

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

Gastroenterolog

Letnik 22, supplement 3, december 2018 / *Volume 22, Supplement 3, December 2018*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJO
IN HEPATOLOGIJO



Klinični oddelek za gastroenterologijo 2017 do 2018

Red. prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., specialist internist, gastroenterolog, višji svetnik
Predstojnik KO za gastroenterologijo 1. 2. 2006 –
KO za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, Ljubljana



UVOD

Bolezni prebavil so med najpogostejšimi internističnimi boleznimi. Obsegajo akutne, kronične in funkcionalne bolezni prebavil, boleznii jeter, maligne bolezni prebavil in klinično prehrano. Pomebno vplivajo na preživetje, morbiditeto in kakovost življenja.

Zaradi velikega napredka na področju endoskopske diagnostike, hepatologije, gastroonkologije, klinične prehrane in na področju biološkega zdravljenja se na univerzitetnih klinikah in ustanavljajo subspecialne enote, kjer se obravnavajo večinoma terciarni bolniki. Zaradi multidisciplinarne obravnave so se oziroma smo ustanovili enajst timskih konzilijev, kjer se odločamo o najboljših načinih obravnave posameznega bolnika in izdajajo smernice za obravnavo takih bolnikov.

Klinika za gastroenterologijo v Ljubljani je kot prva tovrstna klinika v takratni Jugoslaviji nastala iz dveh gastroenteroloških oddelkov Interne klinike 1970. leta. V sklopu interne interne klinike sta bila že 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.

Od 1969 leta je KO za gastroenterologijo v ljubljanski ubožnici, ki je bila zgrajena 1901 leta. Po drugi vojni so dozidali drugo nastropje, nato je bila delno prenovljena 1972 leta. Takrat so v kleti stavbe naredili oddelek za endoskopijo, ultrazvok in rentgen za slikanje pljuč in trebuha, ter za potrebe ERCP, v pritličju pa oddelek za intenzivno nego in funkcionalno diagnostiko. 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. Po štirih letih prizadevanj je bil projekt prenove endoskopije potrjen na Ministrstvo za zdravje, ki je tudi zagotovilo denar za prenovo. Prepričani smo, da bomo prenovo endoskopijskega oddelka zaključili v prihodnjem letu. Letos smo pričeli pripravljati idejni načrt za širjenje kliničnih ambulant in dnevnega hospitala ter idejni načrt za gradnjo nove klinike.



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 zanj pripravil arhitekt Maks Fabiani, po najmodernejših higiensko-zdravstvenih načelih tedanje dobe, zgradili pa so jo ljubljanski obrtniki in podjetniki v enem letu in pol.

Bolnišnica in ambulante

Klinični oddelek za gastroenterologijo ima 73 bolniških postelj v 24 bolniških sobah, 4 oddelke s šestnajstimi posteljami in enoto za intenzivno terapijo, ki ima sedem intenzivnih postelj in dve običajni postelji v drugi sobi. Sobe na oddelkih so tri ali štiri posteljne. Ena soba je enoposteljna, šest sob je dvoposteljnih. Ker je 76 odstotkov vseh sprejemov urgentnih (iz internistične prve pomoči, triažne ambulante, endoskopije in drugih oddelkov UKC in Slovenskih bolnišnic) se bolniki sprejemajo na vse oddelke, ne glede na osnovno bolezen. Kljub temu, so oddelki tudi subspecializirani, saj so zdravniki na oddelku D1 usmerjeni predvsem v hepatologijo in transplantacijo jeter, na D oddelku v kronično vnetno črevesno bolezen in na L1 oddelku v gastroonkologijo.

V pritličju so ambulanta za funkcionalno diagnostiko, triažna ambulanta, dnevni hospital, bolnišnična administracija in tajništvo.

V kleti levo je endoskopski oddelek, ki obsega dve gastrokopirnici, dve kolonoskopirnici, rektoskopirnico, rentgen in ERCP.

V kleti desno je ambulanta, za sistemsko zdravljenje rakov prebavil in bolnike s kronično vnetno črevesno

boleznijo na biološkem zdravljenju. V dnevnem hospitalu je 6 ležišč in dva stola.

V kletnih prostorih je še ambulanta za endoskopski ultrazvok in ultrazvok trebuha.

Na polikliniki sta dve ambulanti za gastroenterološke bolnike.

Zaposleni

Novembra 2018 je bilo na KO za gastroenterologijo 131 redno zaposlenih in 15 zaposlenih za določen čas (14 specializantov in en administrativni delavec). Zdravnikov specialistov je 21 (trije primariji, štirje magistri, štirje doktorji znanosti, pet asistentov, en docent, en svetnik, en višji svetnik in en redni profesor). Specializantov iz gastroenterologije za ljubljansko regijo je 14. Diplomiranih medicinskih sester je 35 (3 z magistrskim nazivom), srednjih medicinskih sester oz. zdravstvenih tehnikov je 63. V administraciji je 15 zaposlenih (dva diplomirana ekonomista, en višji upravni delavec in en diplomirani upravni delavec).

Opravljen delo v času 1. 1. 2017 do 31. 1. 2017

V povprečju sprejmemo vsak dan 4,5 bolnika iz IPP in 2 bolnika iz naše zasilne triažne ambulante. Ker ob tem sprejemamo še bolnike iz drugih oddelkov v UKC in iz drugih bolnišnic imamo številne bolnike na hodnikih. Zato so nujno potrebne nove postelje. Trudimo se zmanjšati čakalne dobe, predvsem v gastroenterološki ambulanti. Ker imamo na voljo le dve ambulanti bi želeli, da bi ambulanti obratovali tudi v popoldanskem času, vsaj dva krat tedensko. Žal ni denarja za izplačilo nadur.

Da, bi vsaj delno razbremenili delo v ambulantah smo vse bolnike z napotnico nujno (povprečno 6 bolnikov na dan) preusmerili v zasilno triažno ambulanto na hodniku na kliniki, kjer delo opravlja dežurni zdravnik.

Sistemsko zdravljenje bolnikov z rakom prebavil izvaja šest zdravnikov v ambulanti v kleti trikrat tedensko (dva ni tedensko je ambulanta namenjena bolnikom s kronično vnetno črevesno boleznijo, ki so na biološkem zdravljenju). Čeprav delamo tudi v popoldanskem času, ena ambulanta in premajhen dnevni hospital onemogočata obravnavo več bolnikov, tako da predvsem bolnike z rakom debelega črevesa in danke za sistemsko zdravljenje preusmerjamo na Onkološki inštitut.

Štirje zdravniki izvajajo biološko zdravljenje bolnikov s kronično črevesno boleznijo. Trenutno imamo v obravnavi več kot 500 bolnikov, ki prejemajo biološka zdravila v dnevnem hospitalu.

Na novo smo ustanovili ambulanto za Klinično prehrano, kjer obravnavamo bolnike na parenteralni prehrani zaradi benignih bolezni in bolnike s podhranjenostjo.

Tabela 1. Število hospitalnih in ambulantnih obravnav in število invazivnih in terapevtskih posegov

Hospitalne in ambulantne obravnave in invazivni, diagnostični in terapevtski posegi	1. 1. do 31. 12. 2017
Število hospitaliziranih bolnikov	3409
Število ambulantnih obravnav	16582
Gastroenterološka ambulanta	7982
Gastro-onkološka ambulanta	4685
KVČB ambulanta	3343
Funkcionalna diagnostika	572
Število endoskopskih obravnav	16404
gastroskopije	6795
Kolonoskopije	3694
ERCP	1026
Rektoskopije	232
UZ	3572
EUZ	1085

Tabela 2. Sistemsko zdravljenje bolnikov z rakom prebavil

Sistemsko zdravljenje bolnikov z rakom prebavil	
Vrste raka	1. 1. do 31. 12. 2017
Rak trebušne slinavke	220
Nevroendokrini tumorji (NET)	57
Hepatocelični rak	59
Holangiokarcinom in karcinom žolčnih vodov	22
Rak želodca	67
Rak debelega črevesa in danke	25

Tabela 3. Bolniki s kronično vnetno črevesno boleznijo na biološkem zdravljenju

Biološko zdravljenje	
Ulcerozni kolitis 177 bolnikov Crohnova bolezen 368 bolnikov	1. 1. do 31. 10. 2018
Remicade	23
Remsima	187
Simponi	16
Humira	140
Stelara	79
Entyvio	96
Xeljanz	4

Tabela 4. Čakalne dobe v dnevih

Čakalne dobe v dnevih	31. 12. 2017
Kolonoskopija - redno	210–240
Kolonoskopija - hitro	120
Anorektalna manometrija - redno	150
Anorektalna manometrija hitro	90
Gastroenterološka ambulanta redno	250–260
Gastroenterološka ambulanta hitro	120–150
Gastroonkološka ambulanta hitro	10–14

Vsako leto pripravimo okoli 50 bolnikov na jetrno transplantacijo in skrbimo za vse bolnike po transplantaciji. Vsak teden v ambulantah na polikliniki obravnavamo v povprečju 25 do 30 transplantiranih bolnikov na imunosupresivnem zdravljenju skupaj z drugimi bolniki, kar je nedopustno. Letos smo dobili zagotovilo, da bomo kmalu dobili novo ambulanto, kjer bomo obravnavali tovrstne bolnike, ki jih je vsako leto več.

Pedagoška dejavnost

V dodiplomskem in podiplomskem izobraževanju sodelujejo vsi specialisti kliničnega oddelka. Na Kate-dri za interno medicino Medicinske fakultete v Ljubljani so na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo redno zaposleni štirje zdravniki (trije na asistentskem in eden na učiteljskem mestu). Od 2010. leta vodimo in izvajamo pouk in vaje iz predmeta Prebavila, ki letos poteka v štirih pet tedenskih ciklih. Enkrat tedensko imamo vaje iz propedeutike za štiri skupine študentov 3 letnika medicine. Sodelujemo pri pouku stomatologov. Kontinuirano preko celega leta je vsak dan na kliničnih vajah najmanj pet študentov šestega letnika Medicinske fakultete in vsaj dva tuja študenta iz programa Erasmus.

Letos so bil na specialističnem usposabljanju trije specializanti gastroenterologije iz Makedonije in Bosne in Hercegovine.

Organizirali smo pet podiplomskih simpozijev; Malabsorbcija, Novosti v gastroenterologiji, Rak jeter, Zdravljenje tumorjev prebavil, Različni obrazi bolečine. Organizirali smo več popoldanskih izobraževanj iz področja kronične vnetne črevesne bolezni, sindroma razdražljivega črevesa, transplantacije jeter, endoskopije.

Na mednarodnih evropskih srečanjih smo imeli 32 aktivnih udeležb. Aktivno sodelujemo na številnih strokovnih srečanjih kot so Tavčarjevi dnevi, Sodobna interna medicina, sestanki Združenja za gastroenterologijo in hepatologijo in drugi.

Raziskovalna dejavnost

V zadnjih dveh letih sodelujemo v dveh evropskih projektih v enem slovenskem raziskovalnem programu in izvajamo tri prospektivne klinične raziskave. Sodelujemo v treh multicentričnih raziskavah 4.faze. Letos smo zaključili tri terciarne projekte na UKC Ljubljana.

Bibliografija KO za gastroenterologijo 2017 do 2018

V revijah s faktorjem (IF) smo objavili 25 člankov, ki so navedeni v poročilu. V strokovnih revijah, zbornikih in v učbeniku Interna medicina smo objavili 198 prispevkov. Napisali smo dve poglavji (Prebavila, Prehrana) v učbeniku Interna medicina; Interna medicina, peta izdaja. Ur.: Košnik M., Štajer D. Ljubljana, Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča 2018; **BOLEZNI PREBAVIL, KLINIČNA PREHRANA** (urednik Borut Štabuc)

1. Ogrič, M, Žigon, P, Lakota, K, Praprotnik, S, Drobne, D, Štabuc, B, Sodin-Semrl, S, Čučnik, S. Clinically important neutralizing anti-drug antibodies detected with an in-house competitive ELISA. *Clinical Rheumatology* 2018; pp. 1–10. **Article in Press.**
2. Drobne, D, Kurent, T, Golob, S, Svegl, P, Rajar, P, Terzic, S, Kozelj, M, Novak, G, Smrekar, N, Plut, S, Sever, N, Strnisa, L, Hanzel, J, Brecej, J, Urlep, D, Osredkar, J, Homan, M, Orel, R, Stabuc, B, Ferkolj, I, Smid, A. Success and safety of high infliximab trough levels in inflammatory bowel disease *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2018; 53:940–6.
3. Djokic, M, Cemazar, M, Popovic, P, Kos, B, Dezman, R, Bosnjak, M, Zakelj, M N, Miklavcic, D, Potrc, S, Stabuc, B, Tomazic, A, Sersa, G, Trotosek, B. Electrochemotherapy as treatment option for hepatocellular carcinoma, a prospective pilot study. *European Journal of Surgical Oncology*, 2018;44 (5): 651–7.
4. Paleari, L, Burhenne, J, Weiss, J, Foersch, S, Roth, W, Parodi, A, Gnant, M, Bachleitner-Hofmann, T, Scherer, D, Ulrich, C M, Stabuc, B, Puntoni, M, Coccia, G, Petrer, M, Haefeli, W - E, DeCensi, A. High Accumulation of Metformin in Colonic Tissue of Subjects With Diabetes or the Metabolic Syndrome *Gastroenterology* 2018; 154 (5): 1543–45.
5. Dabrowski, A, Štabuc, B, Lazebnik, L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease - PAN-STAR. *Przeglad Gastroenterologiczny* 2018; 13 (1); 6–15.
6. Gavrić A, Ribnikar M, Šmid L, Luzar B, Štabuc B. Fat burner-induced acute liver injury: Case series of four patients. *Nutrition*. 2018;47:110–14.

7. Hindryckx P, Vande Casteele N, **Novak G**, Khanna R, D'Haens G, Sandborn WJ, Danese S, Jairath V, Feagan BG. The Expanding Therapeutic Armamentarium for Inflammatory Bowel Disease: How to Choose the Right Drug[s] for Our Patients? *J Crohns Colitis*. **2018**;5;12(1):105–119.
8. Pernat Drobež, C, **Ferkolj I**, Potočnik U, Repnik K. Crohn's disease candidate gene alleles predict time to progression from inflammatory B1 to stricturing B2, or penetrating B3 phenotype. *Genetic testing and molecular biomarkers* **2018**; 22(3):143–51.
9. Pernat Drobež C, Repnik K, Gorenjak M, **Ferkolj I**, Weersma Rinse K., Potočnik U. DNA polymorphisms predict time to progression from uncomplicated to complicated Crohn's disease. *Eu J Gastro hepatol* **2018**; 30(4):447–55.
10. Smrekar N, Drobne D, Šmid ML, Ferkolj I, Stabuc B, Ihan A, Kopitar AN. Dendritic cell profiles in the inflamed colonic mucosa predict the responses to tumor necrosis factor alpha inhibitors in inflammatory bowel disease. *Radiol Oncol* **2018**; in press.
11. David Graham, **Nejc Sever**, Cormac Magee, William Waddingham, Matthew Banks, Rami Sweis, Hannah Al-Yousuf, Miriam Mitchison, Durayd Alzoubaidi, Manuel Rodriguez-Justo, Laurence Lovat, Marco Novelli, Marnix Jansen, Rehan Haidry. Risk of lymph node metastases in patients with T1b oesophageal adenocarcinoma: A retrospective single centre experience. *World J Gastroent* **2018**;24(41):4698–707.
12. **Gavrić, A, Drobne, D, Zidar, N, & Štabuc, B.** Sarcoidosis and collagenous colitis - Important clinical association or coincidence? *Indian Journal of Case Reports* **2017**;3(4):175–7.
13. Roškar, I, Švigelj, K, Štampelj, M, Volfand, J, **Štabuc B**, Malovrh, Š, Rogelj, I. Effects of a probiotic product containing *Bifidobacterium animalis* subsp. *animalis* IM386 and *Lactobacillus plantarum* MP2026 in lactose intolerant individuals: Randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Functional Foods* **2017**;35: 1–8.
14. Horvat, M, Potocnik, U, Repnik, K, Kavalari, R, Zadnik, V, Potrc, S, **Stabuc, B.** Single nucleotide polymorphisms in genes *MACC1*, *RAD18*, *MMP7* and *SDF-1a* as prognostic factors in resectable colorectal cancer. *Radiology and Oncology* **2017**; 51(2):151–9.
15. Barle, R, Vovk, T, **Štabuc, B**, Verbic, M D. Control of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with gastrointestinal tumours. *European Journal of Hospital Pharmacy* **2017**; 24 (2):80–84.
16. Tepeš, B, Bracko, M, Novak Mlakar, D, Stefanovic, M, **Stabuc, B**, Frkovic Grazio, S, Maucec Zakotnik, J. Results of the FIT-based National Colorectal Cancer Screening Program in Slovenia. *Journal of Clinical Gastroenterology* **2017**; 51 (6):e52–e59.
17. Kopylov U, Papamichael K, Katsanos K, Waterman M, Bar-Gil Shitrit A, Boysen T, Portela F, Peixoto A, Szilagyi A, Silva M, Maconi G, Har-Noy O, Bossuyt P, Mantzaris G, Barreiro de Acosta M, Chaparro M, Christodoulou DK, Eliakim R, Rahier JF, Magro F, **Drobne D**, Ferrante M, Sonnenberg E, Siegmund B, Muls V, Thurm T, Yanai H, Dotan I, Raine T, Levin A, Israeli E, Ghalim F, Carbonnel F, Vermeire S, Ben-Horin S, Roblin X. Impact of Infliximab and Cyclosporine on the Risk of Colectomy in Hospitalized Patients with Ulcerative Colitis Complicated by Cytomegalovirus-A Multicenter Retrospective Study. *Inflamm Bowel Dis*. **2017**;23(9):1605–13.
18. Valente R, Hayes AJ, Haugvik SP, Hedenström P, **Siuka D**, Korséth E, Kämmerer D, Robinson SM, Maisonneuve P, Delle Fave G, Lindkvist B, Capurso G. Risk and protective factors for the occurrence of sporadic pancreatic endocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. **2017**;24(8):405–14.
19. Haugvik SP, Basim Ibrahim I, Hedenström P, Valente R, Hayes AJ, **Siuka D**, Gladhaug IP, Capurso G. Smoking, alcohol and family history of cancer as risk factors for small intestinal neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. **2017**;52(8):797–802.
20. Štukelj R, Schara K, Bedina Zavec A, Šuštar V, Pajnič M, Paden L, Krek J L, Kralj-Iglič V, Mrvar Brečko A, **Janša R.** Effect of shear stress in the flow trough the sampling needle on concentration of nanovesicles isolated from blood. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2017**;98: 17–29.
21. Hindryckx P, **Novak G**, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Infection Risk With Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacol Ther*. **2017**;102(4):633–41.
22. Hindryckx P, **Novak G**, Vande Casteele N, Laukens D, Parker C, Shackelton LM, Narula N, Khanna R, Dulai P, Levesque BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Feagan BG, Jairath V. Review article: dose optimisation of infliximab for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. **2017**;45(5):617–30.
23. Hindryckx P, **Novak G**, Costanzo A, Danese S. Disease-related and drug-induced skin manifestations in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* **2017**;11(3):203–14.
24. **Novak G**, Parker CE, Pai RK, MacDonald JK, Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Jairath V, Khanna R. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. **2017**; 21:7.
25. **Novak G**, Hindryckx P, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. The safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. **2017 Apr**;16(4):501–7.

ZAKLJUČEK

V zadnjih letih je bil narejen velik napredek na področju diagnostike, preprečevanja in zdravljenja boleznih prebavil. Zato je nujno potrebno stalno izobraževanje in prenašanje znanja drugim. Prepričan sem, da smo dostojni nasledniki naših učiteljev in upokojenih kolegov in da bomo glede na dobro kadrovske zasedbe lahko ureničili naše cilje na klini-

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 ulica 2, 1525 Ljubljana

Glavni urednik / Editor-in-Chief

Borut Štabuc

Gostujoči urednik / Guest Editor

Lojze M. Šmid

Tehnični urednik / Technical Editor

Lojze M. Šmid

Uredniški odbor / Editorial Board

Bojan Tepeš, Milan Stefanovič, Stojan Potrč,
Aleš Tomažič, Pavel Skok, Samo Plut, Rok Orel,
Peter Popovič, Nina Zidar, Lojze Šmid,
David Drobne, Arpad Ivanecz, Blaž Trotovsšek

Recenzenti / Reviewers

Samo Plut, David Drobne, Borut Štabuc, Rado Janša

Priprava za tisk, lektoriranje in tisk / Desktop publishing, reader and printing

Studio N, Tina Noč, s. p.

Slika na naslovnici / Front page picture

Shutterstock

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.

čnem, pedagoškem in raziskovalnem področju. Novi posodobljeni prostori za delo z našimi bolniki, ki so nujno potrebni bodo k temu še dodatno pripomogli.

Ker je prenašanje znanja mlajšim kolegom in specialistom drugih strok zelo pomembno smo organizirali drugi simpozij z naslovom "Novosti v boleznih prebavil", kjer želimo predstavili novosti na ožjem področju prebavil, drugo leto pa novosti na področju bolezni jeter in jetrne transplantacije.

Hvala gostujočemu uredniku, vsem avtorjem, mentorjem, lektorju, recenzentom in vsem, ki ste s svojim delom in objavo oglasov omogočili izid te izredne številke Gastroenterologa.

Prof. Dr. Borut Štabuc, dr. med.

Kazalo / Contents

Uvodnik / Editorial	1
Nejc Sever Eozinofilni ezofagitis <i>Eosinophilic esophagitis</i>	9
Katja Tepeš, David Drobne Sodobni cilji zdravljenja kronične vnetne črevesne bolezni <i>Modern treatment targets for inflammatory bowel disease</i>	16
Gregor Novak Ascites <i>Ascites</i>	20
Eva Mihajlovič Mislej, Manfred Mervic Helicobacter pylori, gastroezofagealni refluks in njegovi zapleti <i>Helicobacter pylori, gastroesophageal reflux and its complications</i>	25
Rado Janša Meteorizem, abdominalna distenzija, flatulenca <i>Meteorism, abdominal distension, flatulence</i>	32
Anja Rihtaršič, Katja Novak Disfagija <i>Dysphagia</i>	39
Jan Drnovšek, Matjaž Koželj Dispepsija <i>Dyspepsia</i>	45
Jurij Hanžel, Rado Janša Kronična slabost in bruhanje: od diagnoze k zdravljenju <i>Chronic nausea and vomiting: from diagnosis to treatment</i>	50
Tajda Košir Božič, Borut Štabuc Nenamerna izguba telesne mase: vzroki in obravnava <i>Unintentional weight loss: causes and management</i>	55
Darko Siuka Pankreatična eksokrina insuficienca <i>Pancreatic exocrine insufficiency</i>	61
Marjana Turk Jerovšek, Srečko Štepec Bolečina v trebuhu <i>Abdominal pain</i>	68
Tina Kurent, Marija Ribnikar Diareja in obstipacija <i>Diarrhea and obstipation</i>	75

Matic Koželj Inkontinenca <i>Fecal incontinence</i>	80
Sebastian Stefanović, Borut Štabuc Izbrana nujna stanja v gastroenterologiji <i>Emergencies in gastroenterology</i>	86
Nataša Smrekar Kronična vnetna črevesna bolezen: neželeni učinki zdravljenja <i>Inflammatory bowel disease: side-effects of treatment</i>	93
Luka Strniša Kronični pankreatitis <i>Chronic pancreatitis</i>	98
Samo Plut Kdaj je potreben ponovni endoskopski pregled <i>Indication for follow-up endoscopy</i>	109
Manfred Mervic Portalna hipertenzija <i>Portal hypertension</i>	114
Sanjo Finderle, Samo Plut Žolčni kamni <i>Gallstones</i>	118
Samo Plut, Lojze Šmid Krvavitev iz prebavil <i>Gastrointestinal bleeding</i>	129
Sanjo Finderle, Gašper Boltežar, Borut Štabuc, Lojze Šmid Rak požiralnika <i>Oesophageal cancer</i>	136
Gašper Boltežar, Sanjo Finderle, Borut Štabuc, Lojze Šmid Rak želodca <i>Gastric cancer</i>	142
Navodila avtorjem	146
Instructions for authors	148

Eozinofilni ezofagitis

Eosinophilic esophagitis

Nejc Sever*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 9–15

Ključne besede: eozinofilni ezofagitis, disfagija, zagozditev hrane v požiralniku

Key words: eosinophilic esophagitis, dysphagia, esophageal food impaction

POVZETEK

Eozinofilni ezofagitis je kronična, imunsko pogojena vnetna bolezen požiralnika. Simptomi so posledica motenega delovanja požiralnika; pri otrocih se lahko pojavi neješčnost, slabost, bruhanje in bolečina v trebuhu, odrasli bolniki pa imajo težave pri požiranju, refluksne simptome ter zagozditev hrane v požiralniku. Večina bolnikov je moškega spola. Histološka slika prikaže eozinofilno infiltracijo in vnetje stene požiralnika, razvije se lahko tudi značilna endoskopska slika. Pojavnost bolezni v zahodnem svetu je v zadnjih dveh desetletjih v znatnem porastu. Najpogostejši neposredni vzrok so alergeni v hrani, ki v požiralniku sprožijo imunsko reakcijo. Vnetje propagirajo v glavnem celice T-pomagalka tipa 2. Možni sprožilci so tudi drugi okoljski agensi, ki jih vdihnemo ali nehote zaužijemo. Zdravljenje vključuje zaviralce protonske črpalke, topične glukokortikoide in izločitev ene ali več od šestih skupin živil. Nezdravljena bolezen lahko privede do zapletov, kot so strikture požiralnika.

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis is a chronic, immune/antigen-mediated esophageal disease characterized clinically by symptoms related to esophageal dysfunction and histologically by eosinophil-predominant inflammation. It affects children and adults and the majority of patients are male. Typical symptoms for children are anorexia, nausea, vomiting and abdominal pain. Adults can experience dysphagia, food impaction and reflux symptoms. Incidence of disease in the western countries has significantly increased in the recent two decades. Eosinophilic esophagitis is triggered by allergens in foods and likely also by environmental allergens that are swallowed or breathed in. Inflammation is predominantly driven by T-helper type 2 cells. Treatment includes proton pump inhibitors, topical swallowed steroids or a special six food elimination diet. Untreated disease can lead to complications such as esophageal strictures.

*Nejc Sever, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: nejc.sever@gmail.com

UVOD

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronična, v zagonih potekajoča, imunsko pogojena vnetna bolezen požiralnika. Klinični simptomi so posledica motene funkcije požiralnika, v histološki sliki prevladujejo eozinofilni granulociti, ki infiltrirajo steno požiralnika (1, 2).

EPIDEMIOLOGIJA

Prvi primeri eozinofilije v sluznici požiralnika so bili opisani že okoli leta 1960, kot samostojna entiteta pa se je EoE uveljavil šele v 90. letih prejšnjega stoletja. Incidenca v zadnjih dveh desetletjih močno narašča, kar opazamo pri večini imunsko pogojenih obolenjih v Zahodnem svetu. Deloma gre ta pojav tudi na račun boljše ozaveščenosti in prepoznavanja bolezni.

Podatki o incidenci in prevalenci niso popolni in se v različnih regijah precej razlikujejo. Bolezen je pogosta v Severni Ameriki, Evropi, Aziji in Avstraliji, v Afriki pa ni opisanih primerov.

V ZDA je incidenca ocenjena na 10 novih primerov letno na 100,000 prebivalcev, prevalenca pa na 50–100 bolnikov na 100,000 prebivalcev (2). Evropsko združenja za gastroenterologijo navaja spremenljivo incidenco, ki znaša od 1 do 20 novih primerov na 100,000 prebivalcev na leto (povprečna vrednost 7). Razpon prevalence je med 13 do 49 primerov na 100,000 prebivalcev (1). Po nekaterih študijah v Švici naj bi se incidenca bolezni celo približevala pojavnosti kronične vnetne črevesne bolezni.

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Tipičen odrasel bolnik z EoE je moški star od 30 do 50 let, vendar se bolezen lahko odkrije v vseh starostnih obdobjih. Zelo pogosto se izrazi že v prvih letih po rojstvu. Obravnava otrok je načeloma domena pediatrov.

Značilni simptomi EoE pri odraslih so: disfagija, zagozditev hrane v požiralniku, prsna bolečina, ki se ne izboljša po antacidih in simptomi refraktorne

gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB). Pri otrocih se EoE lahko manifestira kot bruhanje, anoreksija (zavračanje hrane) in bolečine v zgornjem delu trebuha, kar odraža akutno vnetje. Starejši ko je bolnik, večja je verjetnost, da so simptomi že odraz ireverzibilne fibroze požiralnika.

Etiologija

Na razvoj EoE vpliva več dejavnikov. Neposredni sprožilec vnetja so alergeni v hrani, ki v požiralniku povzročijo imunski odziv. Možni alergeni so tudi drugi okoljski agensi, ki jih vdihnemo ali nehote zaužijemo. Alergen v zraku lahko pride v požiralnik s požiranjem sluzi iz zgornjih dihal in ustne votline, lahko ima tudi posreden vpliv preko sluznice traheje ali celo kože. Imunski odziv na kronično izpostavljenost dražilcu v glavnem orkestrirajo celice T-pomagalka tipa 2 (Th2), kar je značilno za večino atopijskih obolenj. Th2 celice izločajo interlevkine (IL-4, 5, 6, 10 in 13), ki stimulirajo limfocite B oziroma plazmatke - nosilce humoralne imunosti (tvorba protiteles). Omenjene celice in beljakovine niso odkrili samo v sluznici požiralnika ampak tudi v krvi bolnikov z EoE (3).

Študije so odkrile številne gene, ki so vpleteni v pojav EoE. Odrasla genetska podlaga bolezni je, da kar 40 % enojajčnih dvojčkov razvije EoE in okoli 2 % sorojencev za razliko od splošne populacije, kjer je konkordanca bolezni okoli 0,05 %. Po drugi strani pa na zelo pomemben vpliv okolja govori podatek, da 22 % dvojajčnih dvojčkov zboli zaradi EoE – torej sorojenci, ki ne delijo dednega zapisa, odraščajo pa v praktično istem časovnem in okoljskem okvirju (3). Zanimiva je tudi študija, ki je preučevala pojavnost EoE v povezavi z določenimi dejavniki pred in med rojstvom ter v zgodnjem življenjskem obdobju - pozitivna vzročna povezava je bila ugotovljena pri: prezgodnjem porodu, carskem rezu, uporabi antibiotikov in antacidov v prvem letu starosti in pri otrocih, katerih matere so imele med nosečnostjo povišano telesno temperaturo. Otroci v gospodinjstvih s psi in mačkami so imeli manj EoE (4).

Pri razvoju EoE igra pomembno vlogo disfunkcija epitelne pregrade sluznice požiralnika. Celovitost le-te zagotavljajo tesni stiki, priležni stiki in dezmosomi. Okvara pregrade nastane zaradi kompleksnih procesov na nivoju ekspresije določenih genov in vodi v povečano prepustnost epitelija za mikroorganizme, kisline in alergene v hrani; ena izmed posledic naj bi bila tudi visoka stopnja senzibilizacije bolnikov z EoE na *Candido albicans*. Terapevtski učinek ZPČ pri znatnem številu bolnikov z EoE je povezan s protivnetnim delovanjem ZPČ na nivoju epitelne celice preko zmanjševanja ekspresije eozinofilnih kemotaktičnih beljakovin (eotaksin-3) in citokinov (IL-3, IL-4), kar omogoča obnovo epitelne bariere. Ta mehanizem ZPČ je sekundaren in neodvisen od primarne vloge zniževanja izločanja želodčne kisline (3).

Bolezenska stanja povezana z eozinofilnim ezofagitisom

EoE se zelo pogosto pojavlja z atopijskimi oziroma alergijskimi obolenji kot so: astma, atopijski dermatitis, kronični rinitis in alergije na hrano. Kar do 86 % odraslih bolnikov z EoE naj bi imelo pridruženo eno izmed naštetih bolezni. Nekateri avtorji prištevajo EoE kot naslednji korak v sosedstvu t.i. atopijskega pohoda (*angl.* atopic march) (5). Opisane so še povezave z boleznimi vezivnega tkiva, kavstično poškodbo požiralnika, herpes simpleks virusom in Shatzkijevim obročem.

DIAGNOZA

Diagnoza EoE temelji na anamnezi, endoskopskem pregledu zgornjih prebavil in patohistološkem izvidu biopsij sluznice požiralnika (1, 2, 6). Kriteriji za EoE so:

- simptomi povezani z moteno funkcijo požiralnika
- infiltracija požiralnika z eozinofilci, katerih število presega 15 na polje pri veliki povečavi (PVP) (oziroma 60 eozinofilcev/mm²)
- eozinofilija je omejena le na požiralnik
- izključeni so morebitni drugi vzroki za eozinofilijo

Novejša priporočila svetujejo, da bolnik vsaj **3 do 4 tedne** pred gastroskopijo **ne prejema ZPČ**, saj lahko le-ti zabrišejo endoskopske in histološke znake bolezni (7).

Značilnosti EoE, ki jih lahko najdemo pri endoskopskem pregledu so: dolge linearne brazde (*angl.* furrows), zaporedno nanizani obročki v celotni dolžini požiralnika, ki dajejo izgled sapnice (»trehealizacija« požiralnika), strikture, zabrisana žilna risba in palor sluznice, belkaste papule oziroma plaki (eozinofilni mikroabscesi), krhka, ranljiva sluznica in zmanjšan premer požiralnika. Opisane spremembe imajo sicer relativno nizko senzitivnost, a so visoko specifične za EoE. Odražajo aktivno vnetje in/ali že razvito fibrozo požiralnika. Za kvantitativni opis lahko uporabimo endoskopski točkovnik (8).

Svetuje se odvzem od 2 do 4 biopsij iz proksimalnega in distalnega požiralnika, ki se jih shrani in pošlje na pregled v ločenih lončkih. Največji izplen biopsije dobimo, če odvezamo vzorce z mest, ki izgledajo najbolj spremenjena. Če bolnik navaja poleg simptomov disfunkcije požiralnika še kakšne druge težave (driske, bolečine v trebuh ipd.) ali pa ugotovimo endoskopske spremembe na sluznici distalno od požiralnika, se priporočajo še biopsije korpusa in antruma želodca ter dvanajstnika.

Poleg že omenjenih eozinofilcev (nad 15 na PVP), histološke najdbe lahko vključujejo: eozinofilne abscese, površinske plasti eozinofilcev, izvencelične eozinofilne granule, fibrozo subepitelija in lamine proprije s pridruženim vnetjem, hiperplazijo celic v bazalni plasti, podaljšanje papil in povišano število mastocitov, B celic in celic nosilk IgE protiteles. Histološke najdbe in pacientovi simptomi so le v zmerni korelaciji, zato za spremljanje bolezni ni dovolj le ocena simptomov ampak histološka slika. Podobno velja tudi za endoskopske najdbe (z izjemo striktur majhnega premera).

Rentgensko slikanje požiralnika s kontrastnim sredstvom lahko prikaže določene anatomske spremembe in poda dodatne informacije o dolžini in premeru

morebitnih striktur, vendar je preiskava sama po sebi nespecifična za EoE. Enako velja za manometrijo požiralnika. Navkljub nespecifičnosti za EoE, nam omenjene preiskavo lahko podajo pomembne informacije o morebitnih pridruženih boleznih požiralnika (ahalazija, motena peristaltika, GERB idr.).

Klinično uporabnih markerjev za EoE še niso odkrili (3). Okoli 60 % bolnikov ima povišano serumsko koncentracijo skupnih IgE protiteles. Določiti je možno tudi specifična IgE protiteles na podlagi anamnestično postavljenega suma na točno določen agens (na primer mleko, arašidi). Čeprav odkrijemo IgE pogojeno alergijo na hrano, ne pomeni da isto živilo povzroča tudi EoE, saj je le-ta ločnega entiteta. Približno 50 % bolnikov ima v diferencialni krvni sliki eozinofilijo, ki je ponavadi blaga. Izrazita periferna eozinofilija sugerira etiologije druge vrste. Pri bolnikih z EoE in pridruženim atopijskim obolenjem pride v poštev pregled pri alergologu z namenom identifikacije vzročnega alergena. Ponavadi se opravijo kožni vbodni testi (*angl.* skin prick test), ki so usmerjeni na takojšnja alergijsko reakcijo preko IgE protiteles (tip I) in krpični testi (*angl.* patch test) za pozno alergijsko reakcijo (tip IV), posredovano preko T celic.

Diferencialna diagnoza

Pojav eozinofilcev v požiralniku je poleg EoE lahko povezan s številnimi drugimi boleznimi: GERB-om, celiakijo, Crohnovo boleznijo, okužbami (paraziti, virusi, glive...), hipereozinofilnim sindromom, ahalazijo, preobčutljivostnimi reakcijami na zdravila, vaskulitisi (Churg-Straussov sindrom), pemfigoidom, boleznimi vezivnega tkiva, eozinofilnimi gastrointestinalnimi boleznimi in z boleznijo presadka proti gostitelju.

Eozinofilni ezofagitis in GERB

Včasih je težko ali celo nemogoče potegniti ločnico med GERB-om od EoE. Kazalci, ki govorijo v prid slednjega so: visoko število eozinofilcev (nad 20 na PVP), ki so prisotni tudi v proksimalnem delu požiralnika, pridružene patohistološke značilnosti specifične

za EoE, negativna pH-metrija/impedanca, odsotnost hiatalne kile želodca, endoskopske značilnosti EoE brez erozij v sklopu refluksnega ezofagitisa. Pacient je po navadi mlajši moški z disfagijo in atopijo.

Možen je tudi soobstoj obeh bolezni, kar ni presenetljivo upoštevajoč zelo visoko prevalenco GERB-a. Ta fenomen ima negativno-sinergističen učinek na požiralnika - kombinacija imunsko pogojenega vnetja sluznice, ki je še dodatno izpostavljena želodčni kislini in drugim elementom, kot na primer žolčne kisline. Novejše študije ugotavljajo, da gre dejansko za zelo kompleksen, obojestranski odnos med obema boleznima, ki ga bo potrebno še natančneje raziskati (3, 6).

ZDRAVLJENJE

Bolnike s potrjenim EoE je potrebno zdraviti. Sicer so opisani primeri spontane remisije, vendar je nezdravljena bolezen kronična; poteka z zagoni in vmesnimi remisijami. Zagoni so vezani na izpostavljenost alergenu. Trajno vnetje privede do remodelacije požiralnika zaradi fibroze, ki s trajanjem bolezni postane pogosto ireverzibilna. Nastanejo lahko strikture požiralnika (do 60 % odraslih bolnikov in 6 % otrok), ki v najslabšem primeru privedejo do afagije, pojavi se sekundarni GERB ter ponavljajoče se okužbe z glivami in virusi. Vse naštetito izrazito poslabša bolnikove simptome in kvaliteto življenja. Opisani so celo primeri Boerhaavejevega sindroma – spontane perforacije požiralnika, ki pa je na srečo redka. Tveganje za razvoj maligne bolezni je, glede na kronično vnetje, presenetljivo izredno nizko.

Idealne terapije za EoE ni. Zdravljenje poskušamo prilagoditi bolnikovim željam in zmožnostim. Bolnik mora biti seznanjen z naravo bolezni in možnimi zapleti, ker bo tako boljše in uspešnejše sodeloval v procesu zdravljenju. Ena izmed ovir pri zdravljenju EoE je pomanjkanje neinvazivnega markerja bolezni – vsak domnevno uspešen terapevtski ukrep je potrebno preveriti s histološko sliko, ki mora prikazati zmanjšanje števila eozinofilcev na pod 5 na PVP. Simptomi namreč slabo korelirajo z aktivnostjo vnetja v požiralniku (z izjemo striktur).

Zaviralci protonske črpalke

Zaradi že omenjenega sekundarnega, protivnetnega delovanja, postajajo ZPČ zdravilo izbora za bolnike z EoE. V prejšnjih priporočilih so bili ZPČ del diagnostičnega algoritma; v primeru izboljšanja histološke slike smo govorili o t.i. na ZPČ-odzivni ezofagealni eozinofiliji. Ta termin je sedaj opuščen (6). Po različnih študijah do 50 % bolnikov z EoE dobro odgovori na zdravljenje z ZPČ. Tej skupini bolnikov se priporoča trajno jemanje ZPČ. Ta skupina zdravil je poceni in ima odličen varnostni profil.

Podatkov o dolgoročnem zdravljenju bolnikov z EoE še ni na voljo, zato se priporoča klinično in po potrebi endoskopsko ter histološko spremljanje. Možno je namreč, da pri dolgotrajnem zdravljenju ZPČ postopoma izgubijo učinek (6).

Omenili smo že možnost prekrivanja oziroma soobstoja EoE in GERB-a, kar je še dodaten argument za uvedbo ZPČ. Nekateri bolniki navkljub histološki remisiji EoE, ki je bila dosežena z glukokortikoidi ali dieti, še vedno potrebujejo ZPČ zaradi simptomov GERB-a (6).

Glukokortikoidi

Druga skupina zdravil so glukokortikoidi. Specialnega zdravila, registriranega za EoE zaenkrat ni na trgu, zato si pomagamo z »off-label« uporabo nekaterih uveljavljenih zdravil:

- flutikazon propionat 440 mcg enkrat ali dvakrat dnevno, najvišji dnevni odmerek je lahko 1760 mcg
- budezonid 1 do 2 mg dnevno: suspenzijo mora posebaj pripraviti lekarna, zdravilo je načeloma močnejše od flutikazona
- ciklezonid 160 mcg enkrat ali dvakrat dnevno

Našteta zdravila, ki so v obliki nosnih sprejev ali inhalatorjev, si pacient vbrizga v usta in pogoltne s slino, po tem vsaj 30 minute ne sme uživati hrane ali tekočine. Zdravljenje predvidoma traja dva meseca. V primeru poslabšanja stanja moramo posumiti na

kandida ezofagitis, ki se ga uspešno zdravi s flukonazolom. Glivična okužba se pojavi pri okoli 10 % bolnikov zdravljenih s topičnimi glukokortikoidi.

V bližnji prihodnosti bo v Sloveniji zelo verjetno registriran prvi pripravek glukokortikoida za zdravljenje EoE – budezonid v 1 mg odmerku (Jorveza), ki se ga jemlje dvakrat dnevno od 6 do 12 tednov.

V hujših primerih EoE, kjer ni odziva na topične glukokortikoide, pride v poštev sistemsko zdravljenje z metilprednizolonom. Odmerek je od 1 do 2 mg na kilogram telesne teže dnevno, največ 60 mg, po 4 tednih dozo postopoma znižujemo do ukinitve. Sistemsko zdravljenje se v zadnjem času odsvetuje in se postopoma opušča (predvsem pri otrocih).

Po dosegu histološke remisije bolezni (število eozinofilcev pod 5 na PVP) je zelo pogosto potrebno vzdrževalno zdravljenje. V primeru prekinitve terapije se pri 15 do 90 % bolnikov bolezen povrne. V tem primeru se priporoča ponovna uvedba topičnih glukokortikoidov, katerih odmerek se po dosegu histološke remisije znižuje do tiste vrednosti, pri kateri so bolniki asimptomatski. Če pacient zdravljenje dobro prenaša, lahko ostanemu tudi pri višjih odmerkih. V poštev pride tudi terapija z ZPČ, če je bolnik še ni imel in z izločevalna dieta šestih skupin živil.

Izločevalna dieta

V teoriji je najučinkovitejši princip zdravljenja EoE izogibanje sprožilcu. Pri nekaterih bolnikih včasih anamneza nakaže možnega povzročitelja: »Težave sem opazil na morju, ko sem užival veliko morske hrane.« Zelo pogosto pa jasnega sprožilca ne ugotovimo. V tem primeru poskusimo iz prehrane izločiti 6 skupin živil za vsaj 6 tednov:

- mleko in mlečne izdelke
- jajca
- žita (predvsem tista, ki vsebujejo gluten)
- sojo
- oreške (orehi, arašidi, lešniki, mandlji, pistacija, idr.)
- morskno hrano (ribe, mehkužci)

V praksi je izločitev vseh naštetih skupin živil za bolnike precej obremenjujoča in jo težko dosledno izvajajo. Španska študija predlaga »step-up 2-4-6 algorithm«, ki naj bi bil hiter in učinkovit (9). V prvem koraku se iz diete izloči mleko ter žita, ki vsebujejo gluten. Po 6 do 8 tednih se ponovi endoskopski pregled zgornjih prebavil z biopsijami za oceno eozinofilije. V primeru izboljšanja, smo povzročitelja že identificirali. Po njihovi študiji je bilo mleko sprožilec EoE v 53 %, žita z glutenom v 20 %, obe živili hkrati pa v 23 % primerov. V primeru vztrajanja eozinofilije na prvi kontroli se iz diete dodatno izločijo še jajca in soja ter nazadnje vseh 6 skupin. Po potrebi (predvsem na željo bolnika) se v dieto lahko nazaj uvajajo posamezne skupine živil z endoskopskim testiranjem čez 6 do 8 tednov. Priporočljiva je vključitev dietetika.

Dilatacija striktur

Simptomatske strikture v sklopu EoE lahko varno in učinkovito razrešimo z endoskopsko dilatacijo. Uporabljajo se dilatacijski baloni ali pa tehnika bužiranja, ki je predvsem učinkovita pri dolgih stenozah. Ciljen premer požiralnika je okoli 15 mm, v primeru vztrajanja simptomatike pa tudi več. Priporočeno povečanje premera je za 3 mm pri enem posegu, pogosto je potrebnih več dilatacij. Možni zapleti so prsna bolečina, krvavitev in perforacija. Slednja je veljala za pogostejši zaplet pri EoE, kot pri strikturah druge etiologije (od 5 do 7 %). Ena izmed razlag za ta fenomen je, da vnetje pri EoE zajema poleg epitelijske sluznice tudi globlje sloje požiralnika - celo mišično plast (muscularis propria). Novejša študija s tega področja pa ravnoprotno navaja celo nižjo stopnjo tveganja za ta zaplet (okoli 1–2 %) (10).

Druge možnosti zdravljenja in prihodnost

Na področju zdravljenja EoE so bila testirana številna zdravila, ki so se izkazala za neučinkovita oziroma so še v eksperimentalni fazi: antagonist prostaglandinskega D2 receptorja, antihistaminiki, montelukast, mepolizumab, reslizumab, dupilumab (zaviralec Th2),

anti-IgE monoklonsko protitelo, anti-TNF terapija, oralna imunoterapija in purinski analogi (ti naj bi sicer imeli vlogo pri zdravljenju EoE, vendar so potrebne dodatne študije). V prihodnosti bomo zaradi naraščanja incidence EoE zelo verjetno imeli na razpolago več učinkovitih in varnih zdravil. Obstaja tudi manjša podskupina bolnikov z EoE, ki se ne odzivajo na nobenega od znanih terapevtskih ukrepov. Ti bolniki predstavljajo velik klinični izziv dodatno izpostavljajo potrebo po novih zdravilih.

Za konec ne smemo pozabiti na ukrepe, ki jih morajo poznati vsi bolniki z EoE. Priporočila se izvajanje postopkov za zmanjševanje GERB. Svetuje se več manjših obrokov hrane, ki jo je potrebno dobro narezati, prežvečiti in pogoltniti s požirkom tekočine ali dodatkom masla, kar zmanjša možnost za zagozditev bolusa hrane v požiralniku.

ZAKLJUČEK

- Eozinofilni ezofagitis je kronična, imunska pogojena vnetna bolezen požiralnika.
- Sprožilci vnetja so pogosto alergeni v hrani.
- Bolezen prizadene otroke in odrasle predvsem moškega spola.
- Tipične težave pri odraslih so: disfagija, zagozditev hrane v požiralniku in simptomi GERB-a ter netipična prsna bolečina, ki se ne izboljša po antacidih.
- Za histološko sliko so značilni eozinofilci, katerih število presega 15 na polje pri veliki povečavi, razvije se lahko tudi tipična endoskopska slika.
- Zdravljenje vključuje ZPČ, topične glukokortikoide in izločitev ene ali več od šestih skupin živil
- Možen zaplet je nastanek simptomatskih striktur požiralnika, ki jih lahko varno in uspešno razrešimo z endoskopskimi dilatacijami.

