom z voden drisko, izgubo telesne teže in bolečinami v trebušni votlini ter neodzivnostjo na brezglutensko dieto. Poleg zdravljenja primarne bolezni kolagensko sprue zdravimo s kortikosteroidi (3, 35).

Z zdravili povzročene enteropatije se najpogosteje kažejo z drisko, vendar nekatera zdravila tudi poškodujejo celice črevesa, kar se lahko kaže kot z zdravili povzročena vilusna atrofija. Najpogostejša zdravila, ki povzročajo enteropatijo so nesteroidni antirevmatiki, lahko pa tudi azatioprin. Poleg enteritisa je lahko pridružena tudi patologija mikroskopskega kolitisa in limfocitnega gastritisa; pride lahko tudi do kopičanje kolagena in kolagenske sprue. Patologija se lahko odzove na zdravljenje s kortikosteroidi (3).

Primarna intestinalna limfangiektazija, imenovana tudi Waldmannova bolezen, je redek sindrom. Zanj je značilna eksudativna enteropatija, kot posledica morfoloških sprememb intestinalnega limfatičnega sistema (37). Glavna klinična značilnost je večinoma obojestranski edem spodnjih okončin in edemi drugod po telesu. Edemi so lahko zmerni do hudi z anasarko, plevralnim izlivom, perikarditisom in ascitesom. Drugi pogosti simptomi so: limfedem, oslabelost, abdominalna bolečina, izguba teže, zmerna diareja, pomankanje lipodotopnih vitaminov, pomankanje železa. Kot posledica neabsorbije maščob in lipidotopnih vitaminov lahko pride do razvoja sekundarne hipokalcemije (37, 38).

Eksokrina pankreatična insuficienca

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 malabsorpcije in malnutricije (39). 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 periamularni karcinom, Shwachman-Diamond sindrom in drugi) in nepankreatične ali sekundarne vzroke (celiakija, stanje po gastrektomiji, stanje po duodeno-pankreatektomiji, Zollinger – Ellisonov sindrom, Crohnova bolezen, avtoimunski pankreatitis in drugi) (39, 40, 41, 42). Ocenjena prevalenca PEI je za moške 8 in za ženske 2/100.000 ljudi (43). Prevalenca PEI pri bolnikih s celiakijo je po ocenah od 15 do 40 % (5, 6). Klinična slika bolnikov s PEI se naj-

pogosteje kaže z malnutricijo, za katero je značilna izguba telesne teže. V krvi je manj mikrohranil, maščobotopnih vitaminov ter lipoproteinov, kar glede na študije povezujejo z višjo obolevnostjo ter umrljivostjo zaradi zapletov malnutricije in kardiovaskularnih obolenj (44). Poleg znižane telesne teže je značilna tudi trebušna simptomatika s krči, napihnjenostjo ter drisko ali celo stetojejo, ki pomeni prisotnost neprebavljenih maščob v blatu, zaradi česar je le-to mastno, lepljivo in zelo neprijetnega vonja. Steatoreja je prisotna le pri bolnikih s hudo obliko PEI (44, 45).

ZAKLJUČEK

Malabsorpcijski sindromi predstavljajo široko skupino bolezenskih stanj, klinična slika je zelo heterogena. Tudi etiološko gre za mnogo možnosti, skoraj vse so povezane z bolj ali manj izraženo motnjo v resorpciji hranil. Malabsorpcijski sindromi so prisotni v vseh starostnih skupinah, pomembno je ugotoviti čim več vzročnih dejavnikov. Le tako je zdravljenje lahko uspešno.

Literatura

1. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:6–10.
2. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2015 Apr;34(2):171–80.
3. Murray JA, Rubio-Tapia A. Diarrhoea due to small bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Oct;26(5):581–600.
4. Papadia C, Di Sabatino A, Corazza GR, Forbes A. Diagnosing small bowel malabsorption: a review. *Intern Emerg Med.* 2014 Feb;9(1):3–8.
5. DiMagno EP, Go VL and Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 288(16): 813–815, 1973.
6. Kiela PR, Ghishan FK. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016 Apr;30(2):145–59.
7. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Ann Intern Med.* 2010;152:792–796
8. Van der Heide F. Acquired causes of intestinal malabsorption. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2016 Apr;30(2):213–24.

9. Byrne TA, Persinger RL, Young LS, et al. A new treatment for patients with short-bowel syndrome. Growth hormone, glutamine, and a modified diet. *Ann Surg*. 1995; 222:243–54.
10. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003; 124:1105–10.
11. Gabbard SL, Lacy BE. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Nutr Clin Pract* 2013; 28:307e16.
12. Paine P, McLaughlin J, Lal S. Review article: the assessment and management of chronic severe gastrointestinal dysmotility in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:1209e29.
13. Karmali S, Johnson Stoklossa C, Sharma A, et al. Bariatric surgery: a primer. *Can Fam Physician*. 2010; 56:873–9.
14. Nikaki K, Gupte GL. Assessment of intestinal malabsorption. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2016 Apr; 30(2):225–35.
15. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for celiac disease and related terms. *Gut* 2013; 62:43.
16. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25; 357(17):1731–43.
17. Green PHR, Krishnareddy S, Lebowitz B. Clinical manifestations of celiac disease. *Dig Dis*. 2015; 33(2):137–40.
18. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Dec 6; 110(49):835–46.
19. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 May; 108(5):656–76; quiz 677.
20. Malamut G, Cellier C. Complications of celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Jun; 29(3):451–8.
21. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol*. 2002 Aug; 97(8):2016–21.
22. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and Management of Refractory Celiac Disease. *Gut*. 2010 Apr; 59(4):547–57.
23. Rishi AR, Rubio-Tapia A, Murray JA. Refractory celiac disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2016 Apr 2; 10(4):537–46.
24. Grace E, Shaw C, Whelan H et al. Review article: small intestinal bacterial overgrowth-prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38:674–688.
25. Quigley EM. Small intestinal bacterial overgrowth: what it is and what it is not. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 30:1141–1146.
26. Ratuapli SK, Ellington TG, O'Neill MT, Umar SB, Harris LA, Foxx-Orenstein AE, et al. Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol*. May; 2012 107(5):730–5.
27. Yoder JS, Gargano JW, Wallace RM, Beach MJ. Giardiasis surveillance—United States, 2009–2010. *MMWR Surveill Summ*. Sep 7; 2012 61(5):13–23.
28. Gilman RH, Brown KH, Visvesvara GS, et al. Epidemiology and serology of *Giardia lamblia* in a developing country: Bangladesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1985; 18: 469–473.
29. Marth T. *Tropheryma whipplei*, Immunosuppression and Whipple's Disease: From a Low-Pathogenic, Environmental Infectious Organism to a Rare, Multifaceted Inflammatory Complex. *Dig Dis*. 2015; 33(2):190–9.
30. Pineton de Chambrun, Gonzalez F, Canva JY et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9:950–956.
31. Pineton de Chambrun G, Desreumaux P, Cortot A. Eosinophilic enteritis. *Dig Dis*. 2015; 33(2):183–9.
32. Unsworth DJ, Walker-Smith JA. Autoimmunity in diarrhoeal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Jun; 1985 4(3):375–80.
33. Akram S, Murray JA, Pardi DS, Alexander GL, Schaffner JA, Russo PA, Abraham SC. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1282–90.
34. Theis VS, Sripadam R, Ramani V et al. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol*. 2010; 22:70–83.
35. Rubio-Tapia A, Talley NJ, Gurudu SR, Wu TT, Murray JA. Gluten-free diet and steroid treatment are effective therapy for most patients with collagenous sprue. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Apr; 2010 8(4):344–9.
36. Marietta EV, Cartee A, Rishi A, Murray JA. Drug-induced enteropathy. *Dig Dis*. 2015; 33(2):215–20.
37. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008; 3:5.
38. Wen J, Tang Q, Wu J, Wang Y, Cai W. Primary intestinal lymphangiectasia: Four case reports and a review of the literature. *Digestive diseases and sciences*. 2010; 55:3466–3472.
39. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency United European Gastroenterology Journal 2013; 1:2 79–83.
40. Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 198–201.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.

Diagnostični algoritmi in zamejitev rakov prebavil



Sanjo FINDERLE*, Borut ŠTABUC

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Gastroenterolog 2016; suplement 1: 68–85

Ključne besede: rak požiralnika, rak želodca, rak trebušne slinavke, ciste trebušne slinavke, rak jeter, rak žolčnika in žolčnih vodov, rak debelega črevesa in danke, diagnostika, zdravljenje.

POVZETEK

Raki prebavil predstavljajo približno petino vseh rakov. Med rake prebavil uvrščamo naslednje vrste raka: rak požiralnika, želodca, trebušne slinavke, žolčnih vodov in žolčnika, jeter, debelega črevesa in danke ter redke tumorje prebavil, kot so gastrointestinalni stromalni tumorji in gastroenteropankreatični nevroendokrini tumorji. So najpogostejši raki pri moških in pri ženskah. Vsako leto v svetu na novo zboli več kot 4 milijone ljudi, umre pa več kot 3 milijone. Raki prebavil so tako najpogostejši razlog smrti zaradi raka. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2012 v Sloveniji na novo zbolelo 13.277 ljudi, od tega 2.813 zaradi raka prebavil, umrlo pa 5.821 ljudi, od tega 1.930 zaradi raka prebavil. Simptomi rakov prebavil, še posebej zgodnjih oblik, so neznačilni in jih lahko hitro pripišemo nerakavim boleznim prebavil. Zato je v okviru zgodnjega diagnosticiranja pomembno poznavanje dejavnikov tveganja za njihov razvoj, neobhodni pa so tudi presejanje, sledenje in onkogenetsko svetovanje. Pojavnost nekaterih vrst raka prebavil lahko zmanjšamo z zgodnjim endoskopskim ali ultrazvočnim ugotavljanjem prekancerov in odstranjevanjem displastičnih sprememb. Tako lahko

namreč bolnika ozdravimo, se izognemo kirurškemu zdravljenju in s tem tudi pomembno zmanjšamo stroške zdravljenja. V prispevku predstavljamo pregled diagnostičnih algoritmov pri zamejitvi rakov prebavil.

UVOD

Raki prebavil – rak požiralnika, želodca, trebušne slinavke, žolčnih vodov in žolčnika, jeter, debelega črevesa in danke ter redki tumorji prebavil, kot so gastrointestinalni stromalni tumorji in gastroenteropankreatični nevroendokrini tumorji, so najpogostejši raki tako pri moških kot pri ženskah. Predstavljajo približno petino vseh rakov, za katerimi v svetu vsako leto na novo zboli več kot 4 milijone ljudi. Hkrati so tudi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka, saj vsako leto zaradi rakov prebavil umre več kot 3 milijone ljudi (1).

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bila na dan 31. 12. 2012 v Sloveniji prevalenca raka prebavil 14,8 %. Leta 2012 je na novo zbolelo 13.277 ljudi, od tega 2.813 zaradi raka prebavil, umrlo pa 5.821 ljudi, od tega 1.930 zaradi raka prebavil. Raki prebavil tako predstavljajo približno četrtnino na novo odkritih primerov raka in so vzrok skoraj tretjine

*Sanjo FINDERLE, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: sanjo.finderle@kclj.si

vseh smrti zaradi raka. Raki prebavil so torej raki s slabšim preživetjem (2).