Literatura

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5:335–58.
2. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679.
3. Ruffner MA, Kennedy K, Cianferoni A. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis: recent advances and their clinical implications, *Expert Review of Clinical Immunology*. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; 3: 1–13.
4. Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Rothenberg ME, Dellon ES. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 214–22.
5. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1528–33.
6. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018; 155: 1022–33.
7. Odiase E, Schwartz A, Souza RF, Martin J, Konda V, Spechler SJ. New Eosinophilic Esophagitis Concepts Call for Change in Proton Pump Inhibitor Management Before Diagnostic Endoscopy. *Gastroenterology* 2018; 154: 1217–21.
8. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013; 62: 489–495.
9. Molina-Infante J, Cordero PG, Frances SG, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. *DDW* 2017.
10. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 713.

Sodobni cilji zdravljenja kronične vnetne črevesne bolezni

Modern treatment targets for inflammatory bowel disease

Katja Tepeš*¹, David Drobne^{2,3}

¹Oddelek za bolezni prebavil, SB Celje

²Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

³Medicinska Fakulteta v Ljubljani, Katedra za Interno medicino, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 16–19

Ključne besede: globoka remisija, STRIDE konsenz, celjenje sluznice

Key words: deep remission, STRIDE consensus, mucosal healing

POVZETEK

Sodobni cilji zdravljenja kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) temeljijo na globoki remisiji oziroma celjenju sluznice. V STRIDE konsenzu je definirana strategija »zdravljenje do cilja« pri klinični obravnavi bolnikov s KVČB. Pri ulceroznem kolitisu je cilj zdravljenja klinična remisija (*odsotnost krvi pri odvajanju in enako število stolic kot pred postavitvijo diagnoze*) in endoskopska remisija (*endoskopski del Mayo točkovnika 0 ali 1*). Pri Crohnovi bolezni je cilj zdravljenja definiran s klinično remisijo (*odsotnost bolečine in enako število stolic kot pred postavitvijo diagnoze*) in endoskopsko remisijo (*odsotnost ulkusov v prebavni cevi*).

ABSTRACT

Modern treatment targets for inflammatory bowel disease are based on deep remission and mucosal healing. STRIDE consensus defined »treat to target« strategy for clinical management of patients. Treatment target for ulcerative colitis is clinical/patient reported outcome (PRO) remission (*resolution of rectal bleeding and no altered bowel habit*) and endoscopic remission (*Mayo endoscopic subscore of 0–1*). Treatment target for Crohn's disease is PRO remission (*resolution of abdominal pain and no altered bowel habit*) and endoscopic remission (*resolution of ulceration*).

*Katja Tepeš, dr. med., specializantka gastroenterologije
Oddelek za bolezni prebavil, SB Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje
E-pošta: tepes.katja@gmail.com

UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je progresivna kronična bolezen, ki ima velik vpliv na kvaliteto življenja bolnikov. Incidenca KVČB bolnikov je v zadnjih letih v porastu. Hkrati pa je znano, da je naravni potek bolezni neugoden, zato je potreben boljši nadzor nad aktivnostjo bolezni. V preteklosti je bil cilj zdravljenja usmerjen predvsem v nadzor simptomov in odsotnost potrebe po kortikosteroidih. Vendar to ni vodilo v pomembnejše izboljšanje naravnega poteka bolezni, potrebe po operativnih posegih, zmanjšanja števila zapletov itd (1). Z leti se je skozi raziskave ugotovilo, da je za ugodnejšo prognozo potrebna globoka remisija oz. celjenje sluznice. Leta 2015 je izšel STRIDE (*Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease*) konsenz, ki opisuje »zdravljenje do cilja« (treat to target) strategijo klinične obravnave bolnikov s KVČB. Konsenz temelji na dokazih iz literature in je osnova za dolgoročno izboljšanje izhoda bolnikov (2).

GLOBOKA REMISIJA

Globoka remisija je sestavljena iz dveh elementov, in sicer govorimo o globoki remisiji (ang. Deep remission), kadar je bolnik v klinični in endoskopski remisiji. STRIDE konsenz oboje natančno opredeljuje za oba podtipa KVČB:

1. Klinična remisija

Klinična remisija pomeni odsotnost simptomov. STRIDE je za opredelitev klinično aktivne bolezni uporabil PRO (*clinical/patient-reported outcome*), kar pomeni poročanje bolnika o njegovem počutju in zmogljivosti glede na bolezen in/ali uvedeno terapijo. Cilj PRO pri bolnikih z ulceroznim kolitisom (UK) je *odsotnost krvi pri odvajanju in enako število stolic kot pred postavitvijo diagnoze*. Cilj PRO pri bolnikih s Crohnovo boleznijo (CB) pa je definiran kot *odsotnost bolečine in enako število stolic kot pred postavitvijo diagnoze*. Potrebno je poudariti, da odsotnost simptomov ni zadosten cilj, saj imajo mnogi bolniki kljub odsotnosti simptomov še vedno endoskopske lezije,

kar skozi leta vodi do zapletov. Posledično je poleg klinične remisije potrebno doseči tudi endoskopsko remisijo, ki je opredeljena v nadaljevanju za obe podskupini bolezni ločeno (2).

2. Endoskopska remisija

Endoskopska remisija je definirana ločeno za ulcerozni kolitis in Crohnovo bolezen. Pri UK za endoskopsko oceno debelega črevesja uporabljamo endoskopski del Mayo točkovnika (Tabela 1). Endoskopska remisija je definirana kot Mayo 0 (normalna sluznica) ali Mayo 1 (eritematozna sluznica, nekoliko zmanjšana žilna risba), kar pomeni odsotnost ulkusov, erozij in spon-tanih krvavitvev (2–4).

Tabela 1. Mayo endoskopski točkovnik za oceno aktivnosti ulceroznega kolitisa

STOPNJA	SLUZNICA	
0	zaceljena sluznica, jasno prosevajoča submukozna žilna risba	Remisija: Mayo 0, 1
1	pordela sluznica, zabrisana žilna risba, blago ranljiva sluznica	
2	močno pordela sluznica, odsotnost žilne risbe, erozije	Aktivna bolezen: Mayo 2, 3
3	spontane krvavitve sluznice, ulkusi	

Endoskopska remisija pri CB je definirana kot odsotnost ulkusov prebavne cevi. Endoskopski točkovnik, ki je najpriročnejši za uporabo, je točkovnik SES-CD (angl. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, Tabela 2). Posebna situacija je prva kontrolna koloskopija po ileocekalni resekciji, ki se opravi v prvem letu po resekciji pri vseh bolnikih – v tem primeru uporabljamo Rutgeertsov točkovnik (Tabela 3), kjer je endoskopska remisija definirana kot i0 ali 01 (dovoljujemo torej največ 5 drobnih aft v neoterminalnem ileumu; (2–4).

Histološka remisija zaenkrat še ne predstavlja cilja zdravljenja v klinični praksi, niti za Crohnovo bolezen niti za ulcerozni kolitis (2).

Tabela 2. SES CD točkovnik za endoskopsko oceno aktivnosti Crohnove bolezni. Ocenjujemo vsak odsek debelega črevesja ter terminalni ileum ločeno. Končna ocena je število točk za vsak odsek. V večini raziskav so remisijo opredelili kot 3 točke ali manj

Parametri/Točke	0	1	2	3
Velikost ulkusov	ni ulkusov	aftozni ulkus (Ø 0,1–0,5 cm)	velik ulkus (Ø 0,5–2 cm)	zelo veliki ulkus (Ø > 2 cm)
Obseg ulceracij	nič	< 10 %	10–30 %	> 30 %
Obseg bolezni	neprizadet odsek	< 50 %	50–75 %	> 75 %
Prisotnost stenoz	ni stenoz	ena, prehodna	številne, prehodne	neprehodne stenoze

Tabela 3. Rutgeerts točkovnik za oceno ponovitve Crohnove bolezni po kirurški resekciji ileocekalnega predela

STOPNJA	IZGLED NEOTERMINALNEGA ILEUMA	
i0	Brez sprememb	Remisija: i0, i1
i1	< 5 aftoznih sprememb	
i2	> 5 aftoznih sprememb z normalno sluznico med spremembami ali posamezne večje spremembe ali spremembe, omejene na ileokoloanastomozo	Aktivna bolezen: i2, i3, i4
i3	Difuzni aftozni ileitis z difuzno vneto sluznico	
i4	Difuzno vnetje z večjimi ulkusi, noduli in/ali zožitvami	

Tabela 4. Povzetek kazalcev globoke remisije in interval spremljanja bolezni

	ULCEROZNI KOLITIS	CROHNOVA BOLEZEN
Klinična remisija (PRO)	odsotnost krvi + enako št. stolic kot pred postavitvijo diagnoze	odsotnost bolečine + enako št. stolic kot pred postavitvijo diagnoze
Endoskopska remisija	Mayo 0–1	odsotnost ulkusov
Ambulantno spremljanje med aktivno boleznijo	na 3 mesece	na 3 mesece
Ambulantno spremljanje v času remisije	na 6–12 mesecev	na 6–12 mesecev
Endoskopska kontrola	čez 3 mesece znotraj izginotja simptomov	čez 6–9 mesecev

POMEN BIOKEMIČNIH MARKERJEV

Pri bolnikih s KVČB sta poleg osnovnih laboratorijskih preiskav v uporabi predvsem C-reaktivni protein (CRP) in fekalni kalprotektin. Slednji ima pomembno negativno napovedno vrednost in dobro korelira z endoskopsko aktivnostjo bolezni. Pri ambulantni obravnavi lahko z določanjem CRP in kal-

protektina spremljamo aktivnost KVČB in odgovor na zdravljenje, vendar je za potrditev, da smo dosegli endoskopsko remisijo tudi ob normalizaciji CRP in kalprotektina, potrebno opraviti koloileoskopijo. To še posebej velja za Crohnovo bolezen, saj imajo mnogi bolniki kljub normalnim CRP še vedno endoskopsko aktivno bolezen (2, 4). Podobno je lahko kalprotektin lažno povišan, zato se pomembnejših

terapevtskih sprememb ne dela na osnovi kalprotektina, ampak se ob povišanih vrednostih opravi potrditvena preiskava, ponavadi koloileoskopija.

SPREMLJANJE BOLEZNI

STRIDE konsenz je prvi definiral časovne okvirje tako ambulantnega kot endoskopskega spremljanja bolnikov. Pri aktivni bolezni je priporočen interval ambulantnega spremljanja na 3 mesece, po dosegu remisije pa na 6 do 12 mesecev. Endoskopska preiskava za potrditev remisije je potrebna znotraj 3 mesecev po izginotju simptomov pri UK in znotraj 6 do 9 mesecih pri CB (2).

ZAKLJUČEK

V preteklosti je bil poudarek pri zdravljenju predvsem odprava simptomov bolezni. V letu 2015 je izšel STRIDE konsenz, ki poudarja pomembnost globoke remisije in celjenja sluznice ter opisuje strategijo »zdravljenje do cilja« (treat-to-target) klinične obravnave bolnikov s KVČB. Le tako lahko zmanjšamo pogostost zagonov bolezni, izboljšamo kvaliteto življenja bolnikov in zmanjšamo tveganje za razvoj kolorektalnega raka. Globoka remisija pomeni klinično in endoskopsko remisijo in je sodoben cilj zdravljenja.

Literatura

1. European Crohn's and Colitis Organisation. Inflammatory Bowel Diseases. Published ECCO Guidelines. Dosegljivo na URL: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-guidelines-science/published-ecco-guidelines.html> (14.11.2018)
2. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands B.E., Reinisch W, Bemelman W, Bryant R.V., et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1324–38.
3. Buchner AM, Lichtenstein G. How to Assess and Document Endoscopies in IBD Patients by Including Standard Scoring Systems. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1010–9.
4. Drnovšek J, Drobne D. Sodobno vodenje imunosupresivnega in biološkega zdravljenja pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo. Zbornik 58. Tavčarjevi dnevi, 2016: 117–28.

Ascites

Ascites

Gregor Novak*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 20–24

Ključne besede: ascites, jetrna ciroza, spontani bakterijski peritonitis

Key words: ascites, liver cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis

IZVLEČEK

Ascites je prisotnost proste tekočine v peritonealnem prostoru. Ascites je najpogostejši zaplet jetrne ciroze, ki se razvije pri 60 % bolnikov s kompenzirano jetrno cirozo v 10 letih od diagnoze bolezni. V omenjenem prispevku bomo naslovili, kaj je razlog za nastanek ascitesa pri jetrni cirozi, kako se prezentira pri bolnikih, kaj je potrebno storiti v diagnostičnem postopku in kako ga zdraviti. Dotaknili se bomo tudi pogostega zapleta v prisotnosti ascitesa, in sicer spontanega bakterijskega peritonitisa.

ABSTRACT

Ascites is presence of free liquid in the peritoneal cavity. Ascites is the most common complication of liver cirrhosis, and 60% of patients with compensated cirrhosis develop ascites within 10 years during the course of their disease. In this article we will address what is the cause of ascites in liver cirrhosis, how it presents in patients, what needs to be done in the diagnostic work-up and how to treat it. We will also touch on a frequent complication of ascites, namely, spontaneous bacterial peritonitis.

*asist. Gregor Novak, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: grega84@gmail.com

UVOD

Razlog ascitesa je v zahodnem svetu pri približno 75 % bolnikov jetrna ciroza (1). Ascites je najpogostejši zaplet jetrne ciroze, ki se razvije pri 60 % bolnikov s kompenzirano jetrno cirozo v 10 letih od postavitve diagnoze bolezni. Ascites se pojavi le, če je prisotna portalna hipertenzija in je povezan z nezmožnostjo izločanja zadostnih količin natrija v urinu s posledično pozitivno bilanco natrija. Razvoj ascitesa pri bolnikih z jetrno cirozo je povezan s slabo prognozo in znižano kvaliteto življenja (1).

ETIOPATOGENEZA

Na nastanek ascitesa pri jetrni cirozi vplivata 2 glavna dejavnika, in sicer povečan hidrostatski tlak zaradi portalne hipertenzije in zmanjšan onkotski tlak zaradi znižane koncentracije albuminov v serumu. Pri kronični jetrni okvari pride do pritiska regeneracijskega tkiva na jetrne sinusoidne, kar povzroči portalno hipertenzijo in posledično višji hidrostatski tlak v portalnem povirju. Hipoalbuminemija, ki povzroča nižji onkotski tlak, je posledica znižane sintetske funkcije jeter in manjše tvorbe proteinov. Dodaten dejavnik nastanka ascitesa je povečana transsinusoidalna filtracija limfe v jetrih. Ko je presežen prag maksimalnega pretoka limfe skozi duktus toracikus, lahko začne prestopati limfa neposredno v peritonealno votlino in prispeva k nastanku ascitesa (2, 3).

Dodaten dejavnik zadrževanja proste tekočine v peritonealnem prostoru pri jetrni cirozi so hemodinamsko pomembne motnje v sistemskem krvnem obtoku, in sicer zmanjšan sistemski žilni upor, znižan srednji arterijski tlak in nenormalna razporeditev krvnega volumna. Skupni sistemski žilni upor se zmanjša zaradi vazodilatacije v področju splanhničnega žilja. Natančni mehanizmi te vazodilatacije niso znani, vendar so verjetno posledica povečanega izločanja vazodilacijskih peptidov in dušikovega oksida. Splanhnična vazodilatacija vodi do nenormalne razporeditve volumna krvi z zmanjšanim pretokom skozi vitalne organe in velike arterije. Zmanjšan pretok s posledičnim padcem arterijskega tlaka zaznajo baro-

receptorji, ki sprožijo povečano izločanje vazokonstriktorskih in antinatriuretičnih snovi (npr. aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron ali simpatičnega živčevja). Slednje vodi v zadrževanje natrija in posledično tekočine v telesu, ki se glede na predhodno opisane mehanizme kopiči predominantno v trebušni votlini. Opisane hemodinamske spremembe lahko vodijo tudi v ledvično odpoved (hepatorenalni sindrom) in znižanje sposobnosti izločanja voda, kar pogosto povzroči dilucijsko hiponatremijo (2, 3, 4).

KLINIČNA SLIKA

Pri jetrni cirozi ascites nastaja postopno več tednov do mesecev preden se manifestira. Hitreje nastane pri dekompenzaciji jetrne funkcije (npr. ob okužbi ali krvavitvi). Zaradi zgoraj opisanih mehanizmov se pri jetrni cirozi navadno pojavi pred perifernimi edemi, za razliko od ascitesa zaradi drugih razlogov (npr. srčno popuščanje).

Ascites je klinično dokazljiv, če ga je prisotno vsaj 500 ml. Pri manjši količini ascitesa se tekočina pri ležanju razlije ob strani, zato je trebuh v sredini sploščen, ob bokih pa razširjen (tako imenovani žabji trebuh). Pri večji količini ascitesa je trebuh simetrično v celoti izbočen in nad nivojem prsnega koša, popek se izravna ali celo izboči. Pri ascitesu je pogosta umbilikalna kila.

Klinično ascites potrdimo s perkusijo. Pri ležanju na hrbtu se prosta tekočina pomakne na boke, zato je perkusijski zvok na sredini trebuha timpaničen (vijuge z zrakom plavajo nad ascitesom), ob bokih pa zamolkel. Če se obrnemo na bok, se ascites prelije v nižje dele. Takrat bo timpaničen zvok v višje ležečih delih trebuha, zamolklina pa na nižjih (bok, na katerem ležiš). Ascites dokažemo tudi s fenomenom valovanja (undulacije). Levo dlan položimo na levi lateralni del trebuha, z desno pa frcnemo s prstom po desni strani trebuha. Frcanje povzroči valovanje tekočine in na levi dlani čutimo udarec tekočine (2, 3, 4).

DIAGNOZA

Ascites potrdimo klinično in s slikovnimi preiskavami (npr. ultrazvok). Poleg skrbne anamneze, kliničnega pregleda in laboratorijskih preiskav je v diagnostičnem postopku pri vsakemu bolniku potrebno opraviti punkcijo ascitesa. Ta je nujna ob prvem pojavu ascitesa in pri bolnikih, hospitaliziranih zaradi poslabšanja ascitesa ali zapletov ciroze (1). Dobljeni tekočini je potrebno določiti specifično težo, koncentracijo beljakovin in albumina, število levkocitov in njihovo diferenciacijo (2). Ob odvzemu je smiselno odvzeti vzorec v stekleničke za hemokulture za mikrobiološke analize. V primeru nejasnosti diagnoze ali suma na tuberkulozo, maligno ali pankreatično bolezen so možne dodatne preiskave, in sicer kultura in PCR za tuberkulozo, citologija ali določitev amilaze (1).

Pri jetrni cirozi ima ascites malo beljakovin in ga imenujemo transudat. Zanj je značilna specifična teža pod 1016 g/L ter koncentracija beljakovin pod 25 g/L. Pri drugih boleznih peritoneja (npr. karcinomatozi ali tuberkuloznem peritonitisu) pa je ascites eksudat, ki ima večjo specifično težo in več beljakovin. Dodatno lahko razlikujemo med transudatom in eksudatom, če izračunamo razliko med koncentracijo albuminov v serumu in ascitesu. Če je razlika enaka ali večja od 11 g/L, je ascites posledica portalna hipertenzije s

97 % natančnostjo (1). Vrednosti nevofilcev je pri nezapletenem ascitesu pod 250 /mm³.

Tveganje za spontani bakterijski peritonitis se poveča, če je koncentracija beljakovin nizka (manj kot 15 g/L). Ob tem je namreč tudi znižana koncentracija protimikrobnih in zaščitnih učinkovin (1).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA ASCITESA

Tabela 1 prikazuje najpogostejše razloge ascitesa (2).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je odvisno od količine ascitesa. Če gre za minimalno količino, ki jo zaznamo zgolj z ultrazvočno preiskavo, zdravljenje ni potrebno (1).

Pri zmerni količini ascitesa je cilj zdravljenja preprečiti renalno zadrževanje natrija in doseči negativno bilanco natrija. To ob nefarmakoloških ukrepih (zmanjšanje količine natrija v prehrani) navadno dosežemo z uvedbo dvotirnega diuretičnega zdravljenja s spironolaktonom in furosemidom v razmerju 5:2 (npr. spironolakton 100 mg, furosemid 40 mg). Pri bolnikih s prvo epizodo zmerne ascitesa je možna terapija samo s spironolaktonom. Odmerke diuretikov ob rednem spremljanju telesne teže, elektrolitov in dušičnih retentov ustrezno prilagajamo.

Tabela 1. Najpogostejši razlogi ascitesa

Jetрна vzroki	Nejetrni vzroki
Jetрна ciroza	Zastojno srčno popušcanje
Akutna jetrna odpoved	Pljučna hipertenzija
Tromboza vene porte	Nefrotski sindrom
Alkoholni hepatitis	Tuberkuloza
Budd-Chiarijev sindrom	Karcinomatoza peritoneja
Metastatska prizadetost jeter	Miksedem
Venookluzivni sindrom	Akutni pankreatitis
	Limfatična obstrukcija (hilozni ascites)
	Imunološki razlogi (npr. sistemski lupus eritematozus)

Zaželjen je upad telesne teže do 0,5 kg/dan pri bolnikih brez perifernih edemov in do 1 kg/dan pri bolnikih z perifernimi edemi, da preprečimo zaplete ob zdravljenju z diuretiki (ledvična odpoved, hepatična encefalopatija, elektrolitske motnje, mišični krči, itd.). Omejitev tekočin se svetuje le pri (dilucijski) hiponatremiji (1).

Če z diuretiki in nefarmakološkimi ukrepi ascitesa ne zmanjšamo ali se le-ta ponovi govorimo o proti diuretikom odporni obliki ascitesa. Ascites odporen na diuretike potrdimo s furosemidnim testom. Bolnik zbira urin 8 h po aplikaciji furosemida 80 mg parenteralno, po tem ko je bil 3 dni brez diuretikov. Manj kot 50 mmol natrij v zbranem urinu potrjuje diagnozo na diuretike odpornega ascitesa. Ob zdravljenju z diuretiki lahko pride do zapletov, kot so poslabšanje ledvične funkcije, hepatične encefalopatije ali elektrolitskih motenj (hiponatremija, hipokaliemija in hiperkaliemija). Če diuretiki zaradi zapletov oz. stranskih učinkov niso tolerirani ali če gre za ascites neodziven na diuretike, govorimo o refraktarnem ascitesu in so odločimo za občasne izpraznilne paracenteze z nadomeščanjem albuminov ali vstavitve transjungularnega intrahepatalnega portosistemskega obvođa. Povprečno preživetje bolnikov z refraktarnim ascitesom je 6 mesecev, zato je potreben razmislek o transplantaciji jeter (1, 2, 4).

V primeru obilnega oz. tesnega ascitesa ali simptomov zaradi ascitesa je potrebna izpraznilna paracenteza. Vsako paracentezo naj spremlja sočasna infuzija humanih albuminov (8 g albuminov za vsak liter odstranjenega ascitesa), da preprečimo hemodinamske zaplete. Če ne gre za refraktaren ascites, je potrebna uvedba diuretikov, da preprečimo ponovno nabiranje tekočine (1, 2).

Pri jetrni cirozi z ascitesom se odsvetujejo zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II, ki lahko vplivajo sinergistično s spironolaktonom (hiperkaliemija, hipotenzija, ledvična odpoved). Prav tako se odsvetujejo nefrotoksična zdravila, kot so aminoglikozidi in nesteroidni antirevmatiki (slednji dodatno povzročajo hiponatriemijo in zadrževanje natrija).

Zaviralci alfa-1 receptorjev povečajo retenco natrija in voda, zato se jim je smiselno izogibat (1, 4).

PROGNOZA

Razvoj ascitesa pri jetrni cirozi kaže na slabo prognozo. Smrtnost je približno 40 % po 1 letu in 50 % po 2 letih. Prognostično negativni dejavniki so hiponatremija, nizke vrednosti krvnega tlaka, višje vrednosti kreatinina in nizek natrij v urinu. Zaradi slabe prognoze je pri razvoju klinično evidentnega ascitesa smiselni razmislek o transplantaciji jeter kot možnost zdravljenja (1).

SPONTANI BAKTERIJSKI PERITONITIS

Spontani bakterijski peritonitis (SPB) je okužba ascitesa pri bolnikih z jetrno cirozo. Pri hospitaliziranih bolnikih z jetrno cirozo in ascitesom je prevalenca SBP 10 %, zato je pri teh bolnikih vedno potrebna diagnostična punkcija. Ogroženi so predvsem bolniki z nizko vsebnostjo proteinov v ascitesu (manj kot 15 g/L), ki imajo nizko opsonizacijsko aktivnost ascitesa, kar omogoča razrast mikrobom. Dodatni dejavniki tveganja za SBP so: napredovana jetrna ciroza (stopnje C po Childovi lestvici), krvavitev iz prebavil in predhodni preboleli SBP (pogoste ponovitve) (2).

SBP nastane zaradi spontane translokacije mikroorganizmov iz gastrointestinalnega trakta in hematogene razsoja. Okužba je ponavadi monobakterijska (najpogosteje *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Streptococcus pneumoniae*, gram-negativne enterobakterije, itd.), za razliko od sekundarnega peritonitisa ob perforaciji votlega organa ali lokaliziranega vnetja v abdomnu, kjer je okužba polimikrobna (1, 2).

Klinična slika je pogosto neznačilna in lahko poteka brez simptomov in znakov okužbe. Le redko je prisotna tipična klinična slika akutne peritonealne okužbe (difuzna abdominalna bolečina, vročina, mrzlica, palpatorna občutljivost, odsotnost peristaltike). Pogosto se okužba kaže zgolj kot poslabšanje

jetrne funkcije, hipotenzijo, s hepatično encefalopatijo ali poslabšanjem ledvičnega delovanja. SBP lahko spremlja krvavitev v prebavno cev. Slab prognostični dejavnik je ledvična odpoved, ki se pojavi pri tretjini bolnikov s SBP (1, 2).

Diagnozo postavimo z analizo punktata ascitesa, ki je navadno moten. Biokemično gre navadno za transudat. Glavni diagnostični kriterij za SBP je število nevtrofilcev več ali enako 250 na mm³. Smiselna je mikrobiološka analiza ascitesa pred uvedbo antibiotične terapije za identifikacijo patogene bakterije in usmerjeno zdravljenje glede na antibiogram, vendar je kultura negativna v 60 % (1, 2, 4).

Zdravljenje je potrebno pričeti čim prej, saj je smrtnost SBP od 20 % do 30 %. Zdravilo izbora so cefalosporini tretje generacije (npr. cefotaksim) in humani albumini (1,5 g/kg TT ob postavitvi diagnoze in 1 g/kg tretji dan) za preprečitev nastanka hepatorenalnega sindroma, ki se pojavi ob SBP v 30 %. Antibiotično zdravljenje SBP je uspešno v 90 %, uspešnost se preveri z drugo paracentezo po 48 urah antibiotične terapije (1).

Ponovitev SBP v prvem letu je brez preventivnega antibiotika 70 %, zato je po prebolelem SBP indicirana antibiotična profilaksa (norfloksacin 400 mg/dan trajno). Profilaktično antibiotično zdravljenje je potrebno tudi bolnikih z jetrno cirozo in akutno gastrointestinalno krvavitvijo (ceftriakson pri bolnikih z napredovano jetrno cirozo ali norfloksacin), saj zmanjša pojavnost hudih okužb in smrtnost. Preventivni antibiotik (norfloksacin 400 mg/dan) je možno uvesti tudi pri bolnikih z napredovano jetrno cirozo in nizko vsebnostjo proteinov v ascitesu (manj kot 15 g/L) brez predhodne epizode SBP, saj zniža pojavnost SBP in izboljša preživetje (1, 4).

Literatura

1. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397–417.
2. Drnovšek J, Štabuc B. Jetrna ciroza. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina*. 5th ed. Ljubljana: Medical faculty: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018: 651–4.
3. Ginčs P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646–54.
4. Pedersen JS, Bendtsen F, Møller S. Management of cirrhotic ascites. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6: 124–37.

Helicobacter pylori, gastroezofagealni refluks in njegovi zapleti

Helicobacter pylori, gastroesophageal reflux and its complications

Eva Mihajlović Mislej*, Manfred Mervic

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 25–31

Ključne besede: *Helicobacter pylori*, eradikacija, gastroezofagealna refluksna bolezen, adenokarcinom požiralnika

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, gastroesophageal reflux disease, esophageal adenocarcinoma

IZVLEČEK

Helicobacter pylori (*H. pylori*) je gram negativna mikroaerofilna bakterija. Okužba z njo je ena najpogostejših v svetu. Vsaka nezdravljena okužba s *H. pylori* vodi v kronični gastritis. Vsak bolnik, ki je okužen, potrebuje zdravljenje.

Zanimiva je povezava *H. pylori* z gastroezofagealno refluksno boleznijo, Barrettovim požiralnikom in adenokarcinomom požiralnika. Raziskave iz tega področja se izvajajo že več kot 20 let. Prevalenca okužbe s *H. pylori* v razvitih državah se znižuje, medtem, ko prevalenca Barrettovega požiralnika in adenokarcinoma požiralnika narašča.

V preglednem članku smo predstavili kratek pregled literature in predstavili raziskave, ki poskušajo potrditi oz ovreči negativno vzročno korelacijo med okužbo s *H. pylori*, gastroezofagealno refluksno boleznijo (GERB), BE in adenokarcinomom požiralnika.

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a Gram-negative microaerophilic bacteria. It represents the most common human infection worldwide. Every untreated infection leads to chronic gastritis. Every patient infected with *H. pylori* requires treatment.

For more than 20 years researchers are trying to develop a connection between *H. pylori* infection, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. The prevalence of *H. pylori* infection has been decreasing in developed countries, with an increasing prevalence of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma at the same time. The aim of our article is to do a short review of some of the studies which are either trying to confirm the negative correlation between an infection with *H. pylori*, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma or refute it.

*Eva Mihajlović Mislej, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: eva.mihajlovic@gmail.com

UVOD

Odkritje bakterije *H. pylori* je eden večjih dosežkov v zgodovini moderne gastroenterologije, saj je vodilo do temeljnih sprememb pri zdravljenju peptične ulkusne bolezni želodca in dvanajstnika in razumevanju patogeneze premalignih in malignih lezij želodca.

Poleg jasne, dokazane povezave med okužbo z bakterijo in boleznimi želodca, so znanstveniki leta 1994 bakterijo pričeli povezovati z drugimi, sistemskimi manifestacijami s področja nevrologije, dermatologije, hematologije, oftalmologije, kardiovaskularnih bolezni, metabolnih bolezni, bolezni hepatobiliarne trakta in alergijskih bolezni (1).

Že več kot 20 let se izvajajo raziskave iz področja povezave okužbe z bakterijo *H. pylori*, gastroezofagealno refluksno bolezi (GERB), razvojem Barrettovega požiralnika (BE) in adenokarcinomom požiralnika. To področje je predmet številnih raziskav, saj se poleg sekvence GERB→BE→displazija→adenokarcinom požiralnika in bakterije *H. pylori*, ki se vpleta v vsakega od teh stopenj, uvarjajo še s potencialnim vplivom mikrobiote, metabolomike in ekstragastrintestinalnih manifestacij okužbe s *H. pylori* na razvoj BE in progresijo v adenokarcinom.

MIKROBIOLOŠKE ZNAČILNOSTI BAKTERIJE

H. pylori je gram negativna mikroaerofilna bakterija, ki v dolžino meri 2–4 µm in 0,5–1 µm v širino. Lahko je upognjene, spiralno zavite, paličaste ali kokoidne oblike in ima 2–6 unipolarnih bičkov, ki v dolžino merijo 3 µm. Poznamo več kot 20 bakterijskih vrst iz rodu *Helicobacter*, ki jih delimo na želodčne, kamor spada tudi bakterija *H. pylori* in enterohepatične (2, 3).

EPIDEMIOLOGIJA

Okužba z bakterijo *H. pylori* je ena najpogostejših okužb v svetu (4). Različni sevi *H. pylori* se med seboj genetsko razlikujejo. Opazimo lahko povezavo

med geografsko porazdelitvijo genetsko sorodnih sevov bakterije in genetsko raznolikostjo človeških ras, kar kaže na koevolucijo bakterije s človekom. Prevalenca okužbe je močno povezana s socialno-ekonomskimi pogoji in je višja v ruralnih področjih sveta oz. v državah v razvoju, kjer je delež okuženih višji od 80 % in nižja v razvitih državah, kjer je delež okuženih 20–50 % (2, 3, 5).

Okužba s *H. pylori* se prenaša s človeškim kontaktom, do okužbe običajno pride v zgodnjem otroštvu. V razvitih državah se otrok največkrat okuži od primarnega skrbnika, medtem, ko v državah v razvoju pogosto pride do okužbe prek otrok izven družine (5). Mehanizma prenosa bakterije ne poznamo popolnoma, vendar predvidevamo, da so poti prenosa: oralno-oralni (prenos s slino), gastro-oralni (prenos z izbruhanino) in fekalno-oralni (prenos z blatom) (3, 6).

PATOGENEZA

Bakterija *H. pylori* ima številne prilagoditvene mehanizme, ki ji omogočajo kolonizacijo želodčne sluznice in nastanek kroničnega gastritisa. Najpomembnejši virulenčni dejavniki bakterije so bički, proteaze, ureaza, adhezini, toksina VacA (*angl.* vacuolating toxin-A) in CagA (*angl.* cytotoxin-associated antigen) ter protein OipA (*angl.* outer inflammatory protein) (slika 1) (7). V fazi kolonizacije so pomembni predvsem bički, s pomočjo katerih bakterije usmerjeno plavajo v globino želodčne sluznice proti višjemu pH, proteaze, ki razgrajujejo mucin in ureaza, ki omogoča preživetje v kislem okolju. Le-ta pretvarja ureo v amonijak in tako zvišuje pH v okolici bakterij (2). S pomočjo adhezijskih molekul, kot je BabA (*angl.* blood group antigen-binding adhesin), se bakterije pritrdijo na membrano epiteljskih celic. CagA povzroči reorganizacijo citoskeleta v epiteljskih celicah in s tem morfološke spremembe v celici. Poleg tega preko drugih receptorskih in signalnih molekul povzroča spremenjeno razmnoževanje in razpad tesnih stikov med epiteljskimi celicami, s čimer se inducira pro-inflamatorni in mitogeni učinek. Povezujejo ga s peptično razjedo in rakom želodca (6). Gen za toksin *cagA* je prisoten pri 50–70 % sevov *H.*

pylori in je del patogenetskega otoka skupaj z genom za sekretorni mehanizem T4SS (*angl.* type four secretion system), ki omogoči prenos CagA v epiteljsko celico (2, 8). VacA povzroča vakuolizacijo, povečano selektivno prepustnost celične membrane ter mitohondrijsko okvaro, ki vodi v celično apoptozo (7, 8). OipA izražen skupaj s CagA povezujejo s povečano sekrecijo vnetnih citokinov in s tem večjim vnetnim odzivom (9). Pomembno vlogo pri vnetnem odzivu človeškega telesa na bakterijo igra lipopolisaharid (LPS) bakterije, ki ga prepoznajo toll-like receptorji (TLR) epiteljskih celic. Zaradi mimikrije s človeškim antigenom Lewis krvne skupine, se izogne prepoznavi imunskega sistema (7).

Vsaka nezdravljena okužba s *H. pylori* vodi v kronični gastritis. Glede na lokalizacijo kolonizacije želodca ločimo: antralni predominantni gastritis, ki v 20 % vodi v nastanek duodenalne razjede; najredkejši korpusno predominantni gastritis, ki v 10 % vodi v želodčno razjedo, v 2 % v želodčnega raka ter v < 1 % v MALT (*angl.* mucosa-associated lymphoid tissue)

limfom ter najpogostejši pangastritis, ki je večinoma asimptomatski, v manj kot 1 % pa lahko povzroči razvoj MALT limfoma (7).

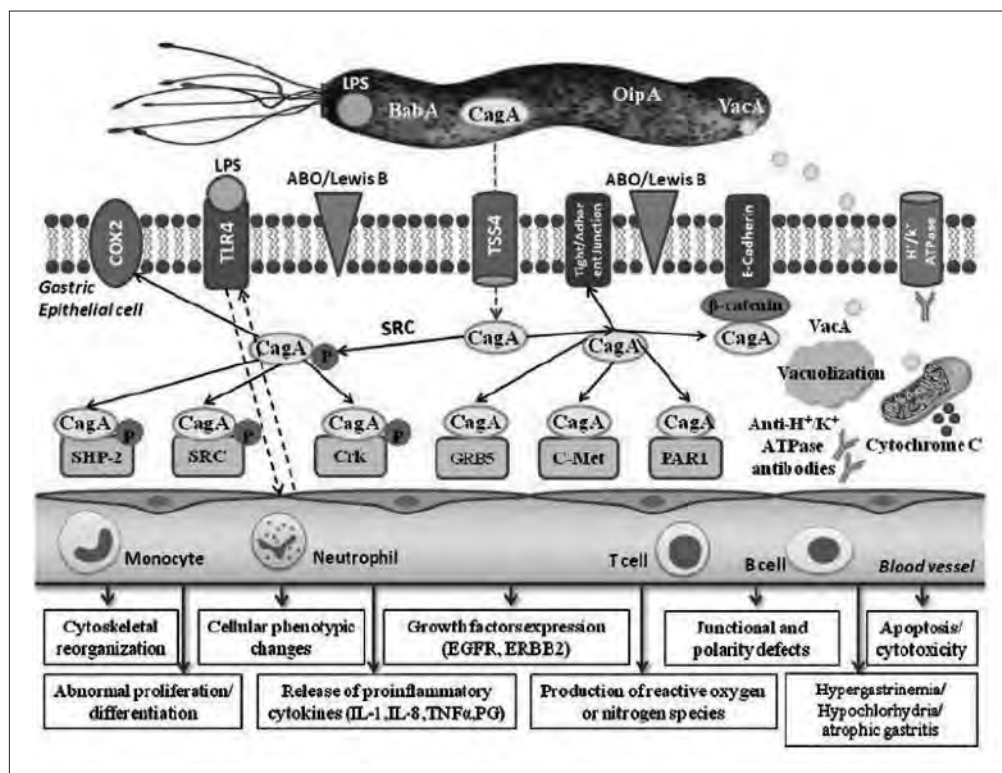
METODE ZA DIAGNOSTICIRANJE OKUŽBE S *H. PYLORI*

Priporoča se, da bolniki, ki jih testiramo za okužbo vsaj 7–14 dni pred testiranjem ne jemljejo ZPČ in vsaj mesec dni ne antibiotikov. H2 antagonistov na teste ne vplivajo (4, 10).

Okužbo lahko dokažemo z indirektnimi ali direktnimi testi. Slednji so invazivni, saj zahtevajo izvedbo endoskopije. Med indirektne teste prištevamo: urea dihalni test (UDT), monoklonski test za določanje *H. pylori* v blatu in serološke teste po metodi ELISA. Glede na zadnje smernice Maastricht/Florence V se najbolj priporoča uporaba UDT, saj je bil test poleg razmeroma visoke specifičnosti in senzitivnosti, uporabljen v največ raziskavah, ki so primerjale t.i. “test and treat” pristop zdravljenja okužbe s *H. pylori*. V kolikor UDT

ni izvedljiv, se priporoča monoklonski test za dokaz bakterije v blatu. Po lokalni validaciji seroloških testov lahko uporabljamo tudi te. Priporočajo se testi po metodi ELISA in ne ambulantni t.i. “hitri” testi iz polne krvi (4, 10).

Od direktnih testov, ki zahtevajo endoskopijo se lahko poslužimo hitrega ureaznega testa (HUT), histologije, mikrobiološke kulture in PCR. Kot prvi diagnostični test se priporoča HUT, ki



Slika 1. Prikaz patogeneze okužbe s *Helicobacter pylori* ter njenih virulenčnih dejavnikov (Povzeto po Conteduca V. in sod. *H. pylori* infection and gastric cancer: State of the art (Review). 2012)

ima dobro specifičnost in senzitivnost. Lažno negativen je lahko ob krvavitvi, ob jemanju ZPČ, po/ob jemanju antibiotikov, bizmutovih pripravkov, pri hudi atrofiji in metaplaziji. Če želimo poleg ocene okužbe s *H. pylori* oceniti še arhitekturne spremembe sluznice odvezamo biopsije po Sydneyskem protokolu (3x antrum želodca in 2x korpus želodca) za histopatološko preiskavo. V kolikor načrtujemo zdravljenje po shemi, ki vsebuje klaritromicin in je rezistenca v populaciji višja od 15 % moramo vselej izvesti testiranje na občutljivost bakterije na klaritromicin. To lahko naredimo s pomočjo kulture z antibiogramom oziroma s PCR. V kolikor se endoskopija izvede po enem neuspešnem zdravljenju je potreben odvzem vzorcev za mikrobiološko kulturo in določitev antibiograma (10).

UDT je test izbire za potrditev uspešnosti zdravljenja, vendar mora biti izveden 4–8 tednov po koncu eradicacije oz. jemanju kateregakoli antibiotika. Z ZPČ je potrebno prekiniti vsaj 14 dni pred UDT. Alternativa UDT je monoklonski test za dokaz bakterije v blatu, ki ga uporabimo kadar UDT ni dosegljiv (10).

ZDRAVLJENJE OKUŽBE S *H. PYLORI*

Kot zdravljenje prve izbire se priporoča esomeprazol 2 x 40 mg, amoksicilin 2 x 1000 mg in klaritromicin 2 x 500 mg v trajanju 14 dni. Po prvem neuspehu se kot drugo shemo zdravljenja priporoča 14 dnevna terapija z esomeprazol 2 x 40 mg, amoksicilin 2 x 1000 mg, levofloksacin 500 mg. Alternativa prvemu in drugemu redu zdravljenja bi bila lahko štiriterdna terapija z bizmutom.

Po dveh neuspešnih poskusih zdravljenja je potrebno izvesti gastroskopijo za odvzem vzorcev želodčne sluznice za kulturo z antibiogramom (10). Antibiotike nato predpišemo glede na antibiogram.

Kot tretjo linijo zdravljenja se, če smo bolnika zdravili s priporočenim 1. in 2. redom terapije, lahko poslužimo 14-dnevne štiriterdne terapije s koloidnim bizmut citratom ali 10-dnevne terapije s Pylero (bizmutov

subcitrat 140 mg, metronidazol 125 mg, levofloksacin 125 mg na kapsulo). Poleg Pylere, ki jo predpišemo 4x3 kapsule dnevno predpišemo še esomeprazol 2 x 40 mg (4, 10).

Po treh neuspešnih poskusih izvajamo 14-dnevno zdravljenje, glede na antibiogram, ki je sestavljeno iz esomeprazola 2 x 40 mg, koloidnega bizmut citrata in dveh antibiotikov. Uporabimo lahko oksitetraciklin, amoksicilin in rifabutin (4, 10).

POVEZAVA MED OKUŽBO S *H. PYLORI*, GERB, BARRETTOVIM POŽIRALNIKOM IN ADENOKARCINOMOM POŽIRALNIKA

Patogeneza GERB je kompleksna in multifaktorialna. Povezana je s kislostjo želodčne vsebine, motiliteto požiralnika, izgubo protektivne bariere požiralnika in zakasnjanim praznjenjem želodca. Stopnja vnetja pri GERB je primarno odvisna od nefunkcionalne protirefluksne bariere in slabega odstranjevanja refluksne vsebine iz požiralnika. *H. pylori* bi lahko pred nastankom GERB delovala protektivno, ker okužba vodi v nastanek atrofije želodčne sluznice in s tem v manjšo produkcijo želodčne kisline. Druga hipoteza je, da lahko okužba stimulira receptorje vagusa v fundusu in kardiji, poveča sekrecijo serumskega gastrina, kar poveča pritisk spodnjega ezofagealnega sfinktra, zmanjša izločanje želodčne kisline in refluksa želodčne vsebine (11).

Korpusno predominantna okužba s *H. pylori* naj bi zniževala sekrecijo želodčne kisline, saj zniža celokupno maso parietalnih celic, ki izločajo HCl, medtem ko antralno predominantna okužba poveča sekrecijo kisline zaradi negativne inhibicije preko D-celic antruma. Okužba uniči D-celice, ki izločajo somatostatin. Zaradi nižjih vrednosti somatostatina se izloča več gastrina in posledično več želodčne kisline. Samo moteno izločanje kisline je premalo, da bi povzročilo simptome GERB, potrebne so še druge, zgoraj omenjene komponente, ki sodelujejo v patofiziološkem mehanizmu nastanka GERB (12).

Barretov požiralnik (BE) je premaligno stanje, ki obolele predisponira k razvoju adenokarcinoma požiralnika. Zaradi patološkega stimulusa pride do nadomestitve normalnega, ploščatoceličnega epitelijskega požiralnika z metaplastičnim visokoprizmatskim epitelijem (13).

V zadnjem letu sta bili objavljeni dve veliki raziskavi (Wang et al., Eross et al.), ki sta potrdili negativno vzročno povezavo med okužbo s *H. pylori* in BE, predvsem pri okuženih s Cag-A pozitivnimi sevi (14, 15). Cag-A pozitivni sevi *H. pylori* so znan dejavnik tveganja za razvoj raka želodca z izjemo raka kardije. Infekcija s Cag-A pozitivnim sevom *H. pylori* naj bi zmanjšala izločanje kisline, tako zmanjšala pojavnost GERB in preko tega vplivala na razvoj BE (16). Raziskave iz tega področja so si večinoma nasprotujoče, predominantno govorijo v prid trditvi, da okužba s *H. pylori* niža pojavnost adenokarcinoma požiralnika, vendar pa številni avtorji temu nasprotujejo.

Wang et al. (14) je objavil raziskavo, kjer gre za enostavno združevanje podatkov (angl. pooled analysis) šestih raziskav primerov s kontrolami (angl. case-control study) zbranih v mednarodnem znanstvenem forumu BEACON (Barrett's and esophageal Adenocarcinoma Consortium). Zaključili so, da okužba s *H. pylori* močno negativno korelira z BE, kar je verjetno medirano preko zmanjšanja GERB pri okuženih, protektivni učinek glede na to raziskavo namreč izgine pri pacientih z GERB. V rezultatih navajajo 50 % manj možnosti za BE pri okuženih s *H. pylori*. Povezave med okuženimi in BE pri kontrolah z GERB niso dokazali, kar dokazuje predpostavko, da naj bi bila povezava med okužbo s *H. pylori* in BE medirana preko GERB. Bolj virulentni sevi bakterije naj bi še dodatno varovali pred razvojem BE. Okužba z bakterijo *H. pylori* naj bi znižala pojavnost GERB, vendar, kadar pacient že ima GERB, okužba s *H. pylori* ne predstavlja zaščite pred razvojem BE (14, 17). Wang et al (14) v svoji študiji predpostavlja, da je zato, ker je BE znan prekurzor adenokarcinoma požiralnika in ker je *H. pylori* negativno vzročno povezan z BE, mogoče pričakovati tudi negativno vzročno povezavo med BE in adenokarcinomom požiralnika (14).

Rezultati metaanalize Eross et al (15), v katero so vključili 72 raziskav (84717 primerov BE in 390749 kontrol), potrjujejo negativno vzročno povezanost med okužbo s *H. pylori* in BE, izračunano tveganje za BE je manjše pri Cag-A pozitivnih sevi. Manjše tveganje so direktno povezali tudi z dolžino Barrettovega požiralnika in stopnjo displazije, s statistično značilnim nižjim tveganjem pri dolgem BE. Pri kratkem BE rezultati sicer niso bili statistično značilni, je pa manjše tveganje zelo verjetno. Trdijo tudi, da je zmanjšanje tveganja za BE nepovezano z geografskimi značilnostmi populacije.

Proti rezultatom zgoraj omenjenih odmevnih raziskav govorijo številne. Pregled literature skupine Polyzos et al (18) izpostavi dejstvo, da so rezultati dosedanjih epidemioloških raziskav neprepričljivi, saj nekatere govorijo v prid negativne vzročne povezanosti med *H. pylori* in adenokarcinomom požiralnika, druge pa povezanosti ne ugotavljajo, medtem ko metaanalize večinoma govorijo v prid negativni vzročni povezanosti. To so pripisali neupoštevanju številnih faktorjev v izvornih člankih, ki se verjetno vpletajo v patogenezo nastanka adenokarcinoma požiralnika (18).

Za sekvenco dogodkov GERB→BE→displazija→adenokarcinom in vpletenost *H. pylori* v vsakega od korakov obstajajo dokazi, vsaj v nekaterih subpopulacijah (19). Polyzos et al (18) omeni, da je vpliv *H. pylori* na BE je odvisen tudi od geografske porazdeljenosti, kar je v nasprotju z raziskavo Eross et al (15). Pri tem izpostavijo številne študije. Najbolj izstopa raziskava Lee et al (20), ki je leta 2013 objavil študijo malezijske populacije, kjer je prevalenca okužbe s *H. pylori* izredno nizka, prav tako je nizek odstotek ljudi z GERB, BE in rakom distalnega požiralnika, kar ovrže hipotezo, da okužba s *H. pylori* deluje zaščitno pred zgoraj naštetimi stanji, temveč govori v prid temu, da odsotnost *H. pylori* ščiti pred nastankom zgoraj naštetih stanj (20).

Polyzos et al (18) v svoji raziskavi omeni tudi vpliv mikrobiote in metabolomike na patogenezo BE in adenokarcinoma požiralnika. Pomemben argument avtorjev je gastrin, katerega izločanje inducira *H.*

pylori. Gastrin je onkogeni rastni faktor, ki prispeva h karcinogenezi požiralnika, želodca in kolona ter je pomemben vzročni faktor pri neoplastični progresiji BE. Gastrin preko različnih mediatorjev (JAK2, NF-kappaB, Bcl-2, survinin) deluje antiapoptotično v celicah BE. Preko aktivacije NF-kappaB, ki je transkripcijski regulator inflamatornih genov, kot je npr COX-2, ki regulira rast in proliferacijo gastrointestinalnih rakov. Preko indukcije NF-kappaB in COX-2 v epitelnih celicah požiralnika pripomore k vnetju, ki je povezano z BE in s tumorogenezo požiralnika. Tako po kolonizaciji požiralnika lahko večja vnetje in incidenca BE in adenokarcinoma požiralnika (18, 19).

Inzulinska rezistenca, glavna komponenta metabolnega sindroma je povezana z GERB, BE in adenokarcinomom požiralnika (21). *H. pylori* povezujejo z nastankom inzulinske rezistence, zato bi lahko metabolni sindrom sprožen s *H. pylori* vplival na nastanek GERB, BE in adenokarcinoma požiralnika (18, 22). Adiponektin je protein s funkcijo hormona, ki ga izločajo adipociti. Raziskave kažejo, da so nizke serumske vrednosti adiponektina povezane s progresijo BE. Eksperimentalno adiponektin inducira protitumorski učinek celic Barrettovega požiralnika in prepreči signaliziranje rastnih faktorjev. Zdravljenje okužbe *H. pylori* vodi do povišanja serumskih vrednosti adiponektina, kar bi lahko delovalo protektivno pred progresijo BE v adenokarcinom (18, 23, 24).

ZAKLJUČEK

Če povzamemo, lahko vidimo, da so na eni strani pomembne, novejša raziskave, ki govorijo v prid negativni vzročni povezavi med *H. pylori*, GERB, BE in progresiji v adenokarcinom in avtorji, ki jim nasprotujejo. Zullo et al (25) se glede na dokaze o negativni vzročni povezanosti hamletovsko vpraša: "Eradicirati ali ne eradicirati?". Zanesljivih dokazov, zaradi katerih bi prenehali z eradicacijo *H. pylori* pri pacientih z refluksno simptomatiko in/ali BE nimamo, zato glede na Maastricht/Florence V smernice zdravimo vse okužene paciente (17, 25, 10).

V prihodnje lahko pričakujemo številne raziskave, ki bodo poskusile raziskati trenutno eno bolj kontroverznih tem povezanih s *H. pylori*, ki se ne vpleta samo v nastanek bolezni požiralnika, temveč preide tudi na področje metabolomike, mikrobiote in ekstragastrointestinalnih bolezni povezanih z okužbo s *H. pylori*.

Literatura

1. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol* 2018; 24(29): 3204–3221.
2. Jeruc J. Helicobacter pylori in z njim povezane bolezni. *Med Razgl.* 2010; 49: 433–43.
3. Mihajlović Mislje E, Nemanič T, Plut S. Diagnostične metode za odkrivanje okužbe z bakterijo H. pylori. *Gastroenterolog.* 2016; 2:5–10.
4. 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.
5. Vale FF, Vitor JMB. Transmission pathway of Helicobacter pylori: Does food play a role in rural and urban areas? *Int J Food Microbiol.* 2010; 138: 1–12.
6. Oppong P, Majumdar D, Atherton J et al. Helicobacter pylori infection and peptic ulcers. *Medicine.* 2015; 43(4): 215–22.
7. Conteduca, V., Sansonno, D., Lauletta, G., Russi, S., Ingravallo, G., Dammacco, F. H. pylori infection and gastric cancer: State of the art (Review). *International Journal of Oncology* 42.1 (2013): 5–18.
8. Wen S, Moss SF. Helicobacter pylori virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Letters.* 2009;282(1):1–8.
9. Kudo T, Nurgalieva ZZ, Conner ME, Crawford S, Odenbreit S, Haas R, et al. Correlation between Helicobacter pylori OipA Protein Expression and oipA Gene Switch Status. *Journal of Clinical Microbiology.* 2004;42(5):2279–81.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers eJ, Axon At, et al. european Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht v/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan;66(1):6–30.
11. Liu L, Gao H, Wang H, Zhu K, Yu W, Zhang Y et al. Comparison of Esophageal Function Tests to Investigate the Effect of Helicobacter pylori Infection on Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Med Sci Monit.* 2018;24: 4791–4797.
12. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018; 154:277–288.
13. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017;49.
14. Wang Z, Shaheen NJ, Whiteman DC, Anderson LA, Vaughan TL, Corley DA et al. Helicobacter pylori infection is associated with reduced risk of Barrett's esophagus: An analysis of the Barrett's and esophageal adenocarcinoma consortium. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113: 1148–1155.
15. Eross B, Farkas N, Vincze A, Tinusz B, Szapary L, Garami A et al. Helicobacter pylori infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Helicobacter.* 2018; 23: 1–14.
16. Runge TM, Abrams JA, Shaheen N. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015; 44:203–31.
17. Kountouras J, Doulberis M, Polyzos SA, Zeglinas C, Vardaka E, Kountouras C et al. Correspondence-Helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux disease – Barrett's esophagus – Esophageal adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol.* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0214-5> (28. 10. 2018)
18. Polyzos SA, Zeglinas C, Artemaki F, Doulberis M, Kazakos E, Katsinelos P et al. Helicobacter pylori infection and esophageal adenocarcinoma: a review and a personal view. *Ann Gastroenterol.* 2018; 31(1): 8–13.
19. Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C, Polyzos SA, Giartza-Taxidou E, Vardaka E et al. Helicobacter pylori infection might contribute to esophageal adenocarcinoma progress in subpopulations with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Helicobacter.* 2012; 17(5):402–3.
20. Lee YY, Mahendra Raj S, Graham DY. Helicobacter pylori infection—a boon or a bane: lessons from studies in a low-prevalence population. *Helicobacter.* 2013 Oct; 18(5):338–46.
21. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter.* 2011 Apr; 16(2):79–88.
22. Kountouras J, Polyzos SA, Zeglinas C, Tzathas C, Nikolaidis N, Vardaka E et al. Helicobacter pylori-related metabolic syndrome as predictor of progression to esophageal carcinoma in a subpopulation-based Barrett's esophagus cohort. *Gastrointest Endosc.* 2017 Feb; 85(2):462–463.
23. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Pyrrou N, Tantsi N. Helicobacter pylori infection and serum adiponectin. *Helicobacter.* 2013; 18(4): 321–322.
24. Ando T, Ishikawa T, Takagi T, et al. Impact of Helicobacter pylori eradication on circulating adiponectin in humans. *Helicobacter.* 2013;18:158–64.
25. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Manta R, Romiti A, Gatta L. Helicobacter pylori infection and gastroesophageal cancer: unveiling a hamletic dilemma. *Ann Gastroenterol.* 2014;27: 291–293

Meteorizem, abdominalna distenzija, flatulenca

Meteorism, abdominal distension, flatulence

Rado Janša*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 32–38

Ključne besede: meteorizem, abdominalna distenzija, flatulenca, simptomi, vzroki, zdravljenje

Key words: Meteorism, Abdominal Distension, Flatulence, Symptoms, Causes, Treatment

IZVLEČEK

Meteorizem (napihnjnost), abdominalna distenzija in flatulenca so med najpogostejšimi prebavnimi težavami bolnikov tako na primarni kot sekundarni ravni. Etiologija meteorizma in abdominalne distenzije sta zelo raznovrstna. Diagnostika pa pogosto zahtevna, dolgotrajna in draga. Vzroki navedenih težav so namreč raznoliki; razdelimo jih na organske in funkcionalne. Obravnava pacientov mora biti usmerjena tudi v izključevanje organskih bolezni. Glede na pogostnost navedenih težav so pogoste funkcionalne motnje, simptomi povezani s konstipacijo. Neredke so prav tako bolezni povezane z glutenom ter različne bolezni ki vodijo v pankreatično eksokrino insuficienco.

Na voljo so številne diagnostične in terapevtske možnosti s ciljem odprave simptomov in izboljšanja kvalitete življenja.

ABSTRACT

Meteorism (inflammation), abdominal distension and flatulence are among the most common digestive problems of patients at both the primary and secondary levels. The etiology of meteorism and abdominal distension is very diverse. Diagnostics are often complex, time-consuming and expensive. The causes of these problems are diverse. We divide them into organic and functional. The treatment of patients should also be focused on the exclusion of organic diseases. Depending on the frequency of these problems, frequent functional disorders and symptoms associated with constipation can occur; gluten associated disorders are also frequent and various diseases leading to pancreatic exocrine insufficiency.

There are a number of diagnostic and therapeutic options in order to eliminate symptoms and improve quality of life.

*Doc. dr. Rado Janša, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: rado.jansa@kclj.si

UVOD

Meteorizem (napihnenost) in abdominalna distenzija sta eni izmed najpogostejših prebavnih težav bolnikov tako na primarni kot sekundarni ravni. Kar 10–30 % splošne populacije navaja težave z napihnenostjo (1, 2). Še pogostejše se simptomatika pojavlja pri bolnikih s funkcionalnimi boleznimi prebavil (3). Pogosto je simptomatiki meteorizma pridružena tudi flatuena – uhajanje plinov iz črevesa.

Pri opredelitvi funkcionalnih motenj povezanih z meteorizmom je zelo pomembno izključiti morebitne organske vzroke simptomov. Epidemiološka razsežnost in številne, tudi maligne, etiologije predstavljajo potrebo tudi po tovrstni diagnostični obravnavi bolnikov z meteorizmom. Diagnostika je lahko povezana s številnimi preiskavami – tudi invazivnimi, ki predstavljajo tveganje za bolnika in veliko finančno breme za zdravstveni sistem. Zato je pri obravnavi bolnikov potreben stopenjski in usmerjen pristop. Namen prispevka je predstaviti obravnavo bolnikov z meteorizmom, ter opozoriti na nekatera pogosta bolezenska stanja, ki so vzrok simptomom povečane količine plinov v prebavilih.

METEORIZEM IN ABDOMINALNA DISTENZIJA – OPREDELITEV POJMOV

Pri zdravem posamezniku je običajno v prebavilih 100 do 200 ml plinov, kar je fiziološko in odraz dinamičnega procesa nastajanja plinov v procesu prebave. Plini lahko vstopajo v prebavila pri hranjenju (aerofagija), nastajajo v procesu razgradnje snovi in bakterijske fermentacije. Odstranjujejo se ob odvajanju blata, z difuzijo plinov iz črevesa v sistemski krvni obtok, nekateri plini pa so potrebni za metabolizem črevesne mikrobiote. Sestava črevesnih plinov do neke mere pojasni izvor le teh:

- dušik [N] običajno predstavlja izvor pogoltnjenega zraka;
- vodik [H₂] nastane z bakterijsko fermentacijo ogljikovih hidratov;
- ogljikov dioksid [CO₂] z bakterijsko fermentacijo ogljikovih hidratov, maščob in proteinov;

- metan [CH₄] pa nastaja ob anaerobnem bakterijskem metabolizmu (4).

Ko se v prebavnem sistemu poruši ravnovesje med produkcijo in odvajanjem plinov, se to kaže kot meteorizem z ali brez abdominalne distenzije in flatuence. Zdrav posameznik lahko tolerira v prebavilih do 500 ml zraka brez večje simptomatike, pri bolnikih s sindromom razdražljivega črevesa pa simptome povzroči že minimalno povečanje zraka v prebavilih (4, 5).

Meteorizem (napihnenost) je simptom, ki ga bolniki opišejo kot občutenje povišanega tlaka v trebušni votlini. Sočasno je lahko pridružena tudi abdominalna distenzija, pri kateri ugotovljamo objektivno povečan obseg trebuha; lahko pa se abdominalna distenzija pojavlja kot samostojen znak (6, 7).

Tako meteorizem kot abdominalna distenzija se občasno pojavita tudi pri zdravem posamezniku kot posledica normalnega prebavljanja (zlasti po obroku hrane bogate z maščobami in fermentabilnimi sladkorji). Značilnost »fiziološkega« meteorizma in distenzije je, da se pojavita kmalu po obroku, sta kratkotrajna in izzvenita po odvajanju blata ali plinov (6).

Sprva sta bili meteorizem in abdominalna distenzija razumljeni le kot posledici prevelike količine zraka v črevesu. Danes vemo, da je patofiziologija obeh stanj veliko kompleksnejša in posledica številnih mehanizmov. Poleg povečanega nastajanja zraka, ki se skupaj s tekočino kopiči v črevesu, ima pomemben vpliv tudi spremenjena črevesna mikrobiota in funkcionalno spremenjen enterični živčni sistem, ki je vzrok visceralni hiperalgeziji in motilitetnih motenj (7, 8).

Pristop k bolniku z meteorizmom

Etiologija meteorizma in abdominalne distenzije je zelo raznovrstna. Razdelimo jo na organske in funkcionalne vzroke. Diagnostika je pogosto zahtevna, dolgotrajna in draga. Za racionalno obravnavo bolnikov z meteorizmom je poznavanje pogostejših patologij pomembno. Bolnikom lahko prihranimo

marsikatero neprijetno in nevarno preiskavo, prav tako pa z ustrežno prepoznavo bolezni in zdravljenjem dosežemo hitro izboljšanje simptomatike.

Pri izključevanju organskih vzrokov moramo biti posebej oprezni na alarmantne znake (anemija, hujšanje, krvavitve, ...), slabost in bruhanje ali obsežno drisko ali spremembo odvajanja blata z zaprtjem. Prisotnost teh znakov ob napihnjenosti nas mora usmeriti v hitro endoskopsko in slikovno diagnostiko, s katero izključujemo morebitne pomembne organske bolezni. Sicer sta endoskopska in slikovna diagnostika pri opredeljevanju meteorizma pogosto le malo povedni (6, 8, 9).

Pomembna je anamneza prehranskih navad bolnika. Uživanje posameznih velikih obrokov, hlastanje in hitro hranjenje lahko povzročijo postprandialno napihnjenost. Takšnim bolnikom svetujemo uživanje manjših obrokov, večkrat dnevno. Prav tako, lahko nekatera živila povzročijo prekomerno napihnjenost: čebula, stročnice, kava, gazirane pijače ali sadni sladkorji (9). Predvsem slednji povzročijo pri razgradnji veliko plinov, ki so vzrok težavam. To spoznanje je bilo temelj za danes zelo popularno »FODMAP« dieto. Učinkovitost diete, pri kateri se bolnik izogiba fermentabilnih oligo-, di- in monosaharidov ter poliolov, je bila pri bolnikih s sindromom razdražljivega črevesa dokazana v 2 randomiziranih raziskavah (10, 11).

Prehranska anamneza je pomembna tudi za ugotavljanje morebitnih bolezni, ki so posledica neugodnih učinkov hrane na prebavila. Med njimi je najpogostejša laktozna intoleranca (12). Če se težave pojavljajo po zaužitju glutena v prehrani je potrebna diagnostika celiakije (13). Predvsem pri starejših pa ni tako redka eksokrina pankreatična insuficienca starostnika. Poslužujemo se dokazovanja le te ali pa pristopimo z empiričnim terapevtskim preizkusom z nadomestki encimov trebušne slinavke (14).

Meteorizem je lahko tudi posledica nekaterih zdravil in je eden izmed neželenih učinkov metformina, pri opioidnih analgetikih pa se pojavi ob sočasni zaprtosti (9).

Ključno pri začetni obravnavi bolnikov z meteorizmom je ugotavljanje sočasne obstipacije. Ob zaprtju namreč pride do motenega odvajanja blata in plinov, ki se nato kopičijo v prebavni cevi. Do 80 % bolnikov ob zaprtju navaja tudi simptomatiko meteorizma. Pri večini bolnikov bo po razrešitvi zaprtja izzvenela tudi simptomatika meteorizma (15). V nadaljnjem opredeljevanju vzrokov za meteorizem nam je lahko v pomoč anamneza o času nastopa težav. V kolikor se težave pojavijo hitro po hranjenju je vzrok za napihnjenost običajno v zgornjih prebavilih – »želodčna napihnjenost«. Če pa bolnik navaja napihnjenost po daljšem času od hranjenja, je vzrok običajno nižje v prebavni cevi.

Poenostavljen algoritem začetne obravnave meteorizma povzema **slika 1**, medtem ko so nekatere pogostejše etiologije in preiskave glede na tip napihnjenosti predstavljene v **tabeli 1**.

Nekatera pogosta stanja, ki so vzrok meteorizmu

Med pogostejše vzroke za meteorizem spadajo bolezni zaradi spremenjene absorpcije hranil in prehranske intolerance. Najpogostejše vzroke malabsorpcije lahko velikokrat izključimo brez invazivnih posegov, tudi v ambulantni primarne ravni.

Z glutenom povezana bolezenska stanja v zadnjih letih postajajo tudi zaradi epidemiološke razsežnosti pomembne bolezni prebavil, na katere moramo večkrat pomisliti. Celiakija, neceliakalna glutenska občutljivost in alergija na pšenico naj bi po nekaterih ocenah prizadeli kar 6 % splošne populacije. Vsem je skupno to, da so simptomi posledica škodljivega učinka glutena. Z uvedbo brezglutenske diete pride pri večini bolnikov do objektivnega in subjektivnega izboljšanja bolezni (13, 16).

CELIAKIJA

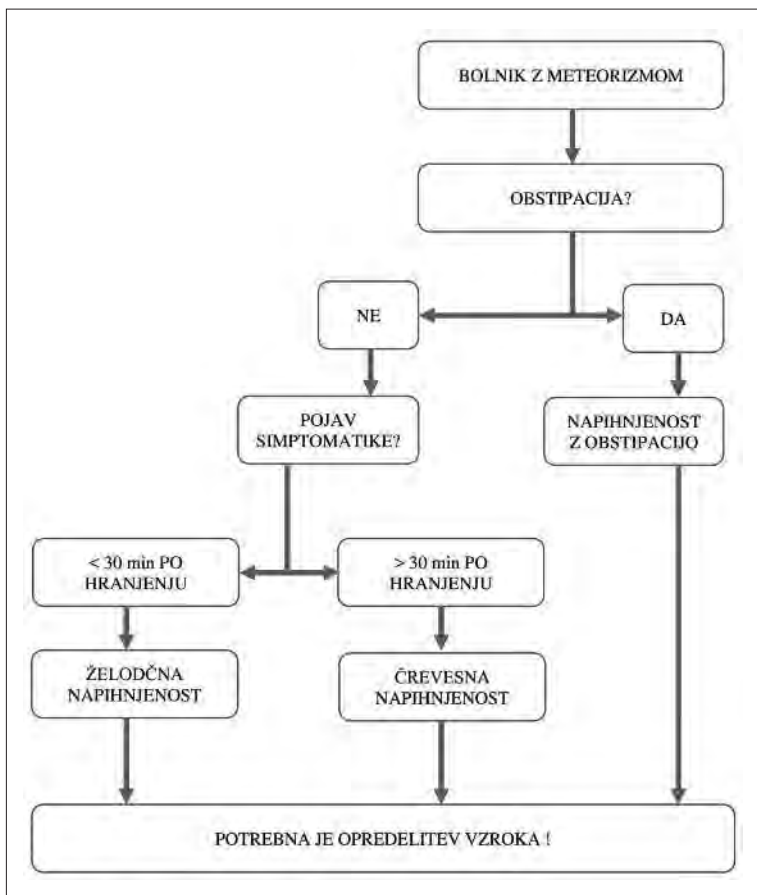
Celiakija je bolezen, na katero moramo vedno pomisliti pri bolnikih z meteorizmom. Pojavlja se pri 1–2 % populacije in je najpogostejša enteropatija. Pojavlja se

pri vseh starostnih skupinah, še posebno moramo biti nanjo pozorni pri skupinah bolnikov, kjer se bolezen še pogosteje pojavlja. To so bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1 in bolniki s Hashimotovim tiroiditisem, pri kateri moramo imeti še nižji prag, da ponudimo testiranje (16, 17).

Serološka diagnostika je pri celiakiji zanesljiva, natančna in cenovno ugodna, zato ima vlogo »presejalnega« testiranja. Določanje protiteles razreda Ig A proti tkivni transglutaminazi (Ig A tTG) je prvi test izbire. Občutljivost in specifičnost testa pri novo odkriti celiakiji je 95 %. Določanje protiteles proti gliadinu (prvo serološko testiranje za celiakijo) se je zaradi nizke občutljivosti in specifičnosti povsem opustilo iz klinične prakse. Prav tako se vedno redkeje določajo protitendomijska protitelesa (EMA); uporabna so le kot dopolnilno testiranje pri mejnih vrednosti rezultatov IgA tTG (18).

Kljub visoki specifičnosti in občutljivosti serološkega testiranja, pa pri odraslih bolnikih to ni zadostno za postavitve diagnoze celiakije. Za dokončno diagnozo je potrebna gastroskopija in histološki pregled biopstatov sluznice dvanajstnika (17).

Na endoskopsko diagnostiko morajo biti napoteni vsi bolniki, ki imajo pozitiven rezultat serološkega testiranja. Ne glede na rezultat serološkega testiranja pa endoskopsko diagnostiko opravimo pri bolnikih z visoko verjetnostjo za celiakijo: simptomatska malabsorpcija, nepojasnjena driska s hujšanjem, nepojasnjena sideropenična anemija, herpetiformni dermatitis, simpto-



Slika 1. Poenostavljena začetna obravnava bolnikov z meteorizmom

Tabela 1. Pogostejše etiologije in nekatere diagnostične preiskave pri meteorizmu

Meteorizem	Vzroki	Nekatere diagnostične preiskave
“Želodčna napihnjjenost”	<ul style="list-style-type: none"> • Motnje praznjenja želodca • Gastropareza • Funkcionalna dispepsija • GERB • Biliarni gastritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastroskopija • Preiskave motilitete želodca • Sistemske etiologije – diabetes,...
“Črevesna napihnjjenost”	<ul style="list-style-type: none"> • Prehranske intolerances • Bakterijska razrast • Celiakija, Glutenska senzitivnost • Malabsorpcijski sindromi • Malignomi črevesa • Črevesne okužbe • Abdominalna angina (ishemija) • Eksokrina insuficienca trebušne slinavke • Funkcionalne bolezni prebavil 	<ul style="list-style-type: none"> • Serologija za celiakijo • Test izdihanega vodika • Slikovna in endoskopska diagnostika • Anorektalna manometrija

matski bolniki, ki so sorodniki bolnika s celiakijo po prvem kolenu (17).

Tako serološko testiranje kot endoskopska preiskava marata biti opravljeni pri bolnik brez diete, ki vsebuje gluten. Če je bolnik v času testiranja na brezglutenski dieti, moramo bolnika obremeniti z glutenom. Novejše raziskave so pokazale, da vnetje izzovejo že manjše količine glutena. Bolnik mora vnesti vsaj 3 g gluten dnevno, kar pomeni le 1–2 rezini belega kruha, in ne več 10 g kot je bilo priporočeno pred tem. Obremenitev z glutenom mora trajati vsaj 2 tedna; če bolnik dieto prenaša pa do 6 tednov (18, 19).

Pred testom z glutensko obremenitvijo vseeno priporočamo opraviti serološko testiranje, čeprav je bolnik na brezglutenski dieti, saj lahko povišani titri protiteles perzistirajo še nekaj tednov po uvedbi brezglutenske diete (20).

Včasih lahko pri bolniku, ki je že na brezglutenski dieti uporabimo tudi genetsko testiranje za celiakijo. Z njim določamo prisotnost alelov HLA DQ 2 in DQ 8, kar je nujno za razvoj celiakije; odsotnost alelov zato izključi bolezen z več kot 99 % verjetnostjo. Sicer pa genetskega testiranja ne uporabljamo v rutinski praksi, saj ima le 12 % pozitivno napovedno vrednost. Indicirano je pri nejasnih oblikah celiakije ter pri diagnosticiranju refraktornih oblik boleznih (16).

NECELIAKALNA GLUTENSKA OBČUTLJIVOST

Neceliakalna glutenska občutljivost (ang. »non-celiac gluten sensitivity») se je šele v zadnjih letih »osamosvojila« od funkcionalnih boleznih prebavil, in jo razumemo kot svojo bolezen. Simptomi so raznoteri in podobni simptomom celiakije in drugim funkcionalnim boleznim prebavil. Povezani so z uživanjem glutena. Ker je mehanizem boleznih slabo poznan, še ni bil odkrit noben diagnostičen biomarker. Zato je neceliakalna glutenska občutljivost diagnoza izključevanja (13, 16, 22).

Najprej moramo s serološkim testiranjem izključiti celiakijo; če je indicirana, opravimo tudi endoskopsko preiskavo in histopatološki pregled biopstatov sluznice dvanajstnika. V drugem koraku pa s kožnimi vbodnimi testi ali določanjem specifičnih protiteles izključujemo alergijo na pšenico (16, 22).

Alergija na pšenico je posledica klasične alergijske reakcije (tip 1 preobčutljivost) na proteine, ki jih vsebuje pšenica, med katerimi je tudi gluten. Glede na pot vnosa antigenov v telo, lahko alergija prizadane kožo, dihala ali prebavila. Simptomatika prebavil je zelo nespecifična: napihnjenost, napekost, driska..., lahko pa se alergijski odziv kaže tudi z anafilaksijo (23).

POMEN BREZGLUTENSKE DIETE PRI Z GLUTENOM POVEZANIH BOLEZENSKIH STANJJIH

Brezglutenska dieta pomeni, da bolnik iz prehrane izloči vsa živila, ki vsebujejo pšenico, rž, ječmen in njim sorodna žita. V primerjavi z običajno dieto je brezglutenska dieta dražja in težje dostopna, poleg tega morajo bolniki biti zelo pozorni na »skrite vire glutena«, saj se gluten pojavlja tudi v raznih omakah, juhah, predelani morskih hrani, suhomesnatih izdelkih, prelivih. Prav tako pa se mora zdravnik, ki vodi bolnika, zavedati, da brezglutenska dieta ni vedno uravnotežena in lahko bolnik z njo vnese v organizem premalo vlaknin, vitaminov B kompleksa, železa in mikro elementov (cink, baker, selen...) (24, 25).

Celiakija je kronična, doživljenska bolezen, ki nezdravljenja lahko vodi v številne resne zaplete (osteoporoza, razvoj drugih avtoimunih obolenj, T-celični limfom). Stroga, doživljenska dieta je zato temelj zdravljenja. Brezglutenska dieta pri bolniku s celiakijo zmanjša pojavnost simptomov, izboljša kvaliteto življenja, izboljša nutricionistični status in preprečuje zaplete boleznih (25). V 2–4 tednih izzvenijo simptomi boleznih, v nekaj tednih do mesecih se normalizirajo serološki testi, sluznica pa se v celoti regenerira po približno enem letu. Meritve protiteles specifičnih za celiakijo so najbolj priročen test za ocenjevanje compliance

bolnika na brezglutensko dieto. Če je po 6–12 mesecih stroge brezglutenske diete vrednost protiteles v krvi ne normalizira, ali bolnik še vedno navaja simptome bolezni, to zahteva nadaljnjo obravnavo pri dietetiku in gastroenterologu. Izključiti je namreč potrebno kontaminacijo z glutenom, refraktorne oblike bolezni ali morebitno sočasno patologijo (16, 20, 22).

Brezglutenska dieta prav tako predstavlja osnovo zdravljenja neceliakalne glutenske občutljivosti. Cilj je remisija simptomov in subjektivno boljše počutje bolnika. Za zdaj še ni jasnih priporočil o nujnosti trajanja brezglutenske diete. Premalo je namreč raziskav o tem, ali je neceliakalna glutenska občutljivost le prehodno ali kronično bolezensko stanje (16).

Eksokrina insuficienca trebušne slinavke je predvsem pri starejših pogost in pogosto tudi spregledan vzrok napihnenosti.

Vzroke za pankreatični eksokrino insuficienco delimo na pankreatične ali primarne in na nepankreatične ali sekundarne. V praksi v diagnostiki uporabljamo določanje elastaze v blatu, v zadnjem času pa se uveljavlja sekretinski MRCP (mnogo večja senzitivnost in specifičnost), ki je na voljo tudi v UKC Ljubljana. Dihalni testi so se uporabljali le v študijske namene.

EIP tudi v blagih oblikah, ne le v hudih, močno zniža kvaliteto življenja, diagnosticiramo pa jo s pomočjo klinične slike ter testov pankreatične funkcije. Zdravljenje vključuje prilagoditev življenjskega sloga, nadomeščanje z vitaminskimi pripravki ter encimsko nadomestno zdravljenje z encimi trebušne slinavke (PERT). Dolgoročna cilja sta odprava klinične simptomatike ter popravek malnutricije in zdravljenje osnovne bolezni, kadar je le-ta prisotna. Encimsko nadomestno zdravljenje ima diagnostični kot terapevtski pomeni, in vodi v znatno izboljšanje simptomov in boljšo kvaliteto življenja bolnikov (14).

ZAKLJUČEK

Bolnik z meteorizmom in abdominalno distenzijo predstavlja pogost klinični problem. Obravnava naj bo usmerjena tudi v izključevanje organskih bolezni, pri čemer ne smemo spregledati znakov alarma, ki lahko pomenijo hujšo patologijo. Glede na pogostnost moramo vedno pomisliti na z glutenom povezane bolezni, pri starejši pa tudi na eksokrino insuficienco trebušne slinavke. S serološkim testiranjem lahko celiakijo zadostno izključimo že v ambulantni družinske medicine. Prav tako je izboljšanje simptomov z encimskim nadomestnim zdravljenjem povedno za eksokrino insuficienco trebušne slinavke.

Literatura

1. Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, Tolman KG, Hickam DH. Abdominal bloating in employed adults: prevalence, risk factors, and association with other bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1241–48.
2. Talley NJ, Boyce P, Jones M. Identification of distinct upper and lower gastrointestinal symptom groupings in an urban population. *Gut*. 1998; 42: 690–695
3. Iovino P, Bucci C, Tremolaterra F, Santonicola A, Chiarioni G. Bloating and functional gastro-intestinal disorders: Where are we and where are we going? *World J Gastroenterol*. 2014; 20:14407–19.
4. Jones MP. Bloating and intestinal gas. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. avgust 2005; 8: 311–8.
5. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR: Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001, 48:14–19.
6. Malagelada JR, Accarino A, Azpiroz F. Bloating and Abdominal Distension: Old Misconceptions and Current Knowledge. *The American Journal of Gastroenterology* 2017; 112: 1221–31.
7. Drossman DA . Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262–79.
8. Lacy BE, Gabbard SL, Crowell MD. Pathophysiology, evaluation, and treatment of bloating: hope, hype, or hot air? *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7:729.
9. Cotter TG, Gurney M, Loftus CG. Gas and Bloating—Controlling Emissions. *Mayo Clinic Proceedings* 2016; 91: 1105–13.
10. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146:67–9.
11. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149:1399–407.
12. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients* 2015; 7: 8020–35.
13. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012; 10:13.
14. Löhr M, Oliver M, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterology Journal* 2013; 1:279–83.
15. Iovino P, Bucci C, Tremolaterra F, Santonicola A, Chiarioni G. Bloating and functional gastro-intestinal disorders: Where are we and where are we going? *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 14407–19.
16. Elli L, Branchi F, Tomba C, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7110–19.
17. Snyder MR, Murray JA. Celiac disease: advances in diagnosis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016; 12: 449–63.
18. Janša R, Zavrtnik M, et. al. Slovenski standardi za obravnavo bolnikov s celiakijo. *Gastroenterolog* 2017; 1: 4–11
19. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520–4.
20. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013; 62: 996–1004.
21. Kaswala DH, Veeraraghavan G, Kelly CP, Leffler DA. Celiac Disease: Diagnostic Standards and Dilemmas. *Diseases* 2015; 3: 86–101.
22. Elli L, Villalta D, Roncoroni L, Barisani D, Ferrero S, Pellegrini N, et al. Nomenclature and diagnosis of gluten-related disorders: A position statement by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Digestive and Liver Disease* 2017; 49: 138–46.
23. Pasha I, Saeed F, Sultan MT, Batool R, Aziz M, Ahmed W. Wheat Allergy and Intolerance; Recent Updates and Perspectives. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2016; 56: 13–24.
24. Krigel A, Lebowhl B Nonceliac Gluten Sensitivity. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2016; 7: 1105–10.
25. Mulder CJJ, van Wanrooij RLJ, Bakker SF, Wierdsma N, Bouma G. Gluten-Free Diet in Gluten-Related Disorders *Digestive Diseases*. 2013; 31: 57–62.

Disfagija

Dysphagia

Anja Rihtaršič*, Katja Novak

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 39–44

Ključne besede: disfagija, ezofagealna disfagija, obstruktivske motnje, motilitetne motnje, diagnostika

Key words: dysphagia, esophageal dysphagia, obstructive disorder, motility disorder, diagnostics

IZVLEČEK

Disfagija je občutek zatikanja hrane in/ali tekočin pri požiranju, ki ga običajno povzročajo funkcionalne ali strukturne nepravilnosti ustne votline, žrela, požiralnika in/ali kardije želodca. Pomembno je razlikovati med orofaringealno in ezofagealno disfagijo zaradi različnih vzrokov, ki povzročajo težave, diagnostike in zdravljenja. Z orofaringealno disfagijo se ukvarjajo specialisti otorinolaringologije. Za opredelitev vrste in postavitev diagnoze ezofagealne disfagije se poleg natančne anamneze uporabljajo endoskopski pregled zgornjih prebavil, visokoločljivostna manometrija požiralnika in rentgensko slikanje požiralnika z barijevim kontrastnim sredstvom. Brez obsežne diagnostike disfagije ne smemo uvrstiti med funkcionalne motnje. Zdravljenje je usmerjeno in odvisno od vzroka za ezofagealno disfagijo.

ABSTRACT CAUSE FOR ESOPHAGEAL DYSPHAGIA

Dysphagia is defined as difficulty in swallowing of solids or/and liquids, which can be caused by functional or structural abnormalities in oral cavity, pharynx, esophagus and/or gastric cardia. It is important to distinguish between oropharyngeal and esophageal dysphagia due to potentially different etiology, diagnostics and treatment. Oropharyngeal dysphagia is managed by otorhinolaryngologists. In order to establish the etiology and to diagnose esophageal dysphagia patient history, endoscopic examination of upper gastrointestinal tract, high resolution esophageal manometry and x-ray imaging of esophagus with barium contrast are obtained. Functional dysphagia is a diagnosis of exclusion. The treatment depends on the cause for esophageal dysphagia.

*Anja Rihtaršič, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: anja.rihtarsic@gmail.com

UVOD

Disfagija je občutek oteženega požiranja oziroma zatikanja hrane in/ali tekočine v predelu med ustno votlino in želodcem. Prevalenca disfagije narašča s starostjo. Glavni obliki sta orofaringealna in ezofagealna disfagija. Disfagija za trdo hrano najpogosteje kaže na obstrukcijsko motnjo, medtem ko se disfagija za tekočine in hrano pojavlja zlasti pri motilitetnih motnjah (1, 2).

RAZDELITEV DISFAGIJ

Disfagije delimo na dve glavni obliki, in sicer na orofaringealni in ezofagealno disfagijo.

Orofaringealna disfagija je definirana z oteženim premikanjem hrane ali tekočine iz ustne votline v požiralnik in se pojavi takoj na začetku požiranja. Ta oblika je prisotna pri obolenju struktur proksimalno od požiralnika (usta, žrelo, zgornji požiralnikov sfinkter) in je najpogosteje nevrološkega ali mišičnega izvora. Bolniki navajajo zastajanje hrane v ustih, ki je ne morejo pogoltniti, kašelj, aspiracijo, prekomerno slinjenje, zatekanje hrane/tekočine v nos in pridružene druge nevrološke motnje (3, 4). Z orofaringealno disfagijo se ukvarjajo specialisti otorinolaringologije.

Ezofagealna disfagija je običajno prisotna pri obstrukcijskih ali motilitetnih motnjah požiralnika. Bolniki opisujejo občutek zatikanja hrane za prsnico ali nižje, ki se pojavi nekaj sekund po začetku požiranja (5). Najpogostejši vzroki so naštetih v Tabeli 1.

Tabela 1. Najpogostejši vzroki za ezofagealno disfagijo

Obstrukcijske motnje požiralnika	Motilitetne motnje požiralnika
<ul style="list-style-type: none">• peptične strikture (GERB)• benigni in maligni tumorji• požiralnikovi obroči, membrane• tujki• eozinofilni ezofagitis• zožitve zaradi kavstičnih poškodb, obsevanj, infekcijskih bolezni• pritisk na požiralnik od zunaj	<ul style="list-style-type: none">• ahalazija• psevdohalazija• difuzni spazem požiralnika• hiperkontraktilni požiralnik• hipertenzivna peristaltika• hipomotilitetna peristaltika• zmanjšan tonus spodnjega požiralnikovega sfinktra

1. **Obstrukcijske motnje požiralnika** povzročajo strukturne bolezni požiralnika ali strukture, ki pritiskajo na požiralnik od zunaj. Občutek disfagije povzroča zožitev lumna požiralnika, ki onemogoča normalen premik bolusa hrane po požiralniku v želodec. Pojavlja se lahko občasno (npr. Schatzkijev obroč) ali pa je stalno prisoten in se s časom stopnjuje (npr. tumor požiralnika, strikture). Zožitve zdravimo endoskopsko z dilatacijo ali z operativnim posegom.

Med **ekstrinzične obstrukcijske motnje** spada zunanji pritisk na požiralnik, ki ga najpogosteje povzročajo nenormalno potekajoče velike arterije ali bolezenski procesi v mediastinumu (mediastinalna fibroza, povečana ščitnica ali bezgavke, tumorji, perikardni izliv, kostno-mišične abnormalnosti...) (3, 6).

Intrinzične obstrukcijske motnje odkrijemo med endoskopskim pregledom zgornjih prebavil. V prispevku so naštetih najpogostejše oblike.

Peptične strikture (benigne zožitve nad gastroezofagealnim prehodom) so zaplet gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB). Pogosto zatekanje želodčne vsebine v požiralnik povzroči poškodbo mukoze, ki se sprva kaže kot erozivni ezofagitis, postopoma pa lahko ob celjenju nastanejo strikture. Ob potrjenem refluksnem ezofagitisu (značilna endoskopska slika) uvedemo v zdravljenje zaviralec protonske črpalke. Bolniku svetujemo dietno prehrano in protirefluksne ukrepe. Z zdravljenjem poskusimo tudi v primeru negativnega izvida gastroskopije in sočasni prisotnosti zgage ali regurgitacije ob disfagiji. Za

razširitev striktur se uporablja endoskopska balonska dilatacija (5, 7).

Tumorji požiralnika so lahko benigni ali maligni. Med slednjimi sta najpogostejša adenokarcinom in ploščatocelični karcinom. Značilno je, da disfagija s časom hitro napreduje; sprva se pojavi med požiranjem trde hrane, kasneje pa lahko tudi pri pitju tekočin. Bolniki so pogosteje starejši moški z anamnezo kajenja in uživanja alkoholnih pijač, GERB in prekomerno telesno težo. Skupaj z disfagijo se pojavljajo slabši apetit, hujšanje, bruhanje, hripavost, bolečina ali celo krvavitev. Zdravljenje malignega tumorja požiralnika obsega glede na razširjenost resekcijo, obsevanje in kemoterapijo ali kombinacijo navedenih metod. Pri neresektabilnem tumorju lahko vstavimo na mesto tumorja samoraztezni stent (5, 8).

Tujke bolniki pred nastankom akutne disfagije zaužijejo. V tem primeru je potrebna nujna endoskopska razrešitev.

Požiralnikovi obroči (npr. Schatzkijev obroč) povzročajo občasno disfagijo zlasti ob požiranju slabo prežvečenega večjega kosa trde hrane.

Prirojene zožitve požiralnika v obliki sluzničnih membran so zelo redke in nastanejo zaradi nenormalnega embrionalnega razvoja. Najpogosteje se pokažejo že takoj po rojstvu ali v prvih letih življenja (9).

Zožitve so lahko tudi posledica vnetja požiralnika ob kavstičnih poškodbah, okužbi z glivicami, virusi ali bakterijami, daljši nazogastrični intubaciji ali obsevanju zaradi rakavih obolenj vratu, prsnega koša ali glave (10).

Eozinofilni ezofagitis je kronična, imunsko pogojena vnetna bolezen požiralnika, najpogosteje jo sprožijo alergeni v hrani. Klinični simptomi, kot so (občasna) disfagija, zagozditev hrane v požiralniku, prsna bolečina in simptomi GERB, so posledica motene funkcije požiralnika in nastanka obročev ali striktur. Pogosteje se pojavljajo pri moških, starih med 30 in 50 let. Z endoskopsko odvzetimi biopsi-

jami ugotavljamo infiltracijo požiralnika z eozinofilci. Zdravljenje eozinofilnega ezofagitisa začnemo z izključevalno dieto, torej z izogibanjem sprožilcu, ki povzroča vnetje. Kadar ostane sprožilec neznan in terapija z izključitveno dieto ni uspešna, začnemo z medikamentoznim zdravljenjem (zaviralci protonske črpalke, topični glukokortikoidi). Nastale strikture in obročje požiralnika razrešujemo z endoskopsko dilatacijo (11, 12).

2. Motilitetne motnje požiralnika so posledica živčno-mišične disfunkcije in se kažejo z nezmožnostjo normalnega prenosa bolusa hrane ali tekočine iz žrela v želodec. Najpogosteje gre za motnjo v mišičnem sloju stene požiralnika ali v živčnem sistemu, čemur pripomorejo genetska predispozicija, vnetni odgovor v sklopu avtoimunskih bolezni ali po virusnih okužbah, stranski učinki nekaterih zdravil idr. Značilen je sočasen pojav disfagije za trdo hrano in tekočino (3). Razlikujemo primarne in sekundarne motilitetne motnje (v sklopu sistemskih bolezni - psevdohalazija, Chagsova bolezen, skleroderma, sladkorna bolezen). Motilitetne motnje lahko razdelimo tudi na motnje peristaltičnega vala (hipertenzivne motilitetne motnje in hipomotilitetne motnje) in motnje v delovanju spodnjega sfinktra (13). Zlati standard (po opravljeni endoskopski preiskavi in izključitvi strukturne bolezni požiralnika) za postavitev diagnoze in opredelitev vrste motnje je visokoločljivostna manometrija požiralnika.

Za **ahalazijo** je značilna patološka peristaltika požiralnika, ki je posledica motenj v sprostitvi spodnjega požiralnikovega sfinktra zaradi izgube inhibitornih nevronov mienteričnega pleteža. Klinična slika ahalazije vključuje poleg disfagije za tekočine in trdo hrano tudi regurgitacijo neprebavljene hrane (zlasti ponoči), kašelj, bolečino v prsnem košu in hujšanje (5). Tekom endoskopskega ali rentgenskega pregleda lahko ugotovljamo razširjen požiralnik brez obstruktivnih lezij. Najbolj učinkovito zdravljenje ahalazije temelji na razširitvi spodnjega požiralnikovega sfinktra z endoskopsko balonsko razširitvijo ali endoskopsko miotomijo in laparoskopsko kirurško miotomijo. Poskusimo lahko tudi z vbrizganjem toksina botulina v spodnji požiralnikov sfinkter, kar pa se dolgoročno ni izkazalo kot

učinkovito. Bolnikom lahko predpišemo zdravila, ki jih jemljejo ob simptomih (tj. blokatorje kalcijevih kanalčkov, dolgodelujoče nitratre, sildenafil), vendar pa prinesejo le neznatno kratkotrajno izboljšanje (14).

Psevdoahalazijo povzročajo infiltrativne bolezni (različne maligne bolezni, amiloidoza, sarkoidoza, eozinofilni gastroenteritis), ki prizadenejo distalni del požiralnika in spodnji požiralnikov sfinkter ter se kažejo s podobno klinično sliko kot pri ahalaziji (15).

Hipertenzivne ali spastične motilitetne motnje požiralnika (difuzni spazem požiralnika, hiperkontraktilni požiralnik, hipertenzivna peristaltika) so heterogena skupina motenj, ki so posledica pretirane vzdraženosti mišičnih vlaken v steni požiralnika. Poleg občasne disfagije, je značilen simptom tudi stiskajoča bolečina v prsnem košu. Učinkovitega zdravljenja ne poznamo. V majhnih raziskavah so se kot učinkoviti izkazali relaksanti gladkih mišic (npr. dolgodelujoči nitrati, blokatorji kalcijevih kanalčkov, hidralazin...). Zelo pomembno je zdravljenje sočasne GERB (13, 16).

Hipomotilitetne motnje požiralnika so motnje s upočasnjeno, neučinkovito ali popolnoma odsotno peristaltiko požiralnika ali z zmanjšanim tonusom spodnjega požiralnikovega sfinktra. Lahko so idiopatske ali sekundarne, ki so povezane s sistemskimi boleznimi (amiloidoza, skleroderma, sladkorna bolezen). Vodilna simptoma sta disfagija in zgaga. Zdravljenje hipomotilitete požiralnika je zelo omejeno, saj prokinetiki le neznatno vplivajo na ojačanje peristaltičnega vala požiralnika. Pomemben je pogovor z bolnikom, ki ga seznanimo z ustrezno dieto (pretežno tekoča in pasirana hrana), pokončnim položajem pri hranjenju ter temeljitim žvečenju grizljajev (13).

Funkcionalna disfagija je glede na mednarodno sprejete Rome IV kriterije opredeljena kot občutek oteženega požiranja hrane in/ali tekočine, ki je prisoten 3 mesece z začetkom vsaj 6 mesecev pred postavitvijo diagnoze in vsemi opravljenimi preiskavami ne ugotovimo organskih ali glavnih motilitetnih bolezni požiralnika ter patološkega gastroezofageal-

nega refluksa (negativen preizkus z zaviralci protonske črpalke) (17).

PRISTOP K BOLNIKU Z DISFAGIJO

Prvi korak v diagnostiki disfagije je pridobitev natančne **anamneze**, s katero lahko običajno že na začetku obravnave ločimo orofaringealno in ezofagealno disfagijo. Zanima nas, ali ima bolnik simptome pri uživanju čvrste hrane, tekočin ali pri obeh. Povprašamo ga o dolžini trajanja in stopnjevanja simptomov ter po pridruženih bolezenskih stanjih/poškodbah. Še posebej smo pozorni na pridružene alarmne znake (odinofagija, hujšanje, melena oz. hematemeza, anemija). Nato opravimo natančnejši **klinični pregled** glave, ustne votline in vratu. Pozorni smo tudi na znake, ki nakazujejo na nevromišična obolenja ali bolezni vezivnega tkiva (18).