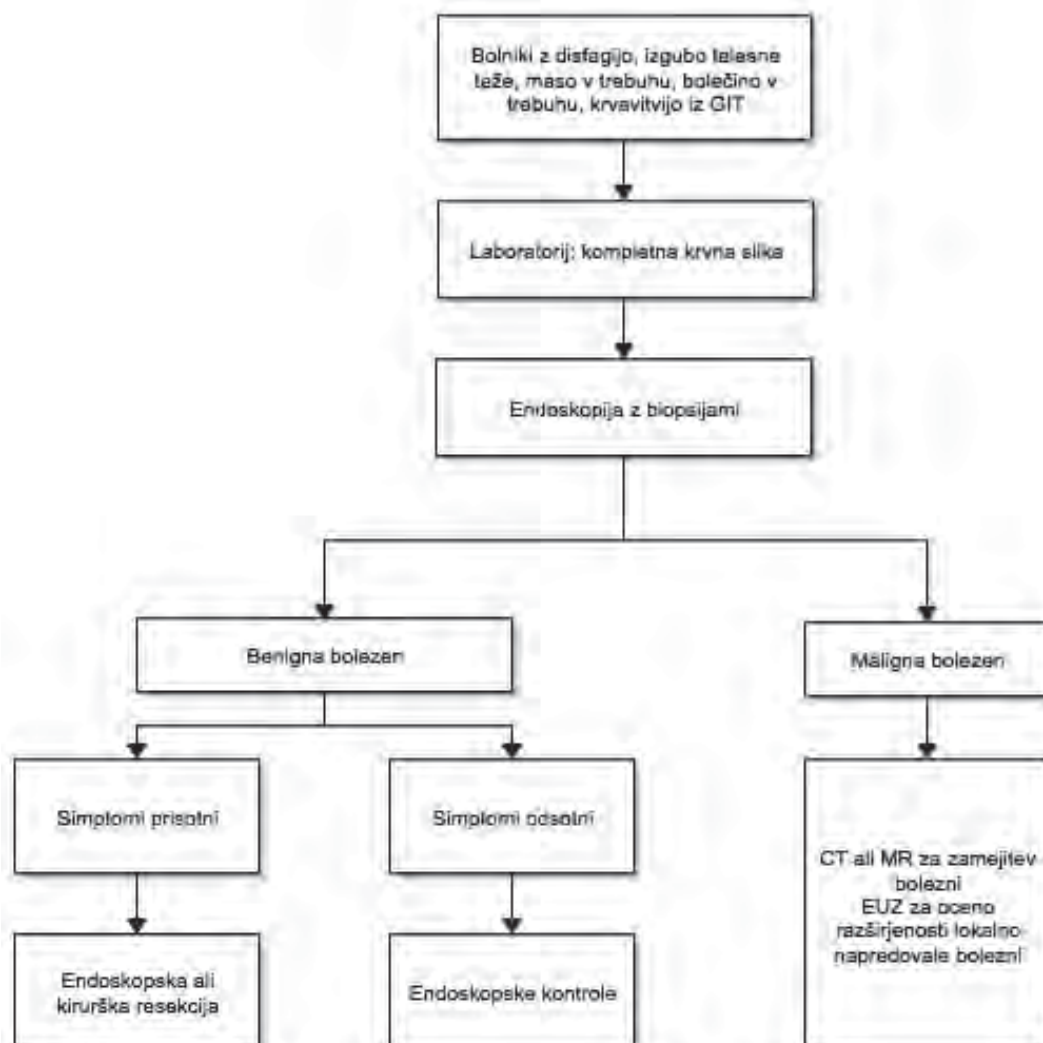
Simptomi raka prebavil, še posebej zgodnjih oblik, so neznačilni. Regurgitacija, dispepsija, disfagija, anoreksija, hujšanje, slabost, bruhanje, krvavitev iz prebavil, zlatenica in kronična bolečina v trebuhu so navadno simptomi nemalignih bolezni prebavil. V zgodnjem diagnosticiranju je tako pomembno poznavanje dejavnikov tveganja za nastanek raka prebavil, pomembno pa je tudi presejanje pri rakih z visoko pojavnostjo, sledenje pri osebah z večjo nevarnostjo za nastanek raka in onkogenetsko svetovanje pri zelo tveganih bolnikih z dednim rakom oziroma z večjim tveganjem za

njegov razvoj. Z zgodnjim endoskopskim ali ultrazvočnim (UZ) ugotavljanjem prekancerov in odstranjevanjem displastičnih sprememb lahko pomembno zmanjšamo pojavnost nekaterih rakov prebavil. Če raka odkrijemo v zgodnjem stadiju, ko je omejen na sluznico, lahko z radikalnim endoskopskim zdravljenjem bolnika ozdravimo. Tako izboljšamo kakovost življenja bolnikov, saj navadno ne potrebujejo operativnega zdravljenja, hkrati pa tudi pomembno zmanjšamo stroške zdravljenja.

TUMORJI ZGORNJIH PREBAVIL

Tumorji zgornjih prebavil so heterogena skupina benignih in malignih neoplazem požiralnika, želodca in

Algoritem 1. Pristop k bolniku s sumom na tumor zgornjih prebavil.



tankega črevesa. Diagnozo ponavadi postavimo s pomočjo endoskopskega pregleda in odvzema biopsijskih vzorcev iz makroskopsko spremenjenih delov sluznice. Obvezna je patohistološka potrditev diagnoze.

Značilen bolnik z maligno neoplazmo zgornjih prebavil ima na začetku neznačilne simptome, ki jih težko ločimo od simptomov nemalignih bolezni prebavil. Pojavlja se občasno nelagodje v trebuhu, dispepsija in druge nespecifične težave. Kasneje se tem pridružijo »simptomi alarma« kot so kronična bolečina, disfagija, anoreksija, hujšanje, zgodnja sitost, bruhanje ali anemija. Ti simptomi oziroma znaki morajo še posebej pri bolnikih starejših od 45 let takoj vzbuditi sum na maligno bolezen zgornjih prebavil. Tako maligne kot benigne neoplazme se lahko kažejo tudi kot urgentna stanja s krvavitvijo iz prebavil ali z znaki obstrukcije. Benigne neoplazme so ponavadi povezane z neznačilnimi simptomi in jih odkrijemo naključno na ezofago-gastroduodenoskopiji (EGDS).

EGDS je preiskava izbire v diagnosticiranju tumorjev zgornjih prebavil, saj lahko z njo natančno pregledamo zgornja prebavila ter hkrati odvzamemo koščke tkiva za patohistološko preiskavo. Redkeje se uporabljajo kontrastne rentgenske preiskave in še to predvsem pri tistih, ki si ne želijo EGDS. Kapsulna endoskopija se uporablja pri sumu na neoplazmo tankega črevesa. Računalniško tomografijo (CT) oziroma magnetno resonanco (MR) s kontrastnim sredstvom (KS) uporabimo za zamejitev bolezni. Pri zamejitvi lokoregionalne bolezni včasih naredimo še endoskopski ultrazvok (EUZ), saj uspešneje kot CT odkriva zgodnje področne bezgavke.

RAK POŽIRALNIKA

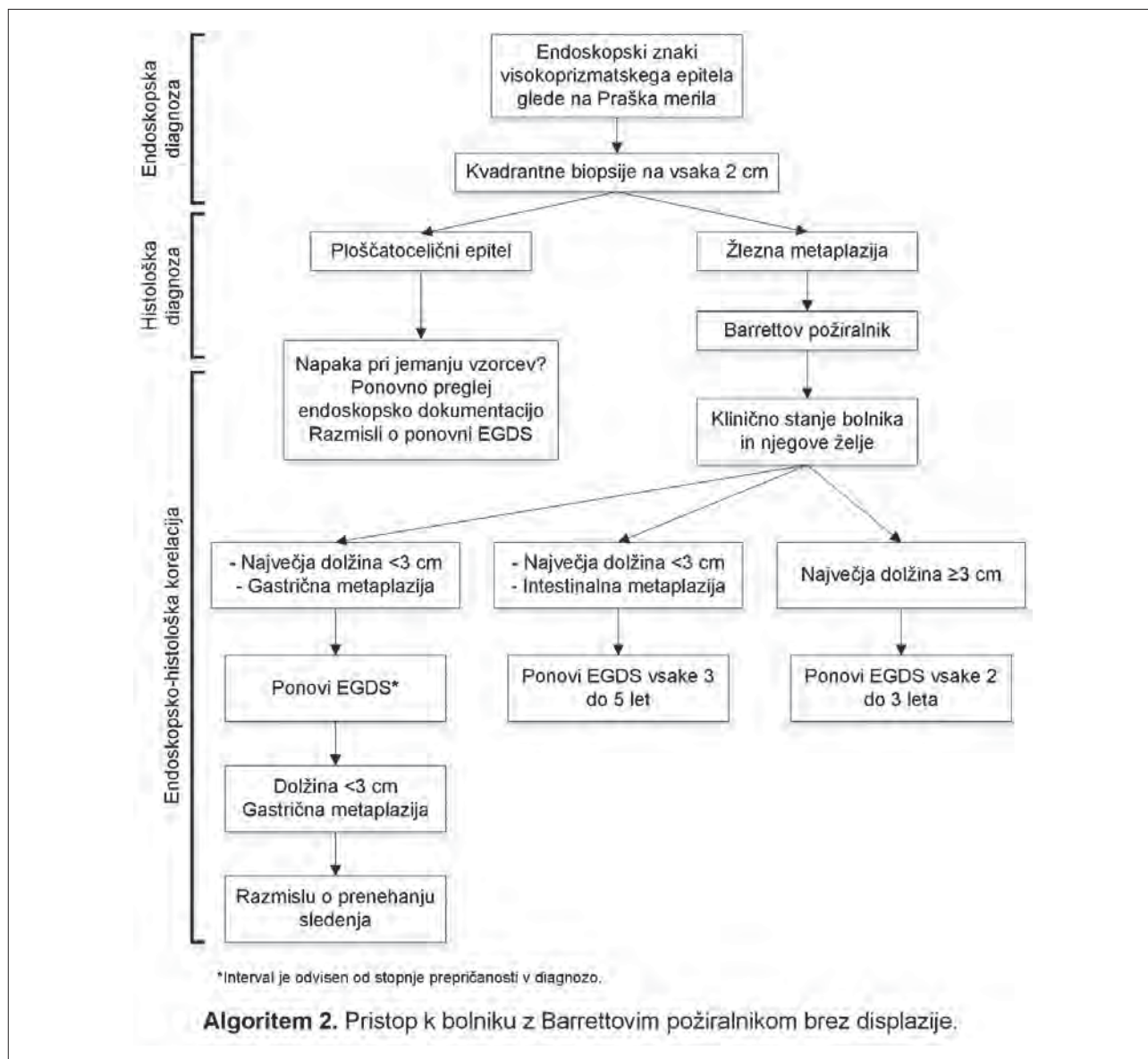
Incidenca raka požiralnika je v Evropi približno 4,5/100.000 prebivalcev na leto, kar predstavlja približno 43.700 novih primerov. Obstaja zelo velika razlika v pojavnosti raka med državami. V Grčiji je incidenca 3/100.000, v Franciji pa kar 10/100.000 (3). Incidenca ploščatoceličnega karcinoma je stabilna, med tem ko v zahodnih državah

strmo narašča pojavnost adenokarcinoma v spodnjem delu požiralnika. Ta oblika raka sedaj predstavlja že več kot polovico vseh rakov požiralnika (4).