V diagnostičnem postopku (algoritem 1) je pri večini bolnikov na prvem mestu **endoskopija zgornjih prebavil (gastroskopija)** z možnostjo odvzema biopsij požiralnika (5). S preiskavo lahko opredelimo vnetje požiralnika, strikture, požiralnikove obroče, spremembe, ki so značilne za eozinofilni ezofagitis, neoplastične spremembe ali tujke, ki povzročajo zožitev lumna požiralnika. V primeru odsotnosti mehanske obstrukcije odvezemo biopsije iz distalnega in proksimalnega požiralnika, da izključimo refluksni ali eozinofilni ezofagitis (redkeje infekcijski ezofagitis ali ezofagitis kot posledico zdravlil).

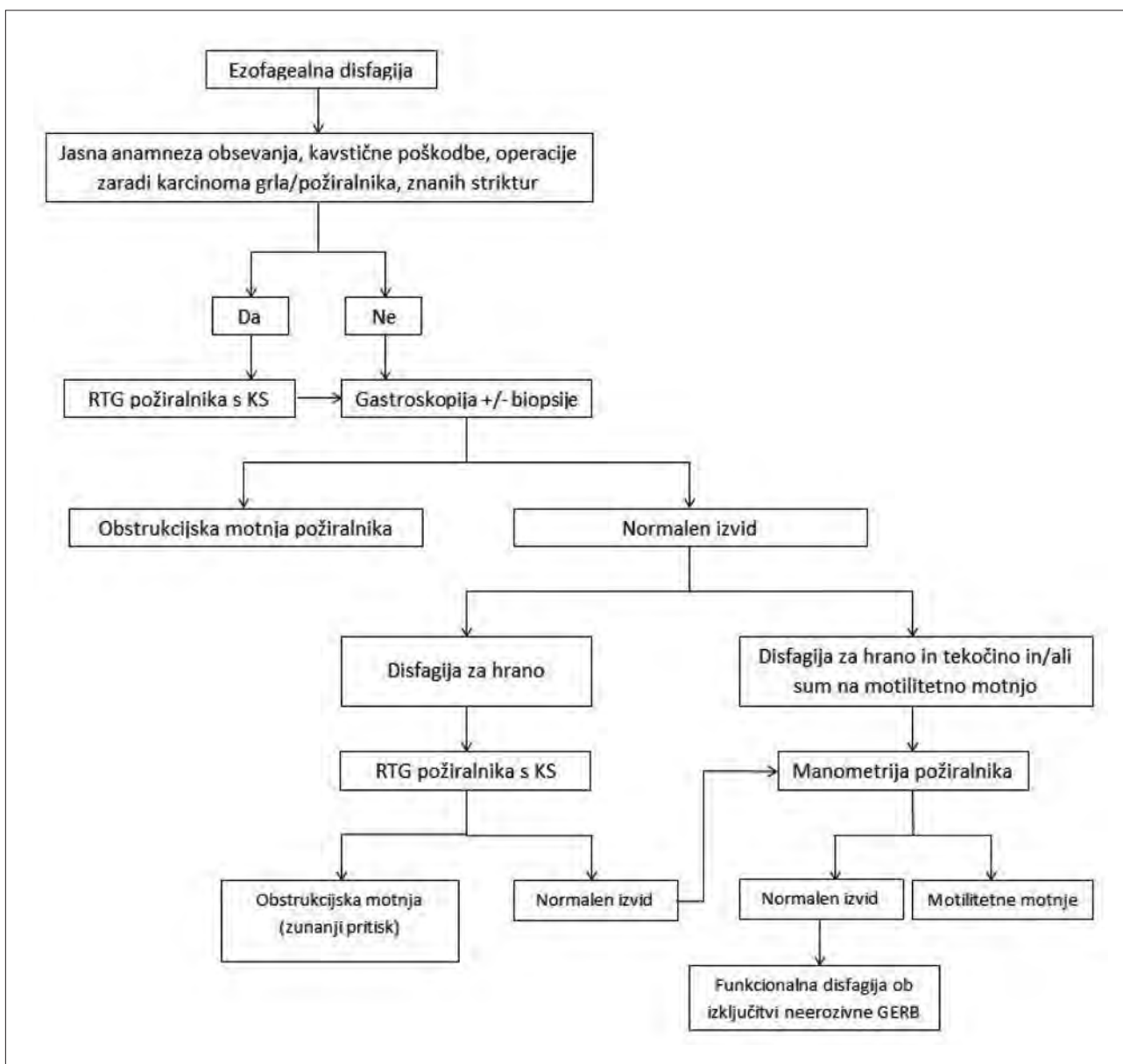
Kadar z gastroskopijo ne ugotovimo vzroka disfagije, je naslednja preiskava **rentgensko slikanje požiralnika** z barijevim kontrastnim sredstvom (19, 20). Preiskava pokaže motnje v peristaltiki požiralnika ali pa mesto zožitve zaradi zunanega pritiska na požiralnik (npr. aortni lok, vratna vretenca ipd.). V primeru patologije zunaj požiralnika opravimo za natančnejšo opredelitev dodatne slikovne preiskave, kot so UZ ščitnice, RTG, CT prsnega koša ali CT/MR angiografija (3, 21). V primeru jasne anamneze obsevanja, kavstične poškodbe, operativnega posega zaradi malignoma grla/požiralnika in znanih obsežnih striktur ima rentgensko slikanje

požiralnika (zaradi večje možnosti perforacije) prednost pred gastroskopijo (20).

Ob normalnem rentgenskem izvidu in ob sumu na motilitetno motnjo požiralnika uporabljamo **visoko-ločljivostno manometrijo požiralnika** (19). Kadar je izvid v mejah normale, opravimo pred postavitvijo diagnoze funkcionalne disfagije še preizkus z zaviralci protonске črpalke za izključitev neerozivne GERB (17).

ZAKLJUČEK

Disfagija je pogost in moteč simptom, ki pomembno zmanjšuje kvaliteto bolnikovega življenja. Običajno lahko že z dobro odvzeto anamnezo ločimo med orofaringealno in ezofagealno disfagijo. Na podlagi ugotovljene oblike disfagije lahko nato bolnika pravočasno napotimo na nadaljnje diagnostične preiskave in izberemo ustrezne metode zdravljenja.



Algoritem 1. Diagnostičen pristop k bolniku z ezofagealno disfagijo

Literatura

1. Lind CD. Dysphagia: evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 553–75.
2. Cho SY, Choung RS, Saito YA, et al. Prevalence and risk factors for dysphagia: a U.S. community study. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 212–9.
3. Carucci LR, Turner MA. Dysphagia revisited: common and unusual causes. *Radiographics* 2015; 35: 105–22.
4. Rommel N, Hamdy S. Oropharyngeal dysphagia: manifestations and diagnosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 49–59.
5. Abdel Jalil AA, Katzka DA, Castell DO. Approach to the patient with dysphagia. *Am J Med* 2015; 128: 7–23.
6. Vats HS. Dysphagia from extrinsic compression of esophagus by pericardial effusion. *Clin Med Res* 2008; 6: 78–9.
7. Sami SS, Haboubi HN, Ang Y, et al. UK guidelines on oesophageal dilatation in clinical practice. *Gut* 2018; 67: 1000–23.
8. Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016; 48: 939–48.
9. Smith MS. Diagnosis and management of esophageal rings and webs. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 6: 701–4.
10. Al-Lehibi A. Endoscopic and abdominal management of complete benign esophageal obstruction. *ACG Case Rep J* 2016; 3: 162–4.
11. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5: 335–58.
12. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1640–8.
13. International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 160–74.
14. Thumshirn M. Esophageal dysphagia. *Ther Umsch* 2007; 64: 221–5.
15. Roushan N, Zolfaghari A, Asadi M, Taslimi R. Pseudoachalasia: a diagnostic challenge. *Med J Islam Repub Iran* 2014; 28: 54.
16. Achem SR. Diffuse esophageal spasm in the era of high-resolution manometry. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2014; 10: 130–33.
17. Drossman DA. Recurrent dysphagia. In: Drossman DA, Chang L, Chey WD, et al., editors. *Rome IV diagnostic algorithms for common GI symptoms*. 2nd ed. Raleigh: The Rome foundation, 2016: 16–7.
18. Johnston BT. Oesophagal dysphagia: a stepwise approach to diagnosis and management. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 604–9.
19. Zerbib F, Omari T. Oesophageal dysphagia: manifestations and diagnosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 322–31.
20. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-evaluation-of-dysphagia-in-adults> (13.11.2018)
21. Allen BC, Baker ME, Falk GW. Role of barium esophagography in evaluating dysphagia. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 105–11.

Dispepsija

Dyspepsia

Jan Drnovšek*, Matjaž Koželj

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 45–49

Ključne besede: funkcionalna dispepsija, organska dispepsija, gastroskopija

Key words: functional dyspepsia, organic dyspepsia, gastroscopy

POVZETEK

Dispepsija je skupni izraz za različne simptome v zgornji polovici trebuha, ki jih bolniki opisujejo kot slabost, napenjanje, spahovanje, občutek zgodnje sitosti, neješčnost ali kot pekočo bolečino v trebuhu. Dispepsija spada med najpogostejše bolezenske simptome, saj jo navaja 40–50 odstotkov ljudi, izmed katerih samo četrtina poišče pomoč zdravnika. Glede na anamnezo, klinično sliko in opravljene preiskave dispepsijo razdelimo na organsko ali funkcionalno, o slednji govorimo ko izključimo organski vzrok bolezni. Če v diagnostičnem postopku odkrijemo organsko bolezen, ne govorimo več o dispepsiji, temveč o bolezni, ki je težave povzročila.

ABSTRACT

The term dyspepsia refers to a group of symptoms that include bloating, discomfort, nausea, and burping. Dyspepsia is a common complaint in clinical practice. In many patients with dyspepsia, clinical assessment and investigation fail to identify any abnormality to which the symptoms can reasonably be attributed. The label of 'functional dyspepsia' is well-established medical parlance in these circumstances and is generally accepted as the converse of 'organic dyspepsia', which denotes dyspepsia for which a responsible disease process has been identified. After a cause for the symptoms has been determined, the term dyspepsia is usually dropped in favor of a more specific diagnosis.

*asist. Jan Drnovšek, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jan_drnovsek@yahoo.de

UVOD

Dispepsija je opredeljena kot skupek simptomov v področju zgornje polovice trebuha, ki jih bolniki opišejo kot slabost, napenjanje, spahovanje, občutek zgodnje sitosti, neješčnost ali kot pekočo bolečino. V svetovnem merilu je pogost zdravstveni problem, saj jo navaja kar 40–50 odstotkov prebivalcev. Pogosteje je se pojavlja pri mladih ljudeh in ženskah. Čeprav je dispepsija pogosta, samo četrtina bolnikov z opisanimi simptomi poišče zdravniško pomoč zaradi težav, ki kvarijo kvaliteto življenja ali iz strahu pred drugo organsko boleznijo (1). Pogostnost dispepsije se razlikuje v različnih delih sveta. V Združenih državah Amerike je prevalenca dispepsije ocenjena na 25 odstotkov, izključujoč bolnike z značilnimi znaki in simptomi gastroezofagealne refluksne bolezni. Incidenca ni popolnoma jasna. Približno 9 % bolnikov, ki so bili predhodno brez težav, vsako leto na novo opisuje dispeptične simptome. V severni Evropi se prevalenca dispepsije giblje med 30–40 odstotki, incidenca pa okoli enega odstotka. Neodvisno od incidence je ocenjeno, da je število bolnikov z dispepsijo stalno, kajti vsako leto je delež bolnikov, ki zbolijo z klinično sliko dispepsije primerljiv tistim, ki simptomov ne navajajo več. Zaradi pogostih obiskov bolnikov na primarnem in sekundarnem nivoju, dispepsija predstavlja tudi pomembno obremenitev zdravstvenemu finančnemu sistemu (2).

PRISTOPK BOLNIKU Z DISPEPSIJO

Anamnezo in klinični pregled dopolnimo z laboratorijskimi in endoskopskimi preiskavami. Dispepsijo lahko opredelimo kot organsko ali funkcionalno. *Funkcionalna dispepsija* je dispepsija, ki vztraja po izključenih organskih boleznih kot so peptična bolezen želodca in dvanajstnika, gastroezofagealna refluksna bolezen, malignom zgornjih prebavil ter okužba z bakterijo *Helicobacter pylori*. Če pri bolniku po opravljenem diagnostičnem postopku odkrijemo organsko bolezen, ki pojasni dispepsijo, ne govorimo več o slednji, temveč o bolezni, ki je težave povzročila. Če z diagnostičnim postopkom ne odkrijemo organske bolezni govorimo funkcionalni dispepsiji, ki jo

glede na vodilni simptom lahko uvrstimo v eno od dveh skupin, ki se pogosto prekrivata – postprandialni distresni sindrom (PDS) in epigastrični bolečinski sindrom (EPS). Glede na Roma IV kriterije, ki opredeljujejo in definirajo funkcionalne motnje prebavil morajo biti simptomi prisotni večkrat tedensko v zadnjih treh mesecih in se začeti vsaj šest mesecev pred postavitvijo diagnoze. Vzroki funkcionalne dispepsije so predstavljeni v tabeli 1.

Za postprandialni distresni sindrom sta značilna zgodnja sitost in občutek napolnjenosti že po manjšem obroku, ki ju spremljajo slabost, napenjanje in riganje. Za epigastrični bolečinski sindrom je značilna pekoča, intermitentna epigastrična bolečina, ki ne proragira v druge dele trebuha in ne popusti po defekaciji ali pasaži flatusa. Običajno nastane po obroku, lahko tudi na tešče. Funkcionalna dispepsija je lahko posledica motenj v motiliteti in senzibiliteti želodca. Kar 40 % odstotkov bolnikov z funkcionalno dispepsijo ima upočasnjeno praznjenje želodca (3), pogosta je tudi senzorievralna prizadetost pleteža zgornjih prebavil. Funkcionalna dispepsija lahko nastane po okužbi s salmonelo, kampilobaktrom, *Gardio lamblio* in drugimi. Sprožijo oziroma poslabšajo jo lahko anksioznost, depresivna epizoda, motnje spanja ali somatizacija. Simptomi se pogosto pojavljajo po mastni in začinjeni hrani, uživanju citrusov, gaziranih pijačah in kavi.

Tabela 1. Vzroki funkcionalne dispepsije

Motilitetne motnje	Senzorične motnje
Motena antroduodenalna koordinacija	Visceralna hipersenzitivnost
Motena receptivna relaksacija	Visceralna hiperalgezija
Motena želodčna akomodacija	Intoleranca ali alergija na hrano
Motnje v praznjenju želodca	Zdravila

Organska dispepsija je odraz bolezenskega stanja. Najpogostejši vzroki organske dispepsije (tabela 2) so erozivni gastritis, ulkusna bolezen želodca in dvanajst-

Tabela 2. Organski vzroki dispepsije

Prebavila	Zdravila in druge učinkovine	Bolezni jeter, trebušne slinavke, žolčnika in žolčnih izvodil	Sistemske bolezni	Nosečnost
Intoleranca za hrano Peptični ulkus GERB Neoplazme Gastropareza Gastritis Crohnova bolezen Malabsorpcijski sindromi Okužbe Kronična intestinalna ishemija	Alkohol Antibiotiki Nesteroidni antirevmatiki Glukokortikoidi Preparati železa Kalijev klorid Nitrati Diuretiki ACE zaviralci	Kronični pankreatitis Tumorji pankreasa Žolčni kamni Disfunkcija Oddijevega sfinktra	Sladkorna bolezen Bolezni ščitnice Hiperparatiroidizem Bolezni veziva Ledvična odpoved Srčno popuščanje Ishemična bolezen srca Malignomi v trebuhu Odpoved nadledvičnic	

Tabela 3. Alarmantni znaki pri dispepsiji in bolečini v trebuhu

Nepojasnjeno hujšanje, inapetenca
Disfagija, odinofagija
Anemija
Vztrajno bruhanje
Očitna ali prikrita gastrointestinalna krvavitev
Zgodnja sitost
Tipna tumorska masa
Nepojasnjena limfadenopatija
Predhodni rak prebavil
Družinska obremenitev z rakom prebavil

nika ter okužba z bakterijo *Helicobacter pylori*. Dispepsijo lahko povzročijo številna zdravila, bodisi tako, da vplivajo na motorično aktivnost prebavne cevi, bodisi tako, da povzročijo različne stopnje poškodbe sluznice zgornjih prebavil, kot so erozije ali razjede.

Posebno pozornost namenimo bolnikom z dispepsijo nad 55. letom starosti in/ali prisotnimi t.i. alarmantnimi znaki kot so očitna ali prikrita gastrointestinalna krvavitev, anemija, zgodnja sitost, nepojasnjena izguba telesne teže, disfagija, odinofagija, bruhanje, predhodni rak prebavil, družinska obremenitev z rakom

prebavil, nepojasnjena limfadenopatija ali tumorska masa (tabela 3). Ti bolniki potrebujejo takojšnjo nadaljno diagnostično obravnavo, vključno z ezofago-gastroduodenoskopijo (1, 2).

DIAGNOSTIČNI ALGORITEM

Po usmerjeni anamnezi in skrbnem kliničnem pregledu se odločimo, ali pri bolniku opravimo 2–4 tedenski izkustveni terapevtski poskus z zaviralcem protonske črpalke (ZPČ) ali ga napotimo na preiskave. Pri opisu dispeptičnih težav smo posebno pozorni na alarmantne znake (tabela 3), ki sugerirajo pomembno organsko bolezen, vključno z rakom prebavil. Pri številnih bolnikih po zdravljenju z ZPČ simptomi popolnoma izvenijo. Takrat je zdravljenje končano. To so običajno mlajši bolniki, ki običajno zdravnika ob težavah, ki se pojavijo ob nepravilnem prehranjevanju, dietnem prekršku, ob jemanju določenih zdravil ali psihofizični obremenitvi, kar so prehodne, funkcionalne motnje, ki z zdravljenjem hitro izvenijo. Pri neopredeljeni dispepsiji se prokinetiki kot terapija izbora odsvetujejo. Če težave po zdravljenju ne izvenijo, oziroma se te ponavljajo, je potrebna napotitev na diagnostične preiskave. Pri bolnikih do 35. leta starosti opravimo neinvazivno testiranje na prisotnost okužbe z *Helicobacter pylori* in vse okužene zdravimo. Kljub uspešni eradikaciji bakterije *Helicobacter pylori*, dispepsija izveni pri

manj kot 10 % zdravljenih, vendar v primeru dokazane okužbe vse bolnike zdravimo. Bolnike, starejše od 35 let, brez znakov okužbe s *Helicobacter pylori*, ki so prišli na pregled zaradi novonastale dispepsije nejasnega vzroka, napotimo na ezofagogastroduodenoskopijo (EGDS). Neinvazivno testiranje na *Helicobacter pylori* je smiselno tudi pri bolnikih z dispepsijo v okolju z srednje visoko do visoko prevalenco prisotnosti bakterije, t.j. več kot 10 odstotkov populacije (2, 3, 4.).

Laboratorijske preiskave so nam v dodatno pomoč pri izključevanju organskih vzrokov bolnikovih težav. Popolno krvno sliko dopolnemo z biokemičnimi preiskavami, jetrnimi testi, določimo zaloge železa in opravimo dodatne teste za opredelitev morebitne malabsorpcije. Mikrocitna anemija je pogosto povezana s prikrito krvavitvijo iz prebavnega trakta, redkeje je lahko posledica slabše resorpcije ali utilizacije železa. Pri bolnikih z neznačilnimi simptomi pomislimo tudi na bolezen jeter, žolčnika in žolčnih poti. Funkcijski jetrni testi nam v kombinaciji z ultrazvočno preiskavo trebušnih organov pomagajo pri odkrivanju bolezni jeter, žolčnika, žolčnih izvodil in trebušne slinavke (1, 2).

V diagnostičnem postopku ima osrednjo vlogo ezofagogastroduodenoskopija (EGDS), pri kateri si natančno ogledamo sluznico zgornjih prebavil, odvzamemo vzorce sluznice za patohistološki pregled ali hitri ureazni test za izključitev okužbe s *Helicobacter pylori*. Za dispepsijo manj specifične in značilne so druge preiskave. Transabdominalni ultrazvok lahko prikaže asimptomatsko holecistolitiazno, ki ne potrebuje ukrepanja (5). Endoskopski ultrazvok odlično prikaže morebitno pankreatiko-biliarno patologijo, a večinoma ne pojasni dispepsije (6). 24-urna Ph metrija pri približno 20 odstotkih bolnikov prikaže patološki kisli refluks, gre torej za refluksno bolezen in ne dispepsijo (3, 7).

Več študij je dokazalo, da je ezofagogastroduodenoskopija ob odsotnih alarmantnih znakov le redko pojasni vzrok dispepsije. V norveški populacijski raziskavi je izmed bolnikov z dispepsijo in epigastralgijo

EGDS pri 9 odstotkih prikazala peptično razjedo in erozivni ezofagitis pri 14 odstotkih. Podobni so bili rezultati švedske študije, čeprav je bila tretjina bolnikov z ezofagitisom asimptomatskih (7, 8).

ZDRAVLJENJE

Velika večina bolnikov z dispepsijo ne obišče zdravnika, temveč si težave lajša s prosto dostopnimi ZPČ ali antacidi. Erozijske in razjede, ki so vzrok organski dispepsiji zdravimo z endoskopsko in z zaviralci protonске črpalke, le redko je potrebno kirurško zdravljenje. Okužbo s *Helicobacter pylori* zdravimo z dvema antibiotikoma in zaviralcem protonске črpalke. Šest do osem tednov po zaključenem zdravljenju opravimo neinvazivno testiranje za oceno uspešnosti eradikacije. Poglavitni cilj zdravljenja funkcionalne dispepsije je blažitev ali odprava simptomov. Bolnikom svetujemo, da poskušajo ugotoviti, kaj jim sproži ali poslabša težave in se tega izogibati. Bolnike zdravimo usmerjeno glede na vodilni simptom z zdravili, ki zmanjšujejo izločanje želodčne kisline, dodamo lahko zdravila, ki vplivajo na motorično aktivnost zgornje prebavne cevi. Občasno jim predpišemo antiemetike, prokinetike, tudi triciklične antidepressive, redkeje hipno- in kognitivno terapijo.

Bolnikom z epigastričnim bolečinskim sindromom, pri katerih je vodilni simptom bolečina, odsvetujemo hrano, ki jim škodi. Občasno jim predpišemo antacide, zaviralce H₂ receptorjev ali ZPČ.

Bolnikom z postprandialnim distresnim sindromom, ki občutijo napetost, sprahovanje ali slabost ob odsotnosti bolečine, predpišemo prokinetike, npr. domperidon ali metoklopramid, ki ju bolniki zaužijejo pred pol ure obrokom. Za to skupino bolnikov je pomembno, da je akt uživanja hrane počasen.

Doživljanju dispepsije pogosto botruje tudi somatizacija in strah pred organsko boleznijo, zato je pri zdravljenju funkcionalne dispepsije zelo pomemben odnos zdravnika do bolnika.

Literatura

1. Košnik M, Štajer D. *Interna medicina* 2018, str. 12–14.
2. Talley NJ, Nimish V. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroent* 2005; 100: 2324–37.
3. Small PK, Loudon MA, Waldron B, et al. Importance of reflux symptoms in functional dyspepsia. *Gut* 1995; 36: 189–192.
4. Thomson A, Barkun A, Armstrong D, et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: The Canadian Adult Dyspepsia Empiric treatment-prompt endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1481–1491.
5. Heikkinen, MT, Pikkarainen, PH, Takala, JK, et al. Diagnostic methods in dyspepsia: the usefulness of upper abdominal ultrasound and gastroscopy. *Scand J Prim Health Care* 1997;15: 82–86.
6. Lee YT, Lai AC, Hui Y, et al. EUS in the management of uninvestigated dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 842–48.
7. Johnsen R, Bernersen B, Straum, B, et al. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *BMJ* 1991; 302: 749–752.
8. Ar, P, Ronkainen J, Storskrubb T, et al. Findings at upper endoscopy in a random adult population. *Gastroenterology* 2002; 122: 568.

Kronična slabost in bruhanje: od diagnoze k zdravljenju

Chronic nausea and vomiting: from diagnosis to treatment

Jurij Hanžel*, Rado Janša

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 50–54

Ključne besede: *gastropareza, scintigrafija praznjenja želodca, antiemetiki, prokinetiki*

Key words: *gastroparesis, gastric emptying scintigraphy, antiemetics, prokinetics*

IZVLEČEK

Bruhanje je retrogradna ekspanzija želodčne vsebine skozi usta, ki jo spremlja krčenje mišic trebušne stene, slabost pa neprijeten občutek siljenja na bruhanje. Slabost in bruhanje sta kronična, kadar trajata najmanj štiri tedne. Diferencialna diagnoza kronične slabosti in bruhanja je široka in vključuje številne organske sisteme zunaj prebavil. Diagnostične preiskave usmerja premišljena usmerjena anamneza. Najučinkovitejše je vzročno zdravljenje, simptomatsko pa uporabljamo farmakološke in nefarmakološke ukrepe. V zadnjih letih smo bili priča razvoju endoskopskih posegov za obravnavo gastropareze, na tržišče pa prihajajo tudi prokinetiki z novim mehanizmom delovanja.

ABSTRACT

Vomiting is the forceful retrograde expulsion of gastric contents through the mouth, accompanied by abdominal wall contractions. Nausea is an unpleasant feeling of unease with the sensation that vomiting may occur. Chronic nausea and vomiting are defined by a symptom duration of more than 4 weeks. The differential diagnosis is broad and involves several organ systems beyond the gastrointestinal tract. A carefully elicited history should guide the diagnostic workup. Causative treatment is most effective, while symptomatic treatment involves pharmacological and non-pharmacological interventions. Recently, endoscopic procedures for the treatment of gastroparesis have been developed, prokinetics with novel mechanisms of action have also entered the market.

*Jurij Hanžel, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jurij.hanzel@kclj.si

UVOD

Slabost je neprijeten občutek siljenja na bruhanje, ki jo lahko spremljajo znaki, kot so bledica, slinjenje in znojenje. Bruhanje je retrogradna ekspulzija želodčne vsebine skozi usta, ki jo spremlja krčenje mišic trebušne stene. Bruhanje mora ločiti od regurgitacije in ruminacije, saj je obravnava teh simptomov drugačna. Regurgitacija je nehoteno vračanje želodčne vsebine v usta brez krčenja mišic trebušne stene, ruminacija pa je vračanje neprebavljene hrane iz želodca v usta, pacient jo nato bodisi ponovno prežveči bodisi izpljune (1).

Slabost in bruhanje opredelimo kot kronično, kadar simptomi trajajo štiri tedne ali dlje. Pogostnost kronične slabosti in bruhanja je slabo raziskana, natančnejši podatki pa so na voljo za specifične vzroke, kot je na primer gastropareza, katere prevalenca je 9,6 na 100 000 moških in 37,8 na 100 000 žensk (2).

V prispevku se osredotočamo na kronično slabost in bruhanje ter predstavljamo racionalen pristop k diagnostiki in zdravljenju.

Patofiziologija

Receptorji, katerih draženje lahko povzroči slabost in bruhanje, so v prebavilih, žrelu, ravnotežnem sistemu in kemoreceptorski prožilni coni (3). Dražljaji po aferentnem nitju potujejo do centra za bruhanje v dorzolateralnem delu retikularne formacije v podaljšani hrbtenjači. Po eferentnem nitju se nato prevedejo signali, ki oslabijo peristaltiko antruma želodca, povečajo mišični tonus pilorusa, sprostijo spodnji požiralnikov sfinkter in povzročijo krčenje trebušnih mišic in prepone. Prehodno se zapre glotis, mehko nebo pa dvigne proti nosnemu delu žrela, kar zmanjšuje možnost aspiracije. Ključni nevrotransmiterji pri razvoju slabosti in bruhanja so acetilholin, dopamin, histamin, serotonin in substanca P, kar se odraža tudi v mehanizmu delovanja antiemetikov (4).

Diagnostična obravnava

Diferencialna diagnoza vzrokov kronične slabosti in bruhanja je zelo široka (Tabela 1). Za začetek je koristno, če ločeno razmišljamo o gastrointestinalnih in ne-gastrointestinalnih vzrokih. Pri obravnavi pacientov s kronično slabostjo in bruhanjem je za racionalen diagnostični pristop ključna natančna anamneza. Prvi korak je, da se prepričamo, da gre zares za bruhanje, ne pa za regurgitacijo ali ruminacijo. Uporabne anamnestične poudarke, ki lahko usmerijo diferencialno diagnozo, navajamo v tabeli 2.

Pri kliničnem pregledu smo pozorni na znake morebitne dehidracije. Pri trebuhu je poleg običajnega pregleda smiselno poskusiti izzvati fenomen pljuskanja, ki je prisoten pri polovici bolnikov s pilorostenozo. Slabost in bruhanje sta le redko edini znak patologije osrednjega živčevja, zato velja opraviti tudi okviren nevrološki pregled (bulbomotorika, delovanje mimičnih mišic in jezika, test hoje) (5, 6).

Od laboratorijskih preiskav preverimo hemogram, osnovne biokemijske parametre, TSH, pri sladkorni bolezni tudi glikiran hemoglobin. Pri ženskah v rodni dobi preverimo β -HCG. Dodatno diagnostiko usmerjata predvsem anamneza in klinični pregled. Ob sumu na obstrukcijo črevesa je kot presejalno preiskavo smiselno opraviti rentgenogram trebuha, ki mu nato po potrebi sledi še CT trebušnih organov (7). Gastroskopija je uporabna preiskava za oceno sluznice zgornjih prebavil, od vzrokov za slabost in bruhanje lahko z njo odkrijemo Zenkerjev divertikel, posredne znake motilitetnih motenj požiralnika, pilorostenozo ali ulkusno bolezen. Zaostala hrana v želodcu po nočnem postu v odsotnosti prepričljive obstrukcije lahko kaže na gastroparezo – v primerjavi s scintigrafijo praznjenja želodca je občutljivost gastroskopije za diagnozo gastropareze 27 %, specifičnost pa 83 % (8). Ultrazvok trebuha lahko razkrije patologijo trebušne slinavke, jeter, žolčnika ali žolčevodov.

Kadar z veliko mero gotovosti domnevamo, da vzrok slabosti izhaja iz prebavil, po gastroskopiji pa ni znakov obstrukcije ali sluznične patologije, razmišljamo

o motilitetnih motnjah, kot je gastropareza. Praznjenje želodca lahko ocenimo s tremi različnimi preiskavami: scintigrafijo praznjenja želodca, brezžično motilitetno kapsulo in dihalnim testom s stabilnimi (neradioaktivnimi) izotopi. V Sloveniji je na voljo prva od naštetih preiskav. Pri scintigrafiji praznjenja želodca preiskovanec zaužije standardiziran obrok označen z radioaktivnim izotopom, po štirih urah z gama kamero ocenijo odstotek preostale aktivnosti v želodcu (9). Za diagnozo gastropareze je bolj občutljivo testiranje z trdim obrokom, saj je praznjenje tekočin iz želodca relativno ohranjeno pri zgodnji obliki bolezni (10). Motilitetna kapsula je brezžična kapsula za enkratno uporabo, ki po svoji obliki spominja na kapsulo za kapsulno endoskopijo (11). Beleži pH, temperaturo in tlak, na podlagi katerih lahko rekonstruiramo tranzitni čas skozi prebavila. Korelacija med izvidom scintigrafije in motilitetne kapsule je dobra (12). Pri izotopskem testiranju preiskovanec zaužije obrok, ki vsebuje ^{13}C -oktanojsko kislino, ki se po premiku iz želodca absorbira v dvanajstniku, v jetrih pa pretvori v ogljikov dioksid in vodo (13). Z detektorjem nato izmerijo časovni profil koncentracije izdihanega $^{13}\text{CO}_2$.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje kronične slabosti in bruhanja je najbolj učinkovito, če uspemo odpraviti njun vzrok. Sicer večina dokazov izhaja iz raziskav pri bolnikih z gastroparezo. Za začetek velja preveriti zdravila, ki jih bolnik jemlje, in če je le mogoče izključiti tista, ki lahko povzročajo slabost in bruhanje ter upočasnjujejo praznjenje želodca. Najpogosteje so to opioidi (vključno s tramadolom in tapentadolom), dopaminski agonisti, zaviralci kalcijevih kanalov in muskarinski antagonisti. Pri gastroparezi je priporočljiva tekoča ali pasirana hrana z nizko vsebnostjo maščob in vlaknin, ki upočasnjujejo praznjenje želodca (14). Pri bolnikih, ki ne prenašajo niti tekočin, bo z veliko verjetnostjo potrebno enteralno hranjenje po jejunostomi (15). Podatki o vplivu urejenosti glikemije na gastroparezo so si nasprotujoči (16, 17), nesporno pa je, da akutna hiperglikemija upočasnjuje praznjenje želodca (18).

Prokinetično delujejo dopaminski antagonisti (npr. domperidon in metoklopramid), makrolidni antibiotiki (npr. azitromicin in eritromicin), agonisti serotoninskih receptorjev 5-HT₄ (npr. prukaloprid) in agonisti grelina (npr. relamorelin). Zdravila iz zadnjih dveh skupin v Sloveniji niso na voljo. Metoklopramid podaljšuje interval QTc, možen je tudi pojav ireverzibilnih tardivnih diskinezij, zaradi katerih odsvetujejo zdravljenje, daljše od 12 tednov (14). Domperidon ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, zato ni tveganja za tardivne diskinezije. Kljub temu zaradi podaljšanja intervala QTc odsvetujejo zdravljenje, daljše od enega tedna (19). Nedavna meta-analiza sicer kaže, da so skupni dnevni odmerki do 30 mg še varni in ne povečajo tveganja za nenadno srčno smrt (20). Oba dopaminska antagonista spodbujata izločanje prolaktina in lahko v skrajnem povzročita galaktorejo. Makrolidni antibiotiki prav tako podaljšuje interval QTc, njihov učinek pa zaradi razvoja receptorske tolerance izzveni v dveh tednih.

Kot antiemetike uporabljamo fenotiazinske dopaminske antagoniste (npr. tietilperazin), antihistaminike (npr. difenhidramin), antagoniste serotoninskih 5-HT₃ receptorjev (npr. ondansetron, granisetron) in antagoniste substance P (npr. aprepitant). Muskarinski antagonisti (npr. skopolamin) upočasnjujejo praznjenje želodca in so za kronično slabost in bruhanja manj primerni kot za potovalno slabost. Kot učinkoviti so se pri kronični slabosti in bruhanju izkazali tudi triciklični antidepresivi (21).

Pri refraktarni gastroparezi so možne različne endoskopske intervencije, kot so injiciranje botulina v pilorus in želodčna peroralna endoskopska miotomija (G-POEM), vendar je njihova učinkovitost zaenkrat slabše podprta z dokazi (22). Podobno velja tudi za želodčno elektrostimulacijo (23).

Tabela 1. Najpomembnejši vzroki kronične slabosti in bruhanja. Povzeto po (7)

Pogosti vzroki	Redkejši vzroki
Gastropareza Funkcionalna dispepsija Sindrom cikličnega bruhanja Sindrom kanabinoidne hiperemeze Sindrom kronične slabosti in bruhanja Obstrukcija prebavil (npr. pilorostenoz, stenoza tankega črevesa ob Crohnovi bolezni) Kronični pankreatitis Hepatobiliarna patologija (delna biliarna obstrukcija) Bolezni požiralnika (ahalazija, Zenkerjev divertikel) Endokrinološki vzroki (nosečnost, sladkorna bolezen) Vezivnotkivne bolezni (npr. sistemska skleroza) Kronična ledvična bolezen z uremijo Srčno popuščanje Motnje ravnotežnega sistema (Meničrova bolezen, labirintitis) Zdravila (npr. opioidi, NSAR, digoksin, analogi GLP-1, kanabinoidi) Nevrološke bolezni (Parkinsonova bolezen, migrena) Motnje hranjenja	Endokrinološka obolenja (Addisonova bolezen, hipertiroidizem, hiperparatiroidizem, hiperkalciemija zaradi drugih vzrokov) Tumor osrednjega živčevja Retroperitonealna fibroza Paraneoplastični sindrom Zaprtje

Tabela 2. Koristni anamnestični podatki, ki lahko zožijo diferencialno diagnozo kronične slabosti in bruhanja. Povzeto po (7)

Element anamneze	Možni vzroki
Opis izbruhanine	
Regurgitacija neprebavljene hrane Delno prebavljena hrana nekaj ur po obroku Mizerere	Zenkerjev divertikel, ahalazija gastropareza, pilorostenoz obstrukcija tankega črevesja
Čas pojava bruhanja	
Jutranje bruhanje pred zajtrkom Bruhanje v loku brez slabosti Bruhanje vsaj eno uro po obroku »Bruhanje« med ali tik po obroku Epizode hudega in neustavljivega bruhanja	nosečnost, uremija, povišan znotrajlobanjski tlak povišan znotrajlobanjski tlak gastropareza, pilorostenoz sindrom ruminacije, motnje hranjenja sindrom cikličnega bruhanja, sindrom kanabinoidne hiperemeze
Pridruženi simptomi	
Zgodnja sitost, napihnjenost po obroku Bolečina v trebuhu Hujšanje Glavobol, vrtoglavica, nevrološki izpadi	gastropareza možnost pridružene pankreatobiliarne patologije maligna bolezen, gastropareza, pilorostenoz patologija osrednjega živčnega sistema

ZAKLJUČEK

Kronična slabost in bruhanje sta pogost problem s široko diferencialno diagnozo, kjer pot do uspešne obravnave in smotrne diagnostike tlakuje kakovostna usmerjena anamneza. Po izključitvi strukturnih in organskih vzrokov je smiselno odkriti bolnike z upočasnjenim praznjenjem želodca, saj ta ugotovitev pomembno vpliva na zdravljenje. Razvoj farmakoterapije in intervencijskih posegov bosta v prihodnosti morda korenito spremenila obravnavo nekaterih oblik kronične slabosti in bruhanja.

Literatura

1. FINDERLE S, ŠTABUC B. Slabost in bruhanje. V: Košnik M, Štajer D (urednika): *Interna medicina*. 5. izdaja. Ljubljana: Buča, 2018; p. 23–6.
2. Jung H, Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Szarka LA, et al. The Incidence, Prevalence, and Outcomes of Patients With Gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, From 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009; 136: 1225–33.
3. Hasler WL. Approach to the patient with nausea and vomiting. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC (uredniki): *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. Oxford: Wiley Blackwell, 2016; p. 676–94.
4. Andrews PLR, Sanger CJ. Nausea and the quest for the perfect anti-emetic. *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 108–21.
5. Wood JR, Camilleri M, Low PA, Malagelada J-R. Brainstem tumor presenting as an upper gut motility disorder. *Gastroenterology* 1985; 89: 1411–4.
6. Evans RW. Diagnostic testing for the evaluation of headaches. *Neurol Clin* 1996; 14: 1–26.
7. Lacy BE, Parkman HP, Camilleri M. Chronic nausea and vomiting: evaluation and treatment. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 647–59.
8. Lee G, Welch J, Shukla M, Shabot M. Sensitivity and specificity of retained food during esophagogastroduodenoscopy in the diagnosis of delayed gastric emptying. *Gastroenterology* 2011; 140: S804.
9. Maurer AH. Gastrointestinal Motility, Part 1: Esophageal Transit and Gastric Emptying. *J Nucl Med Technol* 2016; 44: 1–11.
10. Sachdeva P, Malhotra N, Pathikonda M, Khayyam U, Fisher RS, Maurer AH, et al. Gastric Emptying of Solids and Liquids for Evaluation for Gastroparesis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1138–46.
11. Farmer AD, Scott SM, Hobson AR. Gastrointestinal motility revisited: The wireless motility capsule. *United Eur Gastroenterol J* 2013; 1: 413–21.
12. Cassilly D, Kantor S, Knight LC, Maurer AH, Fisher RS, Semler J, et al. Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy: Gastric emptying of a non-digestible capsule. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 311–9.
13. Shin AS, Camilleri M. Diagnostic Assessment of Diabetic Gastroparesis. *Diabetes* 2013; 62: 2667–73.
14. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical Guideline: Management of Gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 18–37.
15. Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, Nguyen L, Pasricha PJ, Snape WJ, et al. Dietary Intake and Nutritional Deficiencies in Patients With Diabetic or Idiopathic Gastroparesis. *Gastroenterology* 2011; 141: 486–498.
16. Holzapfel A, Festa A, Stacher-Janotta G, Bergmann H, Shnawa N, Brannath W, et al. Gastric emptying in Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus before and after therapy readjustment: no influence of actual blood glucose concentration. *Diabetologia* 1999; 42: 1410–2.
17. Bharucha AE, Camilleri M, Forstrom LA, Zinsmeister AR. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 415–20.
18. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Relationships Between Gastric Emptying, Postprandial Glycemia, and Incretin Hormones. *Diabetes Care* 2013; 36: 1396–405.
19. European Medicines Agency. Restrictions on the use of domperidone-containing medicines [Internet]. 2014. Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/referals/domperidone-containing-medicines> (8. 11. 2018)
20. Bor S, Demir M, Ozdemir O, Yuksel K. A meta-analysis on the cardiac safety profile of domperidone compared to metoclopramide. *United Eur Gastroenterol J* 2018; 6: 1331–46.
21. Sawhney MS, Prakash C, Lustman PJ, Clouse RE. Tricyclic Antidepressants for Chronic Vomiting in Diabetic Patients. *Dig Dis Sci*. 2007;52(2):418–24.
22. McCarty TR, Rustagi T. Endoscopic treatment of gastroparesis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6842–9.
23. Levinthal DJ, Bielefeldt K. Systematic review and meta-analysis: Gastric electrical stimulation for gastroparesis. *Auton Neurosci*. 2017; 202: 45–55.

Nenamerna izguba telesne mase: vzroki in obravnava

Unintentional weight loss: causes and management

Tajda Košir Božič*, Borut Štabuc

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 55–60

Ključne besede: *hujšanje, sarkopenija*

Key words: *weight loss, sarcopenia*

POVZETEK

O klinično pomembni nenamerni izgubi telesne mase govorimo, ko posameznik izgubi 5 ali več odstotkov telesne mase v 6 do 12 mesecih. Nenamerna izguba telesne mase je povezana z večjo smrtnostjo in lahko nakazuje na pomembno obolenje. Vzroki za nenamerno hujšanje so številni. Ne poznamo enotnega diagnostičnega pristopa, vedno pa je potrebno potrditi izgubo telesne mase ter opraviti natančno anamnezo in klinični status. Nadaljno diagnostiko opravimo glede na klinične najdbe. Če ob prvem pregledu ne odkrijemo posebnosti, pride v poštev spremljanje.

ABSTRACT

Clinically important weight loss is generally defined as loss of more than 5 % of body weight over 6 to 12 months. Patients with unintentional weight loss have increased mortality. There are numerous causes for weight loss. Progressive unintentional weight loss can indicate serious medical illness. There is no single diagnostic approach; we should start by verifying the weight loss, following this with precise medical history and physical examination. Further work-up should be individualized based on the findings. If no abnormality is identified on initial evaluation, a watchful waiting approach can be used.

*Tajda Košir Božič, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: bozic.tayda@gmail.com

DEFINICIJE

Nenamerna izguba telesne mase je definirana kot nepričakovana izguba telesne mase, ki ni posledica farmakološkega zdravljenja (npr. zdravljenja z diuretiki) ali posledica znane bolezni. Klinično pomembna izguba telesne mase je več kot 5 % izguba telesne mase v 6 do 12 mesecih (1, 2). Hujšanje lahko vodi do **podhranjenosti**, ki je opredeljena kot prehransko stanje, pri katerem pomanjkanje (ali neravnovesje) energije, beljakovin in drugih hranil povzroči merljive neželene učinke na tkivno ali telesno gradnjo (obliko, velikost ali sestavo), delovanje organizma in klinični izid bolezni. Lahko je posledica pomanjkljive absorpcije ali nezadostnega vnosa hrane, končno pa vodi v zmanjšanje puste telesne mase, zmanjšanje telesne celične mase, zmanjšane telesnih in duševnih sposobnosti (3, 4).

Kaheksijo definiramo kot podhranjenost ob prisotnosti kronične bolezni z vnetjem, ki povzroči izgubo apetita (anoreksijo), inzulinsko rezistenco in pomanjkanje anabolnih hormonov. Za kaheksijo je značilna izguba mišičja ob izgubi maščevja ali brez nje (5). Zmotno jo pogosto opredeljujemo kot končno stanje podhranjenosti, saj tudi kahektični bolniki v zgodnjih stadijih ponavadi nimajo pravega kahektičnega videza (ki vključuje stanje shiranosti z izgubo mišične mase in maščobnega tkiva). Razvije se ob odpovedi organov (srca, pljuč, ledvic ali jeter), napredovalem raku (npr. rak želodca ali trebušne slinavke), napredovalih kroničnih okužbah in drugih kroničnih boleznih z izraženim vnetjem (5, 6).

Progresivno in generalizirano izgubo mišične mase in moči imenujemo **sarkopenija**. Primarna sarkopenija je starostna izguba skeletne mišičnine in je temelj za nastanek krhkosti.

Sekundarna sarkopenija je posledica bolezni, inaktivnosti ali stradanja. Prisotna je lahko tudi pri osebah s prekomerno telesno maso (sarkopenična debelost) (6).

EPIDEMIOLOGIJA IN SMRTNOST

Ob dovolj dolgi življenjski dobi bo večina ljudi dosegla kriterije za nenamerno izgubo telesne mase. 15 do 20 % odraslih nad 65 let bo nenamerno hujšalo, če jim sledimo 5–10 let (7, 8). Raziskave, ki vključujejo oskrbovance domov starejših občanov, poročajo, da je izguba telesne mase prisotna pri več kot 50 % starostnikov, kar v večini pripisujejo kognitivnemu upadu (9, 10). Manj je raziskav, ki ocenjujejo incidenco nenamerne izgube telesne mase v splošni populaciji. Rezultati ameriške študije z vprašalniki z več kot 9000 tisoč udeleženci so pokazali, da je 5 % anketirancev v zadnjem letu nenamerno izgubilo telesno maso (11). Pomembnih razlik med spoloma niso ugotovili, več ljudi z nenamerno izgubo telesne mase pa je bilo med starejšimi, kadilci in ljudmi, ki so sami zase trdili, da slabo skrbijo za svoje zdravje (11).

Smrtnost med ljudmi z nenamerno izgubo telesne mase je večja kot med ostalo populacijo (12). Raziskave so pokazale, da je nenamerna izguba telesne mase povezana s 24 % povečanjem smrtnosti tudi pri populaciji debelih (13). Nenamerna izguba telesne mase pri oskrbovancih domov starejših občanov je neodvisen dejavnik tveganja za večjo smrtnost (14, 15).

ETIOLOGIJA

Vzroki nenamerne izgube telesne mase so različni (tabela 1). Progresivna nenamerna izguba telesne mase lahko pomeni resno bolezen. Skoraj vsaka kronična bolezen je lahko povezana z anoreksijo in hujšanjem. Najpogosteje, v 15 do 37 %, je nenamerna izguba telesne mase povezana z malignim obolenjem (16, 17, 18). Drugi najpogostejši vzrok predstavljajo nemaligna gastroenterološka obolenja (16, 17). Psihiatrične bolezni so vzrok v 10 do 23 % (16, 17), v četrtini primerov pa je vzrok neznan (16).

Maligna obolenja pogosto spremlja izguba telesne mase. Najbolj pogosto je hujšanje prisotno pri bolnikih z rakom pljuč (60 %) in rakavimi obolenji prebavil (80 %) (19, 20). Izguba telesne mase je lahko posledica metabolnih sprememb ob rakasti kaheksiji,

Tabela 1. Najpomembnejši vzroki nenamerne izgube telesne mase

Vzroki nenamerne izgube telesne mase
Maligna obolenja (gastroenterološka, pljučni rak, limfom,..)
Nemaligna gastroenterološka obolenja (peptična ulkusna bolezen, celiakija, kronična vnetna črevesna bolezen)
Psihiatrične bolezni (predvsem depresija, motnje hranjenja)
Endokrinopatije (hipertiroidizem, sladkorna bolezen)
Kronične infekcije (HIV, okužbe z virusi hepatitisov)
Kronične organske bolezni (srčno popuščanje, kronična obstruktivna pljučna bolezen, ledvično popuščanje)
Nevrološke bolezni (demenca, Parkinsonova bolezen)
Zdravila, zloraba prepovedanih substanc
Revmatološka obolenja (hud revmatoidni artritis, velikocelični arteritis)

vzroki zanjo pa so tudi bolečina, slabost, bruhanje, disfagija, zgodnja sitost, napet trebuh, hiperkalcemija ali malabsorpcija. Zaključki prospektivne raziskave o nenamerni izgubi telesne mase so, da je neodkrit rak zelo redek vzrok za hujšanje pri bolnikih, pri katerih je bilo rakavo obolenje v preteklosti že izključeno. Le pri enem od 59 bolnikov je bil vzrok za hujšanje malignom (21).

Številna **nemaligna gastroenterološka obolenja** povzročajo izgubo telesne mase. Primeri vključujejo peptično ulkusno bolezen, kronično vnetno črevesno bolezen ter malabsorpcijski sindrom, ki označuje veliko heterogeno skupino bolezni, katerih skupna lastnost je pomanjkljiva absorpcija, prebava ali asimilacija sestavin zaužitih hranil (22). Lahko je posledica kongenitalnih defektov ali pa gre za pridobljeno bolezen. Nekatera bolezenska stanja, ki spadajo pod malabsorpcijski sindrom so eksokrina pankreatična insuficienca, celiakija, holestatska bolezen jeter, bakterijska razrast tankega črevesja, mezenterialna ishemija, okužbe črevesa in amiloidoza (22).

Hujšanje je pogost znak **psihiatričnih bolezni**. Izguba telesne mase je pri depresivnih osebah lahko zelo izrazita, poleg hujšanja pa bolezen spremljajo še drugi znaki kot so nespečnost, razdražljivost, vzkipljivost in pozabljivost. Hujšanje je pomemben znak motenj hranjenja ter je lahko prisotno v sklopu manične epizode bipolarnе motnje, kjer posamezniki zaradi hiperaktivnosti in ostalih preokupacij pogosto ne jedo (23).

Pomemben vzrok nenamerne izgube telesne mase so tudi **endokrinološka obolenja**. Hujšanje kljub hiperfagiji je klasičen simptom hipertiroidizma (24). Izguba telesne mase je pogosto prva manifestacija novoodkritih sladkorne bolezni tipa 1. Slabo vodeno sladkorno bolezen tipa 2 prav tako lahko spremlja hujšanje, pogosteje pa je prisotno pridobivanje telesne mase. Nekateri bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 razvijejo diabetično nevropatsko kaheksijo, ki je slabo razumljeno bolezensko stanje, povezano z izrazito izgubo telesne mase (do 60 %) in nevropatsko bolečino v anteriornem delu stegen (25). Primarna insuficienca nadledvičnih žlez se pogosto izrazi z izgubo telesne mase, ki jo spremljajo utrujenost, šibkost, dehidracija in ostali simptomi (26). Akutne insuficience nadledvičnic ali insuficience, ki je posledica disfunkcije hipotalamusa ali hipofize, ponavadi ne spremlja izguba telesne mase (26).

Mnoge **kronične infekcije** vodijo do izgube telesne mase. Med značilne infekcijske bolezni, ki jim je pridruženo hujšanje spadajo okužba z virusom HIV, tuberkuloza, okužbe z virusi hepatitisa ter okužbe s helminti (24, 27).

Hujšanje je prav tako posledica **kroničnih bolezni kot so srčno popuščanje, kronična obstruktivna pljučna bolezen, kronična ledvična bolezen ter kronična revmatološka obolenja (revmatoidni artritis, gigantocelični arteritis)** (24). Polovica bolnikov s srčnim popuščanjem, ki spadajo v razred III ali IV po NYHA, je podhranjenih. Telesno maso izgubijo zaradi anoreksije, hitre sitosti, depresije, kongestije črevesja in jeter. Retenca tekočin pri teh bolnikih pogosto zakrije izgubo telesne mase (28). Prevalenca kaheksije med bolniki s kronično obstruktivno plju-

čno boleznijo znaša od 30 do 70 %. Bolniki imajo zaradi povečanega dihalnega dela večje potrebe po energiji, prav tako pa pride do propada mišičnine ob sistemskem vnetju. Pogosto je izguba telesne mase epizodična, med zagoni bolezni (29).

Nevrološka obolenja kot so demenca, Parkinsonova bolezen in amiotrofična lateralna skleroza lahko vodijo do izgube telesne mase. Vzroki so lahko kognitivni upad, disfagija, slabša mobilnost (24).

Kot pomembne vzroke za hujšanje moramo omeniti še **različna zdravila in substance**. Izguba telesne mase je lahko posledica terapije z antikonvulzivi, metforminom, ščitničnimi hormoni (24). Hujšanje lahko povzroči tudi uporaba inhibitorjev holinesteraze, ki se uporabljajo v terapiji demence (30). Odvisniki od alkohola pogosto večino svojih energetskih potreb zadostijo z uživanjem alkoholnih pijač, kar pomeni, da so poleg izgube telesne mase pri njih pogosta pomanjkanja mikrohranil (24). Kar 40 % kroničnih uporabnikov kokaina izgubi telesno maso, prav tako so za upad telesne mase lahko odgovorni amfetamini (31). Kajenje pogosto prispeva k izgubi telesne mase, ki jo kadilci ob prenehanju kajenja pogosto pridobijo nazaj (32).

PRISTOP K BOLNIKU Z NENAMERNO IZGUBO TELESNE MASE

Vsaka obravnava bolnika z nenamerno izgubo telesne mase se mora pričeti z natančno anamnezo. Izgubo telesne mase je potrebno potrditi, kar je včasih težavno. Ocene bolnikov o izgubi telesne mase so pogosto nezanesljive. Prospektivna študija, ki je preučevala nenamerno izgubo telesne mase, je zaključila, da je le 50 % bolnikov, ki so trdili, da so shujšali, res izgubilo telesno maso (22). V veliko pomoč so nam zapisi zdravniških pregledov ali heteroanamneza.

Pomembno je ugotoviti, koliko mase so bolniki izgubili. Bolnikom z manj kot 5 % izgubo telesne mase je potrebno slediti in jih v primeru večje izgube telesne mase v prihodnosti nadaljne obravnavati. Bolniki, ki

so izgubili 5 % ali več telesne mase vsekakor potrebujejo nadaljno obravnavo.

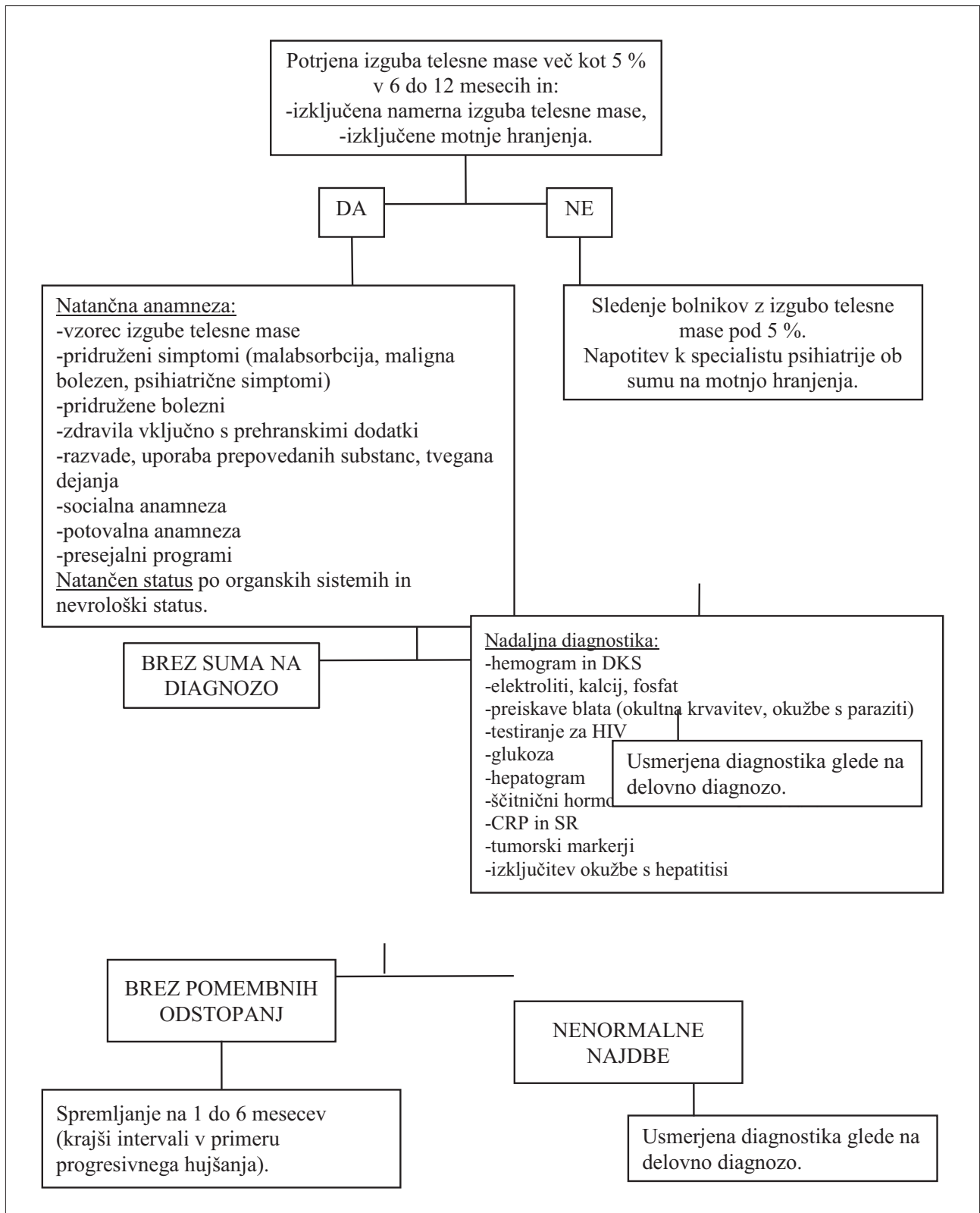
Z anamnezo moramo izključiti namerno izgubo telesne mase in motnje hranjenja. Povprašamo po pridruženih simptomih kot so bolečine, slabost, bruhanje, disfagija, temno blato. Vedno vprašamo po simptomih in dejavnikih tveganja za maligno obolenje (nočno potenje, vročina, utrujenost, kajenje). Anamneza naj vsebuje tudi podatke o simptomih in znakih malabsorpcije (steatoreja, driska, mišična šibkost) ter psihiatričnih motenj, predvsem depresije. Poznati je potrebno zdravila, ki jih bolniki prejemajo, pomembni pa so tudi podatki o socialnih dejavnikih (kdo bolniku kuha, kje se hrani). Povprašamo tudi o sodelovanju v presejalnih programih, če bolnik spada v skupine, ki so jim programi namenjeni.

Obravnavo nadaljujemo z natančnim statusom. Zanima nas splošen vtis o bolniku (ohlapien afekt lahko nakazuje na psihiatrično bolezen). Ker je lahko izguba telesne mase posledica različnih organskih odpovedi, opravimo natančen status po organskih sistemih. Pomemben je tudi nevrološki pregled, da ocenimo morebiten kognitiven upad.

Glede na anamnezo in status se odločamo o nadaljnih diagnostičnih postopkih. Če s kliničnim statusom in anamnezo ne postavimo kliničnega suma na specifično obolenje, nadaljujemo s splošno diagnostiko, ki obsega hemogram, diferencialno krvno sliko, elektrolite, glukozo, kalcij, hepatogram, ščitnične hormone, test na prikrito krvavitev, CRP in sedimentacijo, izključimo okužbe z virusom HIV in virusi hepatitisa, opravimo RTG prsnega koša in ultrazvočno preiskavo trebuha.

Predlagan diagnostični algoritem za pristop k bolniku z nenamerno izgubo telesne mase prikazuje **Slika 1**.

Obravnavo bolnikov z nenamerno izgubo telesne mase je potrebno dopolniti tudi z oceno prehranskega stanja. Začnemo jo s prehranskim presejanje, ki je preprost in hiter postopek, s katerim najdemo



posameznike, pri katerih je podhranjenost že navzoča ali pri njih ugotovimo večje tveganje prehranske ogroženosti. Izbiramo lahko med številnimi presejalnimi orodji. Pri posameznikih, za katere je presejanje pokazalo prehransko ogroženost se nato opravi ocena

prehranskega stanja, ki jo opravi osebje s kvalificiranimi znanji klinične prehrane, npr. dietetiki, prehranski svetovalci in usposobljene medicinske sestre ali zdravniki s subspecialističnimi znanji klinične prehrane.

ZAKLJUČEK

Nenamerno hujšanje je znak številnih bolezni in ga je vedno potrebno raziskati.

Ko ugotovimo vzrok nenamerne izgube telesne mase, ga zdravimo v skladu s splošnimi priporočili. Pri prehransko ogroženih posameznikih pa vzporedno z zdravljenjem osnovne bolezni, poteka zdravljenje podhranjenosti po načrtu dietetika in zdravnika s subspecialističnim znanjem na področju klinične prehrane.

Literatura

1. Wong CJ. Involuntary weight loss. *Med Clin North Am* 2014; 98: 625–43.
2. Gaddey HL, Holder K. Unintentional weight loss in older adults. *Am Fam Physician* 2014; 89: 718–22.
3. Sobotka L. Basics in clinical nutrition. 4th ed. Galen; 2012.
4. Pirlich M, Schutz T, Kemps M, Luhman N, Minko N, Lubke HJ, et al. Social risk factors for hospital malnutrition. *Nutrition* 2005; 21: 295–30
5. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793–9.
6. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr* 2010; 29: 154–9.
7. Alibhai SM, Greenwood C, Payette H. An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. *CMAJ* 2005; 172: 773–80.
8. McMinn J, Steel C, Bowman A. Investigation and management of unintentional weight loss in older adults. *BMJ* 2011; 342: 1732.
9. Bouras EP, Lange SM, Scolapio JS. Rational approach to patients with unintentional weight loss. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 923–9.
10. Moriguti JC, Moriguti EK, Ferrioli E, et al. Involuntary weight loss in elderly individuals: assessment and treatment. *Sao Paulo Med J*. 2001; 119: 72–7.
11. Meltzer AA, Everhart JE. Unintentional weight loss in the United States. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 1039–46.
12. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Reasons for intentional weight loss, unintentional weight loss, and mortality in older men. *Arch Intern Med* 2005; 165:1035–40.
13. Sahyoun NR, Serdula MK, Galuska DA, et al. The epidemiology of recent involuntary weight loss in the United States population. *J Nutr Health Aging* 2004; 8: 510–7.
14. Murden RA, Ainslie NK. Recent weight loss is related to short-term mortality in nursing homes. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 648–50.
15. Flacker JM, Kiely DK. A practical approach to identifying mortality-related factors in established long-term care residents. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1012–5.
16. Rabinovitz M, Pitlik SD, Leifer M, et al. Unintentional weight loss. A retrospective analysis of 154 cases. *Arch Intern Med* 1986; 146: 186–7.
17. Grunfeld C. What causes wasting in AIDS? *N Engl J Med* 1995; 333:123.
18. Hernández JL, Riancho JA, Matorras P, González-Macías J. Clinical evaluation for cancer in patients with involuntary weight loss without specific symptoms. *Am J Med* 2003; 114: 631–7.
19. Vanderschueren S, Geens E, Knockaert D, Bobbaers H. The diagnostic spectrum of unintentional weight loss. *Eur J Intern Med* 2005; 16:160–4.
20. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 72–91.
21. Bruera E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia, and nutrition. *BMJ* 1997; 315: 1219–22.
22. Marton KI, Sox HC Jr, Krupp JR. Involuntary weight loss: diagnostic and prognostic significance. *Ann Intern Med* 1981; 95: 568–74.
23. Kiela PR, Ghishan FK. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 145–59.
24. Bosch X, Monclús E, Escoda O, et al. Unintentional weight loss: Clinical characteristics and outcomes in a prospective cohort of 2677 patients. *PLoS One*. 2017; 12:e0175125.
25. Hoogwerf BJ, Nuttall FQ. Long-term weight regulation in treated hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Am J Med* 1984; 76: 963–70.
26. Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes* 1974; 23: 418–23.
27. Sarkar SB, Sarkar S, Ghosh S, Bandyopadhyay S. Addison's disease. *Contemp Clin Dent* 2012; 3: 484–6.
28. Miján-de-la-Torre A. Recent insights on chronic heart failure, cachexia and nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 251–7.
29. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1151–6.
30. Soysal P, Isik AT, Stubbs B, et al. Acetylcholinesterase inhibitors are associated with weight loss in older people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:1368–74.
31. Ersche KD, Stochl J, Woodward JM, Fletcher PC. The skinny on cocaine: insights into eating behavior and body weight in cocaine-dependent men. *Appetite* 2013; 71: 75–80.
32. Filozof C., Fernandez Pinilla M.C., Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obesity Reviews* 2004; 5: 95–103.

Pankreatična eksokrina insuficienca

Pancreatic exocrine insufficiency

Darko Siuka*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 61–67

Ključne besede: pankreatična eksokrina insuficienca, malnutricija, malabsorpcija, testi pankreatične funkcije, encimsko nadomestno zdravljenje

Key words: pancreatic exocrine insufficiency, malnutrition, malabsorption, pancreatic function tests, PERT (pancreatic enzyme replacement therapy)

POVZETEK

Eksokrina pankreatična insuficienca (PEI) je bolezensko stanje, za katerega je značilno okrnjeno izločanje ali aktivnost encimov trebušne slinavke in/ali bikarbonata v prebavno cev. Posledica je maldigestija, ki privede do malabsorpcije in malnutricije. Pankreatična sekrecija je odvisna od hormonske in nevralske signalizacije, do okvare sekretorne funkcije pa lahko pride na več različnih načinov. Vzroke za PEI delimo na pankreatične ali primarne in nepankreatične ali sekundarne. PEI je pogosto spregledana diagnoza, zlasti pri bolezenskih stanjih izven pankreasa. Simptomi so raznoliki, neznačilni in jih pogosto pripisujemo drugim bolezenskim stanjem. Klinična slika s steatorrejo je prisotna le pri najhujši obliki PEI, pri blažjih oblikah pa lahko ugotovljamo le malnutricijo ter s tem povezane zaplete. Na PEI pomislimo pri bolniku, ki spada v skupino z visokim tveganjem, in ima ustrezno klinično sliko ter laboratorijsko sliko malnutricije. Diagnozo potrdimo s testi pankreatične funkcije, ki jih delimo na direktne in indirektne. Zdravljenje je stopenjsko. Osnovo predstavlja nadomestna encimska terapija, pomembna pa je tudi sprememba življenjskega sloga, nadomeščanje mikrohranil in sodelovanje z dietetikom. Dolgoročna cilja pri zdravljenju PEI sta

ABSTRACT

Exocrine pancreatic insufficiency (PEI) is defined as a reduction in the quantity and/or activity of pancreatic enzymes and/or bicarbonate to a level that is inadequate to maintain normal digestive process. The main mechanism is maldigestion, which leads to malabsorption and most importantly, malnutrition. Pancreatic secretion depends on hormonal and neural signaling, and the secretory function can be affected in many different ways. The causes for PEI are divided into pancreatic or primary and non-pancreatic or secondary. PEI is a frequently overlooked diagnosis, especially in patients with non-pancreatic conditions. Symptoms are diverse and often non-specific. The clinical picture with steatorrhea is present only in the severe form of PEI. On the other hand for mild and moderate form, only malnutrition and related complications can be detected.

We consider the diagnosis of PEI in high-risk patient group with clinical picture and laboratory signs of malnutrition. Diagnosis is confirmed by pancreatic function tests, divided into direct and indirect. For clinical use only indirect tests are used. For the treatment we follow the treatment algorithm. The basis is substitute enzyme therapy, and a change in lifestyle. The micro-

*asist. Darko Siuka, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: darko_siuka@yahoo.com

korekcija malnutricije in vpliv na simptomatiko ter zdravljenje osnovne bolezni, kadar je to mogoče.

nutrients replacement and cooperation with the dietitian are also important. The main goal for PEI treatment is correction of malnutrition and treatment of the underlying disease, whenever possible.

UVOD

V letu 2016 so bile objavljene sodobne evropske smerice HaPanEU za obravnavno bolnikov s kroničnim pankreatitisom in vseh bolnikov s pankreatično eksokrino insuficienco.

Eksokrina pankreatična insuficienca (PEI) je bolezensko stanje, za katerega je značilno okrnjeno izločanje ali delovanje encimov trebušne slinavke in/ali bikarbonata, kar privede do maldigestije in posledične malabsorpcije in malnutricije (1). Vzroki PEI so številni in lahko zelo različni. Delimo jih na pankreatične ali primarne in nepankreatične ali sekundarne (1–4).

Prevalenca PEI v splošni populaciji je neznana, zlasti ker je množica bolnikov s subklinično netipično simptomatiko nediagnosticirana. Znano pa je, da je prevalenca zelo visoka v visokorizičnih skupinah in s starostjo še narašča. Pri bolnikih s kroničnim pankreatitisom je prisotna v 30 % do 85 %, pri cistični fibrozi v 85–100 %, pri celiakiji v 12–30 %, pri sladkorni bolezni tipa 1 je prisotna v 26–4 %, tipa 2 pa v 12–20 %. Pri sindromu razdražljivega črevesa je prisotna v 4–6 %, pri KVČB pa v 19–30 %. Pri bolnikih z neoperabilnim karcinomom pankreasa je prisotna v 50–100 %, po distalni pankreatektomiji v 19–80 %, po Whipplevi operaciji je prisotna v 56–98 %, po subtotalni gastrektomiji v do 70 %, po totalni gastrektomiji pa do 90 %. Pri bolnikih s HIV/AIDS je prisotna v 26–45 % (1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

Klinična slika bolnikov s polno razvito PEI se najpogosteje kaže z malnutricijo, za katero je značilna izguba telesne teže, težava pa je odkrivanje blagih oblik PEI (fekalna elastaza med 100–200 mcg/g). Malnutricija pri PEI pomeni pomanjkanje mikrohranil, maščobotopnih vitaminov ter lipoproteinov, kar glede na študije povezujejo z višjo obolevnostjo

ter umrljivostjo, zaradi zapletov malnutricije in kardiovaskularnih obolenj. Poleg znižane telesne teže je značilna tudi trebušna simptomatika s krči, napihnjenostjo ter drisko ali celo steatorejo, ki pomeni prisotnost neprebavljenih maščob v blatu, zaradi česar je le-to mastno, lepljivo in zelo neprijetnega vonja. Steatoreja je prisotna redko (v manj kot 10 %), le pri bolnikih s hudo obliko PEI, takrat govorimo o dekompenzirani PEI (1, 12, 13). PEI, ne le v hudih oblikah, močno zniža kvaliteto življenja, diagnosticiramo pa jo s pomočjo klinične slike ter testov pankreatične funkcije. Zdravljenje vključuje prilagoditev življenjskega sloga, nadomeščanje z vitaminskimi pripravki ter encimsko nadomestno zdravljenje z encimi trebušne slinavke (PERT). Dolgoročna cilja sta odprava klinične simptomatike ter popravek malnutricije in zdravljenje osnovne bolezni, kadar je le-ta prisotna.

FIZIOLOGIJA EKSOKRINEGA DELA TREBUŠNE SLINAVKE

Optimalna presnova in absorpcija hranil zahteva zapleteno usklajenost med motorično in sekretorno funkcijo gastrointestinalnega trakta.

Pankreas dnevno izloči približno 1500ml pankreatičnega soka, ki je brezbarven, izotoničen in alkalen. Sestavljajo ga voda, pankreatični encimi (lipaza, amilaza, tripsin, himotripsin, elastaza in drugi) ter bikarbonat. Slednji zvišuje pH v dvanajstniku in omogoča aktivnost pankreatičnih encimov v alkalnem mediju. Pankreatično sekrecijo delimo na interdigestivno, cefalično, gastično in intestinalno fazo, slednja je najobsežnejša in najpomembnejša, poteka bifazno.

Pankreatična sekrecija je pod hormonskim in nevrlnim nadzorom. Glavna regulatorna hormona sta se-

cretin in holecistokinin (CCK). Oba delujeta preko negativne povratne zanke.

Sekretin se sprošča iz S celic duodenalne sluznice, stimulus za sekrecijo je prisotnost kisle vsebine, ki prispe iz želodca v dvanajstnik. Sekretin deluje na sproščanje vode in bikarbonata iz interlobularnih duktalnih celic, ki se nato izloča v pankreatična izvodila.

CCK se sprošča iz I celic dvanajstnika kot odgovor na prisotnost maščobnih kislin in aminokislin (zlasti metionin, valin, fenilalanin in triptofan) v lumnu dvanajstnika. Ima direkten vpliv na acinarne celice pankreasa. Stimulira sproščanje proencimov v pankreatični sok.

Pri presnovi ogljikovih hidratov ima poleg pankreatične amilaze veliko vlogo tudi amilaza iz sline ter oligodipeptidaze ščetkastega obrobka tankega črevesa, zato se maldigestija ogljikovih hidratov pri PEI le redko klinično izrazi. Podobno je pri presnovi proteinov, kjer sodelujejo tudi želodčni pepsin in peptidaze ščetkastega obrobka tankega črevesa. Maldigestija proteinov (kreatoreja, azotoreja) zato pri PEI nastopi zelo kasno, veliko kasneje kot steatoreja.

Povprečna interdigestivna sekrecija pankreatične lipaze je 1000 enot/minuto, ki se med intestinalno fazo zviša na 3000–6000 enot/minuto. Ker je vloga želodčne lipaze pri presovi maščob majhna, je kritični encim pri PEI prav pankreatična lipaza, klinična slika PEI pa večinoma vezana na moteno digestijo maščob in maščobotopnih vitaminov. Pankreatična lipaza ima veliko kapaciteto, zato se steatoreja pojavi šele, ko se koncentracija lipaze zniža za več kot 90 %. V vmesnih fazah, ko se steatoreja še ne pojavi, je kljub temu že motena absorpcija maščob in maščobotopnih vitaminov, zato je ta skupina bolnikov najbolj ogrožena, ker je PEI večinoma neprepoznana (1, 13).

ETIOLOGIJA PEI

Vzroke za pankreatični eksokrino insuficienco delimo na pankreatične ali primarne in na nepankreatične ali sekundarne (1, 14, 15)

1. Pankreatični ali primarni:

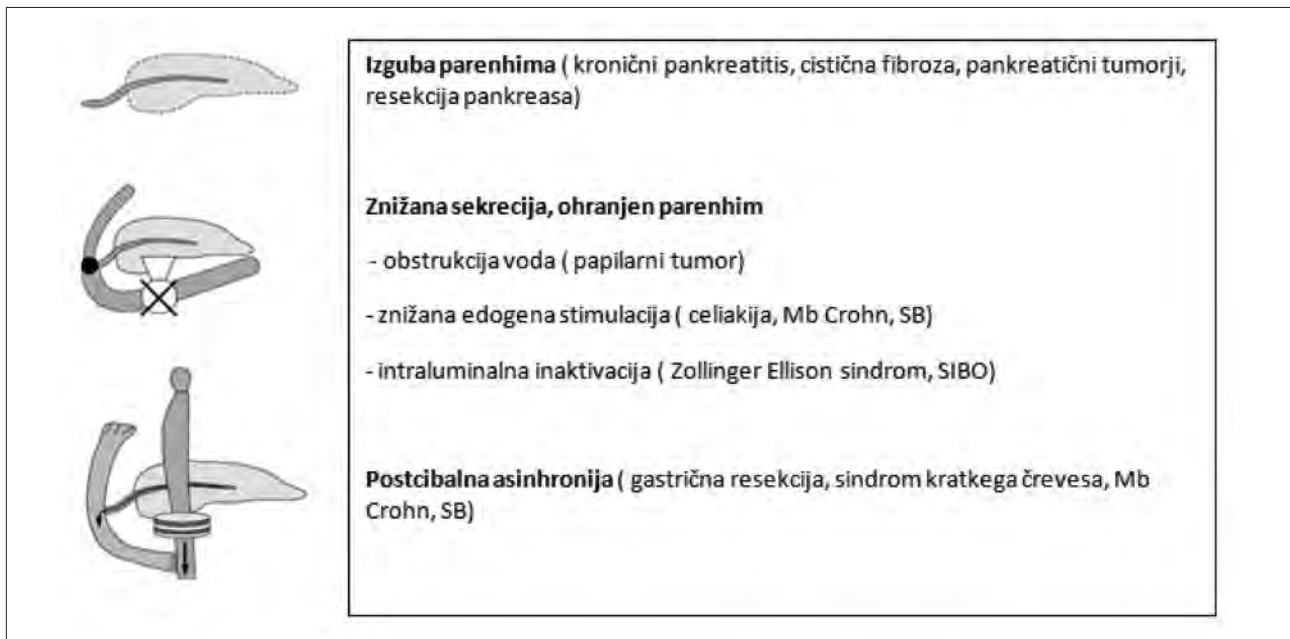
- a) akutni in kronični pankreatitis – najpogostejši vzrok PEI, razlogi so najrazličnejši.
- b) cistična fibroza – zaradi okvarjenih klorovih transporterjev pride do precipitacije proteinov v duktulih pankreasa in posledičnega močno oslabiljenega delovanja.
- c) sladkorna bolezen tipa 1 in 2
- d) obstrukcija pankreatičnega voda (npr. ampularni ali tumor glave pankreasa)
- e) Shwachman-Diamondov sindrom (SDS) – gre za redko avtosomno recesivno obolenje, ki se kaže s PEI, disfunkcijo kostnega mozga, predispozicijo za levkemična obolenja ter skeletnimi abnormalnostmi (16)
- f) avtoimunski pankreatitis – pogosto je povzročen z IgG4 protitelesi (17)
- g) pankreatični kirurški posegi, ki povzročijo izgubo pankreatičnega parenhima

2. Nepankreatični ali sekundarni:

- a) celiakija – PEI odkrijemo pri približno tretjini bolnikov. Predvsem, kadar smo pri zdravljenju celiakije neuspešni, moramo pomisliti na PEI
- b) Crohnova bolezen
- c) Zollinger-Ellisonov sindrom – zaradi hiperacidnosti pride do inaktivacije pankreatičnih encimov
- d) gastrointestinalni kirurški posegi - kakršenkoli kirurški poseg, ki poruši nevro-humoralno os, zmanjša pankreatično simulacijo lahko pripelje do PEI (16)

KLINIČNA SLIKA

Pankreatična eksokrino insuficienca lahko prizadane večino organskih sistemov in se ne kaže zgolj z abdominalno simptomatiko. Še več. Steatoreja je posledica malabsorpcije maščob, blato je svetlejše, zelo neprijetnega vonja in lepljivo. Pacienti povedo, da blato plava na površju vode in ga je zelo težko odstraniti iz straniščne školjke. Izguba telesne teže in utrujenost sta pogosta. Prav tako lahko izguba telesne teže izvira iz pridružene bolezni kot sta npr. celiakija oz kronična vnetna črevesna bolezen. Ker proste maščobe v blatu vežejo kalcij, se oksalat lahko nemoteno absor-



Slika 1. mehanizmi nastanka PEI

pira. Pride do okalurije, oksalatnih ledvičnih kamnov in možne ledvične insuficience. Steatoreja tipični simptoma, ki jasno kažeta na PEI je redke in klinično prisoten v manj kot 10 % bolnikov. Zlasti, ker si bolniki prilagodijo prehranske navade in večinoma uživajo hipolipemično dieto. (11, 12).

Največja skupina bolnikov s PEI je tista, kjer steatoreja še ni prisotna, tveganje za malnutricijo, zlasti maščob in maščobotopnih vitaminov pa je že velika. Govorimo o kompenzirani ali subklinični obliki.

V tej skupini je pogosta vodena driska, ki lahko odseva osmotsko preobremenitev črevesja in bakterijskega preraščanja tankega črevesa (SIBO), flatulenca, abdominalne kolike.

Laboratorijsko pri PEI ugotovljamo kot posledico malnutricije pomanjkanje esencialnih elementov, ki so hkrati dobri nutricionalni markerji za oceno nutricionalnega statusa bolnikov. Pogoste so hipoalbuminemija, hipomagnezija, pomanjkanje železa, cinka, selena, bakra, B12 in folne kisline.

Flatulenca in abdominalne kolike so posledica bakterijske razrasti v tankem črevesu in fermentacije neprebavljene hrane.

Kot rezultat malabsorpcije proteinov lahko ugotovljamo hipoalbuminemijo, kar se klinično kaže s perifernimi edemi. V zelo napredovalem stadiju se tem lahko pridruži tudi ascites.

Anemija zaradi malabsorpcije je lahko mikrocitna (zaradi pomanjkanja železa) ali makrocitna (zaradi pomanjkanja vitamina B12).

Motnje koagulacije so posledica pomanjkanja vitamina K in posledično hipoprotrombinemije. Klinično najpogosteje ugotovljamo ekhimoze, redko tudi hematurijo ali meleno.

Presnovna kostna bolezen se razvije zaradi pomanjkanja vitamina D, lahko pride do osteopenije in osteomalacije. Pogosta je osteoporoza. V ekstremnih primerih opazimo hude kostne bolečine s patološkimi frakturami. Zaradi nizkih zalog kalcija se lahko razvije sekundarni hiperparatiroidizem.

Zaradi elektrolitskega neravnovesja (hipokalcemija in hipomagnezija) lahko pride do nevrološke simptomatike s krči. Zaradi malabsorpcije vitaminov lahko pride do generalizirane mišične šibkosti (pantotenska kislina in vitamin D), periferne nevropatije (tiamin, vitamin E, B12), izgubljenega občutka za vibracijo

Tabela 1. Testi eksokrine pankreatične funkcije, njihova specifičnost in senzitivnost

	TEST	SENZITIVNOST	SPECIFIČNOST
DIREKTNI	S-CCK test	89–97 %	> 90 %
	Lundh test	88–92 %	> 90 %
	sMRCP	80–85 %	90 %
INDIREKTNI	Pankreao-lauril test	39–100 %	93 %
	Fekalna elastaza (FE-1)	37–100 %	93 %
	Fekalni himotripsin	25–96 %	84 %
	MTC C13 dihalni test	70–81 %	96 %

in propricepcijo (B12), nočne slepote (vitaminA) ali zgibkov (biotin).

DIAGNOSTIKA

Poleg klinične slike in natančne anamneze o bolezenskih stanjih bolnikater in kliničnega pregleda so na voljo različni direktni ali indirektni testi za ugotavljanje funkcije eksokrinega dela trebušne slinavke. Diagnostično vrednotenje testov je zlasti pri blagih do zmernih oblikah PEI težavna, ker sta pri teh bolnikih senzitivnost in specifičnost nižja od željene. V praksi uporabljamo določanje elastaze v blatu, v zadnjem času pa se uveljavlja sekretinski MRCP, ki je preiskava ki poda morfološko sliko in funkcijsko oceno. Dihalni testi se pri nas zaenkrat uporabljajo v študijske namene.

Direktni testi

1. Holecistokininski (CCK) test
2. Sekretinsko-CCK test
3. Lundhov test

Indirektni testi

1. Fekalna elastaza FE-1
2. Fekalni himotripsin (za oceno compliance s PERT)
3. CFA (koeficient maščobne absorpcije)
4. Dihalni test (MTC C13 dihalni test)
5. S sekretinom ojačan MRCP
6. Pankreolauril test

V vsakdanji klinični praksi je za potrditev PEI najbolj primerna določitev nivoja fekalne elastaze (FE-1). Odlikuje jo nizka cena, dosegljivost in enostavnost, saj za analizo zadostuje že majhen vzorec blata. Prednost je tudi ta, da nadomestna encimska terapija na nivo FE-1 ne vpliva.

FE-1 ima visoko specifičnost in senzitivnost zlasti pri hudi obliki PEI (ko je FE-1 < 50micromol/L), pri blagi in zmerni obliki pa sta senzitivnost in specifičnost nižji. Problem prav tako predstavlja tekoče blato (stanja z drisko), v kolikor vzorci v laboratoriju niso liofilizirani.

Specifičnost in senzitivnost fekalnega himotripsina je mnogo nižja od FE-1, zato je klinična uporaba primerna le za na preverjanje bolnikove compliance z encimsko nadomestno terapijo.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje PEI je večstopenjsko in vključuje spremembe življenjskega sloga in preprečevanje dodatnih zapletov (npr. omejitev vnosa alkohola, opustitev kajenja pri kroničnem pankreatitisu). Zlasti pomembna je uravnotežena dieta, brez omejevanja vnosa maščob, saj s tem dodatno tvegamo pomanjkanje maščobotopnih vitaminov. Glede na pomanjkanje posameznih mikroelemenov, le-te nadomeščamo.

Pri terapiji PEI glavo pozornost posvečamo nadomestni terapiji s pankreatičnimi encimi (PERT), ki predstavlja glavno terapevtsko orodje(8).

PERT (PANCREATIC ENZYME REPLACEMENT THERAPY)

Je osnova zdravljenja PEI. Pankreatični encimi, ki se uporabljajo za zdravljenje, so pridobljeni iz prašičjih trebušnih slinavk. Kontraindikacija je le preobčutljiva reakcija (glede na zapise verskih knjig in dogovor je dovoljena tudi pripadnikom Judovske kot muslimanske vere).

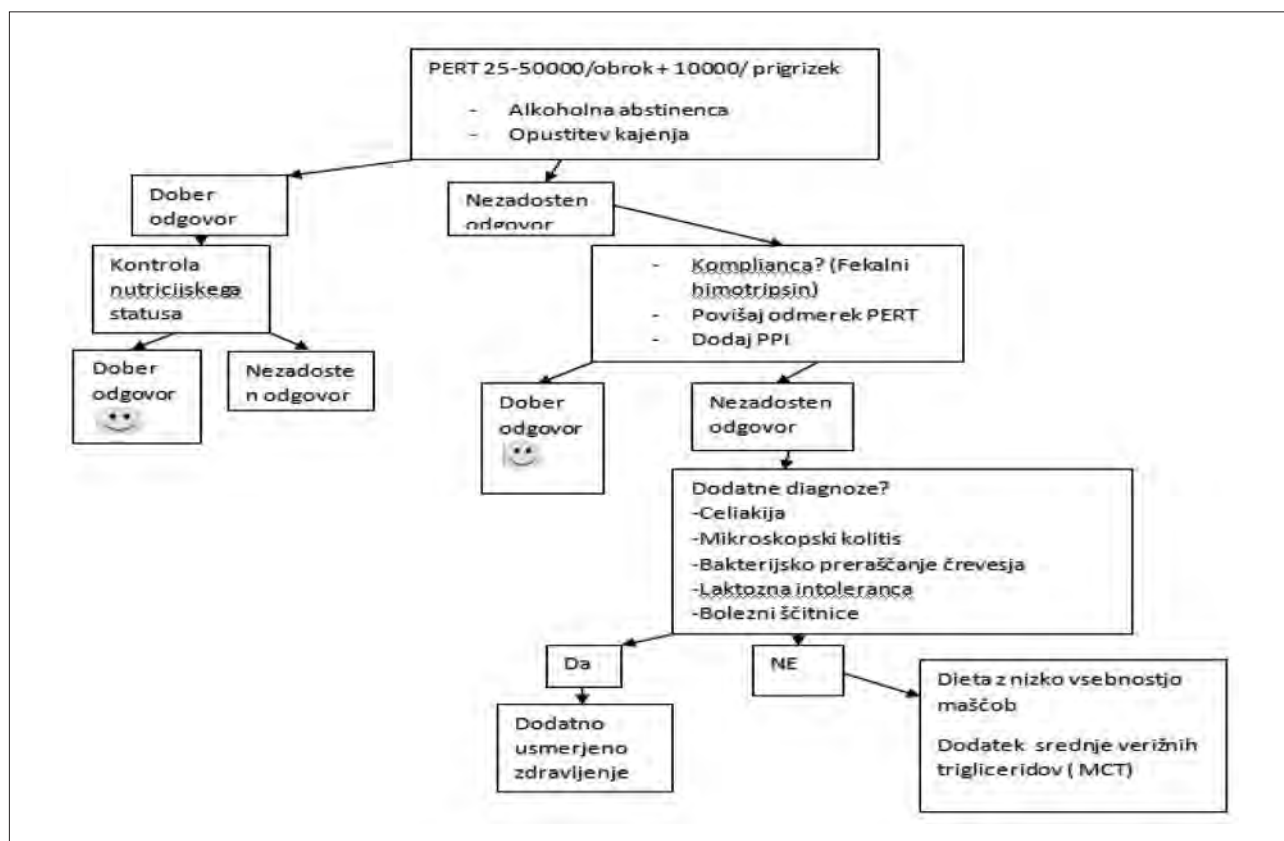
Terapija prvega izbora so oplaščene mini-mikrosfere in oplaščene mikrosfere, ki so zaščitene pred želodčno kislino, pri Ph nad 5,5 pa se sprostijo v lumen.

Celokupni dnevni odmerek je razdeljen po posameznih obrokih, kar pomeni npr. 3 glavni obroki in 2 malici, kjer je količina encimov pri malici polovica encimov, ki jih pacient zaužije ob glavnih obrokih.

Začetni odmerek za glavni obrok je 50.000 E lipaze in za malico 25.000E. 1g maščobe v hrani zahteva substitucijo z 1000E lipaze. Če ne pride do kliničnega izboljšanja, lahko odmerek po potrebi zvišamo, vendar do celokupnega odmerka 10.000 E lipaze/kg telesne teže/dan. Višji odmerki so bili povezani s fibrozirajočo kolonopatijo, čeprav so si izsledki študij nasprotujoči (14). Pomembno je zaužitje PERT skupaj s hrano, če sta 2 kapsuli, prvo zaužijemo na začetku drugo pa na sredini obroka. Pomembno je shranjevanje PERT na temperaturi do 25 st. C.

Zdravljenje s PERT je načeloma varno, najpogostejši stranski učinek terapije je konstipacija. V primeru zaprtja ob PERT svetujemo z obroki pitje tekočine. Učinkovitost PERT lahko zniža previsoka vsebnost vlaknin v hrani, ki PERT inaktivira.

V kolikor ni željenega zboljšanja klinične slike in laboratorijskega nutriceijskega statusa lahko preverimo complianco z določanjem fekalnega himotripsina (ki ga PERT vsebuje).



Slika 2. Algoritem zdravljenja bolnikov s PEI

V kolikor je complianca ustrezna, v terapijo lahko dodamo zaviralec protonske črpalke, ki zniža acidnost himusa in tako izboljša fiziološki Ph optimum encimov PERT (1). V kolikor klinična slika vztraja je potrebno pomisliti na druge sočasne bolezni (disaharidna intoleranca, celiakija, KVČB, parazitoze, vključno z Giardio lamblia, na endokrinološke motnje kot je npr. hipertiroza, SIBO mikroskopski kolitis itd.). V primeru, da klub temu klinična slika vztraja uvedemo hipolipemično dieto in uvedemo terapijo s srednjeveržnimi trigliceridi (MCT).

Pomembne so redne zdravniške kontrole, glede na študije pa je kompliaca možno zvišana, če v obravnavo vključimo tudi dietetika.

ZAKLJUČEK

Pankreatična eksokrina insuficienca predstavlja velik problem, zlasti v blagih do zmernih oblikah, ki so kasno in teko prepoznavne. Zato opozarjamo na različna primarna in sekundarna bolezenska stanja oziroma visokotvegane skupine bolnikov, pri katerih je PEI pogosto prisotna. Na dolgi rok si želimo pri bolnikih s PEI doseči korekcijo malnutricije, izboljšanje klinične slike ter zdravljenje osnovne bolezni, ki je pripeljala do PEI (kadar je to seveda mogoče), saj s tem znižamo obolevnost in umrljivost ter močno zvišamo kakovost življenja.

Literatura

1. Löhr JM, United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 153–199.
2. Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 198–201.
3. King S, Collins C, Crowder T, Matson A, Volders E. Nutritional management of cystic fibrosis in Australia and New Zealand. *Nutrition and Dietetics* 2008; 65: 253–258.
4. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379–400.
5. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths. *BMC Med* 2017; 15:29.
6. Leeds JS, Hopper AD, Sidhu R, et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 433–38.
7. Campbell JA, Sanders DS, Francis KA, et al. Should we investigate gastroenterology patients for pancreatic exocrine insufficiency? A dual centre UK study. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 303–9.
8. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, et al. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7059–76.
9. Leeds JS, Hopper AD, Hurlstone DP, et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 265–71.
10. Herzig KH, Purhonen AK, Rasanen KM, et al. Fecal pancreatic elastase I levels in older individuals without known gastrointestinal diseases or diabetes mellitus. *BMC Geriatr* 2011; 11:4.
11. Rothenbacher D, Low M, Hardt PD, et al. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population based study. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 697–704.
12. Lowenfels AB, Sullivan T, Fiorianti J, Maisonneuve P. The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 90–5.
13. Keller J. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *J Keller Gut* 2005; 54:1–28.
14. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 116–22.
15. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:S5–20.
16. Sanklecha M, Balani K. Chronic pancreatic insufficiency – think of Shwachmann Diamond Syndrome. *Indian Pediatr* 2012; 49: 417–8.
17. Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 95–105.
18. S Ali, N T, M Gagloo, S Dhar. Revisiting The Problem Of Pancreatic Exocrine Insufficiency In Surgical Patients. *The Internet Journal of Surgery* 2012; 28: 2.
19. Huddy JR, Macharg FM, Lawn AM, Preston SR. Exocrine pancreatic insufficiency following esophagectomy. *Dis Esophagus* 2013; 26: 594–7.
20. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations *Med J Aust* 2010; 193: 461–7.

Bolečina v trebuhu

Abdominal pain

Marjana Turk Jerovšek*, Srečko Štepec

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 68–74

Ključne besede: akutna bolečina v trebuhu, kronična bolečina v trebuhu, funkcionalni abdominalni bolečinski sindrom, akutni abdomen, znaki alarma

Key words: acute abdominal pain, chronic abdominal pain, functional abdominal pain, acute abdomen, alarm symptoms

IZVLEČEK

Bolečina v trebuhu je simptom, ki predstavlja velik diagnostični izziv tako za zdravnike na primarnem zdravstvenem nivoju kot za klinične specialiste. Obravnava bolnika z bolečino v trebuhu zahteva celostni pristop, saj je poleg gastrointestinalnih vzrokov, lahko posledica številnih boleznih drugih organskih sistemov. Večinoma je vzrok povsem benignen, lahko pa gre za življenje ogrožajoče stanje, ki ga je potrebno dovolj zgodaj prepoznati in ustrezno ukrepati.

Ključna v obravnavi bolečine v trebuhu sta natančna anamneza in klinični pregled, ki nas usmerita glede nadaljnje obravnave. Vzrok bolečine v trebuhu sicer pogosto ostane neopredeljen in v večini teh primerov, bolečina spontano izzveni. Kadar pa bolečina v trebuhu vztraja in kljub obsežni obravnavi organskega vzroka ne uspemo opredeliti, govorimo o funkcionalnem abdominalnem bolečinskem sindromu. V prispevku so opredeljeni tipi bolečine glede na patofiziološko osnovo, časovni potek in vzrok nastanka (organska in funkcionalna bolečina). Opisan je potek obravnave in zdravljenja bolečine v trebuhu.

ABSTRACT

Abdominal pain can be a challenging complaint for both primary care and specialist clinicians. Differential diagnosis is wide, ranging from benign to life-threatening conditions. The initial goal of evaluation of abdominal pain is to identify those patients with a serious aetiology that may require urgent intervention. A detailed history and focused physical examination will lead to a differential diagnosis of abdominal pain, which will then inform further evaluation with laboratory tests and/or imaging. Causes of abdominal pain include medical, surgical, intraabdominal and extraabdominal ailments. Despite sophisticated diagnostic modalities, undifferentiated abdominal pain remains the discharge diagnosis in many cases. However, approximately 80% of patients discharged with undifferentiated abdominal pain improve or become pain free within 2 weeks of presentation. A state of chronic recurrent abdominal pain that is not due to structural, organic, or metabolic diseases represents a functional abdominal pain syndrome.