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2012 v Sloveniji za rakom požiralnika na novo zbolelo 73 moških in 14 žensk, umrlo pa 76 moških in 15 žensk. Podobno kot drugje v svetu se tudi pri nas pojavnost ploščatoceličnega raka požiralnika zmanjšuje, narašča pa pojavnost adenokarcinoma požiralnika. Petletno preživetje je 8,3 odstotka (2).

Dejavniki tveganja za nastanek raka požiralnika so debelost, prekomerno uživanje alkohola, kajenje, moški spol, bela rasa, več let trajajoča gastroezofagealna refluksna bolezen in Barrettov požiralnik (5). Barrettov požiralnik je požiralnik, pri katerem sluznico spodnjega dela požiralnika več kot 1 cm nad gastroezofagealnim prehodom nadomesti metaplastična sluznica, ki vsebuje visokoprizmatske celice. Intestinalna metaplazija je sprememba v sluznico, ki jo najdemo v tankem črevesu, gastrična metaplazija pa sprememba v sluznico želodčnega tipa. Metaplazijo diagnosticiramo z endoskopskim pregledom in patohistološko preiskavo. V endoskopskem poročilu po Praških merilih opišemo dolžino metaplazije od gastroezofagealnega prehoda glede na prizadetost od oboda požiralnika. Ocenjujejo, da ima Barrettov požiralnik do 10 % bolnikov z dolgo trajajočo gastroezofagealno refluksno boleznijo.

Glede na zadnje raziskave je tveganje za pojav displazije visoke stopnje oziroma adenokarcinoma pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom 0,11–0,38 % letno (5–7). Pri bolnikih z visoko stopnjo displazije pa je tveganje kar 6 % (8). Pri diagnosticiranju bolezni ima osrednjo vlogo endoskopski pregled. Za zdaj ni dokazov, da bi bili kromoendoskopija ali virtualna kromoendoskopija pomembno boljši diagnostični metodi od običajne endoskopije z visoko resolucijo. Pri bolnikih, pri katerih smo endoskopsko in histološko potrdili intestinalno metaplazijo z dolžino < 3 cm, je potrebno endoskopsko sledenje



na 3–5 let. Pri bolnikih z dolžino intestinalne metaplazije ≥ 3 cm je potrebno endoskopsko sledenje na 2–3 leta. Pri bolnikih, pri katerih smo dvakrat potrdili gastrično metaplazijo dolžine < 3 cm, kot kaže, sledenje ni potrebno, saj je verjetnost za endoskopske zaplete večja kot tveganje za razvoj raka (9).

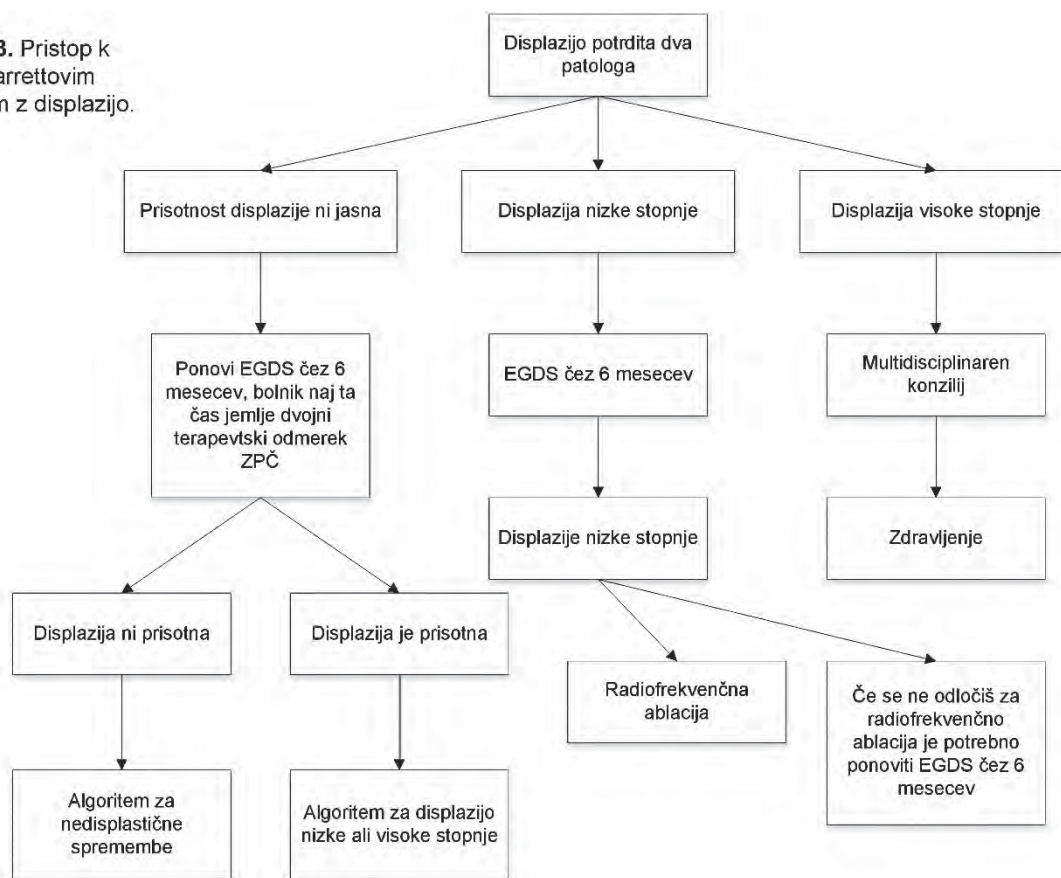
Če smo z biopsijami ugotovili displazijo, je najprej potrebna revizija patohistoloških preparatov pri drugem patologu. V kolikor ni povsem jasno ali gre za displazijo ali ne, je potrebno ponoviti endoskopijo čez 6 mesecev, bolnik pa mora v tem času prejemati dvojni terapevtski odmerek zaviralca protonске črpalke. Če displazija ni potrjena, potem sledimo bolnika kot je prikazano na algoritmu 2.

V primeru potrditve displazije pa pri sledenju oz. zdravljenju sledimo algoritmu za displazijo nizke ali visoke stopnje (algoritem 3).

Če smo pri jemanju biopsij ugotovili displazijo nizke stopnje, ponovimo endoskopijo čez 6 mesecev. V kolikor ponovno ugotovimo displazijo nizke stopnje, svetujemo radiofrekvenčno ablacijo. Če te ne opravimo, je potrebno sledenje na 6 mesecev (9).

Če smo pri biopsiji ugotovili displazijo visoke stopnje ali zgodnji karcinom (T1a – tumor ne sega globje kot v mišično plast sluznice (*lamina muscularis mucosae*)), je najprej potrebna revizija patohistološke preiskave pri drugem patologu. Če potrdimo displazijo visoke

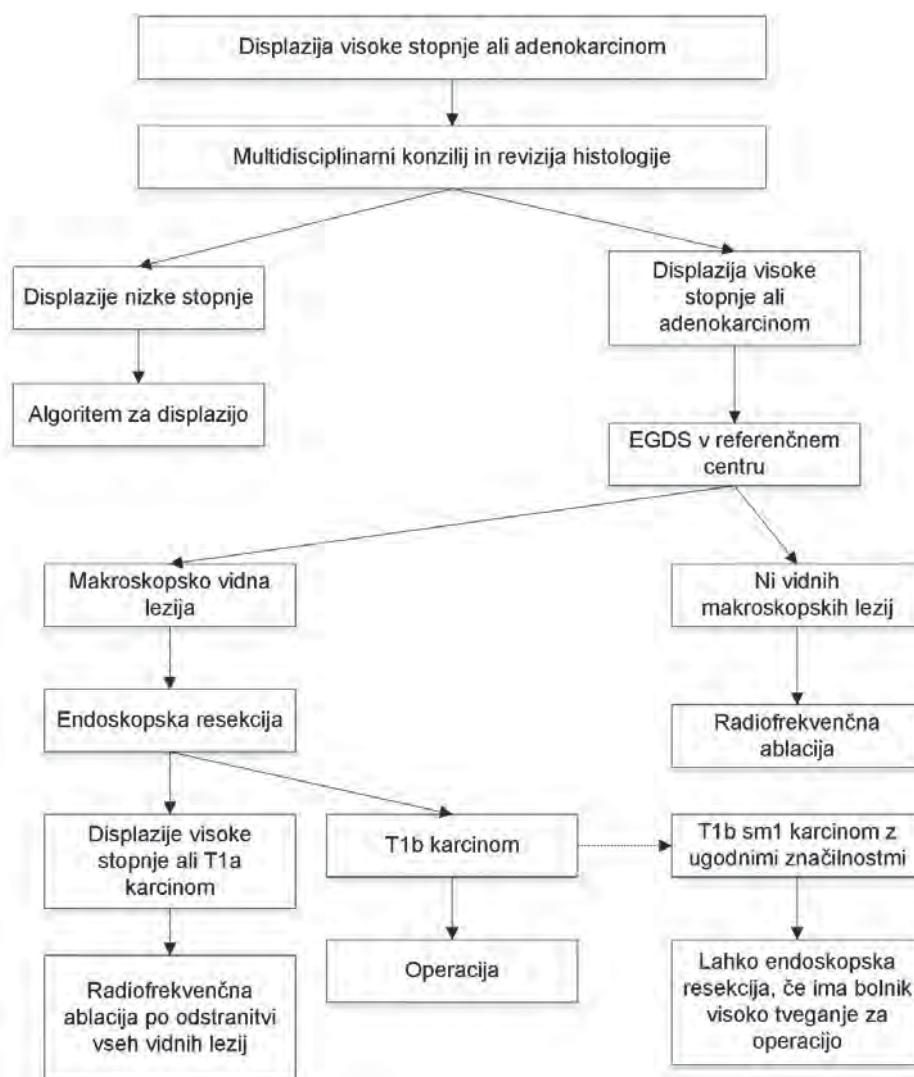
Algoritem 3. Pristop k bolniku z Barrettovim požiralnikom z displazijo.



stopnje ali zgodnji karcinom, bolnika napotimo na multidisciplinarni konzilij v terciarni center, kjer se dogovorimo o nadaljnjem zdravljenju. Pri ponovitvi endoskopije moramo uporabljati endoskope z visoko resolucijo. V primeru, da ne najdemo makroskopsko vidnih lezij, opravimo radiofrekvenčno ablacijo. Pri makroskopsko vidnih lezijah pa je najprej priporočljiva endoskopska mukozna resekcija ali endoskopska submukozna disekcija. Če po endoskopski resekciji ponovno potrđimo displazijo visoke stopnje ali zgodnji rak požiralnika (T1a), moramo narediti še radiofrekvenčno ablacijo in bolnika slediti na tri mesece v prvem letu in nato enkrat letno. Ob endoskopiji moramo vzeti biopsije iz ezofagogastričnega prehoda in predela, kjer je bil viden Barrettov požiralnik. Bolnike, pri katerih po endoskopski resekciji ugotovimo tumor, ki sega v podsluznico (*submucosa*, T1b), napotimo na kirurški poseg. Izjemo lahko naredimo pri tistih, ki so slabi kandidati za kirurški poseg, tumor pa ne sega globlje kot v povrhnjo plast submukoze (T1b sm1), obenem pa mora biti tumor

dobro diferenciran in brez limfovaskularne invazije. V kolikor tumor sega globlje v submukozo (T1b sm2-sm3), endoskopska resekcija ne pomeni ozdravitve. Endoskopska resekcija je diagnostično-terapevtska metoda, zato pri bolnikih pred posegom ne delamo zamejitve, razen ob sumu na tumor večji od T1b (9).