*Marjana Turk Jerovšek, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: marjanca88@gmail.com

UVOD

Bolečina v trebuhu je eden najpogostejših simptomov različnih bolezni trebušne votline ali bolezenskih procesov izven nje. Predstavlja velik diagnostični izziv tako za zdravnike na primarnem zdravstvenem nivoju kot za klinične specialiste. Vzrok zanjo je najpogosteje povsem benignen, lahko pa gre za življenje ogrožajoče stanje, ki ga moramo dovolj zgodaj prepoznati in ustrezno ukrepati. Natančna anamneza in klinični pregled sta v diagnostičnem procesu ključna, saj določata stopnjo nujnosti in obseg nadaljnje obravnave. Posebno previdni moramo biti pri obravnavi starostnikov, žensk v rodnem obdobju in imunsko-kompromitiranih, saj je lahko klinična slika sicer pogostih bolezni neznačilna, hkrati pa moramo pri omenjenih skupinah pomisliti tudi na redkejša in zanje specifične vzroke bolečine v trebuhu.

Glede na časovni potek je bolečina v trebuhu lahko akutna, subakutna ali kronična. Vzrok je lahko organski, kadar pa vzroka kljub obsežni diagnostiki ne uspemo opredeliti, govorimo o funkcionalnem abdominalnem bolečinskem sindromu. Glede na patofiziološke mehanizme ločimo visceralno, somatsko in preneseno bolečino. Zaradi specifičnosti obravnave pa posebno entiteto predstavlja t.i. akutni abdomen, ki je življenje-ogrožajoče stanje in zahteva takojšnje zdravljenje.

EPIDEMIOLOGIJA

Bolečina v trebuhu je vzrok 5–10 % vseh obiskov v ambulantah urgentne medicine. 50 do 75 % starejših od 65 let z akutno bolečino v trebuhu potrebuje hospitalizacijo, pri 1/3 je potrebna kirurška intervencija. Pri bolnikih starejših od 65 let, je v primerjavi z mlajšimi, smrtnost 6 do 8-krat višja. Pri 25 % bolnikov, ki zapustijo urgentno ambulanto in kar pri 35 do 41 % bolnikov, ki so bili zaradi bolečine v trebuhu hospitalizirani, vzrok ostane neopredeljen. Pri 80 % bolnikov z neopredeljeno bolečino v trebuhu, le-ta običajno spontano izzveni v dveh tednih od pojava.

PATOFIZIOLOGIJA

Glede na patofiziološke mehanizme lahko bolečino v trebuhu razdelimo na visceralno, somatsko (parietalna) in preneseno (tabela 1). Bolečinski senzorični receptorji ali nociceptorji se nahajajo v sluznici, mišičnih slojih votlih organov in mezenteriju. Nociceptorji so periferni končiči mieliniziranih živčnih vlaken A delta in nemieliniziranih vlaken C.

Visceralna bolečina se prenaša po počasnih C vlaknih, ki izhajajo iz stene votlih organov, mezenterija in kapsule solidnih organov. Vlakna v hrbtnjačo vstopajo bilateralno in na več nivojih, zato je visceralna bolečina nejasno omejena. Po naravi je lahko topa, tiščeča ali krčevita. Ni odvisna od dihanja ali telesnega polo-

Tabela 1. Visceralna in somatska bolečina - primerjava

	VISCERALNA BOLEČINA	SOMATSKA BOLEČINA
Značilnost bolečine	nenadna	razvije se postopno
	tiščoča ali krčevita	ostra, glodajoča, pekoča
	slabo omejena, difuzna	jasno lokalizirana
Mišični defans	NE	DA
Vpliv položaja telesa ali dihanja	NE	DA
Vzrok	vnetje, spazem, nateg votlih mišičnih organov, ishemija, nekroza	mehanično, kemično ali toplotno draženje parietalne potrebušnice
Spremljajoči simptomi	slabost, bruhanje, znojenje, bledica, driska	redki
Druge značilnosti	izžarevanje	povratna bolečina, hiperestezija

žaja, značilno pa je sevanje v sosednje telesne regije in prisotnost drugih visceralnih simptomov kot so slabost, bruhanje in anoreksija. Visceralno bolečino povzročajo ishemija, vnetje ali raztezanje votlih organov ali kapsule solidnih organov. Najznačilnejša visceralna bolečina je kolika, ki jo povzročajo čezmerne mišične kontrakcije votlega organa ob zapori (npr. kolike pri ledvičnih ali žolčnih kamnih).

Somatska bolečina se prenaša po hitrih A vlaknih v dorzalne ganglije hrbtenjače na stran izvora bolečinskega dražljaja in pripadajočega dermatoma, zato je ta bolečina dobro omejena. Po naravi je ostra in stalna, odvisna je od dihanja in telesnega položaja. Značilno je lahko prisoten mišični defans, hiperestezija kože nad prizadeto potrebušnico in povratna bolečina. Je posledica neposrednega draženja parietalne potrebušnice zaradi ishemije, vnetja ali raztezanja.

Prenesena bolečina je dobro lokalizirana bolečina, ki je oddaljena od prizadetega organa. Čutimo jo v kožnih dermatomih somatskih aferentnih živcev, ki vstopijo v hrbtenjačo na istem nivoju kot visceralno aferentno nitje prizadetega organa. Včasih lahko preneseno bolečino sprožimo s palpacijo prizadetega organa. Prenos bolečine iz abdominalnih organov v druge regije je tako značilen, da lahko po tem prenosu sklepamo, kateri organ je prizadet (tabela 2).

Tabela 2. Pogosta mesta prenesene bolečine

Prenesena bolečina	Izvor bolečine
Leva rama	Pankreatitis, leva plevralna ali srčna bolečina, perforiran ulkus, poškodba vranice
Desna rama	Perforiran ulkus, desnostranski plevritis, subfrenični absces
Desnasubskapularna regija	Žolčnik in žolčni vodi
Ledveni predel	Spodnji požiralnik, pankreatitis, duodenitis, ulkus, renalna kolika
Dimlje ali genitalni predel	Urogenitalne bolezni, ingvinalna kila, apendicitis
Sakrum	Rektalne ali genitalne bolezni

OPREDELITEV

Glede na časovni potek ločimo akutno, subakutno in kronično bolečino.

Akutna bolečina v trebuhu lahko nastopi nenadno ali pa se razvija več dni ali celo tednov (*subakutna bolečina*). Navadno je konstantna, redkeje intermitentna, možna so poslabšanja in izboljšanja. Je eden od najpogostejših gastrointestinalnih simptomov in predstavlja 5 % vseh obiskov v urgentnih ambulantah. Pri 25 do 50 % bolnikov vzroka za akutno bolečino v trebuhu ne najdemo. Najpogostejši opredeljeni vzroki pa so akutni apendicitis, obstrukcija črevesja, boleznina žolčnika in žolčnih vodov, boleznina sečil, divertikli črevesja in akutna vnetja trebušne slinavke. Pri ženski v rodnem obdobju moramo vedno pomisliti tudi na ginekološke vzroke bolečine v trebuhu.

O kronični bolečini v trebuhu govorimo, ko le-ta traja vsaj 6 mesecev. Lahko je konstantna ali intermitentna. Predstavlja 25 do 50 % vseh obiskov v specialističnih gastroenteroloških ambulantah. Najpogostejši vzrok kronične bolečine v trebuhu so funkcionalne gastrointestinalne motnje kot so sindrom razdražljivega črevesja, funkcionalna dispepsija in funkcionalna biliarna bolečina. Kronično bolečino v trebuhu, ki je posledica organskih bolezni pa najpogosteje povzročajo kronične vnetne črevesne bolezni, peptične razjede želodca in dvanajstnika, celiakija, adhezije, kronično vnetje trebušne slinavke in neoplazme. Kronična bolečina povezana z defekacijo se pojavlja pri sindromu razdražljivega črevesa, kronična bolečina povezana s hranjenjem pri funkcionalni dispepsiji in pri kronični mezenterialni ishemiji, kronična bolečina povezana z menstrualnim ciklusom pa pri endometriozni in drugih ginekoloških boleznih.

Funkcionalni abdominalni bolečinski sindrom (Roma IV: ang. CAPS- centrally mediated abdominal pain syndrome) sodi v sklop funkcionalnih gastroenteroloških motenj, ki so diagnostično opredeljene z Roma kriteriji. Organskega vzroka kljub obsežnim diagnostičnim postopkom ne ugotovimo.

Patofiziološko gre za neustrezno in/ali prekomerno občutljivost perifernih in centralnih živčnih končičev na sicer normalne dražljaje iz prebavil. Jakost in narava bolečine sta regulirani v kognitivnih in čustvenih centrih možganov zato so psihosocialni dejavniki med najpomembnejšimi dejavniki tveganja za razvoj te motnje. Ugotavljamo jo pri 5 do 19 % populacije, od tega kar pri 13 do 17 % srednješolcev in študentov. Značilna je izčrpavajoča konstantna ali pogosto ponavljajoča se bolečina v trebuhu, ki pomembno vpliva na kvaliteto življenja in je prisotna vsaj 3 mesece (ter je od pojava prvih simptomom vsaj 6 mesecev). Bolečina ni v povezavi s fiziološkimi procesi kot so hranjenje, odvajanje blata ali menstrualni cikel.

Akutni abdomen je sinonim za nenadne bolezni trebušnih organov, ki jih označuje huda bolečina v trebuhu, slabost z ali brez bruhanja, znaki draženja potrebušnice in bolj ali manj izražena splošna prizadetost. Zaradi nujnosti stanja je pogosto možna le okvirna opredelitev bolezni, ne pa tudi zanesljiva in dokončna diagnoza. Nujnost terapevtskega ukrepanja tako prevlada nad natančnejšo diagnostiko. Vzroki za akutni abdomen so lahko kirurški ali nekirurški (tabela 3).

OBRAVNAVA

V diagnostičnem postopku sta ključna natančna anamneza in klinični pregled, ki nadalje usmerjata izbor laboratorijskih in slikovnih preiskav. Pri neka-

terih bolnikih lahko diagnozo postavimo že na osnovi anamneze in kliničnega pregleda, pogosto pa vzroka kljub obširni diagnostični obravnavi ne moremo ugotoviti. Bolečina v trebuhu je večinoma posledica gastrointestinalnih bolezni, možni pa so tudi ekstra-abdominalni vzroki, zato mora biti obravnavna bolnika celostna. Življenje-ogrožajoča stanja je potrebno dovolj zgodaj prepoznati in ustrezno ukrepati, saj je čas od nastopa težav do ustreznega ukrepanja neposredno povezan s stopnjo umrljivosti.

Anamneza in klinični pregled

Anamneza. Podatki o spolu in starosti bolnika, pridruženih boleznih, predhodnih operacijah in hospitalizacijah, redni terapiji, alergijah in razvadah kot tudi o socialnem statusu in družinski obremenjenosti, nas pomembno usmerijo pri diferencialni diagnostiki. Natančna opredelitev bolečine obsega vse njene značilnosti kot so način nastopa in njen razvoj, trajanje, jakost, značaj, mesto nastanka in morebiten premik ter sevanje, kot tudi dejavnike, ki bolečino omilijo ali poslabšajo. Ker je bolečina v trebuhu lahko posledica tako bolezni trebušne votline kot bolezni izven nje, so pri opredelitvi vzroka pomembni tudi spremljajoči simptomi in znaki (bruhanje, slabost, driska, obstipacija, hujšanje, povišana telesna temperatura, zlatenica, težko dihanje, palpitacije, bolečina v prsnem košu, urogenitalni izcedek). Prisotnost znakov alarma zahteva urgentno

Tabela 3. Kirurški in nekirurški vzroki akutnega abdomna

Kirurški vzroki	Nekirurški vzroki
Akutna vnetja trebušnih organov (akutni apendicitis, akutno vnetje žolčnika,..)	Endokrine in metabolne okvare (uremična, diabetična in addisonska kriza, akutna intermitentna porfirija,..)
Perforacije votlih organov (perforacija ulkusa želodca ali dvanajstnika, iatrogene perforacije,..)	Hematološka obolenja (kriza pri srpastocelični anemiji, akutna levkemija,..)
Motnje v prehodnosti črevesja (ileus, intususcepcija, volvulus,..)	Zastrupitve (svinec in druge težke kovine, odtegnitveni sindrom pri opiatih,..)
Krvavitev v prebavila (krvavitev iz peptičnega ulkusa, krvavitev iz varic,..)	Bolezni srca in pljuč (pljučnica, plevritis, miokardni infarkt, perikarditis,..)
Krvavitev v trebušno votlino (ruptura anevrizme aorte, disekcija aorte,..)	Nevrološke bolezni (tabes dorsalis, siringomielija)
Motnje prekrvavitve trebušnih organov (mezenterialna ishemija,..)	Drugo (hematom rektusove ovojnice, herpes zoster,..)

obravnavo (tabela 4). Posebna pozornost je potrebna pri obravnavi starostnikov, žensk v rodnem obdobju in imunsko-kompromitiranih. Starostniki imajo v primerjavi z mlajšimi pogosto neznačilno klinično sliko, ki je lahko še dodatno zabrisana zaradi jemanja različnih zdravil. Pri ženskah v rodnem obdobju je potrebno izključiti nosečnost in njene zaplete, hkrati pa je lahko pri nosečnicah zaradi fizioloških sprememb prezentacija sicer pogostih bolezni povsem neznačilna. Imunsko-kompromitirani so bolj kot ostala populacija ogroženi za oportunistične okužbe in maligna obolenja.

Tabela 4. Znaki alarma

Hujšanje
Disfagija, odinofagija
Melena, hematemeza
Vztrajno bruhanje
Tipen tumor v trebuhu
Anemija
Dolgotrajna bolečina (več kot 2 tedna)

Klinični pregled. Klinični pregled se začne ob prvem stiku zdravnika s pacientom. Že med jemanjem anamneze, dobimo splošni vtis o bolniku vključno z oceno stanja zavesti in orientiranosti. Hemodinamsko in respiratorno stanje opredelimo z meritvijo vitalnih parametrov. Pri pacientih, ki bruhaajo, imajo drisko, znake krvavitve iz prebavil in povišano telesno temperaturo, je pomembna ocena hidriranosti. Pregled trebuha obsega inspekcijo, palpacijo, perkusijo in avskultacijo. Trebuh si najprej pogledamo, opišemo obliko trebušne stene, pozorni smo na distenzijo, pooperativne brazgotine, spremembe na koži in vidne mase. Sledi palpacija, ki jo vedno začnemo na mestu, ki je najbolj oddaljeno od mesta največje občutljivosti. Sprva opravimo površinsko nato globoko palpacijo. Pozorni smo na mišični defans, povratno bolečino in tipne mase v trebuhu. Mišični defans je posledica draženja parietalne potrebušnice in je najizrazitejši pri predrtjih peptičnih razjed dvanajstnika in/ali želodca (»kemični peritonitis«), nekoliko manj pri vnetnih procesih v trebuhu in predrtju širokega in ozkega črevesa. Pri krvavitvah v trebušno votlino je defans le blago izražen, pri krvavitvah v lumen prebavne cevi

Tabela 5. Tipični klinični znaki, ki nam pomagajo pri postavitvi diagnoze.

Murphyev znak	Znak akutnega vnetja žolčnika. Levo roko položimo pod desni rebrni lok, ob tem palec rahlo pritiska v predel žolčnika. Pozitiven znak je prisotnost bolečine ob globokem vdihu.
Mc Burneyev znak	Znak akutnega vnetja slepiča. Bolečnost na neposreden pritisk na sredini med popkom in desno spino iliako anterior superior.
Rowsov znak	Znak akutnega vnetja slepiča. Enakomerno pritiskamo z obema rokama nad descendetnim debelim črevesom. Zaradi premika plinov v smeri cekuma se le ta raztegne, kar izzove bolečino v področju vnetega slepiča.
Blumbergov znak	Z roko globoko pritisnemo v levi iliakalni fosi, roko nato hitro odmaknemo. Valovanje trebušne stene povzroči bolečino na mestu vnetja.
Znak ileopsoasa	Preiskovalec bolniku, ki leži na levem boku, pasivno iztegne desni kolk in ob tem izzove bolečino pri akutno vnetem retrocekalno ležečem slepiču.
Obturatorjev znak	Preiskovalec izvede pasivno notranjo rotacijo v kolku flektirane desne noge in izzove bolečino pri akutno vnetem pelvično ležečem slepiču.
Carnetov znak	Govori za izvor bolečine v trebušni steni (npr. hematoma v področju musculus rectus abdominis). Znak je pozitiven, če se pri bolniku, ki leži na hrbtu, jakost bolečine poveča, kadar dvigne glavo in ramena od podlage. Negativen znak pomeni, da se pri istem manevru jakost bolečine zmanjša.
Znak zaprtih oči	Pri akutni bolečini v trebuhu imajo preiskovanci med pregledom široko odprte oči, ker so prestrašeni. Kadar gre za funkcionalno bolečino pa med pregledom pogosto opažamo očesne trzljaje zaprtih oči.

Tabela 6. Tipična mesta bolečine v trebuhu za nekatere bolezenske procese

Akutno vnetje slepiča	Desni spodnji kvadrant
Bolezni žolčnika in žolčnih izvodil	Desni zgornji kvadrant, sevanje v desno ramo
Divertikulitis	Levi spodnji kvadrant
Vnetje trebušne slinavke	Epigastrij, sevanje v hrbet
Peptična razjeda	Epigastrij
Ledvična kolika	Desno/levo ledveno, sevanje v dimlje
Salpingitis	Desni/levi sp. kvadrant, sevanje v dimlje, hrbet, stegno

pa defansa ni. S perkusijo ugotavljamo prisotnost tekočine ali čezmerne količine plinov v trebuhu. Z avskultacijo ocenimo peristaltiko, pozorni smo na arterijske šume. Pri vseh pacientih opravimo rektalni pregled. Pri ženskah s sumom na ginekološki vzrok težavam je indiciran ginekološki pregled, pri moških pa urološki pregled (tabela 5 in 6).

Najvišjo stopnjo obolevnosti in smrtnosti pri osebah z bolečino v trebuhu lahko pričakujemo pri starejših od 65 let, imunsko-kompromitiranih, alkoholikih, polimorbidnih, pri bolnikih po predhodnih operacijah v trebušni votlini ali nedavnih endoskopskih posegih v gastrointestinalnem traktu, pri nosečnicah v prvem trimesečju, pri bolnikih z nenadno nastalo hudo bolečino, ki je konstantna in kadar ugotavljamo znake peritonitisa ali šoka.

Laboratorijske preiskave

Med osnovne laboratorijske preiskave pri bolniku z bolečino v trebuhu sodijo kompletna krvna slika z diferencialno krvno sliko, elektroliti, dušični retenti, krvni sladkor, jetrni testi, vrednosti amilaze in lipaze ter vnetni parametri. Pri bolečinah v spodnjem delu trebuha je pomemben urinski izvid, pri ženskah v rodni dobi pa tudi test nosečnosti. Kadar pri bolečini v zgornjem delu trebuha sumimo na akutno ishemijo miokarda, je nujna določitev vrednosti troponina. Pri sumu na pljučno embolijo pa je smiselna tudi določitev vrednosti D-dimerja. Za bolj usmerjene laboratorijske preiskave kot so plinska analiza arterijske krvi, določanje vrednosti serumskega laktata, hormonski

status, lipidogram, vrednosti mikro- in makro-elementov, zaloge vitaminov, status železa, imunoserološke in mikrobiološke preiskave, pa se odločamo glede na stopnjo suma za specifično obolenje.

Pri diagnostiki bolečine v trebuhu se določanja tumorskih markerjev ne poslužujemo, ker niso niti dovolj specifični niti občutljivi. Določanje vrednosti tumorskih markerjev je smiselno za spremljanje dinamike pri bolnikih z že opredeljeno maligno boleznijo.

Slikovna diagnostika

Od slikovnih preiskav se najpogosteje odločamo za rentgensko slikanje trebuha nativno (zrak pod diafragmo pri perforaciji votlega organa, razširjene črevesne vijuge in tekočinski nivoji pri črevesni obstrukciji), ultrazvočni pregleda trebuha (bolezni žolčnih izvodil, sečil, ginekološke bolezni, akutni aortni sindrom) in CT slikanje s kontrastnim sredstvom (maligne bolezni, abscesi, perforacija). Pri sumu na bolezenski proces v prsni votlini opravimo rentgensko slikanje pljuč ali ultrazvočni pregled srca in torakalnega žilja. Številne endoskopske preiskave, ki omogočajo usmerjen pregled notranjosti gastrointestinalnega trakta, pa so poleg diagnostičnih namenov, ključne tudi kot terapevtsko orodje.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje akutne bolečine v trebuhu je lahko vzročno, odvisno od osnovnega vzroka ali podporno, kjer so ukrepi namenjeni izključno vzdrževanju

osnovnih življenjskih funkcij in lažšanju simptomov. Podporno zdravljenje obsega peroralno ali parenteralno nadomeščanje tekočin in elektrolitov, vazopresorno in inotropno podporo, analgetično in antiemetično terapijo, dodatek kisika v vdihanem zraku ipd. Če pri akutni bolečini v trebuhu sumimo na kirurško obolenje, je potreben posvet s kirurgom. Ni dokazov, da bi uporaba narkotičnih analgetikov vplivala na občutljivost kliničnega pregleda pri ugotavljanju resne patologije ali na končni izid bolezni. Za razliko od akutne bolečine v trebuhu, uporabo narkotikov pri kronični in funkcionalni bolečini v trebuhu odsvetujemo, saj lahko vpliva na diagnostiko ali bolečino celo poslabša. Kadar organskega vzroka bolečine ne najdemo, je smiselno posvet s psihologom ali psihiatrom in dodatno zdravljenje s tricikličnimi antidepressivi, selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina. Hospitalizacija je nujna v primeru suma na peritonitis, obstrukcije ali perforacije črevesa, akutne krvavitve v trebušno votlino ali prebavila, bolečine, ki je ne moremo obvladati s per os terapijo in kadar je potrebno invazivno podporno zdravljenje (npr. parenteralna hidracija).

ZAKLJUČEK

Obravnava bolečine v trebuhu predstavlja velik diagnostični izziv zaradi obsežne diferencialne diagnostike, ki obsega tako nenevarne in samoomejujoče bolezenske procese kot tudi številna življenje-ogrožajoča stanja. Vse večji izziv pa nam danes predstavlja zlasti obravnava bolnikov s funkcionalnimi gastrointestinalnimi boleznimi kamor spada tudi funkcionalni abdominalni bolečinski sindrom. Bolniki s funkcionalno trebušno bolečino predstavljajo veliko obremenitev zdravstva zaradi pogostih obiskov urgentnih in specialističnih ambulant, zahtev po številnih neinvazivnih in invazivnih preiskavah ter pogostih bolniških odsotnosti z dela. Popolna ozdravitev teh bolnikov je malo verjetna.

Literatura

1. Macaluso C. Evaluation and Management of Acute Abdominal Pain in the Emergency Department. *Int J Gen Med* (3.11.2018) <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3468117&tool=pmcentrez&render-type=abstract>.
2. 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.
3. Gordon D. Abdominal Pain. [Internet]. In: CDEM (The Clerkship Directors in Emergency Medicine (CDEM)). (3.11.2018) <https://cdemcurriculum.com/abdominal-pain/>.
4. 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
5. Abdominal Pain: Main Algorithm. University of Washington. (3.11.2018) http://www.uwgi.org/guidelines/ch_06/AlgA.htm
6. Fares S. Abdominal Pain. In: Schaidler JJ. Rosen & Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult, 5th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015 p. 4–5.
7. Clouse R.E., Mayer E.A., Aziz Q., et al. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130: 1492.
8. Levy R.L., Olden K.W., Naliboff B.D., et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1447.

Diareja in obstipacija

Diarrhea and obstipation

Tina Kurent*, Marija Ribnikar

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 75–79

Ključne besede: diareja, obstipacija, funkcionalne motnje prebavil, zdravljenje

Key words: diarrhoea, constipation, irritable bowel syndrome, treatment

IZVLEČEK

Diareja in obstipacija spadata med najpogostejše bolezenske simptome in le redko odražata resno obolenje. Diarejo po dolžini trajanja delimo na akutno, prezistentno in kronično ter po mehanizmu nastanka v osmotsko, sekretorno in motilitetno. Primarno oziroma funkcionalno obstipacijo s pomočjo diagnostičnih testov delimo na tri podskupine; obstipacijo z normalnim časom prehoda blata skozi črevo, obstipacijo z upočasnjenim prehodom skozi črevo in obstipacijo zaradi motenj v delovanju mišic medeničnega dna. Etiopatogeneza funkcionalnih bolezní črevesa ni pojasnjena in je verjetno multifaktorska. Diagnozo postavimo s pomočjo kriterijev Rome IV. Organske vzroke za diarejo in obstipacijo zdravimo vzročno. Pri zdravljenju funkcionalnih bolezní črevesa so pomembni predvsem nefarmakološki ukrepi in simptomatsko zdravljenje.

ABSTRACT

Diarrhea and obstipation are common symptoms, but they rarely reflect a serious illness. The duration of diarrhea is divided into acute, persistent and chronic. The pathophysiologic mechanisms of diarrhea include osmotic, secretory and altered motility. Functional obstipation is divided into three subgroups; obstipation with normal colonic transit time, constipation with slow colonic transit time and obstipation due to functional defecation disorders. Etiopathogenesis of functional bowel diseases is not clear and is probably multifactorial. Treatment of functional bowel diseases is mostly symptomatic and with non-pharmacological measures.

*Tina Kurent, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: tina.kurent@gmail.com

UVOD

Diareja in obstipacija sta pogosta simptoma, ki le redko odražata resno obolenje. O diareji govorimo, kadar bolnik iztreblja tekoče blato več kot trikrat na dan (1). Diareja sodi med najpogostejše bolezenske simptome vseh starostnih skupin (2).

O obstipaciji govorimo, ko bolnik odvaža blato manj kot trikrat tedensko. Z obstipacijo ima težave skoraj petina prebivalstva (3).

OPREDELITEV

Glede na trajanje ločimo

- akutno diarejo, ki traja manj kot 14 dni,
- perzistentno, če vztraja dlje kot 14 dni in
- kronično diarejo, ko izločanje treh ali več mehkih/tekočih stolic dnevno traja dlje kot 4 tedne.

Akutna diareja je najpogosteje posledica okužbe ali zaužitja enterotoksina s hrano (4).

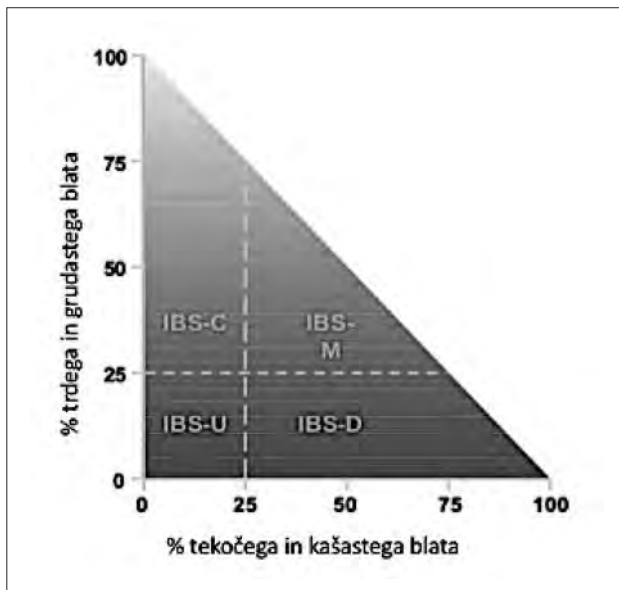
Kronična diareja je v državah razvitega sveta najpogosteje posledica funkcionalnih motenj prebavil, malabsorpcijskega sindroma (celiakija, Whippleova bolezen, sindrom kratkega črevesa, mezenterialna ishemija, pankreatična eksokrina insuficienca, malabsorpcija žolčnih kislin), kronične vnetne črevesne bolezni in le redko kroničnih okužb. Manj pogosto jo povzročajo sistemske bolezni, endokrine motnje in nutritivne preobčutljivosti. Lahko je posledica uživanja zdravil, ki vplivajo na črevesno floro, transport elektrolitov ali motiliteto črevesa (5).

Po Rome IV kriterijih za funkcionalne motnje prebavil je bolnik **obstipiran**, če je v preteklih treh mesecih občutil vsaj dva izmed naštetih simptomov ali znakov:

- manj kot tri stolice tedensko,
- napenjanje ob 25 % defekacij,
- trdo blato v vsaj 25 % odvajanj,
- občutek anorektalne zapore,
- občutek nepopolnega izpraznenja danke,
- potreba po digitorektalni ekstripaciji blata (3).

Sindrom razdražljivega črevesa je funkcionalna črevesna bolezen, ki jo definirajo Rome IV kriteriji. Kaže se s ponavljajočimi se trebušnimi bolečinami, ki se pojavljajo vsaj enkrat tedensko tri mesece zapored in so povezane z motnjami v odvajanju blata. Simptomi se pojavijo več kot šest mesecev pred postavitvijo diagnoze in trajajo nepretrgoma vsaj tri mesece (6). Sindrom razdražljivega črevesa delimo na štiri podtipi:

- sindrom razdražljivega črevesa s prevladujočo obstipacijo (IBS-C),
- sindrom razdražljivega črevesa s prevladujočo drisko (IBS-D),
- sindrom razdražljivega črevesa z mešanim odvajanjem (IBS-M) in
- neopredeljen sindrom razdražljivega črevesa (IBS-U).



Mehanizem nastanka diareje

Diareja nastane zaradi presežka količine vode v blatu. Normalno se v tankem in debelem črevesju absorbira več kot 90 % vode.

- **Osmozna diareja** nastane zaradi prisotnosti osmotsko aktivnih snovi (neabsorbiranih ogljikovih hidratov ali kratkoverižnih maščobnih kislin) v lumnu črevesa, kar povzroči zadrževanje tekočine in zmanjša absorpcijo vode. Posledici sta izguba vode in hipernatremična dehidracija. Osmozna diareja se pojavi po uživanju hrane, med postom preneha. Tipični primer je malab-

sorbicija ogljikovih hidratov zaradi pomanjkanja disaharidaz (laktozna intoleranca).

- **Sekretorna diareja** nastane zaradi sekretornega delovanja neabsorbiranih žolčnih in maščobnih kislin v debelem črevesu. Prekomerni črevesni sekreciji anionov (Cl^- , HCO_3^-) pasivno sledi natrij in voda. Sekretorna diareja med postom ne preneha.
- **Motilitetna diareja** nastane zaradi spremenjene motilitete črevesa. Hiperomotiliteta črevesa sproži diarejo zaradi hitrega transporta hranil, ko ni dovolj časa za absorpcijo. Primer je hipertiroidizem. Pri hipomotiliteti črevesa se lahko pojavi bakterijska razrast in posledična malabsorpcija z diarejo (1). Če ne najdemo vzroka za kronično diarejo, ki se pojavlja brez bolečine v trebuhu, govorimo o funkcionalni diareji (6). Če jo spremlja bolečina, gre za sindrom razdražljivega črevesa s prevladujočo diarejo, ki je podrobneje opisan v nadaljevanju.

Mehanizem nastanka obstipacije

Etiopatogeneza **funkcionalne oz. primarne obstipacije** ni povsem jasna, verjetno vključuje spremembe na ravni enteričnih živčnih vlaken. Poznamo tri podtipе funkcionalne obstipacije:

- Obstipacija z normalnim časom prehoda skozi črevo je napogostejši podtip. Tranzitni čas blata skozi debelo črevo je normalen, bolniki imajo težavo z odvajanjem.
- Pri obstipaciji z upočasnjem prehodom skozi črevo so vzrok nepravilni ali upočasnjeni peristaltični valovi. Ti bolniki imajo manj pozivov na blato, ob defekaciji se napenjajo.
- Motnje v delovanju mišic medeničnega dna ali analnega sfinktra privedejo do oteženega odvajanja blata. Bolniki se ob defekaciji izrazito napenjajo, navajajo občutek nepopolnega izpraznenja danke, pomagajo si z manualnimi pritiski na perianalni predel, s prsti ali pripomočki poskušajo odstraniti impaktirano blato.

Sindrom razdražljivega črevesa s prevladujočo obstipacijo je podrobneje opisan v nadaljevanju (7).

Vzroki za **organsko oz. sekundarno obstipacijo** so številni. Obstruktivne lezije črevesa povzročajo mehansko zaporo (rak, strikture, KVČB, endometrioz, divertikulitis, ishemija, fisure). Od metabolnih vzrokov obstipacijo povzročata hiperkalciemija in hipotiroidizem. Medikamentozno povzročeno obstipacijo opažamo pri uporabi opiatov, zaviralcev kalcijevih kanalčkov in antipsihotikov. O nevroloških vzrokih za obstipacijo govorimo pri Parkinsonovi bolezni, poškodbi hrbtnjače in sladkorni bolezni (8).

Mehanizem nastanka sindroma razdražljivega črevesa

Etiologija je slabo pojasnjena. Pri nastanku najverjetneje sodelujejo vplivi okolja, genetski dejavniki, intoleranca na hrano, mikrobiota črevesa, vnetje ter nepravilnost serotoninskih signalov v prebavilih (6).

Pristop k bolniku z diarejo

Pri bolniku z diarejo opravimo osnovne laboratorijske preiskave, ki obsegajo kompletno krvno in diferencialno krvno sliko, sedimentacijo eritrocitov, CRP, dušične retente, albumin, kalcij in elektrolite, jetrne teste ter TSH. Za izključitev infektivnih vzrokov diareje opravimo mikrobiološke preiskave blata (9). Če ugotovljamo alarmantne znake (hujšanje, hemohezija, nočna diareja, HIV+, starost več kot 45 let), bolnika napotimo na endoskopske preiskave (10). Ob sumu na celiakijo opravimo serološko (določitev protiteles IgA-antiEMA in anti-tTG) oz. pri bolnikih, ki že uživajo brezglutensko dieto, genetsko testiranje. Odsotnost HLA DQ2 ali DQ8 genotipa z veliko verjetnostjo izključi bolezen. Za dokončno potrditev diagnoze je potrebno opraviti ezofagogastroskopijo z biopsijami dvanajstnika (11). Vodikov dihalni test je namenjen oceni prebave različnih ogljikovih hidratov v tankem črevesju, npr. laktoze in fruktoze, kadar sumimo na malabsorpcijo (12). V pomoč nam je tudi določanje disaharidaz v bioptih sluznice dvanajstnika, pri laktozni intoleranci pa tudi laktozni toleračni test. Če se diareja pojavi po holecistektomiji ali po ileocekalni resekciji, je možen vzrok malabsorpcija žolčnih kislin. V tem primeru opravimo terapevtski poskus z

uvedbo vezalca žolčnih kislin. Pri bolnikih s kroničnim pankreatitisom in kronično diarejo določimo elastazo v blatu, ki je znižana pri eksokrini insuficienci trebušne slinavke (13).

Novost v diagnostičnem algoritmu diareje je določanje *kalprotektina v blatu*. Fekalni kalprotektin je protein, ki nastaja na mestu aktivnega vnetja črevesja v nevtrofilnih granulocitih in makrofagih in se med vnetjem črevesne sluznice sprošča v lumen črevesja. Je občutljiv biomarker vnetja črevesne sluznice in že uveljavljen presejalni test za razlikovanje med organskimi in funkcionalnimi vzroki črevesne simptomatike. V diferencialno diagnostičnem postopku se lahko kalprotektin zaradi svoje visoke negativne napovedne vrednosti uporabi kot presejalni test za izključitev KVČB. Koncentracija < 50 mcg/g z veliko verjetnostjo izključi vnetno dogajanje v sluznici debelega črevesa. Kalprotektin ni bolezensko specifičen marker, saj povišane vrednosti povzročajo tudi infekcijske in maligne bolezni gastrointestinalnega trakta, jetrna ciroza, portalna hipertenzija, debelost ter uporaba nesteroidnih antirevmatikov. Za odvzem vzorca se svetuje prvo jutranje blato, ki naj bo pregledano v roku 3 dni (14–16).

Zdravljenje je pri organskih vzrokih za diarejo vzročno. Ko so izključeni infektivni in organski vzroki za diarejo, je uporaba antimotilitetnih učinkovin varna in uspešno zmanjša število stolic, urgentih pozivov, izboljša se konsistenca blata. Najpogosteje uporabljen preparat je loperamid, ki je sintetični agonist opioidnih receptorjev in z delovanjem na enterični živčni sistem upočasni peristaltiko in podaljša tranzit skozi črevo.

Pristop k bolniku z obstipacijo

V klinični pregled bolnika z obstipacijo moramo vključiti tudi digitorektalni pregled, s katerim ocenjujemo tonus sfinktra in zatipamo eventualne patološke rezistence v ampuli rektuma. Alarmni znaki, ki zahtevajo posebno pozornost, so prisotnost krvi na blatu, bolečine v trebuhu, nezmožnost odvajanja vetrov, bruhanje in nepojasnjeno hujšanje. Laboratorijski testi naj vsebujejo hemogram, diferen-

cialno krvno sliko, serumski kalcij in ščitnične hormone. Za izključitev organskih vzrokov obstipacije opravimo koloileoskopijo oz. računalniško tomografijo ali magnetno resonančno preiskavo črevesa s kontrastnim sredstvom. Pri sumu na primarno obstipacijo opravimo rentgensko slikanje z uporabo radiopačnih označevalcev, s katerim ugotovimo tranzitni čas blata skozi črevo (17). Anorektalno manometrijo naredimo pri sumu na anorektalno dissinergijo, na podlagi izvida se odločimo še o napatitvi na defekografijo (7).

Zdravljenje je pri organskih vzrokih za obstipacijo vzročno. Po izključitvi sekundarnih vzrokov obstipacije bolniku svetujemo nefarmakološke ukrepe: povečan vnos tekočin, uživanje z vlakninami bogate hrane ter redno zmerno telesno aktivnost. V kolikor težave kljub temu vztrajajo bolniku svetujemo uživanje osmotskih odvajal. Bolnike z opredeljenimi motnjami v delovanju mišic medeničnega dna ali analnega sfinktra lahko napotimo na biofeedback terapijo (18).

Pristop k bolniku s sindromom razdražljivega črevesa

Za sindrom razdražljivega črevesa ne obstaja laboratorijski test ali slikovna diagnostična metoda, ki bi diagnozo potrdila, zato si pomagamo z Rome IV kriteriji. Pri mladih bolnikih brez alarmantnih znakov lahko postavimo diagnozo le na podlagi anamneze in statusa. Izjema so bolniki z IBS-D, pri katerih opravimo test na celiakijo. Pri starejših od 50 let in pri bolnikih z alarmantnimi znaki je potrebno opraviti dodatne diagnostične preiskave, predvsem kolonoskopijo.

Zdravljenje se prične s pogovorom in in razlago, da gre za benigno bolezen. Svetujemo redno telesno aktivnost, zmanjšanje stresa, izogibanje uživanju hrane z laktozo in hrane, ki napenja, včasih priporočimo tudi uživanje low FODMAP diete. Ukrepi glede diareje oz. obstipacije so navedeni zgoraj. Pri nekaterih bolnikih je učinkovita uporaba mebeverina. Za obvladovanje bolečine predpišemo spazmolitike, ob neučinkovitosti lahko poskusimo še z dodatkom tricikličnih antidepresivov (6, 7).

ZAKLJUČEK

Pri pristopu k bolniku z diarejo oziroma obstipacijo je potrebno v prvi vrsti izključiti organske vzroke. Glede napotitve na diagnostične preiskave se odločimo na podlagi anamneze in statusa ter starosti bolnika. Za razlikovanje med organskimi in funkcionalnimi vzroki za diarejo si lahko pomagamo z določitvijo kalprotektina v blatu, čeprav normalna vrednost kalprotektina v blatu še ne pomeni, da endoskopska diagnostika ni potrebna oz. indicirana. Pri opredelitvi podtipa funkcionalne obstipacije nam je v pomoč slikovna diagnostika. Etiopatogeneza funkcionalnih bolezni prebavil ni dobro poznana, posledično tudi ni na voljo specifičnega zdravila ali zdravljenja, tako da večinoma svetujemo nefarmakološke ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

Literatura

1. Matija Košnik. Diareja. Interna medicina. 5th ed. Ljubljana: Slovensko medicinsko društvo; 2018. str. 34–40.
2. Bern C, Martinez J, de Zoysa I, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull World Health Organ* 1992; 70: 705–14.
3. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257–61.
4. Musher DM, Musher BL. Contagious acute gastrointestinal infections. *N Engl J Med* 2004; 351: 2417–27.
5. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116: 1464–86.
6. Defrees DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care* 2017; 44: 655–71.
7. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, et al. Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig* 2016; 108: 332–63.
8. Sharma A, Rao S. Constipation: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 59–74.
9. Bruce E. Approach to Diarrhea. In: *Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology*. First Edition. Bruce E. Sands; 2015. str. 31–44.
10. ASGE Standards of Practice Committee, Shen B, Khan K, Ikenberry SO, Anderson MA, Banerjee S, et al. The role of endoscopy in the management of patients with diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 887–92.
11. Harewood GC, Murray JA. Approaching the patient with chronic malabsorption syndrome. *Semin Gastrointest Dis* 1999; 10: 138–44.
12. Casellas F, Chicharro L, Malagelada JR. Potential usefulness of hydrogen breath test with D-xylose in clinical management of intestinal malabsorption. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 321–7.
13. Habba SF. Chronic diarrhea: identifying a new syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2140–1.
14. Sipponen T, Kolho K-L. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 74–80.
15. Drobne D, Kurent T. Pomen fekalnega kalprotektina pri kronični vnetni črevesni bolezni. *Gastroenterolog* 2015; 1: 19–22.
16. Burri E, Beglinger C. Faecal calprotectin – a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: 13557.
17. Matija Košnik. Zaprtje. Interna medicina. 5th ed. Ljubljana: Slovensko medicinsko društvo; 2018. str. 40–2.
18. Chiarioni G. Biofeedback treatment of chronic constipation: myths and misconceptions. *Tech Coloproctology*. 2016; 20: 611–8

Inkontinenca

Fecal incontinence

Matic Koželj*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 80–85

Ključne besede: *fekalna inkontinenca, funkcionalne motnje, biofeedback*

Key words: *fecal incontinence, functional disorder, biofeedback*

POVZETEK

Fekalna inkontinenca je dalj časa trajajoče nehoteno uhajanje plinov ali blata, ki je lahko tekoče ali formirano. Prisotnost inkontinence pomembno zmanjša kakovost življenja in povzroča veliko socialno stigmo. Vzroki inkontinence so različni in obsegajo funkcijske ali strukturne živčnomišične okvare anorektalnega področja ali centralnega žičnega sistema. Vsem bolnikom, ki so zmožni razumevanja je treba ponuditi razlago vzroka inkontinence in jim razložiti nefarmakološke ukrepe zdravljenja. Bolnikom s funkcionalno okvaro analne zapiralke ali motenim zaznavanjem mišic medeničnega dna ponudimo poskus zdravljenja z biofeedback metodo.

ABSTRACT

Fecal incontinence is the inability to control bowel movements, causing stool to leak unexpectedly from the rectum. Fecal incontinence ranges from an occasional leakage of stool while passing gas to a complete loss of bowel control. It reduces the quality of life and is a cause of social stigma. There are various causes of fecal incontinence, including functional and structural damage of muscles and nerves of anogenital region, as well as the central nervous system. Patients with fecal incontinence need to be educated about the cause of their disease; Basic pharmacological and non-pharmacological treatment has to be offered to all of the patients with fecal incontinence, while biofeedback therapy has to be offered to patients with dysfunction of anal sphincter.

*Matic Koželj, dr. med

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna kinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: kozelj.matic@gmail.com

UVOD

Inkontinenca je nehoteno uhajanje plinov ali blata, ki je lahko tekoče ali celo formirano. Je simptom in ne diagnoza, vzroki so številni. Povzroča veliko socialno stigmo. Stopnja inkontinence je odvisna od pogostosti, volumna in konsistence blata, ki bolniku uide.

V populaciji, starejši od 60 let se vsaj 1x/mesec inkontinenca pojavi pri 36 % bolnikov, pri bolnikih v domski oskrbi pa je inkontinentnih celo do 60 % bolnikov (1).

FIZIOLOGIJA

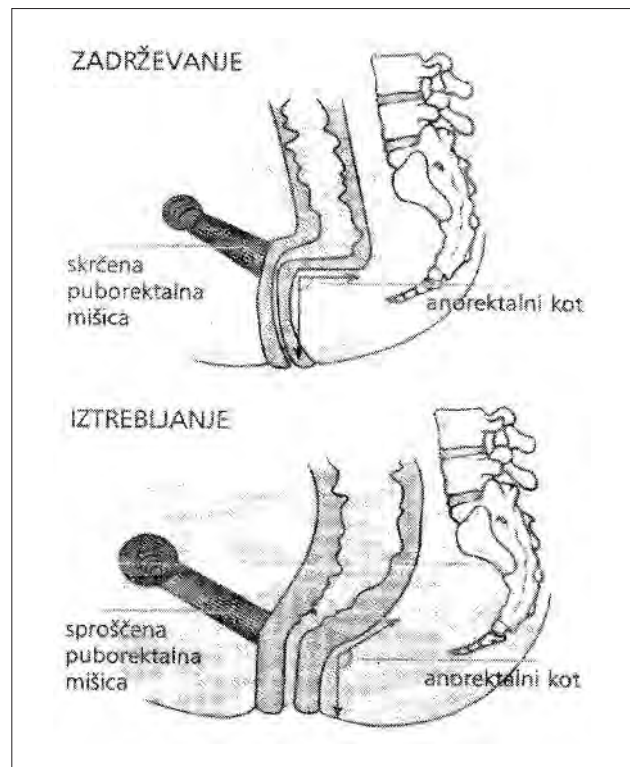
Mehanizem zadrževanja blata je kompleksen. Strukture, kot so notranja analna zapiralka, zunanja analna zapiralka, rektum s svojo občutljivostjo in kapaciteto ter živčne povezave so pomembne za pravilno delovanje končnega dela širokega črevesa. Najpogostejši motnji v delovanju tega zapletenega dela črevesa sta zaprtje in inkontinenca za blato (1, 2).

Analna zapiralka je ključni del pri zadrževanju blata. Sestoji iz notranjega analne zapiralke iz gladkomišičnih celic ter zunanje analne zapiralke iz vlaken m. levator ani. Sfinkter z zunanje strani objema puborektalna mišica. Notranja zapiralka vzdržuje kontinenco blata v mirovanju in prispeva 70–80 % k bazalnemu tonusu sfinktra. Ob hoteni kontrakciji se tonus okrepi, k čemer prispeva zunanja zapiralka, puborektalna mišica pa ob tem poveča anorektalni kot, s čimer ovira prehod blata proti analnemu kanalu. Zunanjo zapiralko oživčuje pudentalni živec, ki ga sestavljajo mešana vlakna sakralnih živcev iz nivoja S2–S4, puborektalno mišico pa neposredna živčna vlakna istega področja (1, 2).

Ob prihodu blata v danko, se v steni vzdražijo receptorji za nateg in preko rektoanalnega inhibitornega refleksa se sprosti notranja analna zapiralka. Popustitev tonusa notranjega analnega sfinktra omogoči prodiranje črevesne vsebine v analni kanal. Ta ima v distalnem delu že bolj specializirane čutnice, ki zaznajo konsistenco blata - tako velikokrat vemo, ali bomo izločili trdo, tekoče blato ali pa le pline. Preko

rektoanalnega kontraktilnega refleksa se skrči notranja analna zapiralka. Raztezanje danke občutimo kot poziv na blato in skrčimo zunanjo analno zapiralko. Okvara živčnih končičev in njihova znižana občutljivost na dražljaje je pomemben proces pri patogenezi inkontinence blata (1, 2).

Ob primerni priložnosti za odvajanje blata se analni kot zmanjša, medenično dno spusti, povišamo intraabdominalni tlak in skrčimo stene rektuma ter sprostimo zunanji sfinkter, ob čemer izločimo blato iz telesa. Če take primerne priložnosti ni, se preko simpatičnega nitja zavre kontrakcija mišic rektuma, ob tem pa zavestno skrčimo zunanjo analno zapiralko. Blato se ob tem premakne nazaj v kompliantni rektum. V kolikor se komplanca rektuma zmanjša, pride do urgentnih pozivov in posledične urgentne inkontinence (1, 2).



Slika 1. Anorektalni kot pri iztrebljanju in zadrževanju blata (1)

ETIOLOGIJA

Vzroki za inkontinenco obsegajo funkcijske ali strukturne živčnomišične okvare anorektalnega področja ali centralnega žičnega sistema:

- **Zmanjšana občutljivost rektuma** lahko vodi v zastajanje blata, kopičenje blata v rektumu in izgubo občutka za kontrakcijo zunanjega analnega sfinktra. Tako klinično sliko najdemo pri bolnikih s sladkorno boleznijo
- **Prekomerna občutljivost rektuma** vodi zmanjšano podajnost in kapaciteto rektuma in posledičnim uhajanjem blata tekoče konsistence. Pogost vzrok za tako vrsto inkontinence je npr. kronična vnetna črevesna bolezen. Podobno klinično sliko najdemo pri poškodbah zunanjega ali notranjega analnega sfinktra, npr. po poškodbah perineja ob porodu ali zapletih operacij rektuma (npr. hemoroidov).
- **Poškodba živčnih vlaken**, ki vplivajo na kontinenco srečamo pri porodu, obporodnih poškodbah, kroničnem zaprtju, možganski kapi, poškodbah hrbtenjače in nekaterih sistemskih boleznih, kot je multipla skleroza.
- **Anatomske nepravilnosti rektuma**, kot sta rektokela in prolaps rektuma.
- **Kognitivni upad** pri dementnih in duševno manjrazvitih in funkcionalna okrnjenost pri hendikepiranih sta tudi pogosta vzroka inkontinence (1, 2, 4).

PRISTOP K BOLNIKU Z INKONTINENCO

Pri bolniku s simptomi fekalne inkontinence je pomembno, da imamo zanj dovolj časa. Pomembno je, ali ima bolnik težave z uhajanjem blata in ali je blato zmožen zadržati, kakšno je blato (tekoče/čvrsto), kolikokrat dnevno se pojavlja, v kakšnih okoliščinah se pojavi, ali potrebuje higienske vložke, ali je prisotna tudi urinska inkontinenca. Pomemben je tudi podatek o težavah z drisko ali zaprtjem. Bolnika povprašamo tudi o pridruženih boleznih; npr. sladkorni bolezen, znane nevrološke motnje, je morda po možganski kapi ali poškodbi hrbtenjače, ima demenco. Pri ženskah je potrebno povprašati o zapletih med porodom. Vpliv na kakovost življenja ocenimo z različnimi vprašalniki o kakovosti življenja (HQRL), v raziskavah je najbolj upora-

bljan vprašalnik Cleveland Clinic Fecal Incontinence score.

Klinični pregled sestoji iz splošnega, nevrološkega statusa in digitorektalnega pregleda. Pri digitorektalnem pregledu najprej pregledamo perinej, vidimo lahko fistule, brazgotine ali hemoroide. Vneta pordela koža ali umazano spodnje perilo so posredni znaki inkontinence za blato. Ocenimo sensoriko v perianalnem območju ter ob draženju kože opazujemo nehoteno kontrakcijo analnega sfinktra; odsotnost le-te kaže na okvaro hrbtenjače (nivo S1) ali pudendalnega živca. Med pregledom ocenimo mišično moč in funkcijo: bolnika med pregledom prosimo, da stisne puborektalno mišico (s tem ocenjujemo moč zunanje analne zapiralke) in prosimo, da simulira odvajanje blata (ocenjujemo dissinergijo – krčenje zapiralke namesto njene sprostitve). Na doseg prsta iščemo možne vzroke obstrukcije (blato, tumor...) (1, 3).

KLINIČNA SLIKA

Ločimo tri tipe inkontinence:

- **Urgentna inkontinenca** predstavlja izgubo inkontinence kljub ohranjenim mehanizmom zadrževanja blata. Srečamo jo pri bolnikih, pri katerih je volumen blata povečan (npr. diareja), ali pa je kapaciteta rektuma zmanjšana (npr. proktitis pri KVČB ali po obsevanju); srečamo jo tudi pri bolnikih, ki so težje pokretni, ker v doglednem času ne zmorejo do stranišča.
- Pri **pasivni inkontinenci** bolniki ne čutijo poziva za odvajanje blata in ne čutijo, da jim blato uide. To srečamo pri bolnikih z nevrološkimi okvarami ali periferno nevropatijo, npr. pri sladkorni bolezni.
- **Uhajanje blata** v ožjem pomenu besede se pojavi, ko imajo bolniki normalen akt defekacije, po zaključenem aktu pa jim blato uide. Problem je v dissinergiji zapiralk pri odvajanju blata ali pri hiposenzitivnem rektumu, kjer se kopiči formirano blato, mimo njega pa skozi sproščena analna sfinktra uhaja tekoče blato. Tak tip inkontinence srečamo pri bolnikih z sladkorno boleznijo ter pri dementnih bolnikih (1, 2, 4).

PREISKAVE PRI BOLNIKU Z INKONTINENCO

Izvajanje preiskav pri bolniku z inkontinenco je individualno. Pri večini bolnikov opravimo laboratorijske in endoskopske preiskave, nadaljnje preiskave pa zastavljamo glede na tip inkontinence.

1. **Laboratorijske preiskave:** pri bolnikih z anamnezo driske izključujemo sladkorno bolezen, ščitnično disfunkcijo, laktozno intoleranco...
2. **Endoskopske preiskave** (rektosigmoidoskopija, kolonoskopija) služijo za izključitev rakave bolezni in organskih vzrokov kronične driske (KVČB, mikroskopski kolitis,...)
3. K preiskavam pristopamo **smotrno**. Pri bolnikih z napredovalo demenco, ki ne bodo zmožni učenja Keglovih vaj z diagnostiko po izključitvi reverzibilnih vzrokov zaključimo.
4. **Anorektalna manometrija** je najpomembnejša preiskava pri oceni inkontinence. Z njo ocenimo funkcijo zunanje in notranje analne zapiralke, prisotnost rektoanalnega inhibitornega refleksa ter dissinergijo pri poskusu odvajanja blata.
5. **EMG** nam lahko prikaže okvaro pudendalnega živca in delovanje zunanjega analnega sfinktra, vendar se rutinsko ne uporablja.
6. **Slikovne preiskave:** **EUZ rektuma** in **endoeanalna MR** prikažeta anatomijo zapiralk in puborektalno mišico; **funkcijsko MR slikanje medeničnega dna** poleg le-tega pokaže še spust medeničnega dna in medenične organe; z **defekografijo** si lahko prikažemo rektokelo in rektalni prolaps (1–6).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje inkontinence je večstopenjsko. Pomembna je natančna diagnoza in izključitev drugih organskih vzrokov inkontinence, preden pričnemo z zdravljenjem funkcionalnih motenj.

Primarne preventive inkontinence ne poznamo. Edina uspešna **sekundarna preventiva** za zdravljenje inkontinence so Keglove vaje za krepitev

medeničnega dna. Prej kot se bolniki vaj lotijo, prej je pričakovati učinek zdravljenja. Poleg tega je smiselno vsem bolnikom, ki so sposobni razumevanja, razložiti mehanizem odvajanja blata in splošna navodila za zmanjševanje tveganja za inkontinenco. Taka navodila pri 25 % bolnikov dosežejo pomemben učinek (zmanjšajo število epizod inkontinence za vsaj 50 %). Bolnik naj se izogiba kofeinu, glutenu (pri celiakiji), neresorbilnim sladkorjem. Povečati je treba vnos vlaknin, da blato postane bolj čvrsto. Med prehranskimi dopolnili lahko svetujemo tudi uporabo psiliuma. Uporaba vložkov oz. plenice, higiena perianalnega predela, uporaba negovalnih krem in protiglivičnih mazil preprečujejo okužbe kože in izboljšujejo počutje bolnika. (1–6)

FARMAKOLOŠKI UKREPI

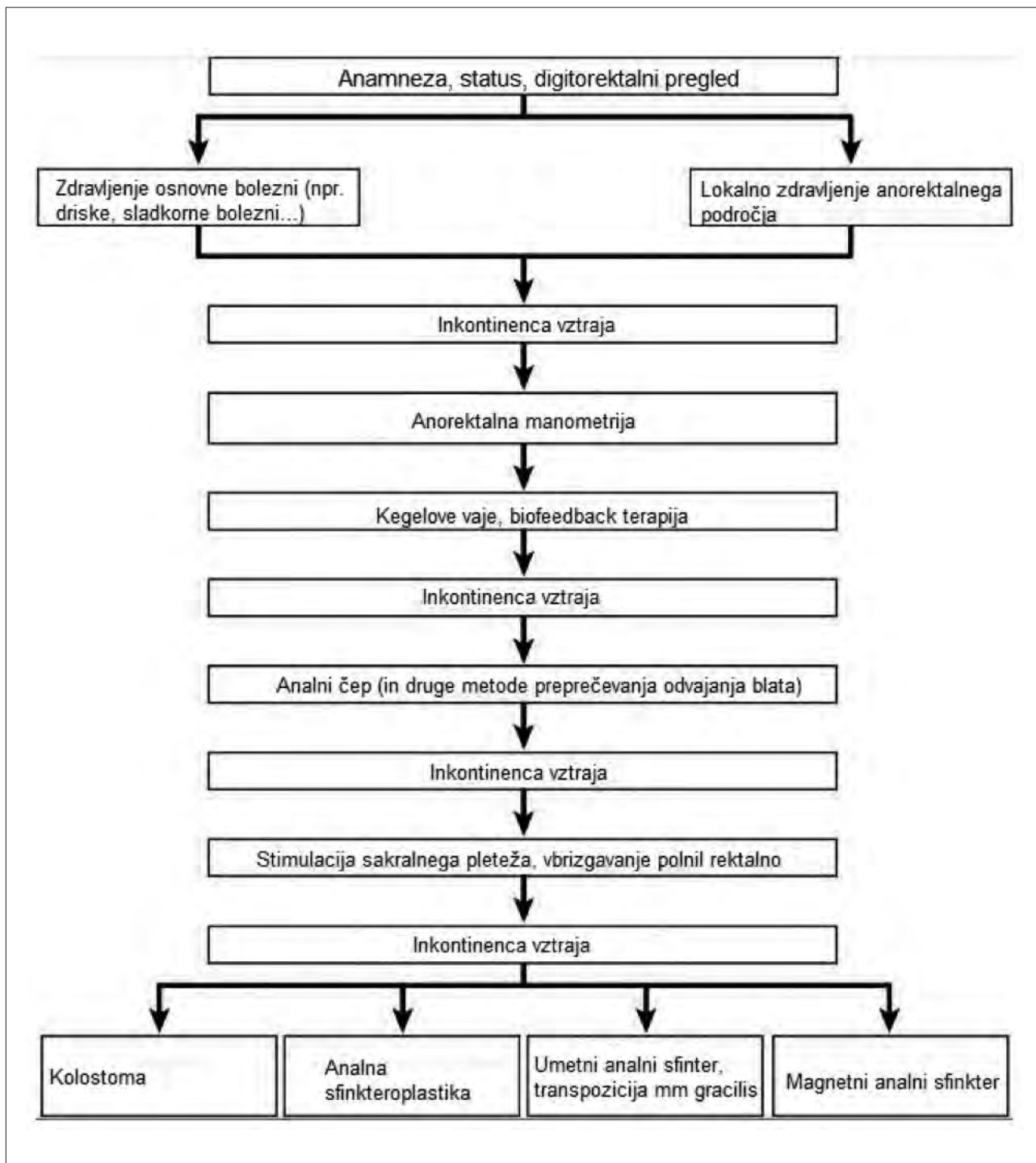
Pri inkontinenci ob diareji oz. mehkem blatu je prvo zdravilo izbora **loperamid**, ki podaljša čas prehoda skozi črevo in poviša bazalni tonus analnega sfinktra. Pri bolnikih, ki zdravila ne prenašajo je drugo zdravilo izbora **kodein sulfat**. Če sumimo na žolčne kisline kot vzrok diareje je treba poskusiti z **holestiraminom**.

Pri fekalni impakciji in »overflow« inkontinenci je potrebno **skrbeti za zdravljenje zaprtja**, kar dosežemo z glicerinskimi svečkami, preparati sene ali sirupi laktuloze; v skrajnih primerih se poslužujemo tudi (samo) klistiranja.

Potrebno je **preverjanje učinkov zdravljenja**, da iz inkontinence ne pride do zaprtja in obratno (1–6)

DRUGI UKREPI

Krepitev medeničnega dna s Keglovimi vajami je možno pri bolnikih z ohranjeno sensoriko v rektumu ter zmožnostjo kontrakcije in koordinacije analnega sfinktra. Pomaga pri pasivni in urgentni inkontinenci, vendar mora biti bolnik za zdravljenje motiviran. Nekaterim bolnikom lahko ponudimo tudi **biofeedback terapijo**, pri kateri med anorek-



Slika 1. Pristop k zdravljenju bolnikov z inkontinenco (povzeto po Bharucha AE, Rao SSC et al. *Surgical Interventions and the Use of Device-Aided Therapy for the Treatment of Fecal Incontinence and Defecatory Disorders. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017)

talno manometrijo pod nadzorom poskušajo izvajati Kegelove vaje in ob tem uspešnost kontrakcije puborektalne mišice opazujejo na ekranu. Na našem kliničnem oddelku je prim. Koželj razvil svojo biofeedback metodo učenja vaj medeničnega dna s pripomočkom, ki vsebuje balonček na koncu cevke

urinskega katetra. Balonček se nato napolni z brizgo. Prednost metode je nizka cena in zmožnost uporabe v vsakem okolju, tudi na primarnem nivoju (1–6).

Stimulacija sakralnega živca je novejša metoda, ki je namenjena bolnikom z zmerno ali hudo inkon-

tinenco za blato, pri katerih metoda krepitve medeničnega dna z biofeedback terapijo ni bila uspešna. Sprva se stimulator za 2–3 tedne pusti izven telesa bolnika, v kolikor je doseženo izboljšanje za več kot 50 %, se nato stimulator vgradi pod kožo. Zapleti so povezani predvsem z okužbami, ki se dogajajo v manj kot 10 % (7)

Druge nekirurške metode z **izjemo analnih čepov**, s katerimi fizično preprečimo odvajanje blata, v Sloveniji trenutno še niso dostopne. Sem spada, vbrizgavanje polnil (avtologna tkiva) ali mioblastov v analni sfinkter, radiofrekvenčno, lasersko zdravljenje ali implantacija magnetnega sfinktra.

Kirurško zdravljenje je možno, če je prisotna poškodba analne zapiralke ali prolaps rektuma. V skrajnih in hudih primerih inkontinence lahko opravimo tudi diverzijsko stomo. V splošni bolnišnici Slovenj Gradec so v letu 2018 opravili tudi prvo vstavev umetne analne zapiralke v Sloveniji (1–6).

Literatura

1. Koželj M, Štabuc B. Fekalna inkontinenca. V: Košnik M et al. Interna medicina. Ljubljana, 2018.
2. Bharucha AE, Rao SSC et al. Surgical Interventions and the Use of Device-Aided Therapy for the Treatment of Fecal Incontinence and Defecatory Disorders. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 1844–54.
3. Ruiz NA, Kaiser AM. Fecal incontinence - Challenges and solutions. World J Gastroenterol 2017; 23: 11–24.
4. Fecal incontinence in adults. BMJ Best Practice. [internet]; citirano 08.11.2018 Dosegljivo na: <https://best-practice.bmj.com/topics/en-us/840>
5. Faecal incontinence in adults: management. NICE guidelines. [internet]; citirano 08.11.2018. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg49/resources/faecal-incontinence-in-adults-management-pdf-975455422405>
6. Paquette et al. Fecal incontinence practice guideline. Dis Col Rect 2015; 58: 34–47.
7. Thaha, M. A., Abukar, A. A., Thin, N. N., Ramsanahie, A. & Knowles, C. H. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 8, CD004464 (2015).

Tabela 1. Povzetek zdravljenja inkontinence (1)

Zdravljenje	
Splošni ukrepi	Vložki/plenice, vzpostavitev lokalne higiene, negovalna krema, protiglivično zdravljenje; Prehranski ukrepi – izogibanje kofeinu, fruktozi, laktozi, maltozi; glutenu (pri celiakiji) Povečan vnos vlaknin oz. psiliuma za povečanje volumna blata Keglove vaje za mišice medeničnega dna
Zdravila	Loperamid 2–4 mg, ½ ure pred obroki Difenoksalat/atropin 5/0,05 mg 2x dnevno (ni v Sloveniji) Kodein fosfat 30 mg, 2x dnevno Holestiramin 2–6g/dan Amitriptilin 20 mg zv. Nadomestna hormonska terapija (ženske po menopavzi) Odvajala, klizme pri zaprtju ali fekalni impakciji
Kirurško	Stimulacija sakralnega živca Sfinkteroplastika Umetni analni sfinkter Diverzijska kolostoma
Kognitivno-vedenjska terapija	Biofeedback terapija pri bolnikih, ki razumejo in upoštevajo navodila
Drugo	Analni čepi Polnila (npr. z avtolognim tkivom) Eksperimentalna zdravljenja: magnetni sfinkter, radiofrekvenčna stimulacija, injiciranje mioblastov in matičnih celic

Izbrana nujna stanja v gastroenterologiji

Emergencies in gastroenterology

Sebastian Stefanović*, Borut Štabuc

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 86–92

Ključne besede: akutna krvavitev iz prebavil, bolečina v trebuhu, holangitis

Key words: acute gastrointestinal bleeding, acute abdomen, cholangitis

POVZETEK

V preglednem članku je prikazan pristop, diagnostika in terapija izbranih nujnih stanj v gastroenterologiji.

ABSTRACT

This review summarizes approach to diagnosis and treatment of several common emergencies in gastroenterology.

AKUTNA OBRAVNAVA BOLNIKOV S SUSPEKTNO KRVAVITVIJO IZ PREBAVIL

Krvavitev iz gastrointestinalnega trakta kljub napredku v medicini ostaja pomembna diagnoza pri bolnikih na urgenci in pri osebnemu zdravniku. Akutna krvavitev se ponavadi pokaže v obliki hematemeze, melene ali hematohezije (1, 2, 3).

KLINIČNA SLIKA

Akutna krvavitev iz zgornjih prebavil se običajno pokaže kot hematemeza (bruhanje sveže krvi), bruhanje kavne vsebine (želodčna vsebina s primesjo stare krvi) in/ali melena (blato temno kot katran s specifičnim vonjem). Hemohezija (odvajanje sveže krvi) je v večini primerov povezano s krvavitvijo iz spodnjih prebavil, izjemoma je lahko prisotna pri obsežni krvavitvi iz zgornjih prebavil (tabela 1) (2,

3). Posebej moramo biti pozorni na hematemezo pri bolnikih z jetrno cirozo, saj ta v 90 % pomeni krvavitev iz varic požiralnika in želodca (1). Krvavitev iz spodnjih prebavil se klasično pokaže z hemohezijo, v primerih krvavitve iz desnega hemikolona in tankega črevesja pa se lahko pokaže z meleno. Krvavitev iz spodnjih prebavil je opisana v drugem prispevku.

Krvavitev tako iz zgornjih kot spodnjih lahko spremlja hemodinamska nestabilnost, bolečina v trebuhu in anemija ter simptomi povezani z njo (utrujenost, sinkopa, bolečina v prsnem košu). Bolnike z akutno krvavitvijo ponavadi spremlja normocitna anemija s povečanim razmerjem sečnina:kreatinin (2, 4).

Pri akutni krvavitvi moramo biti posebej pozorni na:

1. Predhodne vaskularne posege na abdominalni aorti. Vzrok krvavitve je tu lahko aortoduodenalna fistula. Prva izbira preiskav v takih stanjih je CT, in takojšna konzultacija z vaskularnimi kirurgi.

*Sebastian Stefanović, dr. med

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: sebastian.stefanovic@gmail.com

2. Hemoglobin in hemodinamski status. Pomembno znižan hemoglobinom ob normalnem krvnem tlaku v večini primerov pomeni kronično izgubo krvi, ki je že kompenzirana. Največjo nevarnost za to skupino je iatrogena v smislu pretirane transfuzije krvi. Hemodinamska nestabilnost z neodzivnostjo na tekočinsko zdravljenje kot tudi na transfuzije z vrednostmi hemoglobina v normalnem območju je najbolj povezana z življenjsko ogroženostjo. (4, 5, 6, 7).

Tabela 1. Simptomi in znaki krvavitve prebavil (3, 4, 5)

Hematemeza	Visoka specifičnost za krvavitev iz zgornjih prebavil Aktivna krvavitev, ki zahteva urgentno endoskopijo v roku 12 h
Bruhanje kavne vsebine	Visoka specifičnost za krvavitev iz zgornjih prebavil (LR* 9.6)
Melena pri kliničnem pregledu	LR 25 za krvavitev iz zgornjih prebavil
Odvajanje koagulov	LR 0.05 za krvavitev iz zgornjih prebavil

AKUTNA NEVARIKOZNA KRVAVITEV IZ ZGORNJIH PREBAVIL

Akutna nevarikozna krvavitev iz zgornjih prebavil, kljub napredku v medicini ostaja pomembno nujno stanje. Incidenca je 50–150 na 100000 odraslih/leto. Kljub zmanjšanju komplikacij pri peptičnih ulkusih, eradikaciji *Helicobacter pylori*, je mortaliteta še vedno med 2–10 % in pogostost ponovnih krvavitvev lahko doseže 26 %. Vztrajajoča visoka umrljivost je povezana z starostjo, uporabo nesteroidnih antirevmatikov, antiagregacijsko in antikoagulacijsko terapijo (5).

Glavni vzrok nevarikoznih krvavitvev ostaja peptični ulkus (20–50 %). Ostali vzroki so gastroduodenalne erozije (8–15 %), erozivni ezofagitis (5–15 %), Mallory-Weiss razpoke (8–15 %), angioektazije/sindrom želodčnih antralnih vaskularnih erozij (GAVE) (5 %) in benigni ali maligni tumorji (5 %) (8).

Strukturiran pristop h krvavitvi iz zgornjih prebavil je potreben zaradi zniževanja morbiditete in mortalitete bolnikov ter zniževanja stroškov. Tak pristop se mora vedno začeti s hemodinamsko stabilizacijo bolnikov šele nato sledi endoskopska oz. druga terapija (6, 7, 9).

HEMODINAMSKA STABILIZACIJA BOLNIKOV

Kjer obstaja sum na krvavitev iz zgornje prebavne cevi, je vedno prvo potrebno zagotoviti primeren žilni dostop. To pomeni, da mora bolnik imeti najmanj 2 periferna iv. kanala. V primerih, ko se sproži protokol za masivno transfuzijo, je bolje, če se vstavi centralni venski kateter, oz. njegove različice (MAC,...). Vedno začnemo stabilizacijo s tekočinami, glede na trenutna priporočila z uravnoteženimi kristaloidi (Ionolyte, Sterofundin, Ringer laktat,...). Glede na študijo Villaneueva et. al. (10), je pretirana uporaba transfuzije koncentriranih eritrocitov povezana tako s povečano morbiditeto kot mortaliteto. Tarčnih hemoglobin je tako 70 g/L v večini primerov. Obstajajo izjeme (kronične bolezni srca in ožilja, kjer se priporoča višji nivo, hemoglobin 100 g/L, in pa v primerih, kjer je prisotna masivna krvavitev z hemodinamsko nestabilnostjo, kljub podpornemu zdravljenju. Pri bolnikih, ki so nestabilni kljub nadomeščanju tekočin in podpori z vazopresornimi zdravili, je potrebno razmisliti o masivnem transfuzijskem protokolu, t.j. nadomeščanje eritrocitov, plazme in trombocitov v razmerju 1:1:1. V teh primerih je potrebna korekcija tudi koagulopatij, z ciljnim hemostatskim zdravljenjem (11, 12).

Pred endoskopijo, lahko bolnikom apliciramo tudi druga podporna zdravila, kot so zaviralci protonske črpalke in prokinetiki. Vsa ta zdravila vplivajo na zmanjšanje ponovnih krvavitvev, nimajo pa vpliva na umrljivost (7).

Intubacija bolnikov pred endoskopijo.

Indikacije za intubacijo so spremenjena zavest, z nezmožnostjo varovanja dihalne poti, masivna krvavitev, ki se kaže z aktivno hematemezo. Endo-

skopijo se lahko opravi tudi brez intubacije, vendar v varnem okolju (enota intenzivne terapije), s prisotnostjo zdravnikov, ki so veščji intubacije in dodatnih postopkov oživljanja (3, 6, 7, 9, 12, 13).

ENDOSKOPIJA

Injekcijska terapija

Danes imamo na voljo več terapevtskih opcij zaustavljanja krvavit. Najpogosteje se uporablja injekcijska terapija z razredčenim adrenalinom (1:10000 ali 1:20000). Po injekciji raztopine, pride do lokalne tamponade zaradi učinka volumna in vazokonstrikcije. Poleg adrenalina se v injekcijske ukrepe uporabljajo tudi različna lepila (v Sloveniji najpogosteje Sklerovein). Glede na smerice je vedno potrebno uporabiti dve različnih hemostatski modaliteti (8, 13).

Toplotne naprave

Te delimo v dve večji skupini: 1. kontaktne (toplotne sonde, bipolarne klešče) in 2. nekontaktne (argon plazemska koagulacija). Toplota, ki se proizvaja s temi napravami, povzroči lokalni edem, koagulacijo tkivnih proteinov, kontrakcij žil in indirektno aktivacijo koagulacijske kaskade. Kontaktne toplotne naprave, v Sloveniji, predvsem zaradi visoke cene uporabljamo za zaustavljanje krvavit pri naprednih endoskopijskih posegih (endoskopska submukozna disekcija). 2. nekontaktne se uporabljajo za koagulacijo pri angioektazijah, sindromu GAVE (7, 8, 10, 13).

Mehanske naprave (klipi in ligature)

Mehanske klipe, lahko namestimo direktno na vidne žile, s tem povzročimo mehansko kompresijo mest krvavitve. Glede na nedavne študije, se lahko v določenih primerih za zaustavljanje krvavit uporablja tudi OVESCO (Over the Scope Clip) klip. Ligature se primarno uporablja za zaustavljanje krvavit iz varic, lahko pa se jih uporabi tudi za zaustavljanje nevarikoznih krvavit (Dieulafoy lezije) (7, 8, 10, 13).

Topikalni hemostatski spreji

Danes so na voljo tudi hemostatski spreji, ki imajo dobre rezultate pri zaustavljanju krvavit. Njihove prednosti so lahka uporaba, ni potrebe za natančnost, zaustavijo se lahko tudi krvavitve na težjih in predvsem večjih mestih. V Sloveniji je na voljo hemosprej proizvajalca Cook Medical Inc, Winston-Salem, North Carolina, USA) (7, 8, 10, 13).

PONOVNA ENDOSKOPIJA

V primeru, da so bolniki po endoskopiji stabilni, se ponovna endoskopija ne priporoča. Za ponovno endoskopijo se odločimo v primeru: znaki ponovne krvavitve, slaba preglednost, nepopolna prva endoskopija, nezmožnost najdbe izvora krvavitve, ali mnenje endoskopista, da je bila hemostaza neustrezna. V primeru neuspešnosti ponovne endoskopije, se lahko za zaustavljanje krvavit uporabijo tudi metode drugih specialnosti, kot so interventna radiologija ali kirurgija (7, 8, 10).

AKUTNA VARIKOZNA KRVAVITEV IZ ZGORNJIH PREBAVIL

Osnovni pristop, k bolnikom z sumom na akutno varikozno krvavit je podoben tistemu pri ne-varikoznih krvavitvah.

Pri bolnikih z znano jetrno cirozo in sumom na krvavitvijo iz prebavil, je potrebno aplicirati antibiotično profilakso. Le-ta je najbolj povezana z zmanjšanjem umrljivosti. Po smernicah je antibiotik izbire ceftriakson 1g/24 h. Poleg tega ob antibiotični terapiji uvedemo vazoaktivno terapijo (oktreotid, somatostatin, terlipressin, ...), ki pa nima pomembnega vpliva na preživetje, vendar zmanjša pogostost ponovnih krvavit. Vazoaktivna zdravila se uporabljajo od 2–5 dni. Po ukinitvi vazoaktivnih zdravil se praviloma ukine tudi antibiotično profilakso. Konzervativni pristop k transfuziji krvnih derivatov kot tudi pri tekočinskem zdravljenju je tu še bolj pomemben zaradi nevarnosti povečanja pritiska v venskem sistemu,

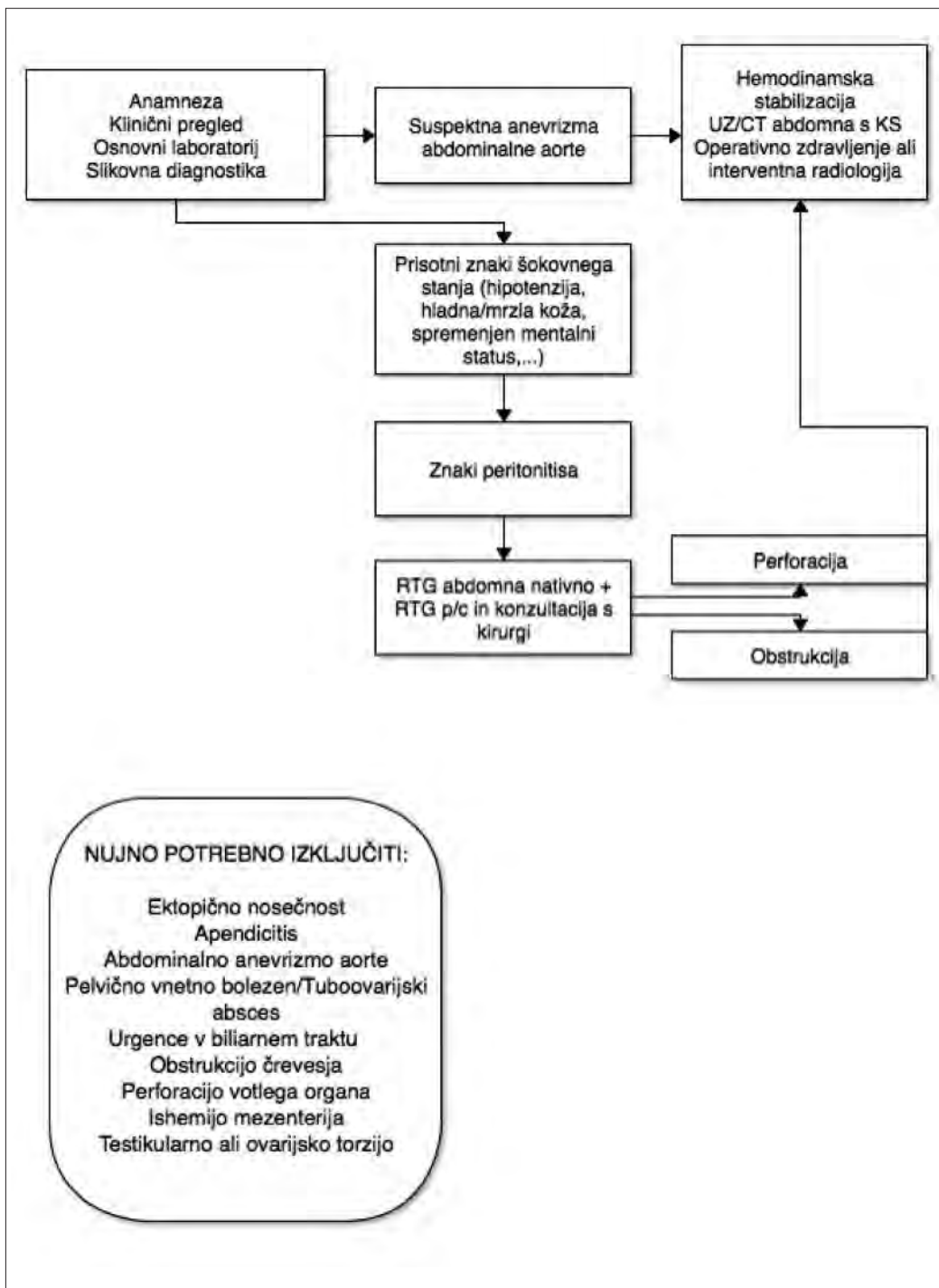
in s tem povečanja nevarnosti za ponovno krvavitve iz varic. Endoskopija se mora opraviti znotraj 12 h. Pri endoskopiji uporabljamo ligacijo ali skleroterapijo. Ob morebitnem neuspehu, se lahko uporabi tehnike interventne radiologije. Po endoskopiji in ukinitvi vazoaktivnih zdravil, je bolnikom potrebno uvesti zaščito pred ponovnim krvavitvami z beta - blokerji (9, 12, 14, 15).

AKUTNA BOLEČINA V TREBUHU

AKUTNA OBRAVNAVA BOLNIKOV Z BOLEČINO V TREBUHU

Bolečina v trebuhu je bila leta 2011, 2. najpogostejši vzrok za obisk urgentnega centra v ZDA v skupini bolnikov starih od 18–44 let (16). Pri starejših bolnikih je lahko znak resne bolezni (pri bolnikih nad > 65 let ima 11–14 % umrljivost) (17).

Bolečina v trebuhu na urgenci mora imeti hiter diagnostični pristop predvsem v smislu izključevanja akutnega abdomna. 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 intervenčni poseg (18). Predlagan pristop k bolečini v trebuhu je predstavljen v algoritmu 1 (17, 18).



Algoritem 1. Pristop k bolniku z akutno bolečino v trebuhu (19)

Bolečino v trebuhu običajno patofiziološko delimo v tri kategorije:

- a) *Visceralna bolečina* je omejena na organ izvora. Običajno jo bolniki opisujejo kot topo, tišočo, in jo slabo lokalizirajo.
- b) *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.
- c) *Prenesena bolečina* je bolečina, ki se čuti drugje kot je primarni stimulus za bolečino, zaradi inervacije z isto ali bližnjo korenino živca (18).

Pregled bolnika z bolečino v abdomnu (18)

1. 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 (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: BHcg 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. Anaglezija. Pri bolnikih, ki imajo hude bolečine v trebuhu je potrebno čimprej dati primerno analgetično terapijo (opioidi). Zadržki, ki so bili včasih prisotni, da bo analgetična terapija zakrila pravilno 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.

AKUTNI HOLANGITIS

Po definiciji gre za stanje akutnega vnetja in okužbe biliarnega trakta. Najpogosteje je vzrok biliarna obstrukcija, kateri sledi kopičenje bakterij v žolču. Najpogostejši vzrok biliarne obstrukcije je holedoholitiza, kateri sledita benigne strikture in maligne bolezni.

Simptomi holangitisa se razlikujejo glede na paciente. Lahko so nespecifični ali pa se pokažejo v obliki septičnega šoka z visoko umrljivostjo. Morbiditeto in mortaliteto lahko znižamo le s hitro diagnostiko in terapijo (20). Čeprav je Charcotova triada zelo specifična (> 90 %), je prisotna samo pri 18.5 % bolnikov (21).

KLINIČNA SLIKA

Za diagnostiko in terapijo uporabljamo smernice Tokyo (21). Za potrditev diagnoze morajo biti prisotni znaki sistemskega vnetja, holestaze in specifične spremembe na slikovni diagnostiki. Holangitis ocenjujemo glede na potek in prizadetost, ter se glede na to odločamo o terapiji (20–23).

Diagnozo hudo potekajočega holangitisa (gradus 3) postavimo s prisotnostjo disfunkcije vsaj še enega organskega sistema (kardiovaskularni, nevrološki, respiratorni, ledvični, jetrni ali hematološki). Diagnozo zmerno hudo potekajočega (gradus 2) postavimo s prisotnostjo sistemskega vnetnega odziva brez motenj v delovanju organov.

Gradus 1 (blag) holangitis je izključitvena diagnoza, po tem ko potrdimo, da ne gre za težko ali zmerno hudo potekajoč holangitis (22).

TERAPIJA

Razvoj in upoštevanje smernic sta umrljivost zmanjšala iz 100 % zmanjšati na 10 %. Pri bolnikih, s sumom na holangitis, je potrebno uvesti tekočinsko zdravljenje, antibiotično in analgetično terapijo. Dokončna terapija ostaja endoskopska retrogradna

holangiopankreatografija ERCP ali perkutana drenaža žolčnih vodov (PTBD). Pri gradusu 1 je lahko dovolj samo konzervativna terapija z tekočinskim zdravljenjem in antibiotično terapijo. Gradu 2 zahteva čimprejšnjo razbremenitev biliarnega trakta z (ERCP). Gradu 3 zahteva nujni ERCP po začetni hemodinamski stabilizaciji. Odlaganje ERCP-ja pri gradusu 3 pomembno poveča umrljivost (20–23).

AKUTNA MEZENTERIALNA ISHEMIJA (AMI)

Zmanjšanje prekrvavitve tankega črevesja, do te mere, da ta ne more več zagotoviti normalne intestinalne funkcije, povzroči AMI. Gre za stanje z visoko umrljivostjo (60–80 %), posebej, če ga ne prepoznamo pred infarktom črevesja. Zpoznana terapija za 24-h poveča umrljivost za 20 %. Kirurška terapija znotraj 6 h po nastanku simptomov, pomembno poveča možnost preživetja z AMI. AMI glede na patofiziologijo delimo v tri različne skupine, vsaka ima različne dejavnike tveganja in drugačen terapevtski pristop (23, 24):

1. Akutno zaprtje arterij mezenterija je najpogostejše (65 do 70 %) in ima tudi najvišjo umrljivost. Bolniki so običajno starejši, najpogostejši vzrok je embolizacija strdkov iz srca, ali nenadno zaprtje z že aterosklerozo prizadeto zgornje mezenterialne arterije (SMA). Glavni dejavniki so starost, hipertenzija in periferna arterijska okluzijska bolezen.
2. Tromboza mezenterialnih ven (5–15 %) je edina podskupina, ki običajno prizadane mlajše bolnike. Patogeneza je enaka ostalim venskim trombembolijam. Najpogosteje jo vidimo pri hiperkoagulabilnih stanjih. Čeprav je smrtnost glede na akutne zapore arterij nižja, še vedno doseže 20–50 %.
3. Neokluzivna mezenterialna ishemija (20 %) je multifaktorialnega izvora, pogosto jo vidimo pri hospitaliziranih bolnikih, ki nimajo znakov žilnih zapor. Vzroki so lahko šokovna stanja, znižanje srčnega pretoka, zdravila (beta blokerji, vazopresorji). Umrljivost je visoka, predvsem zaradi osnovnih stanj.

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika AMI se razlikuje glede na podskupine, v večini primerov je prisotna nenadno nastala huda generaliziran trebušna bolečina v obliki kolik, ki ne ustreza kliničnemu pregledu. Pri akutni arterijski zapori, pride do nastanka abdominalne angine, po hranjenju.

Vendar so lahko bolniki z AMI v začetku relativno neprizadeti! Znaki peritonitisa so ponavadi pozni in se pojavijo šele potem, ko je črevo že postalo nekrotično. Do septičnega šoka in multiorganske odpovedi lahko pride že veliko prej, nekroza črevesja pa se ponavadi pojavi po 10–12 urah po začetku simptomov. Po pojavu nekroz, se umrljivost približa 70 % (24).

V laboratorijskih izvidih so lahko povišane vrednosti vnetih parametrov, vendar se žal nobeden od osnovnih laboratorijskih kazalcev ni izkazal ne za senzitivnega ne specifičnega. Povišane vrednosti laktata in D-dimerja so dobro senzitivne, vendar slabo specifične AMI (23).

Prva diagnostična modaliteta je CT angiografija (CTA), čeprav ima samo 12–15 % senzitivnost za direktno odkrivanje lezije. Ostali CT znaki, ki so lahko prisotni so fokalni izpadi v črevesni steni, zadebelitev črevesne stene, pneumatoza kolona. Zlati standard ostaja konvencionalna angiografija tako za diagnostiko kot tudi možno terapijo pri primerih arterijske okluzij (24).

TERAPIJA

Začetni ukrep pri AMI je nadomeščanje IV tekočin, antibiotična terapija, razbremenitev gastrointestinalnega trakta z vstavitvijo nazogastrične sonde (NGS), ukinitvev terapije z beta blokerji, znižanje odmerkov oz. ukinitvev vazopresorne terapije v kolikor je to mogoče in konzultacija z kirurgi. Če so na CT vidni znaki nekroze črevesja, je indicirana takojšnja laparotomija, ne glede na vzrok ishemije.

V primeru odstotnosti nekroze črevesja, je pristop odvisen glede na etiologijo. Pri akutnih arterijskih zaporah, so prva izbira tehnike interventne radiologije, ob morebitnem neuspehu se lahko poiskusi z kirurškimi tehnikami revaskularizacije ali trombolizo. V primerih venskih tromboz, se svetuje takojšna uvedba antikoagulacijske terapije, ob odsotnosti kontraindikacij. Pri AMI brez znakov žilne prizadetosti, je potrebno vzročno zdravljenje (23–26).

Literatura

- Kim BS. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 467–72.
- Siau K, Chapman W, Sharma N, Tripathi D et al. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *J R Coll Physicians Edinb* 2017; 47: 218–30.
- Farkas J. Gastrointestinal Bleeding. *Internet Book of Critical Care*. (10.11.2018) <http://emcrit.org/ibcc/gi-bleeding/>.
- Srygley FD, Gerardo CJ, Tran T et al. Does This Patient Have a Severe Upper Gastrointestinal Bleed? *JAMA* 2012; 307: 1072–79.
- Stefanovic S, Stefanovic M. Non-variceal bleeding in Upper GI Tract. *Gastroenterolog* 2016; 20: 58–69.
- Hwang JH, Fisher D, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi K, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1132–8.
- Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 1–46.
- Laine L. UGIB due to Peptic Ulcer. *N Engl J Med* 2016; 374: 2367
- Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi K V., Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 221–7.
- Klein A, Gralnek IM. Acute, nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 154–62.
- Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11 – 21
- Garcia-tsoo G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis : Risk Stratification, Diagnosis, and Management : 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases A. Purpose and Scope. *Hepatology*. 2017; 65: 310–35.
- Yen-I. Chen, Yidan Lu, Hisham Aldahab, Alan Barkun. Approach to Suspected Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. In: Wong Kee Song LM et al. *GI endoscopic emergencies*. New York: Springer - Verlag; 2016. str. 153–168.
- Raymond S.Y. Tang, Joseph J.Y. Sung. Hemostasis of Acute Esophageal Variceal Bleeding. In: Wong Kee Song LM et al. *GI endoscopic emergencies*. New York: Springer - Verlag; 2016. str. 169–180.
- Chris Hamerski, Kenneth F. Binmoeller, Janak N. Shah. Hemostasis of Acute Gastric Variceal Bleeding. In: Wong Kee Song LM et al. *GI endoscopic emergencies*. New York: Springer - Verlag; 2016. str. 181–193.
- Weiss AJ, Wier LM, Stocks C, Blanchard J. Overview of Emergency Department Visits in the United States, 2011. *Agency Healthc Res Qual* 2014; 1: 1–13.
- Macaluso C. Evaluation and Management of Acute Abdominal Pain in the Emergency Department. *Int J Gen Med* 2012; 5: 789.
- 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.
- Drobne D., Stefanovic S., Stabuc B. Diagnostični algoritmi pri značilnih simptomih bolezni prebavil. *Gastroenterolog* 2016; 20: 9–16.
- Butte JM, Hameed M, Ball CG. Hepato-pancreato-biliary emergencies for the acute care surgeon: Etiology, diagnosis and treatment. *World J Emerg Surg* 2015; 10: 1–10.
- Rumsey S, Winders J, MacCormick AD. Diagnostic accuracy of Charcot's triad: a systematic review. *ANZ J Surg* 2017; 87: 232–8.
- Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018; 25: 31–40.
- Ahmed M. Acute cholangitis - an update. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2018; 9: 1–7.
- Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, et al. Acute mesenteric ischemia : guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World Journal of Emergency Surgery* 2017; 4: 1–11.
- Lotterman S. Mesenteric Ischemia: A Power Review. *emDocs* 2014 (10.11. 2018) <http://www.emdocs.net/mesenteric-ischemia-power-review/>.
- Omer T. Acute Mesenteric Ischemia: A True Abdominal Catastrophe. In: Mattu A et. al. *Avoiding Common Errors in the Emergency Department*. 2nd Edition. Philadelphia: Wolters Kluwerd. 2017. str. 189–191.
- Luther B, Mamopoulos A, Lehmann C, Klar E. The ongoing challenge of acute mesenteric ischemia. *Visc Med* 2018; 34: 217–23.

Kronična vnetna črevesna bolezen: neželeni učinki zdravljenja

Inflammatory bowel disease: side-effects of treatment

Nataša Smrekar*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 1: 93–97

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, neželeni učinki zdravljenja

Key words: inflammatory bowel disease, side-effects of treatment

IZVLEČEK

Kronična vnetna črevesna bolezen je progresivno vnetje prebavil neznane etiologije. Zdravljenje KVČB je simptomatsko, saj ne poznamo dejanskega vzroka za nastanek bolezni. Pri zdravljenju si pomagamo s kliničnimi napovedniki slabega izhoda KVČB. Zdravila so pomembna za zdravljenje akutnih zagonov bolezni in za vzdrževanje remisije; ta je lahko klinična (umiritev simptomov bolezni), biokemična (normalizacija biokemičnih kazalcev vnetja - CRP, kalprotektin) in endoskopska (popolna zacelitev sluznice). Doseganje predvsem endoskopske remisije je zelo pomembno, saj nekontrolirano vnetje črevesne sluznice pri Crohnovi bolezni (CB) vodi do pojava striktur, fistul, abscesov in posledičnega kirurškega zdravljenja. Nekontrolirano vnetje pri ulceroznem kolitisu (UC) je razlog za trajno poškodbo organa, zaradi katere 20 % bolnikov po desetih letih aktivne bolezni potrebuje kolektomijo. Nekontrolirano vnetje vodi v razvoj malignega obolenja pri obeh podtipih bolezni.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease is a progressive inflammation of the gastrointestinal tract of unknown etiology. The treatment of IBD is symptomatic, since we do not know the actual cause of the disease. In treatment, we help with clinical predictors of poor IBD output. Medicines are important for the treatment of acute diseases of the disease and for the maintenance of remission; this may be clinical (symptom-relief), biochemical (normalization of biochemical inflammatory indicators - CRP, calprotectin) and endoscopic (complete mucosal healing). Achieving primarily endoscopic remission is very important, as uncontrolled inflammation of the intestinal mucosa in Crohn's disease (CB) leads to the emergence of strictures, fistulas, abscesses and subsequent surgical treatment. Uncontrolled inflammation in ulcerative colitis (UC) causes permanent damage of the bowel. 20% of UC patients after 10 years of active disease require colectomy. Uncontrolled inflammation leads to the development of malignancy in both subtypes of the disease.

*Nataša Smrekar, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: natasa.smrekar@kclj.si

Za doseganje sodobnih ciljev zdravljenja (vzdrževanje remisije brez kortikosteroidov, doseganje popolne endoskopske remisije, izboljšanje kvalitete življenja in zmanjšanje števila hospitalizacij in kirurških posegov) uporabljamo številna zdravila, kot so 5-aminosalicilati, imunosupresivi (tiopurini, metotreksat) in biološka (tarčna) zdravila. Med zdravljenjem lahko pride do pojava neželenih učinkov.

To achieve modern treatment goals (maintenance of remission without corticosteroids, achieving complete endoscopic remission, improving the quality of life and reducing the hospitalizations and surgical procedures), a number of medicines are used, such as 5-aminosalicylates, immunosuppressants (thiopurins, methotrexate) and biological (target) drugs. During the treatment, side effects may occur.

UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je bolezen prebavil neznanega vzroka. Navadno traja vse življenje in močno poslabša kakovost življenja (1). Zanj je značilen dolgotrajen potek s pogostimi zagoni in vmesnimi različno dolgimi obdobji izboljšanja. Ulcerozni kolitis (UC), Crohnova bolezen (CB) in indeterminirani kolitis so glavne oblike KVČB (2, 3). Zdravljenje KVČB je simptomatsko, saj ne poznamo dejanskega vzroka za nastanek bolezni. Zdravila, ki jih uporabljamo, so namenjena za doseganje in/ali vzdrževanje remisije (4). Tekom zdravljenja se lahko pojavijo različni neželeni učinki.