Pri tumorjih, pri katerih endoskopsko radikalno zdravljenje ni mogoče, naredimo biopsije. Bolezen zamejimo s CT prsnega koša in trebuha s KS. Pri bolnikih, ki so kandidati za kirurško resekcijo, naredimo še EUZ, ki uspešneje kot CT odkriva zgodnje področne bezgavke. Potrebno je opraviti tudi pozitronsko emisijsko tomografijo kombinirano z računalniško tomografijo (PET/CT), ki pokaže celo 15 % več oddaljenih zasevkov kot CT. Tako lažje ocenimo T in N stadij tumorja. Kljub temu natančnost klinične ocene N stadija ne presega 80 %. Bronhoskopijo napravimo pri rakah požiralnika, ki se nahajajo na ali nad bifurkacijo traheje, če seveda ni znakov metastatske bolezni. Pri lokalno napredo-



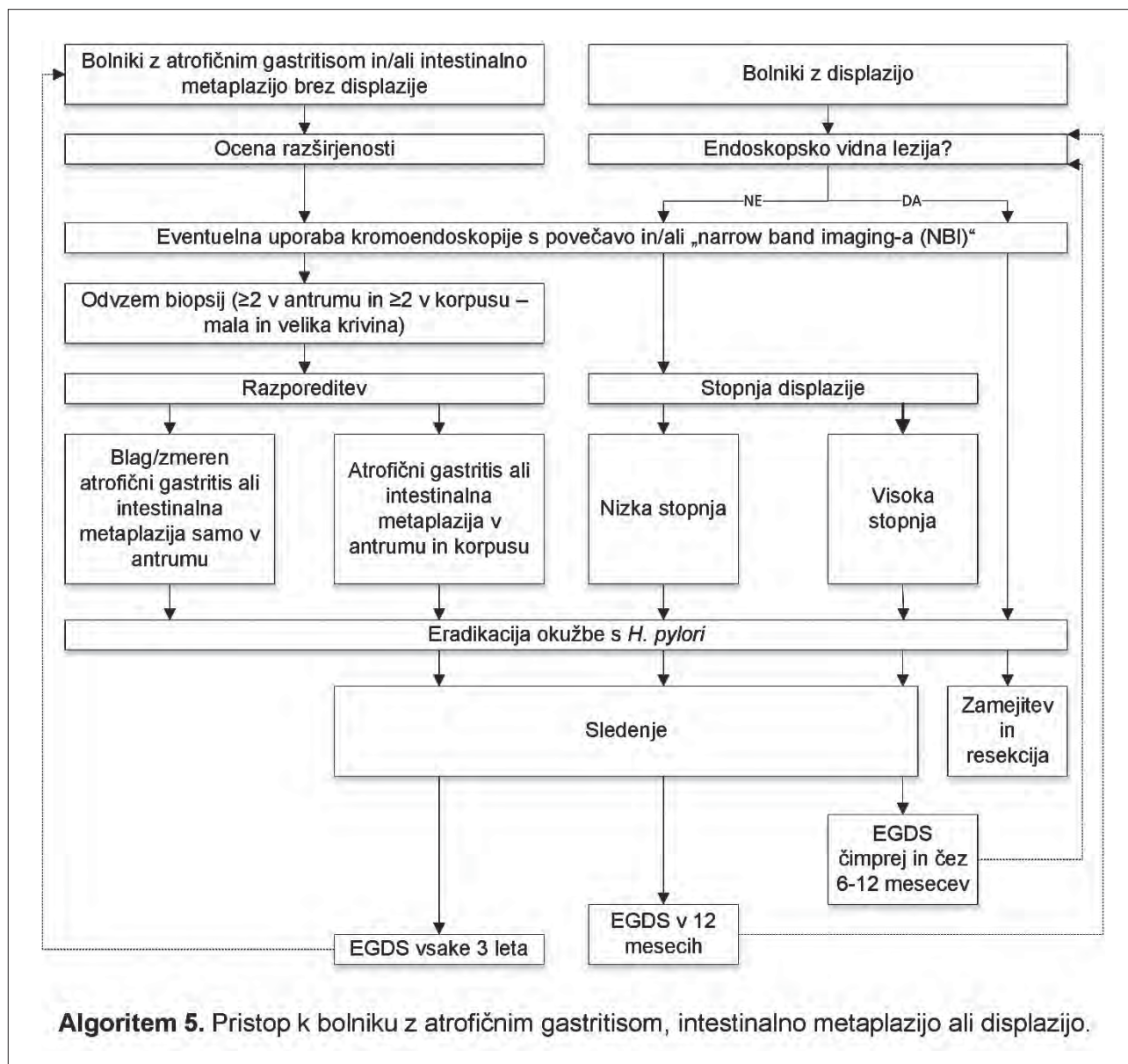
Algoritem 4. Pristop k bolniku z Barrettovim požiralnikom z displazijo visoke stopnje ali zgodnjim adenokarcinomom.

valem (T3/T4) adenokarcinomu ezofagogastričnega prehoda, ki infiltrira kardijo, svetujemo tudi laparoskopijo za dokaz morebitnih peritonealnih zasevkov, ki jih najdemo pri približno 15 % bolnikov. Tako zvišamo občutljivost zaznave peritonealnih zasevkov na 70 %, v primerjavi s 15 % pri uporabi samo ultrazvoka ali CT (10,11).

RAK ŽELODCA

Čeprav se pojavnost raka želodca v Evropi zmanjšuje, je po pojavnosti še vedno na 6. mestu, po umrljivosti zaradi raka pa na 4. mestu. Vsako leto v Evropi ugotovimo več kot 140.000 novih primerov bolezni in

približno 107.000 smrti zaradi raka želodca (12). Kljub zmanjševanju pojavnosti raka želodca, opažamo naraščanje pojavnosti tumorjev ezofagogastričnega prehoda in tumorjev kardije. Vrh incidence je v sedmi dekadi življenja, bolezen pa je približno dvakrat pogostejša pri moških (13). 90 % rakov želodca je adenokarcinomov, ki jih razdelimo glede na histološko sliko na difuzni in intestinalni tip (Laurenova klasifikacija). Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2012 v Sloveniji za rakom želodca zbolelo 461 ljudi, umrlo pa 350. Kljub napredku v diagnosticiranju je zdravljenja z operacijo, obsevanjem in kemoterapijo deležnih le 50 % bolnikov z rakom želodca. Petletno preživetje je 27,1 % (2).



Nevarnostni dejavniki za rak želodca so okužba z bakterijo *Helicobacter pylori*, kajenje, moški spol, atrofični gastritis, neprimerna prehrana, subtotalna odstranitev želodca in Ménétrierjeva bolezen. Majhno število bolnikov ima dedne sindrome (družinska adenomatozna polipoza, Peutz-Jeghersov sindrom, dedna oblika difuznega raka želodca, dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke), ki povečajo tveganje za nastanek raka želodca. Take bolnike moramo napotiti na onkogenetsko svetovanje (14).

Vodilna simptoma sta dispepsija in izguba telesne teže. Drugi simptomi, npr. vztrajajoče bruhanje, disfagija, sideropenična anemija in krvavitev, se

navadno pojavijo ob lokalno napredovali boleznih. Zato je pomembno zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb, kot so atrofični gastritis, intestinalna metaplazija in displazija želodčne sluznice. Bolniki s korpusnim ali večžarišnim atrofičnim gastritisom imajo 1,5- do 6-krat večje tveganje raka želodca, pri bolnikih s hudo intestinalno metaplazijo antruma in korpusa pa je tveganje raka večje za 20-krat (15).

Bolnike z atrofičnim gastritisom ali intestinalno metaplazijo na osnovi meril OLGA (*Operative link on gastritis assessment*) ali OLGIM (*Operative link on gastric intestinal metaplasia assessment*) razvrstimo v pet stadijev glede na kombinacijo stopnje atrofije ozi-

roma intestinalne metaplazije in lokalizacije v antrumu in korpusu. Gre za semikvantitativno oceno vnetja in atrofije oziroma intestinalne metaplazije po vizualni analogni lestvici, ki omogoča oceno tveganja za nastanek raka in s tem ustrezno sledenje bolnikov (16). Pri vseh bolnikih z atrofičnim gastritisom, intestinalno metaplazijo ali displazijo moramo ugotoviti morebitno okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori* in jo takoj zdraviti. Bolnike z atrofičnim gastritisom in intestinalno metaplazijo v antrumu in korpusu sledimo endoskopsko na tri leta. Za bolnike, ki imajo blago ali zmerno atrofijo/intestinalno metaplazijo samo v antrumu zaenkrat ni dokazov, ki bi podpirali endoskopsko sledenje. Pri bolnikih z nizko stopnjo displazije brez endoskopsko vidnih lezij ponovimo preiskavo v 12 mesecih, pri bolnikih z visoko stopnjo displazije brez makroskopsko vidnih lezij pa ponovimo preiskavo čimprej, nato pa jih sledimo na 6–12 mesecev. Vse vidne endoskopske spremembe z displazijo moramo takoj odstraniti (17).

Endoskopska mukozna resekcija in endoskopska submukozna disekcija sta radikalna načina zdravljenja dobro diferenciranega adenokarcinoma, ki je omejen na sluznico (T1a – tumor ne sega globlje od mišične plasti sluznice), velikega ≤ 2 cm in brez ulceracije, saj je verjetnost zasevkov v bezgavkah skoraj nična. Pri T1 tumorjih, ki niso primerni za endoskopsko odstranitev, je potrebno operativno zdravljenje – totalna ali subtotalna gastrektomija z limfadenektomijo. Pri bolnikih, kjer endoskopsko radikalno zdravljenje ni mogoče, odvezamemo material za patohistološko preiskavo. Ob rutinskih krvnih preiskavah naredimo še CT prsnega koša in trebuha s KS z ali brez CT male medenice s KS. PET/CT lahko v nekaterih primerih izboljša detekcijo oddaljenih zasevkov oziroma zasevkov v bezgavke, pri bolnikih z mucinoznimi tumorji pa je lahko neinformativen. EUZ pomaga pri določitvi proksimalnega in distalnega roba tumorja in lažje oceni stadija T in N, manj pa je uporaben pri tumorjih v antrumu. Laparoskopijo z ali brez peritonealne lavaže na maligne celice priporočamo pri vseh potencialno operabilnih tumorjih želodca stadija IB–III za izključitev okulturnih zasevkov (14, 18, 19).

RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Rak trebušne slinavke je osmi najpogostejši rak v Evropi in po umrljivosti zavzema 5. mesto med vsemi raki (1). V Sloveniji je pojavnost raka trebušne slinavke med najvišjimi v Evropi in se ne razlikuje bistveno od umrljivosti. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2012 v Sloveniji za rakom trebušne slinavke zbolelo 356 in umrlo 355 bolnikov. Petletno preživetje je 4,5 % (2).

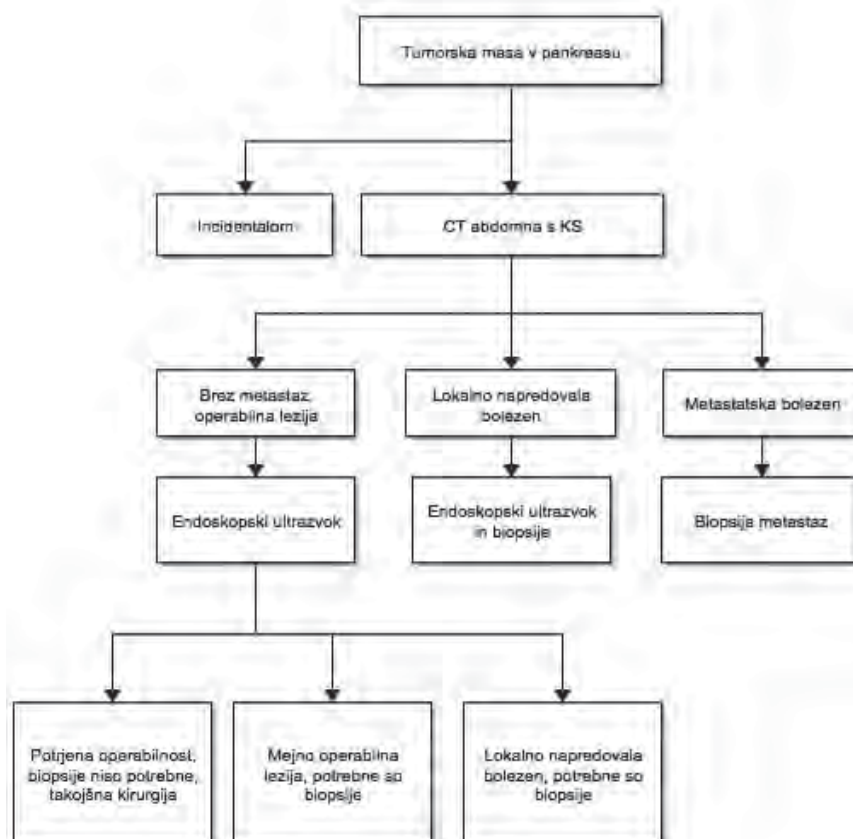
Za bolezen so značilni pozno diagnosticiranje, zgodnji zasevki ter slab odgovor na sistemsko zdravljenje in obsevanje. Operativnega zdravljenja je deležnih 15–20 % bolnikov, sistemskega zdravljenja pa do 30 % bolnikov (20).

Večina rakov trebušne slinavke (95 %) vznikne iz eksokrinega dela pankreasa, preostalih 5 % pa iz endokrinega dela. Najpogostejši tip je duktalni adenokarcinom, ki vznikne iz celic epitela pankreatičnega voda in predstavlja 85 % vseh rakov trebušne slinavke (21).

Dejavniki tveganja za pojav raka trebušne slinavke so kajenje, debelost, kronični pankreatitis, prehrana, uživanje alkohola, mucinozne pankreatične ciste in na novo nastala sladkorna bolezen v starosti. Kar 85 % bolnikov z rakom trebušne slinavke ima hiperglikemijo ali sladkorno bolezen. Pri bolnikih, ki imajo sladkorno bolezen več kot 5 let, je tveganje za pojav raka dvakrat večje. Pri 75 % bolnikov se pojavi sladkorna bolezen manj kot tri leta pred postavitvijo diagnoze, hkrati pa imajo bolniki z na novo nastalo sladkorno boleznijo, starejši od 50 let, 8-krat večje tveganje raka trebušne slinavke (22).

Simptomi povezani z rakom trebušne slinavke so bolečina v zgornjem delu trebuha, ki seva v hrbet, inapetenca, hujšanje, zlatenica, steatoreja in slabost oziroma bruhanje. Tumorji korpusa in repa trebušne slinavke so navadno diagnosticirani v bolj napredovalih stadijih kot tumorji glave, kjer zaradi pritiska tumorske mase pride do obstrukcije skupnega žolčnega voda in/ali pankreatičnega voda. Pri

Algoritem 6. Pristop k bolniku s sumom na tumor pankreasa.



kliničnem pregledu lahko najdemo zlatenico in/ali tipno maso v zgornjem delu trebuha (20, 21).

Pri bolnikih s simptomi, kot so hujšanje, bolečine, zlatenica in z UZ ugotovljene spremembe v trebušni slinavki, naredimo CT s kontrastnim sredstvom po protokolu za trebušno slinavko. V kolikor ni vidnih zasevkov in je tumor operabilen, svetujemo EUZ. Če ta potrdi operabilnost, histološka potrditev ni potrebna, saj bolezen histološko potrdimo ob operaciji. V kolikor pa je tumor mejno operabilen oziroma najdemo lokalno napredovala bolezen, je potrebno opraviti EUZ vodeno aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. V primeru, da že CT pokaže lokalno napredovala bolezen, prav tako svetujemo EUZ in EUZ vodeno aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. V kolikor CT pokaže zasevke, opravimo biopsijo le teh, saj je patološka potrditev diagnoze pogoj za nekirurško zdravljenje. Potrebno je poudariti, da je perkutana biopsija trebušne slinavke kontraindicirana pri potencialno operabilnih tumorjih. MR ni superiorna

preiskava CT. Kljub temu ga včasih uporabimo za oceno zajetosti žilja. Uporaben je tudi za natančnejšo oceno jetrnih lezij, ki jih ne moremo opredeliti s CT. Pri diagnosticiranju raka trebušne slinavke naredimo endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP) oziroma PET/CT le izjemoma (20).

Zvišane vrednosti karbohidratnega antigena 19-9 (CA 19-9) so prisotne pri skoraj 80 % bolnikov z napredovalo boleznijo. Kljub temu pa niso diagnostični označevalci in niso kazalnik karcinoma, saj so lahko povišane tudi pri benignih pankreatikobilijarnih boleznih, še posebej pri holestazi. Vemo pa, da pomeni predoperativna vrednost serumskega CA 19-9 ≥ 500 UI/mL slabšo prognozo preživetja po operaciji (20, 23).

Rak trebušne slinavke je lahko operabilen, mejno operabilen ali pa neoperabilen (23). V tabeli 1 so prikazani kriteriji operabilnosti kot ji priporoča NCCN (iz angl. *National Comprehensive Cancer Network*) (24).

Tabela 1. Kriteriji operabilnosti raka trebušne slinavke (NCCN).

Stanje operabilnosti	Arterije	Vene
Operabilen	Tumor ni v stiku z arterijami (trunkus celiakus (TC), arterija mezenterika superior (AMS) ali skupna hepatična arterija (SHA)).	Tumor ni stiku z veno mezenteriko superior (VMS) ali portalno veno (PV) ali je v stiku $\leq 180^\circ$ brez nepravilnosti v konturi vene.
Mejno operabilen²	<p><u>Glava/uncinatni procesus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tumor je v stiku s SHA in se ne širi proti TC ali bifurkaciji hepatične arterije, kar omogoča varno in popolno resekcijo ter rekonstrukcijo. Tumor obdaja AMS $\leq 180^\circ$. Prisotnost anatomskih različic in prisotnost tumorskega stika vpliva na resektabilnost. <p><u>Korpus/rep:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tumor obdaja TC $\leq 180^\circ$. Tumor obdaja TC $> 180^\circ$, vendar ni v stiku z aorto in gastroduodenalno arterijo (nekateri so mnenja, da je to neresektabilen tumor). 	<ul style="list-style-type: none"> Tumor obdaja VMS ali PV $> 180^\circ$. Prisoten je stik $\leq 180^\circ$ z nepravilnostmi v konturi vene. Prisotna je tromboza vene, vendar je le ta proksimalno in distalno primerna, kar omogoča varno in popolno resekcijo ter rekonstrukcijo. Tumor je v stiku s spodnjo veno kavo.
Neoperabilen²	<ul style="list-style-type: none"> Oddaljeni zasevki (vključno z zasevki v izven področnih bezgavkah). <p><u>Glava/uncinatni procesus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tumor obdaja AMS $> 180^\circ$. Tumor obdaja TC $> 180^\circ$. Tumor je v stiku s prvo jejunarno vejo AMS. <p><u>Korpus in rep:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tumor obdaja AMS ali TC $> 180^\circ$. Tumor je v stiku z TC in z aorto. 	<p><u>Glava/uncinatni procesus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rekonstrukcija VMS/PV ni mogoča zaradi tumorske infiltracije ali okluzije (zaradi tumorja ali zaradi tromboze). Stik z najbolj proksimalno jejunarno veno, ki se drenira v VMS. <p><u>Korpus in rep:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rekonstrukcija VMS/PV ni mogoča zaradi tumorske infiltracije ali okluzije (zaradi tumorja ali zaradi tromboze).

²Tumorski stik se lahko nakazuje s povečano opacifikiranostjo maščevja, ki obdaja peripankreatično žilje (ponavadi vidno pri neoadjuvantni terapiji). Ta najdba na slikovni diagnostiki mora biti podana pri zamejitvi in nato sledenju. Svetujemo, da se odločitev o resektabilnosti pri teh bolnikih sprejme po sklepu multidisciplinarnega konzilija.

Diagnostični problem predstavljajo tudi ciste trebušne slinavke, ki so prisotne pri 15–20 % populacije. Pankreatične ciste so nemucinozne (serozne, vnetne in druge) in mucinozne (npr. idiopatska pankreatična mucinozna neoplazma (IPMN) in mucinozne pankreatične neoplazme (MCN). Mucinozne ciste niso povezane z uživanjem alkohola, imajo viskozno vsebino, vrednost CEA v cistični vsebini pa je večja od 192 ng/mL. Pri IPMN glavnega pankreatičnega voda je srednje tveganje za nastanek raka 61,6 %, pri

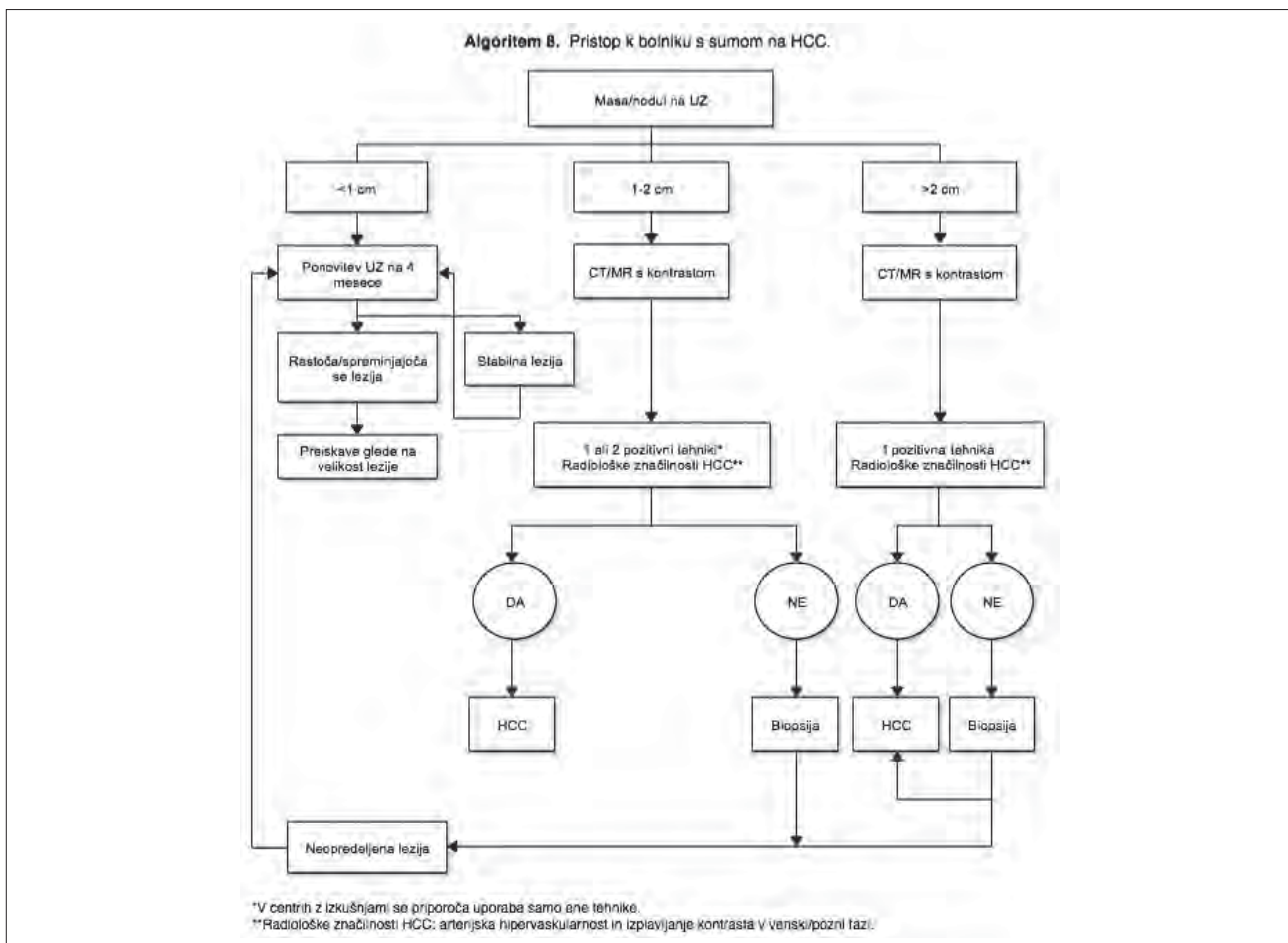
IPMN stranskih vodov pa 25,5 %. Cistične spremembe v trebušni slinavki ugotovljamo z EUZ, CT s kontrastom po protokolu za trebušno slinavko in z MR s kontrastom z magnetnoresonančno holangio-pankreatografijo (MRCP). MR z MRCP ima prednost pred CT, saj ima boljšo prostorsko resolucijo. Vse bolnike s simptomatskimi pankreatičnimi cistami, ki niso psevdociste, moramo napotiti na operativno zdravljenje. Simptomatske psevdociste lahko dreniramo, nesimptomatske serozne ciste pa sledimo

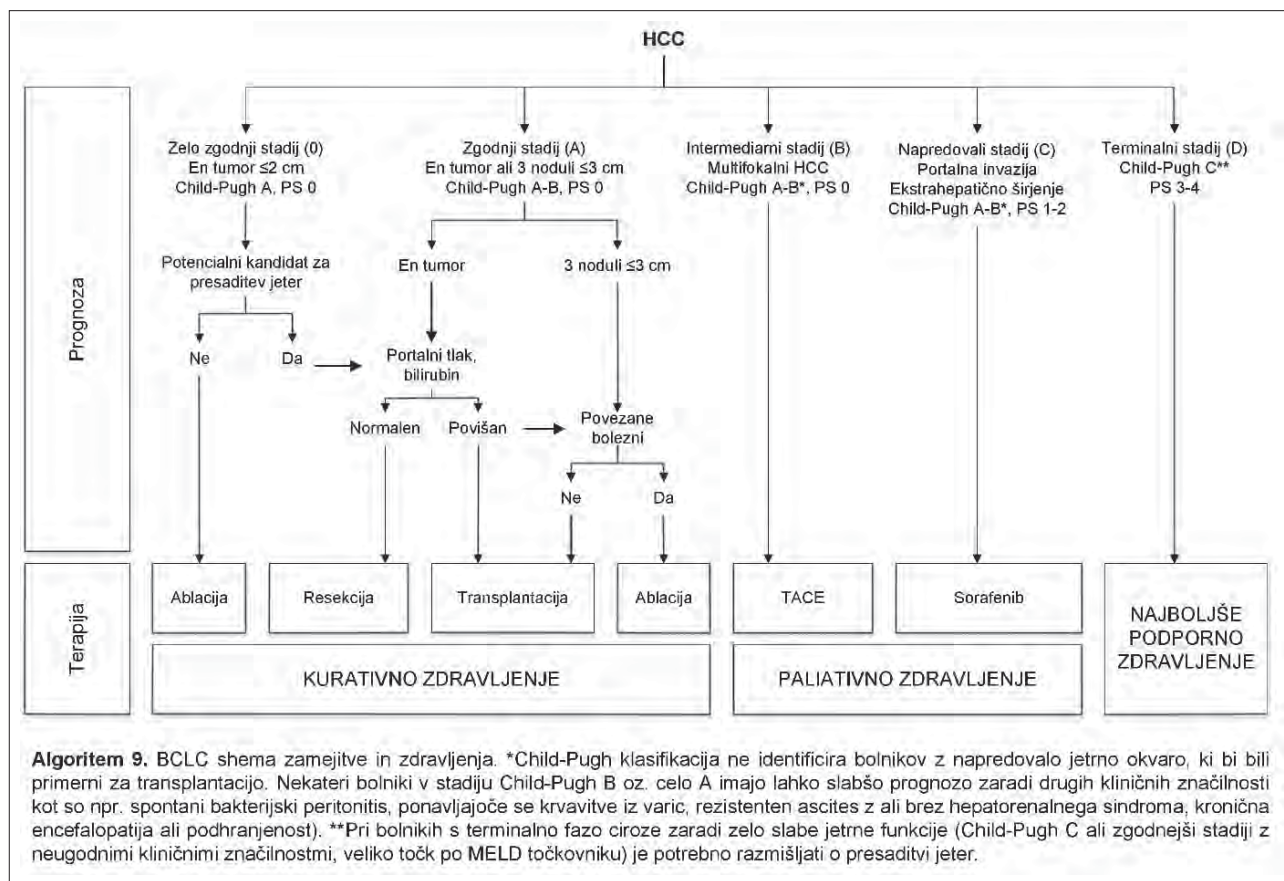
RAK JETER

Rak jeter je šesti najpogostejši rak v svetu in drugi po vzrokih smrti zaradi raka (1). Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2012 v Sloveniji zaradi raka jeter zbolelo 201, umrlo pa 215 ljudi. Petletno preživetje je 7,8 % (2). Kar 90 % primerov raka jeter predstavlja hepatocelčni karcinom (HCC), 10 % pa intrahepatalni holangiokarcinom (tj. rak, ki nastane v enterohepatalnih žolčnih vodih). Incidenca intrahepatalnega žolčnega raka raste in je ocenjena na 0,9–1,3/100.000 moških ter 0,4–0,7/100.0000 žensk (26). Najpomembnejši dejavniki tveganja za HCC so jetrna ciroza, kronični hepatitis, debelost in zamaščenost jeter. Zaradi zgodnjega odkrivanja HCC moramo pri bolnikih z jetrno cirozo ali s kroničnim hepatitisom vsakih 6 mesecev narediti UZ jeter. Če ugotovimo spremembe, ki so manjše od 1 cm, ponavljamo UZ na 4 mesece prvo leto. Če je velikost spremembe stabilna, v drugem letu ponavljamo UZ na 6 mesecev. Če je sprememba večja od

1 cm, napravimo CT ali MR s kontrastnim sredstvom. Diagnozo HCC na osnovi izvida CT ali MR s kontrastnim sredstvom postavimo le pri značilni radiološki sliki. UZ s kontrastnim sredstvom za zdaj ni diagnostična metoda, s katero bi lahko potrdili HCC. Pri tumorjih, ki so večji od 1 cm in imajo na posnetkih CT ali MR značilno sliko za HCC, dodatno diagnosticiranje ni potrebno. Biopsija jeter je potrebna pri vseh spremembah, večjih od 1 cm, ki nimajo za HCC značilne slike (27).

Pri zamejitvi bolezni moramo upoštevati velikost tumorja v jetrih, bolnikovo telesno zmogljivost, pridružene bolezni, stanje funkcije jeter in možnosti zdravljenja. Za zamejitev bolezni danes uporabljamo zamejitveni sistem BCLC (iz angl. *Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System*), po katerem bolnike razdelimo v 5 stadijev. V stadij BCLC 0 uvrščamo bolnike z enim tumorjem < 2 cm, brez žilnega vraščanja ali satelitov, s stanjem zmogljivosti ECOG 0 (iz angl. *Eastern Cooperative Oncology Group score*) in z ohra-





njeno jetrno funkcijo Child Pugh A. Te bolnike zdravimo z resekcijo ali s presaditvijo jeter (v kolikor je prisotna portalna hipertenzija oziroma povišan bilirubin). V stadij BCLC A uvrščamo bolnike z enim tumorjem ≥ 2 cm, ali s tremi tumorji ≤ 3 cm, stanjem telesne zmogljivosti ECOG 0 in jetrno funkcijo Child Pugh A-B7. Tovrstni bolniki so deležni radikalnega zdravljenja, bodisi z resekcijo, presaditvijo jeter, alkoholno sklerozacijo ali radiofrekvenčno ablacijo. V stadij BCLC B sodijo bolniki z več tumorji (\geq štirimi oziroma dvema, od katerih je en > 3 cm) brez makrovaskularne invazije, s stanjem telesne zmogljivosti ECOG 0 in jetrno funkcijo Child Pugh A-B7. Pri tovrstnih bolnikih pride v poštev kemoembolizacija ali radioembolizacija. V stadij BCLC C uvrščamo bolnike s simptomatskim HCC z makrovaskularno invazijo in z zasevki v področne bezgavke ali z oddaljenimi zasevki. Stanje telesne zmogljivosti je ECOG 1-2, jetrna funkcija pa Child Pugh A-B7. V stadij BCLC D uvrščamo bolnike z HCC z zelo oslABLJENO jetrno funkcijo (Child Pugh B9-C), pri katerih ni možna presaditev, in s slabim stanjem telesne zmogljivosti ECOG 3-4. Zdravljenje je le simptomatsko (27, 28).

RAK ŽOLČNIKA IN ŽOLČNIH VODOV

Groba ocena incidence ekstrahepatalnega žolčnega raka in raka žolčnika je v Evropi 3,2/100.000 pri moških, pri ženskah pa 5,4/100.000 (26). Po podatkih Registra raka za leto 2012 je v Sloveniji zbolelo za rakom žolčnika 66 ljudi, umrlo pa 69 ljudi (2).

Bolezen se navadno kaže z zlatenico, bolečino v trebuhu, srbečico, hujšanjem, spremembo v barvi urina in blata ter nenormalnimi vrednostmi jetrnih testov (21).

Diagnozo postavimo s pomočjo radioloških preiskav – CT ali MR trebuha s KS ter cito - oziroma histopatološkega pregleda materiala pridobljenega z biopsijo, aspiracijsko biopsijo s tanko iglo ali krtačenjem epitelija žolčnih vodov. Pred pričetkom nekirurškega zdravljenja mora biti diagnoza patološko potrjena. Pri zamejitvi bolezni se lahko poslužujemo tudi endoskopske retrogradne ali perkutane transhepatične holangiopankreatikografije, endoskopskega ultrazvoka, holangioskopije in lapa-

roskopije. Pri vsakem bolniku z izolirano intrahepatično maso je potrebno opraviti zgornjo in spodnjo endoskopijo. Zamejitev podamo s pomočjo TNM 2010 klasifikacije, ki se razlikuje glede na lokacijo raka (rak žolčnika, intrahepatalni holangiokarcinom, perihilarni holangiokarcinom in distalni holangiokarcinom). Hilarni holangiokarcinom (Klatskinov tumor) se klinično zameji s pomočjo Bismuth-Corletteove klasifikacije glede na zajetost hepatičnih vodov (26).

KOLOREKTALNI KARCINOM

Leta 2012 je bilo v Evropi 471.240 novih primerov kolorektalnega karcinoma. V Evropi je tako to tretji najpogostejši rak in po umrljivosti zaseda tretje mesto (1). Incidenca raka danke predstavlja 35 % celotne incidence kolorektalnega karcinoma (29). Približno 25 % bolnikov ima ob postavitvi diagnoze zasevke, skoraj 50 % pa bo razvilo zasevke kasneje (30). Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2012 v Sloveniji za rakom debelega črevesa in danke zbolelo 1.530 ljudi in umrlo 757 ljudi. Petletno preživetje je pri raku debelega črevesa 62,1 %, pri raku danke pa 60,8 % (2). Umrljivost in obolevnost za rakom debelega črevesa in danke se v ZDA in v številnih evropskih državah, vključno s Slovenijo, v zadnjih letih zaradi presejanja, zgodnjega odkrivanja in odstranjevanja prekancerov, posebnega kolonoskopskega sledenja pri visoko tveganih bolnikih in onkogenetskega svetovanja pri zelo tveganih bolnikih s familiarnimi sindromi zmanjšuje.

Nevarnostni dejavniki za razvoj kolorektalnega karcinoma so debelost, fizična neaktivnost, kajenje, uživanje rdečega mesa in starost (31).

Obstajajo različni presejalni testi kot so npr. hematost, endoskopija ter različne radiološke preiskave. Kolonoskopija še vedno velja za zlati standard. V diagnosticiranju imata predvsem pri bolnikih, ki nimajo simptomov in so starejši od 50 let, osrednjo mesto ugotavljanje sideropenične anemije in okultne krvavitve v blatu. Okultno krvavitev v blatu ugotavljamo s hematostom. Zaradi velikega odstotka lažno poziti-

vnih izvidov moramo biti pri izvedbi hematosta posebej previdni. Hematost moramo narediti vsaj trikrat. Na lažno pozitivnost vplivajo prehrana (rdeče meso, nekatera zelenjava) in zdravila (predvsem nesteroidni antirevmatiki, acetilsalicilna kislina). Večje količine vitamina C lahko povzročijo, da je test lažno negativen. Hematosta zaradi večje možnosti lažno pozitivnega izvida ne opravljamo po digitalnem rektalnem pregledu in pri bolnikih z zaprtjem. Pri vseh bolnikih s pozitivnim izvidom hematosta naredimo kolonoskopijo. Pri tistih, ki imajo simptome, se najpogosteje pojavljajo kri v blatu, spremembe v odvajanju blata, generalizirana ali lokalizirana bolečina v trebuhu, sideropenična anemija in izguba telesne mase. V splošnem se raki desnega hemikolona pogosteje kažejo z anemijo, saj se kri pomeša z blatom, kar bolnik težje opazi. Levostranski karcinom pa se pogosteje kaže z obstrukcijo. Zavedati se je potrebno tudi, da se pri 2,5 % ljudi pojavljajo sinhroni karcinomi debelega črevesa. Ti bolniki imajo enako prognozo kot bolniki z enim primarnim tumorjem. Metahroni primarni tumorji se pojavijo pri 3 % bolnikov pet let po operaciji (31).

Kakovost kolonoskopije je odvisna od stopnje sčičenosti črevesa in natančnosti kolonoskopista, tj. od časa izvleka inštrumenta, ko doseže cekum, ter od inverzije v cekumu in rektumu. Pomembna je tudi uporaba novih endoskopskih tehnik, kot je NBI (iz angl. *narrow band imaging*) kolonoskopija, NBI zoom kolonoskopija, kromoendoskopija in kromoendoskopija z zoomom (32). Ob kolonoskopiji vse vidne spremembe odstranimo. Pri polipih, ki so sumljivi za maligne polipe, mesto po polipektomiji označimo s tušem. Maligni polip je vsaka polipoidna sprememba, ki ima endoskopsko videz adenoma, po patohistološkem pregledu pa gre za adenokarcinom. Takšnih polipov je 0,5–8,3 %. Zavedati se moramo, da polipektomija ni samo terapevtska metoda, ampak najboljša diagnostična in tudi zamejitelna metoda pri malignih polipih, saj z njo ocenjujemo stopnjo tumorske invazije, limfovaskularno invazijo, robove in histološko diferenciacijo. Kadar maligne celice ne vraščajo oziroma ne preraščajo mišične plasti sluznice, ne govorimo o malignem polipu,

temveč o displaziji visoke stopnje (Tis). Maligni polip je torej polip, kjer rakaste celice segajo preko mišične plasti sluznice v submukoza (T1).

Dodatno kirurško zdravljenje je potrebno, če rob tumorja sega ≤ 1 mm v zdravo, v primeru neznanih polipektomijskih robov, če je prisotna limfovaskularna invazija in če gre za slabo diferenciranega raka (gradus 3). Potrebno je tudi pri nepecljatih malignih polipih z globino invazije v distalno tretjino submukoze (T1 sm3) in pri pecljatih malignih polipih z invazijo preko peclja (Haggitt 4). Ugotavljanje nivojev invazije po Kikuchiju ali Haggittu je pogosto težavno in nezanesljivo, še posebej če je prisotna fragmentacija ali neoptimalna orientacija tkiva. Iz tega razloga so Ueno in sod. (2004) za objektivnejšo oceno metastatskega potenciala predlagali opredelitev globine in širine invazije, merjeno od mišične plasti sluznice. Tako je npr. pri širini < 4000 μm pogostost metastaz v bezgavkah 2,5 %, pri širini ≥ 4000 μm pa 18,2 %. Pri globini < 2000 μm je pogostost metastaz v bezgavkah 3,9 %, pri globini ≥ 2000 μm pa 17,1 % (33). Ta sistem se uporablja na Japonskem, vsak od njih pa ima svoje prednosti in pomanjkljivosti. Tudi pri globini invazije v zgornji dve tretjini submukoze (T1 sm2) se priporoča radikalna operacija, če je bolnik sposoben zanjo, saj je verjetnost lokalne ponovitve bolezni in zasevkov v lokalne bezgavke 8 % (34).

Pred kirurškim zdravljenjem zgodnjih karcinomov kolona poleg kliničnega pregleda in laboratorijskih preiskav naredimo tudi UZ trebuha oziroma CT trebuha s KS, ki bolje prikaže morebitne jetrne zasevke ali komplikacije, ki so povezane s tumorjem (perforacija, fistula, obstrukcija, ...). Zavedati pa se je treba, da je senzitivnost detekcije peritonealnih zasevkov relativno slaba. MR s KS je uporaben pri lokalno napredovalih tumorjih, nekateri pa ga raje kot CT uporabijo pri oceni jetrnih zasevkov pri bolnikih brez predhodnega zdravljenja (35). Vedno naredimo tudi rentgensko slikanje pljuč, Evropske smernice pa ne priporočajo rutinske uporabe CT prsnega koša za detekcijo zasevkov pri zgodnjih karcinomih (31). To preiskavo opravimo pri metastatskem kolorektalnem karcinomu

(30). PET z 18-fluoro-2-deoksi-D-glukoza ni del rutinske obravnave pri zgodnjih karcinomih, saj pri večini bolnikov ne spremeni pristopa k zdravljenju (31,36). Posebno uporaben pa je pri zamejitvi metastatske bolezni, še posebej pri iskanju ekstrahepatičnih (ali ekstrapulmonalnih) zasevkov pri potencialno operabilni metastatski bolezni. Operabilni zasevki ne potrebujejo predoperativne patološke potrditve (30).

Predoperativna ocena vrednosti markerja karcinoembrionalnega antigena (CEA) je uporabna pri sledenju bolnikov po operaciji ali pri zdravljenju metastatske bolezni. Zvišane vrednosti CEA pa niso diagnostični označevalec primarnega raka pri asimptomatskem bolniku zaradi relativno nizke senzitivnosti in specifičnosti. V primeru, da se vrednost CEA ne normalizira 1 mesec po kirurški resekciji, lahko to nakazuje na še vedno prisotno bolezen (37).

Pri kirurški zamejitvi bolezni ocenimo prisotnost jetrnih zasevkov, širjenje bolezni v bezgavke in na sosednje strukture. Za zadovoljivo oceno pN stadija je potrebno pregledati vsaj 12 bezgavk (38). Intraoperativni UZ bolj natančno oceni prisotnost okulturnih jetrnih zasevkov. Ti so prisotni pri 15 % bolnikov, 5 % pa jih je solitarnih in se jih brez težav odstrani (31).

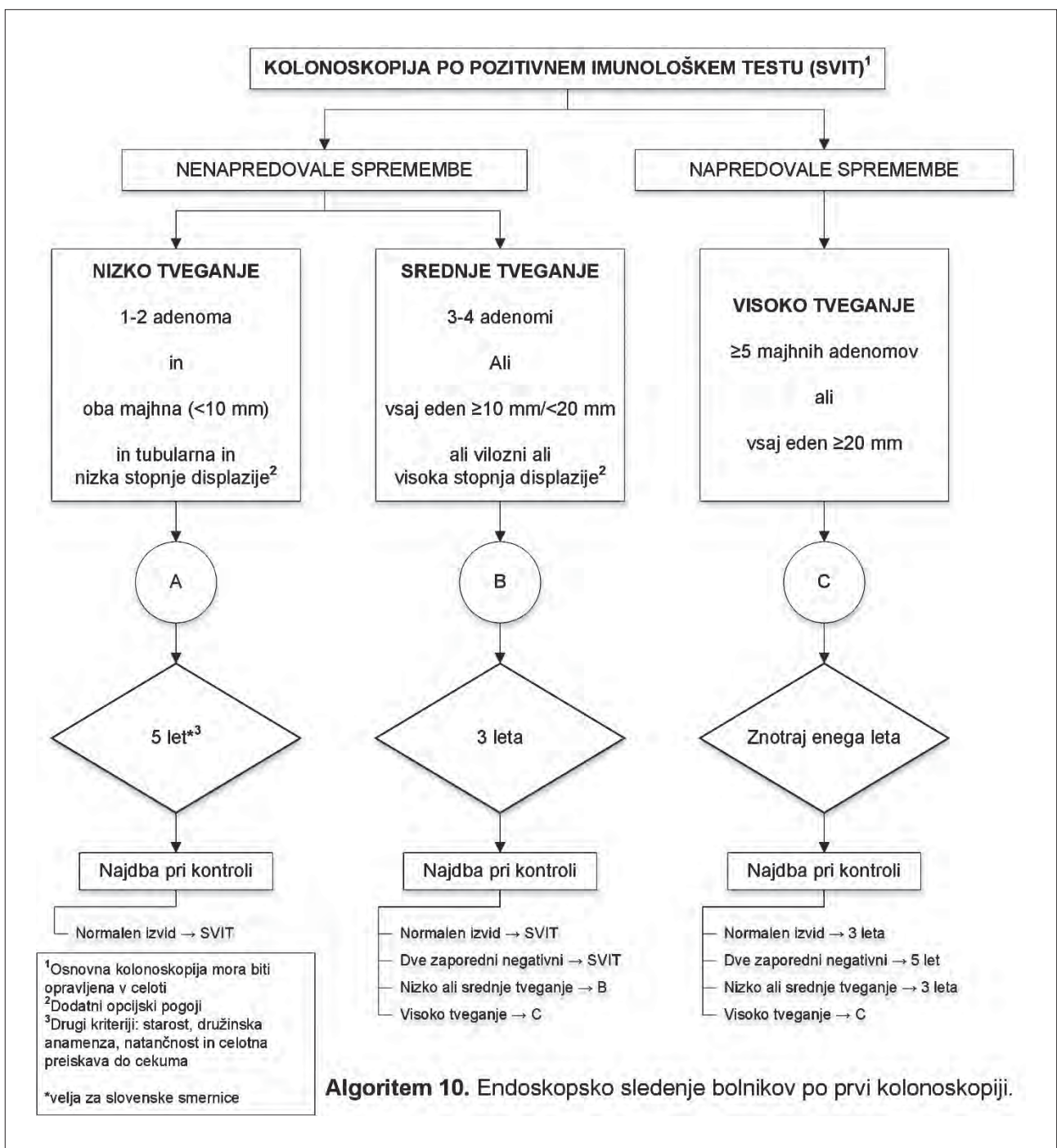
Med rake danke uvrščamo vse tumorje, ki imajo distalni rob ≤ 15 cm oddaljen od anokutane linije (merjeno z rigidnim sigmoidoskopom). Pri vseh bolnikih z rakom danke moramo pred specifičnim zdravljenjem opraviti poleg rentgenskega slikanja pljuč/CT prsnih organov in UZ/CT/MR trebuha še dodatno oceno lokalne razširjenosti. Endoskopski ultrazvok rektuma (EUZR) lahko uporabimo pri zgodnjih tumorjih (cT1-T2). Pri vseh ostalih, lahko pa tudi pri zgodnjih, moramo narediti MR male medenice s kontrastnim sredstvom. To nam omogoča izbiro bolnikov, katere bomo predoperativno zdravili, obenem pa nam tudi pove kako obsežna bo operacija. Ocena stadija N je nezanesljiva kljub uporabi EUZR ali MR. Pred operacijo je še potrebno opraviti popolno kolonoskopijo. Če ta zaradi obstrukcije ni mogoča, svetujemo CT kolonografijo ali

irigografijo. Tudi v tem primeru je potrebno po operaciji narediti celotno kolonoskopijo (29, 39, 40).

Pri bolnikih s potencialno operabilnimi zasevki kolorektalnega karcinoma v biopsijskih vzorcih določimo mutacije RAS.

Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb ter raka na debelem črevesu in danki (SVIT) poteka v Sloveniji že več kot 5 let.

Tarčna populacija je 560.000 zavarovancev Republike Slovenije, starih 50–74 let. Vse bolnike vsako drugo leto povabimo na sodelovanje v programu. Če se odzovejo, prejmejo po pošti imunokemijski test, ki ga vrnejo v glavno pisarno SVIT. Ob pozitivnem izvidu najkasneje v enem mesecu napravimo kolonoskopijo. Med letoma 2009 in 2011 je v programu SVIT sodelovalo 303.343 zdravih asimptomatskih ljudi, pri 14.165 posameznikov je bil izvid hematesta pozitiven, zato smo opravili presejalno kolonoskopijo. Pri 7.668



bolnikih smo ugotovili prekanceroze – adenome in jih odstranili. Pri 665 bolnikih smo prepoznali kolorektalnega raka. Pri 51 % bolnikov je bil kolorektalni karcinom omejen na sluznico, pri 21 % bolnikov pa smo ugotovili stadij T2 (tumor vrašča v mišično plast (*muscularis propria*)). Pri 45 % bolnikov z zgodnjim rakom je bila polipektomija končno zdravljenje. Po vsaki polipektomiji v okviru programa SVIT ali zunaj programa so potrebne kontrolne kolonoskopije. Pri bolnikih z nizkim tveganjem (1–2 adenoma, oba majhna (< 1 cm), ki sta tubularna z nizko stopnjo displazije) sledi ponovna kolonoskopija čez 5 let. Pri bolnikih s srednjim tveganjem (3–4 majhni adenomi ali vsaj eden ≥ 10 mm/< 20 mm ali vilozni ali z visoko stopnjo displazije) je predviden kontrolni pregled čez 3 leta. Pri bolnikih z napredovalimi spremembami, ki imajo visoko tveganje (≥ 5 majhnih adenomov ali vsaj eden ≥ 20 mm), je predvidena kontrola znotraj enega leta. Če je bil odstranjen večji polip po delih, sledi endoskopska kontrola v 6 mesecih, pri malignem polipu, ki je bil endoskopsko radikalno odstranjen, je kontrola čez 1 leto (41).

Literatura

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Dostopno na URL: <http://www.globocan.iarc.fr>.
2. Rak v Sloveniji 2012. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.
3. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. april 2008.;19(4):631–40.
4. Dikken JL, Lemmens VE, Wouters MWJM, Wijnhoven BP, Siersema PD, Nieuwenhuijzen GA, idr. Increased incidence and survival for oesophageal cancer but not for gastric cardia cancer in the Netherlands. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. julij 2012.;48(11):1624–32.
5. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 13. oktober 2011.;365(15):1375–83.
6. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, idr. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 6. julij 2011.;103(13):1049–57.
7. Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, idr. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut*. julij 2012.;61(7):970–6.
8. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. marec 2011.;140(3):e18–52; quiz e13.
9. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang J-Y, Watson P, idr. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. januar 2014.;63(1):7–42.
10. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. oktober 2013.;24 Suppl 6:vi51–6.
11. Plukker JTM, van Westreenen HL. Staging in oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006.;20(5):877–91.
12. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, idr. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. april 2013.;49(6):1374–403.
13. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006.;20(4):633–49.
14. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, idr. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. oktober 2013.;24 Suppl 6:vi57–63.
15. de Vries AC, van Grieken NCT, Looman CWN, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, idr. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. april 2008.;134(4):945–52.
16. Ruge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol*. marec 2005.;36(3):228–33.
17. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, idr. 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*. januar 2012.;44(1):74–94.
18. Nath J, Moorthy K, Taniere P, Hallissey M, Alderson D. Peritoneal lavage cytology in patients with oesophago-gastric adenocarcinoma. *Br J Surg*. junij 2008.;95(6):721–6.
19. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, Duffy JP, Welch NT. The role of staging laparoscopy in oesophago-gastric cancers. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. oktober 2007.;33(8):988–92.
20. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebécque A, Burtin P, Goéré D, idr. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. september 2015.;26 Suppl 5:v56–68.

21. Sands B, Friedman S. Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology. Wiley-Blackwell; 2015.
22. Sah RP, Nagpal SJS, Mukhopadhyay D, Chari ST. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* julij 2013.;10(7):423–33.
23. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* julij 2009.;16(7):1727–33.
24. Tempero M, Malafa M, Al-Hawary M, Asbun H, Behrman S, Benson III A. Pancreatic adenocarcinoma, version 1.2016 [Internet]. 2016. Pridobljeno od: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf
25. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang J-Y, idr. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* junij 2012.;12(3):183–97.
26. Eckel F, Brunner T, Jelic S, ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* september 2011.;22 Suppl 6:vi40–4.
27. 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.* april 2012.;56(4):908–43.
28. Reig M, Darnell A, Forner A, Rimola J, Ayuso C, Bruix J. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: the issue of treatment stage migration and registration of progression using the BCLC-refined RECIST. *Semin Liver Dis.* november 2014.;34(4):444–55.
29. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* oktober 2013.;24 Suppl 6:vi81–8.
30. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* september 2014.;25 Suppl 3:iii1–9.
31. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalí M, Cervantes A, idr. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* oktober 2013.;24 Suppl 6:vi64–72.
32. Kiesslich R. Quality in Endoscopy. Colonoscopy & Colonic Neoplasms. How to improve adenoma detection [Internet]. 2012 maj; Berlin. Pridobljeno od: http://www.quality-in-endoscopy.org/assets/download/pdf/reports/qine20/04_5_kiesslich.pdf
33. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, idr. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* avgust 2004.;127(2):385–94.
34. Segnan N, Patnic S, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.
35. Koh J-L, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* februar 2009.;16(2):327–33.
36. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology.* december 2010.;257(3):674–84.
37. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiyah M, Mahan M, Pragatheeshwar KD, Pingpank JF, idr. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J Natl Cancer Inst.* 20. april 2011.;103(8):689–97.
38. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th edition. New York, NY: Springer; 2010. 143-164 str.
39. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol.* maj 2009.;16(5):1255–65.
40. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, idr. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* julij 2012.;19(7):2212–23.
41. Tepeš B, Kasesnik K, Novak Mlakar D. SMERNICE PROGRAMA SVIT. Slovenske smernice zagotavljanja kakovosti presejanja raka debelega črevesa in danke. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2015.