5-AMINOSALICILATI

5-aminosalicilno kislino (5-ASA) uporabljamo za zdravljenje akutnih zagonov in vzdrževanje remisije UC. Za zdravljenje CB jih zaradi neučinkovitosti ne uporabljamo. Stranski učinki so redki. Najpogosteje se pojavita driska in bolečine v trebuhu (5). Klinično pomemben intersticijski nefritis se pojavi pri 1 na 500 bolnikov. V 50 odstotkih se pojavi znotraj enega leta. Pri bolnikih s predhodno okvaro ledvic ali bolnikih, ki jemljejo dodatna nefrotoksična zdravila, je treba spremljati delovanje ledvic na 3–12 mesecev (6). Zelo redko se pojavijo pankreatitis, hepatitis ali trombocitopenija in agranulocitoza (5). Možne so alergijske in fibrozne pljučne reakcije, kot so intestinalna prizadetost pljuč, pneumonitis in eozinofilna pljučnica (7). Pojavi se lahko tudi serumska bolezen, ki se klinično manifestira z bolečinami v mišicah in sklepih, vročino, bolečinami v prsnem košu in težkim dihanjem (7). V primeru jemanja sul-

fasalazina lahko pride do zmanjšanja števila in kakovosti semenčic. Sulfasalzin lahko sproži z zdravili povzročeno okvaro jeter zaradi hipersenzitivne reakcije, tvorbe granulomov ali holestaze (8).

KORTIKOSTEROIDI

Kortikosteroidi so zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje akutnih zagonov KVČB. Zaradi številnih stranskih učinkov niso primerni za vzdrževanje remisije. Ob jemanju sistemskih kortikosteroidov bolniki navajajo povečanje apetita, povečanje telesne teže, utrujenost, zastoj tekočine v telesu in spremembe v razpoloženju (5). Dolgotrajno jemanje lahko povzroči osteoporozo, arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen, steroidno debelost, katarakto in glavkom. Koža postane tanjša, poveča se tveganje za pojav okužb, bolniki so bolj nagnjeni k pojavu modric in mišični oslabelosti (5). Ob prenehanju zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi lahko bolniki navajajo utrujenost, slabost, bruhanje, vrtoglavico, bolečine v trebuhu in diarejo. Omenjene težave so znak insuficience nadledvične žleze, ki se lahko pojavi ob dolgotrajnem jemanju sistemskih kortikosteroidov ali ob nenadni prekinitvi zdravljenja (5).

IMUNOSUPRESIVI

Tiopurinski metaboliti

V zdravljenju KVČB uporabljamo tiopurinske metabolite predvsem za vzdrževanje remisije KVČB. Najpogosteje uporabljamo azatioprin, redkeje 6-merkaptopurin (9). Med zdravljenjem imajo bolniki pogosto gastrointestinalne težave, zlasti slabost, bru-

hanje in bolečine v trebuhu. Imajo lahko vročino, tožijo o artralgiyah in mialgiyah (gripi podobni sindrom). V 3 % se pojavi pankreatitis, v 2 % resne okužbe (10). Med zdravljenjem lahko pride do resnih neželenih učinkov zaradi mielotoksičnosti in hepatotoksičnosti zdravila. Supresija kostnega mozga se pojavi v 4 % primerov in je odvisna od doze zdravila. Zaradi tega priporočamo redne kontrole krvne slike, na začetku zdravljenja pogosteje, kasneje na 3–6 mesecev (9, 10). Tiopurini so hepatotoksični. Incidenca jetrne okvare povzročene s tiopurini je med 0 % do 32 %. Posebno so ogroženi bolnikih z obstoječo jetrno boleznijo. Bolniki imajo lahko le povišane vrednosti transaminaz, lahko pa pride do poškodbe hepatocitov zaradi hipersenzitivne alergične reakcije, nealergične reakcije, holestaze ali poškodbe jetrnega endotelija (8). Moški, ki po obsežni resekciji tankega črevesa prejema tiopurine, imajo večje tveganje za pojav nodularne regenerativne hiperplazije. Nanjo pomislimo ob nenadnem pojavu trombocitopenije, patološkega hepatograma ali znakov portalne hipertenzije (8).

Med zdravljenjem s tiopurini se poveča tveganje za pojav limfomov in nemelanomskega kožnega raka (10).

Metotreksat

Metotreksat uporabljamo za vzdrževanje remisije le pri bolnikih s CB, za bolnike z UC ni dokazov o učinkovitosti. Zaradi teratogenosti ga odsvetujemo v času nosečnosti. Najpogostejši neželeni učinek je slabost, ki se pojavi pri 25 % bolnikov (11). Resni stranski učinki, kot so odpoved jeter, supresija kostnega mozga in hipersenzitivni pneumonitis so redki (11). Pogosto med zdravljenjem z metotreksatom zaznamo patološki hepatogram (v 3–33 %), le v 6–8 % je potrebno zaradi tega zdravljenje prekiniti. Metotreksat povzroči jetrno fibrozo. Predhodna jetrna bolezen, sladkorna bolezen in uživanje alkohola so dejavniki tveganja za poslabšanje jetrnega delovanja ob jemanju metotreksata (8). V 1 % primerov pride do supresije kostnega mozga (pancitopenija). V primeru nenadnega pojava težkega dihanja, suhega

kašlja in povišane telesne temperature je potrebno pomisliti na okužno ali pojav pneumonitisa (11).

TARČNA (BIOLOŠKA) ZDRAVILA

Zaviralci tumor nekroznega faktorja alfa (TNF α)

Zaviralce TNF α uporabljamo za doseganje in vzdrževanje remisije pri bolnikih s KVČB. Akutna infuzijska reakcija se pojavi med infuzijo infliksimaba ali nekaj ur po njej. Bolniki imajo neznailne znake, kot so povišana telesna temperatura, mrzlica, urtikarija, bolečina in tiščanje v prsnem košu, hipotenzija in težko dihanje. Pojavi se pri 3–27 odstotkih bolnikov (12). Med zdravljenjem z zaviralci TNF α pride do pojava protiteles proti zdravilu, kar vodi v odpoved zdravljenja (12).

Okužbe so pogost zaplet zdravljenja z zaviralci TNF α . Predvsem je povečano tveganje za resne okužbe in pojav oportunističnih okužb. Možna je reaktivacija tuberkuloze in hepatitisa B, zato pred začetkom zdravljenja opravimo presejalne teste za izključitev obeh bolezni. Tveganje za okužbe se poveča ob sočasnem jemanju sistemskih kortikosteroidov (13).

20–30 odstotkov bolnikov, ki prejema zaviralce TNF α , navaja težave s kožo. V večini primerov gre le za suho kožo, možna je lokalna reakcija na mestu aplikacije. V 12,5 % imajo okužbo kože. Med zdravljenjem lahko pride do t.i. paradoksnih reakcij in pojava psoriaziformnih lezij po koži. Med psoriaziformne lezije sodijo psoriaziformni dermatitis, navadna luskavica in palmoplantarna luskavica (14).

Nevrološki zapleti so izredno redki. Možno je, da zdravila sprožijo multiplo sklerozo in optični nevritis (12).

Med zdravljenjem z zaviralci TNF α v 5 % opažamo porast transaminaz. Poškodba jeter je lahko posledica reaktivacije hepatitisa B, avtoimunskega hepatitisa ali holestaze. Odpoved jeter je redka (8).

Zdravljenje z zaviralci TNF α poveča tveganje za pojav limfomov, tudi hepatospleničnega T limfoma. Tveganje je višje, če bolniki sočasno uživajo tiopurine ali so jih prejeli več kot dve leti. Povišano je tudi tveganje za pojav nemelanomskega kožnega raka in displazije materničnega vratu (12).

Zaviralci adhezijskih molekul

Vedolizumab je a4b7 integrinski inhibitor namenjen za zdravljenje KVČB. Med zdravljenjem se lahko pojavijo naslednji stranski učinki: glavobol, bolečine v sklepih, nazofaringitis, gastroenteritis, okužbe zgornjih dihalnih poti, parestezije, bolečine v ustih in žrelu in kongestija nosne sluznice (15). Pri manj kot 2 % bolnikov opazimo dvig transaminaz (3 x višje vrednosti od normalnih), opisani so zelo redki primeri holestaze s pojavom zlatenice (16). Resne okužbe so zelo redke (pod 0,6 %). Do sedaj ni bilo beleženega primera progresivne multifokalne levkoencefalopatije. Maligna obolenja se pojavijo v manj kot 1 % bolnikov zdravljenih z vedolizumabom (15, 16).

Zaviralci interlevkina 12/23

Ustekinumab je zdravilo namenjeno za vzpostavitev in vzdrževanje remisije pri bolnikih s CB. Med zdravljenjem se pogosto (1–10 %) pojavi nazofaringitis, okužba zgornjega respiratornega trakta, orofaringealna bolečina, glavobol, vrtoglavica, utrujenost, slabost, mialgija, artralgijska in pruritus kože (17). Redkeje (0,1–1 %) vidimo kongestijo nosu, preobčutljivostne reakcije, spremembe na koži (luščenje kože, pustularno psoriaro). Med zdravljenjem se lahko pojavijo tudi resne okužbe in oportunistične infekcije (TBC, glivične okužbe, virusne okužbe) (17). Opisanih je tudi nekaj primerov revezibilnega posteriornega levkoencefalopatičnega sindroma. Gre za prizadetost možgan, neprepoznani sindrom se konča s smrtnim izidom. V primeru pojava glavobola, zmedenosti, epileptičnih napadov in motnje vida je treba zdravljenje nemudoma prekiniti (17).

Zaviralci JAK kinaze

Tofacitinib je zdravilo, ki je namenjeno zdravljenju refraktarnega UC. Med zdravljenjem se pogosteje pojavijo okužbe zgornjega respiratornega trakta, glavobol, diareja in znaki prehlada (18). Pogostejša je reaktivacija okužbe s herpes zosterom. V krvi imajo bolniki povišane vrednosti trigliceridov in holesterola, zaradi česar se lahko poveča tveganje za kardiovaskularne zaplete (18). Redkeje se pojavijo resne okužbe (absces, celulitis, pljučnica, okužba s *Cl. difficile*), anemija, arterijska hipertenzija in hepatopatija (18).

Literatura

1. Abraham C, Cho HJ. Inflammatory Bowel Disease. *N Eng J Med* 2009; 361: 2066–78.
2. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606–19.
3. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590–605.
4. de Chambrun P, Blanc P, Peyrin-Biroulet L. Current evidence supporting mucosal healing and deep remission as important treatment goals for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 915–27.
5. Curkovic I, Egbring M, Kullak-Ublick GA. Risks of Inflammatory Bowel Disease Treatment with Glucocorticosteroids and Aminosalicylates. *Dig Dis* 2013; 31:368–73.
6. Gorospe EC, Leggett CL. Mesalazine-induced intestinal nephritis in a patient with ulcerative colitis. *BMJ Case Reports* 2012; 4: 17–8.
7. Harris A, Eswaran S, Scherl EJ. Mesalamine-induced Pneumonitis and Serum Sickness-like reaction. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2007; 3: 875–77.
8. Shamberg L, Vaziri H. Hepatotoxicity of Inflammatory Bowel Disease Medications. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 674–84.
9. Rosen DJ, Dubinsky MC. The Evolving Role of Thiopurines for Inflammatory Bowel Disease *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22: 234–40.
10. Mottet C, Schoepfer AM, Juillerat P, Cosnes J, Froehlich F, Kessler-Brondolo V, Seibold F, Rogler G, Vavricka SR, Michetti P. Experts Opinion on the Practical Use of Azathioprine and 6-Mercaptopurine in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2733–47.
11. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs K. Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 224–33.
12. Stallmach A, Hagel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 167–82
13. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, Langholff W, Londhe A, Dandborn WJ. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1409–22.
14. Mocchi G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reaction during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 769–79.
15. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 839–51.
16. Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1147–55.
17. Sandborn W, Rutgeerts P, Gasik C et al. OC-043 Long term efficacy and safety of ustekinumab for croh's disease: results from im-unity long-term extension through 2 years. *Gut* 2017; 66:A22.
18. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open-label, Longterm Extension Studies. *J Rheumatol* 2014; 41: 837–52.

Kronični pankreatitis

Chronic pancreatitis

Luka Strniša*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 1: 98–108

Ključne besede: *Kronični pankreatitis, avtoimunski pankreatitis, hereditarni pankreatitis, idiopatični pankreatitis, endoskopsko zdravljenje, pankreatična eksokrina insuficienca*

Key words: *Chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis, hereditary pancreatitis, idiopathic pancreatitis, endoscopic therapy, pancreatic exocrine insufficiency*

IZVLEČEK

Kronični pankreatitis je bolezen stalnega ali ponavljajočega vnetja pankreatičnega parenhima različnih etiologij, ki vodi v fibrotično preobrazbo organa z izgubo eksokrine in endokrine funkcije z malabsorpcijo in sladkorno boleznijo. To dogajanje lahko spremljajo akutni zagoni vnetja, ki potekajo zelo podobno akutnemu pankreatitisu brez kroničnih elementov. Simptom, ki najpogosteje spremlja ta proces so kronične abdominalne bolečine, ki pa so zelo variabilne in ne korelirajo s stopnjo vnetja in okrnjenosti funkcije organa. Bolezen ima pomemben vpliv na preživetje in kvaliteto življenja. Diagnostika je v začetnih fazah bolezni težka. Obravnava je multidisciplinarna in mora zajeti zdravljenje akutnih zapletov, terapijo kronične bolečine, endokrine in eksokrine insuficience ter v večini primerov odvisnosti od alkohola ali tobaka.

ABSTRACT

Chronic pancreatitis is a disease of constant or recurrent pancreatic inflammation of various aetiologies which leads to fibrosis of pancreas and loss of pancreatic exocrine and endocrine function with malabsorption and diabetes. This process is accompanied with acute exacerbations of inflammation like acute pancreatitis. The most common symptom of chronic pancreatitis is chronic abdominal pain which however is variable and does not correlate with the level of inflammation and loss of function of pancreas. The disease has a severe influence on quality of life and mortality. The diagnosis may be difficult in the early stages of the disease. The treatment must be multidisciplinary and include in most cases therapy of alcohol and tobacco dependence.

*Luka Strniša, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: luka.strnisa@gmail.com

OPREDELITEV

Kronični pankreatitis (KP) je bolezen stalnega ali ponavljajočega vnetja pankreatičnega parenhima različnih etiologij, kar vodi v fibrotično preobrazbo organa in izgubo eksokrine in endokrine funkcije z malabsorpcijo in sladkorno boleznijo. Simptom, ki najpogosteje spremlja ta proces so kronične abdominalne bolečine, ki pa so zelo variabilne in niso sorazmerne s stopnjo vnetja in okrnjenosti funkcije organa. To dogajanje lahko spremljajo akutni zagoni vnetja, ki potekajo zelo podobno akutnemu pankreatitisu. Pogosti so lokalni zapleti zaradi vpliva na priležne organe. Bolezen ima pomemben vpliv na preživetje in kvaliteto življenja.

POGOSTNOST

Kronični pankreatitis vseh etiologij skupaj ima incidenco 5–10/100,000 in prevalenco med 50–120/100,000 prebivalcev. Incidenca je sorazmerna s povprečno količino zaužitega alkohola^{1 2,3}. Moški zbolevalo trikrat pogostejše kot ženske, večinoma v starosti med 35. in 55. letom. Prekomerno uživanje alkohola vzročni dejavnik za nastanek kronični pankreatitis pri 50–84 % primerov. Drugi vzroke lahko najdemo v 10 %. Zelo redek vzrok je hereditarni pankreatitis z avtosomno dominantnim dedovanjem. Idiopatski ali sporadični kronični pankreatitis je druga najpogostejša oblika z do 28 % prevalence.

Pri obdukcijah lahko pogost najdemo fibrozni preustroj trebušne slinavke pri pacientih, ki niso imeli klinične slike kroničnega pankreatitisa. Glede na to lahko zaključimo, histološki kriteriji niso zadostni za postavitve diagnoze kronični pankreatitis. Asimptomatska pankreatična fibroza je pogosta pri kroničnih alkoholikih, v napredovali starosti in pri pacientih z napredovalo ledvično boleznijo ter sladkorno boleznijo.

ETIOPATOGENEZA

Patogeneza ni popolnoma pojasnjena in ima več faktorjev. Prvi faktor je znižanje sekrecije bikarbonata zaradi genetskih dejavnikov, vpliva alkohola ali mehanične obstrukcije. Drugi faktor je intraparenhimska aktivacija prebavnih encimov, prav tako zaradi genetskih dejavnikov v kombinaciji z vplivom okoljskih dejavnikov (kajenje in alkohol). V pankreatičnih vodih se oborijo proteinski precipitati z sekundarnimi kalcifikacijami, ar vodi v duktalno hipertenzijo in acinarno atrofijo. Povečan pritisk v žlezi lahko povzroči kronično ishemijo, dodatno na progres vnetja lahko vpliva tvorjenje prostih radikalov, katerih nivo je povišan pri kajenju in alkoholizmu.

Danes prevladuje mnenje, da je kronični pankreatitis posledica škodljivega sodelovanja različnih dejavnikov okolja, ki v kombinaciji z genetskimi in imunskimi dejavniki sprožijo bolezen. To lepo ilustrira dejstvo da manj kot 5 % prekomernih uživalcev alkohola razvije kronični pankreatitis⁴.

Za razvoj **alkoholnega kroničnega pankreatitisa** je potrebno uživanje vsaj 80g alkohola na dan vsaj 6–12 let, neglede na tip alkohola. Kajenje je neodvisen dejavnik tveganja in vodi v hitrejšo progresijo bolezni, tudi ob prenehanju uživanja alkohola. Povezano je z poslabšanjem bolečin in kalcinacijami pankreasa. Dolgotrajno kajenje je tudi brez uživanja alkohola povezano s povečanim tveganjem za razvoj kroničnega pankreatitisa.⁵

Dedni (hereditarni) pankreatitis predstavlja manj od 0.3 % prevalence kroničnega pankreatitisa in prezentira v večini primerov pred 20 letom⁶. Mutaciji N29I in R128H v genu tripsinogena (SPINK1) so prisotne pri dveh tretjinah dednega pankreatitisa z 80 % penetranco in AD dedovanjem.

Idiopatski (sporadični) kronični pankreatitis predstavlja do 28 % vseh primerov kroničnega pankreatitisa. Pri 45 % te vrste pankreatitisa so bili najdeni genetski dejavniki tveganja, ki močno povečajo verjetnost za razvoj kroničnega pankreatitisa.

Gre za mutacije v genih za encime povezane z aktivacijo, sekrecijo, inaktivacijo ter degradacijo tripsina (PRSS1, KPA1, CFTR, CTCR, CEL). Večina mutacij ni dominantnih in je povezanih le z povečano verjetnostjo za razvoj bolezni. Genetski dejavniki tveganja so bolj pogosti tudi pri alkoholikih, ki razvijejo alkoholni pankreatitis.

Primarni hiperparatiroidizem (pHPT) je povezan akutnim in kroničnim pankreatitisom – 1 % pacientov s pankreatitisom ima pHPT in 12 % pacientov s pHPT ima pankreatitis, z ali brez kalcinacij v organu.

Kronični pankreatitis nima korelacije s holecistolitiazom ali holedoholitiazom, ki pa je lahko vzrok rekurentnih pankreatitisov. Pacienti s **hipertigliceridemijo** le redko razvijejo kronični pankreatitis.

Kronična obstrukcija pankreatičnega voda lahko povzroči sliko kroničnega pankreatitisa proksimalno od obstrukcije. Obstrukcija je lahko posledica benignih ali malignih tumorjev, lahko tudi po hudem napadu akutnega pankreatitisa, po navadi v povezavi z nekrotičnimi kolekcijami. Pri večini kroničnih pankreatitisov nastajajo v vodih proteinski precipitati, ki lahko kalcinirajo in povzročajo obstrukcijo. '**Pancreas divisum**' je anatomsko varianta, pri kateri med razvojem ne pride do združenja ventralnega (glavnega) in dorzalnega (akcesornega) dela pankreatičnega voda. Varianta je prisotna pri 5–10 % ljudi in je verjetno faktor pri razvoju kroničnega pankreatitisa ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.

Tropski pankreatitis je pogosta oblika kroničnega pankreatitisa v tropskih in subtropskih predelih Azije. Jasnih kriterijev za ločevanje od idiopatskega pankreatitisa ni. Kot pri idiopatskem pankreatitisu so ugotovljeni genetski dejavniki tveganja.

Pankreatitis v otroštvu je povezan z določenimi sindromskimi genetskimi obolenji, najpogosteje cistično fibrozo.

Avtoimuni pankreatitis (AIP) vključuje dva podtipa kroničnega fibrotičnega vnetja trebušne slinavke, ki sta odzivna na zdravljenje s steroidi.

Podtip I AIP predstavlja 4–6 % vseh kroničnih pankreatitisov. Gre za kronično vnetje trebušne slinavke, ki ga v 60 % spremlja še prizadetost drugih organov. Poleg prizadetosti trebušne slinavke sistemski vnetni proces lahko zajame žolčna izvodila, žleze slinavk, ledvice, retroperitonej in bezgavke. V prizadetih organih je prisotna limfoplazmocitna infiltracija s številnimi IgG4-pozitivnimi vnetnicami (več kot 10 celic na vidno polje). Govorimo lahko o pankreatični manifestaciji 'z IgG4 povezane bolezni'. V trebušni slinavki nastane tipična histološka slika limfoplazmocitnega sklerozirajočega pankreatitisa.

Podtip 2 AIP je redkejši. Pri tem podtipu AIP ne ugotavljajo povišanih IgG4 in/ali sočasne prizadetosti drugih organov. Diagnozo lahko postavimo le patohistološko. AIP tip II se pogosteje pojavlja pri pacientih z kronično vnetno črevesno boleznijo.

KLINIČNA SLIKA

Kronični pankreatitis lahko poteka v obliki ponavljajočih se akutnih zagonov in/ali s stalno bolečino. S postopnim uničenjem žleze se pojavi malabsorpcija hranil zaradi eksokrine insuficience žlez in sladkorna bolezen zaradi endokrine insuficience žleze. Lahko so prisotni tudi simptomi obstrukcije žolčevoda, dvanajstnika ali velikih žil (portalne ali lienalne vene) s posledično portalno hipertenzijo.

Akutna poslabšanja

Prvi simptomi kroničnega alkoholnega pankreatitisa so najpogosteje ponavljajoči napadi akutnega alkoholnega pankreatitisa. Že na tej točki so pri večini pacientov prisotni histološki znaki kroničnega pankreatitisa, vendar do 40 % pacientov ne bo razvilo klinične slike kroničnega pankreatitisa z eksokrino in endokrino insuficienco. Napadi so posledica dolgotrajnega in ne kratkotrajnega prekomernega uživanja alkohola. Tudi druge oblike kroničnega pankreatitisa

pogosto spremljajo akutna poslabšanja, ki so klinično enaka akutnemu napadu ne-kroničnega (npr. biliarnega) pankreatitisa. Nekateri pacienti s kroničnim pankreatitisom nimajo akutnih poslabšanj.

Kronične bolečine

Pri večini pacientov s kroničnim pankreatitisom je glavni simptom kronična abdominalna bolečina, ki je lahko epizodna ali pa skoraj stalna. Večinoma je locirana v epigastriju z sevanjem v hrbet, pogosto jo spremlja nauzea. Bolečine so pogosto hujše po obroku in ponoči. Posledično se bolniki bojijo jesti. Bolečina se tekom poteka kroničnega pankreatitisa spreminja. Bolečina nastopa v intervalih, ki trajajo nekaj dni, tednov ali mesece in potem preneha brez jasnega vzroka. Tako intervali brez bolečin kot intervali z bolečino so nepredvidljivi in neenakomerni, zato je vodenje bolnika s kroničnim pankreatitisom individualno. Večina raziskav je opisala počasno manjšanje jakosti bolečin tekom progressa bolezni pri vsaj polovici pacientov. Pri nekaterih pride tudi do izginotja bolečin, po navadi v napredovalem stadiju pankreatične insuficience s prisotnimi kalcinacijami.^{8,9}

10 % pacientov pa razvije kronični pankreatitis s pankreatično insuficienco celo brez simptoma bolečine.

Kronične bolečine so pri delu pacientov verjetno posledica povišanega pritiska v duktalnem sistemu trebušne slinavke kot posledica obstrukcije, kar povzroča ishemijo v organu. Pacienti z obstrukcijo pankreatičnega voda imajo večjo verjetnost za dober odziv na endoskopsko ali kirurško drenažno terapijo. Velik delež pacientov s kroničnimi bolečinami pa nima znakov obstrukcije vodov.^{8,10–12} Druga etiologija bolečine je nevrogena, kot posledica direktne aktivacije nociceptivnih poti in centralne ojačitve. Tako lahko bolečina lahko vztraja tudi pri pacientih po totalni pankreatektomiji.

Idiopatski kronični pankreatitis se pojavlja v dveh podtipih – zgodnji, ki prezentira v 2 in 3. desetletju; ter pozni – v 6–7 desetletju. Za zgodnji podtip je

tipična prezentacija s kroničnimi bolečinami in zelo počasni nastanek kalcinacij ter pankreatične insuficience, za kar je večinoma potrebno več od 20 let. Večina pacientov bo zaradi bolečin in zapletov potrebovala operativno terapijo.

Pri poznem podtipu idiopatskega pankreatitisa so bolečine manj izrazite in pogoste, pogosteje in hitreje (v 20 % ob prezentaciji) pa se razvijejo kalcinacije in eksokrina ter endokrina pankreatična insuficienca.

Pankreatična eksokrina insuficienca (PEI)

pomeni zmanjšano izločanje pankreatičnih encimov in bikarbonata. Za pojav steatoreje se mora zmanjšati količina izločenih prebavnih encimov za 90–95 %, tako da se ta simptom pojavi v napredovali fazi kroničnega pankreatitisa, po navadi 10–20 let po prvih simptomih KP. Posledica PEI so malnutricija, ki je lahko prisotna že dolgo pred steatorejo, in drugi abdominalni simptomi (driska, meteorizem, bolečine).

Diabetes

V napredovali fazi kronični pankreatitis pride tudi do endokrine pankreatične insuficience, ki je bolj pogosta po operativni terapiji in pri tropskem pankreatitisu. Po dolgem spremljanju (25 let) razvije diabetes 40–83 % pacientov. Prisotna je tudi insuficienca izločanja glukagona (DM podtip IIIc), zato imajo ti pacienti povečano tveganje za hude in podaljšanje hipoglikemije.

Drugi zapleti:

Pri kroničnem pankreatitisu so pogoste **pseudociste**, ki so pankreatične ali peri-pankreatične kolekcije z visoko vsebnostjo pankreatičnih encimov. Lahko imajo komunikacijo z glavnim pankreatičnim vodom. Predvsem večje pseudociste lahko povzročajo obstrukcijo želodca, dvanajstnika ali biliarnega sistema, lahko se tudi okužijo s sliko sepse. Možne so spontane perforacije v peritonealno votlino ali votli organ. Nastane lahko fistula v pleuro z kroničnim pleuralnim izlivom in dispnejo. Možna je tudi krvavitev v pseudocisto.

Ob kroničnem vnetju lahko pride do povečanja predvsem glave trebušne slinavke. Govorimo o **vnetnem tumorju glave pankreasa**, ki lahko prav tako povzroči obstrukcijo dvanajstnika ali biliarnega sistema.

Pride lahko do **akutnih krvavitev**, ki so posledica portalne hipertenzije ob trombozi portalne ali lienalne vene s krvavitvijo iz želodčnih varic. Zelo redko lahko pride do arterijske krvavitve iz psevdoanevrizme lienalne arterije.

Incidenca **raka je trebušne slinavke** je povišana do 13x s 4 % življenjskim tveganjem. Največje tveganje imajo pacienti s hereditarnim pankreatitisom (69x), še dodatno če kadijo. Za rakom trebušne slinavke zbolijo kar štirje od desetih bolnikov s kroničnim hereditarnim pankreatitisom.

Hereditarni pankreatitis (HP)

Nekateri o HP govorijo že, kadar ni jasnega vzroka pankreatitisa in ima bolnik vsaj enega sorodnika z nepojasnjenim kroničnim pankreatitisom. Natančnejša je definicija, ki jo uporablja evropski register dednega pankreatitisa in družinskega raka trebušne slinavke (EUROPAC); bolnik s HP naj bi imel vsaj dva sorodnika prvega kolena ali tri sorodnike drugega kolena dveh ali več generacij s kroničnim pankreatitisom nepojasnjenega vzroka.

HP se začne s ponavljajočimi se epizodami akutnega pankreatitisa, navadno v otroštvu ali mladosti, lahko pa se prvič pojavi šele v poznejši odrasli dobi. Potek akutnih epizod se v ničemer ne razlikuje od akutnega pankreatitisa drugih vzrokov. Bolnik lahko občuti le ponavljajoče se nenadne bolečine v epigastriju. Navadno imajo bolniki dve do štiri ponovitve letno, redko pride ob njih do zapletov, kot so nekroze, tromboza vranične vene, nastanek psevdocist ali celo do smrti. Tudi kronični pankreatitis, ki se razvije po opisanih epizodah, se ne razlikuje od idiopatskega juvenilnega kroničnega pankreatitisa pri otrocih ali kroničnega idiopatskega ali alkoholnega pankreatitisa pri odraslih.

Avtoimuni pankreatitis

Najpogostejša klinična manifestacija AIP je zaporna zlatenica, pridruženi pa so lahko tudi drugi simptomi in znaki prizadetosti trebušne slinavke, kot so bolečina in povišane vrednosti pankreatičnih encimov. V trebušni slinavki je pankreatični vnetnocelični infiltrat, ki je s slikovnimi preiskavami viden kot solitarna tumorska lezija ali pa difuzno povečana trebušna slinavka. Pankreatični vod ima lahko dolge strikture brez pomembne proksimalne dilatacije voda. V kronični fazi bolezni se pojavi PEI s steatorejo in motena toleranca za glukozo zaradi sočasne prizadetosti endokrine funkcije. Kalcinacije opažamo redko in le po dolgotrajni bolezni. Pri podtipu I ugotovljamo lahko tudi znake prizadetosti drugih organov (žolčna izvodila, žleze slinavke, ledvice, retroperitonealni organi in bezgavke). Tako lahko prizadetost trebušne slinavke spremljajo strikture žolčnih izvodil, hilarna limfadenopatija, sklerozirajoči sialoadenitits, retroperitonealna fibroza in tubulointericijski nefritits. Prizadetost drugih organov se lahko pojavi pred, hkrati ali po začetku pankreatične bolezni. Striktore žolčnih izvodil imajo enak slikovni izgled kot pri primarnem sklerozirajočem holangitisu (PSC) a so odzivne na steroidno terapijo.

Pri podtipu I dvakrat pogosteje zbolevajo moški kot ženske. Oboji so običajno starejši od 50 let, predvsem v obdobju med 60. in 70. letom starosti, možna pa je prezentacija tudi prej. Podtip 2, ki je redkejši, je enako pogost pri obeh spolih, vrh incidence pa je pri 50 letih. Oba podtipa klinično pogosto posnemata simptome raka trebušne slinavke.

DIAGNOZA

Kronični pankreatitis je počasi napredujoča bolezen. Diagnostični testi zaznavajo spremembe v eksokrini funkciji in spremembe v strukturi žleze, kjer pa v začetni fazi bolezni ni bistvenih odstopov od normale. V začetni fazi je fibroza in vnetje že jasno vidno na histoloških vzorcih, ki pa jih v praksi skoraj nikoli nimamo na voljo. Serumski laboratorijski izvidi so normalni razen pri akutnih

poslabšanjih, kjer so lahko povišani v 20 %. Večina pacientov ima tako simptome že dolgo pred postavitvijo diagnoze. Za diagnozo je potrebna kombinacija klinične slike z slikovnimi preiskavami in funkcionalnimi testi. Za postavitev diagnoze lahko uporabimo M-ANNHEIM diagnostični točkovnik (tabela 1), ki opredeli verjetnost prisotnosti kroničnega pankreatitisa. Ob značilni klinični sliki kroničnega pankreatitisa (rekurentni akutni pankreatitisi, kronična bolečina v trebuhu – razen kadar sumimo na kronični pankreatitis brez bolečin) mora biti prisoten še vsaj en kriterij.

Tabela 1. M-ANNHEIM diagnostični točkovnik

Dokazan kronični pankreatitis (en ali več kriterijev)
<ul style="list-style-type: none"> – kalcinacije v pankreasu – zmerne ali značilne spremembe na pankreatičnih vodih (glede na Cambridge klasifikacijo) – huda pankreatična eksokrina insuficienca, ki se popravi po terapiji z encimskimi nadomestki – značilna histološka slika
Verjeten kronični pankreatitis (en ali več kriterijev)
<ul style="list-style-type: none"> – blage spremembe pankreatičnih vodov (glede na Cambridge klasifikacijo) – rekurentne ali persistentne psevdociste – patološki test za pankreatično eksokrino insuficienco (npr. fekalna elastaza) – endokrina insuficienca (npr. patološki glukozno tolerančni test)
Možen kronični pankreatitis
– klinična slika brez drugih kriterijev morfoloških ali funkcionalnih sprememb

Tabela 2. Testi za pankreatične insuficienco

	Blaga PEI	Zmerna PEI	Huda PEI	
	senzitivnost	senzitivnost	senzitivnost	
Fekalna elastaza	54%	75%	95%	85%
Himotripsin v blatu	<50%	60%	80/90%	70%
Maščobe v blatu	0%	0%	78%	70%
C13 dihalni test	62–100%		90–100%	80–90%

Testi pankreatične funkcije:

Direktni testi pankreatične funkcije merijo izločanje pankreatičnih encimov in bikarbonata v dvanajstnik po stimulaciji z CCK/sekretinom. So najsenzitivnejši testi in najbližje zlatemu standardu za diagnozo. Na žalost so invazivni, dolgotrajni in se v praksi ne uporabljajo. Indirektni testi merijo pankreatične encime v blatu ali krvi. Merjenje količine maščob v 3 dnevni kolekciji blata ob standardni dieti je v praksi težko izvedljiv in se ne uporablja. Kvalitativna analiza enkratnega vzorca blata za količino maščob je močno odvisna od količine zaužitih maščob in je pozitivna le pri pacientih z že razvito steatorejo.

V klinični rabi je merjenje elastaze v vzorcu blata, ki zanesljivo zazna močno izraženo PEI, za blage oblike pa je slabo senzitivno. Nizke vrednosti lahko povzročijo tudi driska in bakterijsko preraščanje tankega črevesa. Natančnost testa je boljša kot pri merjenju chimotripsina v blatu. C¹³ dihalni test z mešanimi trigliceridi ima dobro senzitivnost in specifičnost, uporabo pa omejuje dolgo trajanje testa. Evropske smernice priporočajo opravljanje testa elastaze v blatu ob kliničnem sumu na KP in ob postavitvi diagnoze KP, kajti klinični zanki PEI so nezanesljivi.^{14,15}

Slikovne preiskave

Prva slikovna preiskava ob sumu na kronični pankreatitis je po navadi UZ abdomna, ki pa ima relativno slabo občutljivost in lahko dokaže KP le v napredovali fazi. Veliko boljše in primerljivo dia-

Tabela 3. slikovne preiskave pri kroničnem pankreatitisu

	Senzitivnost	specifičnost
CT	/	/
ERCP	70–80 %	80–100 %
MRCP	88 %	98 %
UZ	60–81 %	70–97 %
EUZ	80–100 %	80–100 %

gnostično zanesljivost imajo EUZ, MRI/MRKP, CT in ERKP. Najboljši diagnostični preiskavi sta EUZ in ERKP. ERKP se v diagnostične namene več ne uporablja zaradi pomembne možnosti zapletov te preiskave. EUZ je najzanesljivejša preiskava v začetni fazi bolezni, še posebej ob uporabi EUZ točkovnikov za kronični pankreatitis. EUZ je prav tako najuporabnejša preiskava pri sledenju pacientov z močno povečanim tveganjem za raka (hereditarni pankreatitis). Pri že prisotnem kroničnem pankreatitisu je karakterizacija lezij v tkivu zelo težavna – EUZ z biopsijo ima pri tem najvišjo (a še vedno relativno slabo) senzitivnost za dokaz karcinoma pankreasa (50–75 %), kar je nekoliko boljše kot MRI/MRKP. Uporaba kontrasta in elastografije pri EUZ ima potencial za izboljšanje diagnostične natančnosti.

Glede na navedeno evropske smernice¹⁵ priporočajo UZ abdomna kot prvo preiskavo in za tem v primeru ne-konkluzivne preiskave in vztrajanje kliničnega suma EUZ. CT in MRI sta komplementarni preiskavi. Pri ocenjevanju sprememb pri slikovnih preiskavah je potrebno uporabljati klasifikacijske sheme – npr. Cambridge kriterije, ki razdelijo spremembe v 5 stadijev, od normalne slike do izrazitih sprememb.

Evaluacija etiologije

Ob diagnozi je potrebna opredelitev etiologije KP z evaluacijo uživanja alkohola (lahko z standardiziranim vprašalnikom in meritvijo CDT), kajenja in izključitev hiperlipidemije, primarnega hiperparati-

roidizma ter pregledom družinske anamneze. Pri starosti do 20 let je potrebno izključiti cistično fibrozo, ponudimo pacientom s pozitivno družinsko anamnezo za KP pa lahko tudi v Sloveniji ponudimo genetsko testiranje.

Evropske smernice priporočajo da se vsem pacientom z idiopatskim KP ne glede na čas prezentacije izključi varianto cistične fibroze – v kolikor ni prisotnih pljučnih simptomov ali moške neplodnosti je zadosti elektroforeze potu, sicer pa se priporoča testiranje na pogoste mutacije CFTR.¹⁴

Pri pacientih s kroničnim pankreatitisom, ki so neznane etiologije kljub navedeni evaluaciji, je potrebno z dodatnimi preiskavami ali terapevtskim poskusom izključiti **avtoimunski pankreatitis**, ki predstavlja do 5 % primerov in prezentira z akutnim zagonom, kroničnimi bolečinami ali tiho nastalo zlatenico. Pri diagnozi uporabljamo mednarodne diagnostične smernice, ki temeljijo na kombinaciji slikovnih preiskav, serumskega IgG4, debeloigelne biopsije trebušne slinavke ali ampule Vateri ter odziva na zdravljenje s kortikosteroidom.

ZDRAVLJENJE

Akutni zagoni

Terapija akutnih zagonov kroničnega pankreatitisa se ne razlikuje od terapije akutnega pankreatitisa.

Kronične bolečine so dominantni simptom kronični pankreatitis, so prisotne pri večini pacientov in

pomembno znižajo kvaliteto življenja. Terapija bolečine je najprej medikamentozna, priporoča se standardna eskalacija terapije; kot analgetik prve stopnje naj se uporablja paracetamol, NSAR so sicer učinkoviti a jih smernice odsvetujejo zaradi pogostih gastrointestinalnih stranskih učinkov. Tramadol je analgetik izbora druge stopnje. Tretjo stopnjo sestavljajo močni opiodi, priporoča se peroralna uporaba, v kolikor jo pacient prenaša. V kolikor opiodi niso učinkoviti jih ukinemo. Do 5 % pacientov na terapiji z opiodi razvije 'sindrom narkotičnega črevesa' pri katerem se bolečine še poslabšajo z odmerkom opioda. Zaradi nevrogene komponente kronične bolečine se priporoča še uporaba pregabalina. Možna je tudi uvedba antidepressiva iz skupine SSRI ali TCA.

Terapija pankreatične eksokrine insuficience z pankreatičnimi encimi (**pancreatic enzyme replacement therapy - PERT**) ne zmanjša bolečin.

Prenehanje uživanja alkohola upočasni napredovanje bolezni in zmanjša bolečine.^{16,17} Tudi kajenje je povezano s hitrejšim napredovanjem bolezni, dokončnih dokazov za povezavo z poslabšanjem bolečin še ni. Večina (90 %–95 %) poskusov prenehanja kajenja je neuspešnih, zato smernice priporočajo podporo prenehanja kajenja z edukacijo, kognitivno psihoterapijo in medikamentozno terapijo¹⁴.

Endoskopska in kirurška terapija sta lahko uspešna za terapijo bolečine, napredovanja pankreatične insuficience pa ne upočasni. Pankreatične operacije z resekcijo lahko celo pospešijo nastanek sladkorne bolezni in pankreatične eksokrine insuficience. V randomiziranih primerjalnih raziskavah je sicer kirurška terapija bolečine za paciente z obstruktivnim KP in dilatiranim pankreatičnim vodom v povprečju bolj učinkovita kot endoskopska terapija, brez zaznanih razlik v mortaliteti in morbiditeti. Kljub tem večina smernic priporoča najprej endoskopsko terapijo zaradi manjše invazivnosti. Za poseg se odločamo kadar bolečin ne obvladamo z analgetiki prve in druge stopnje. Posegi v zgodnji

fazi bolezni so bolj učinkoviti glede terapije bolečine in kvalitete življenja.

Endoskopska terapija je učinkovita le pri obstruktivni pankreatični bolečini z dilatacijo pankreatičnega voda (> 5mm), pri strikturah voda in/ali pankreatičnih intraduktalnih kamnih. Pri endoskopski terapiji je cilj dekompresija obstruiranega voda. Večina smernic priporoča endoskopsko terapijo kot terapijo prvega izbora po neuspešni medikamentozni terapiji oziroma pri potrebi po uporabi opiodov. Endoskopska terapija ni indicirana pri asimptomatski bolezni, razen v primeru biliarne obstrukcije ali psevdociste z veliko verjetnostjo zapletov.

Endoskopska terapija je najuspešnejša v zgodnji fazi bolezni, pri obstruktivnih kalcifikacijah v glavi pankreasa (če je odstranitev uspešna), kadar ni prisotne stenoze glavnega pankreatičnega voda in ob prenehanju kajenja in uživanja alkohola po posegu. Endoskopska ekstrakcija kamnov s košarico pri ERKP je neuspešna v 80 % pri kamnih večjih od 5mm, zato se v tem primeru priporoča zunajtelesno drobljenje kamnov (ESWL) z naknadno odstranitvijo fragmentov pri ERKP. Poseg je učinkovit za popolno ali delno izboljšanje bolečin pri 70–96 % pacientov. Podobno učinkovitost ima tudi ESWL brez naknadnega ERKP.

Pri bolečini ob dominantni strikturi glavnega pankreatičnega voda (striktura s proksimalno dilatacijo > 6mm in slabim odtokom kontrasta pri ERKP) samo endoskopske dilatacije in kratkotrajno stentiranje niso učinkovite na dolgi rok. Priporoča dolgotrajno stentiranje dovolj veliko opornico (vsaj 1 leto z vsaj eno redno menjavo), kar prinese dolgotrajno izboljšanje bolečin tudi po odstranitvi opornice pri 2/3 pacientov. Zelo dobri rezultati so tudi za vstavev multiplih vzporednih plastičnih opornic za 7 mesecev, z dolgoročno izboljšanjem bolečin pri 84 % pacientov – terapija se priporoča po neuspešnem dolgotrajnem stentiranju z enojno opornico. Možen je tudi poskus 3–6 mesečne terapije z oplaščenim samorazteznim stentom ali pa kirurška drenažna operacija.

Po endoskopskem posegu je potrebna evaluacija učinkovitosti terapije čez 6–8 tednov. V koliko ni uspešna mora pacienta evaluirati multidisciplinarna skupina (endoskopist, kirurg, radiolog) in preučiti kirurške možnosti terapije.

Pri pacientih iz vnetnim tumorjem glave pankreasa (povečana glava > 4 cm) in bolečinami je indicirana resekcija glave pankreasa z drenažo glavnega pankreatičnega voda z ali brez ohranitvijo dvanajstnika. Namen operacije je zmanjšanje bolečine in pritiska na okoljne organe.

Pri pacientih z kroničnimi neobvladanimi bolečinami brez povečane glave pankreasa in dilatiranim vodom je indicirana drenažna operacija – pankreatikojejunosomija z Roux-en-Y vijugo.

Pri pacientih brez povečane glave pankreasa in brez dilatiranega glavnega voda, ki imajo neobvladane bolečine in so neodzivni na endoskopsko terapijo in predhodno operativno terapijo je možna totalna pankreatektomija, po možnosti z avtotransplantacijo B-Langerhansovih otočkov.

Biliarna obstrukcija

Endoskopska terapija za biliarno obstrukcijo z multiplimi vzporednimi plastičnimi opornicami ali oplaščenimi samorazteznimi opornicami je uspešna v 90 %. Pacient mora sodelovati v zdravljenju in prihajati na redne menjave opornic, sicer lahko pride do septičnih zapletov. Pri ne-kompliantnih pacientih in pri pacientih z vnetnim tumorjem glave pankreasa se priporoča operativna terapija.

Pseudociste

Pseudociste so prisotne tekom poteka kroničnega pankreatitisa pri 20–40 %. Do 40 % pseudocist ki se razvijejo po akutnem zagonu se spontano razreši. Spontana resolucija je redka po 12 tednih z zapleti, ki zahtevajo intervencijo v 2/3 primerov. Pseudociste velikosti > 5cm so povezane z zapleti – bolečino, obstrukcijo, okužbo ali krvavitvijo. Intervencije so

lahko endoskopske, kirurške ali radiološke s podobno učinkovitostjo a večjo morbiditeto za kirurško in radiološko interventno terapijo.

Smernice priporočajo endoskopsko drenažo simptomatskih pseudocist kot prvo metodo izbira. Endoskopska terapija asimptomatskih kroničnih cist > 5 cm je smiselna zaradi velike možnosti zapletov. Perkutana drenaža kroničnih cist se ne priporoča zaradi možnosti nastanka pankreatičnokutane fistule.

Malnutricija

Malnutricija je pogosta pri kroničnem pankreatitisu zaradi pankreatične eksokrine in endokrine insuficience, kroničnih bolečin ter nauzee v kombinaciji s pogostim prekomernim uživanjem alkohola in kajenjem.

Priporoča se redno spremljanje statusa prehranjenosti (npr. točkovnik NRS - 2002) in po potrebi določitev nivojev v maščobi topnih vitaminom (A, D, E, K), Zn., Mg, in glikiranega hemoglobina. Pri pacientih z malnutricijo je indicirana peroralno nadomeščanje pankreatičnih encimov (PERT) in dietetično svetovanje. Nizko-maščobne diete se ne priporočajo, razen v primeru neobvladane steatoze. Večina pacientov ob dietetičnem svetovanju ne potrebuje dodatni oralnih nutricejskih pripravkov.

Pacienti z kronični pankreatitis imajo veliko tveganje za osteoporozo in patološke frakture, priporoča se redno merjenje kostne gostote in nivoja vitamina D.

Diabetes

Priporoča se letno spremljanje Hb1Ac in glukoze na tešče. Terapija je pri 25 % pacientov z DM tip 3c težka in povezana s pogostimi hipoglikemijami. Ob blagi hiperglikemiji in abstinenci od alkohola se lahko uvede terapija z metforminom, drugi peroralni antidiabetiki niso priporočljivi. Večinoma je kmalu potrebna terapija z insulinom.

Rak

Incidenca raka je trebušne slinavke je povišana do 13x z 4 % življenjskim tveganjem. Največje tveganje imajo pacienti s hereditarnim pankreatitisom (69x), še dodatno če kadijo. Dokaz začetnega raka trebušne slinavke je v sklopu kroničnega pankreatitisa zelo težaven, tako da ni priporočil za presejanje. Odsvetuje se tudi določanje Ca 19-9. Pri hereditarnem pankreatitisu je možno spremljanje Ca19-9 in letni EUZ, opisane je tudi možnosti preventivne terapije s totalno pankreatektomijo in avtotransplantacijo B-Langerhansovih otočkov.

Avtoimunski pankreatitis (AIH)

Klinični odziv na sistemski kortikosteroid je ena izmed glavnih značilnosti AIP, zato je učinkovitost zdravljenja zelo visoka (99 % pri podtipu I in 92 % pri podtipu 2). Zdravljenje pričnemo z metilprednizolonom v odmerku 30–40 mg dnevno oz. 0,6 mg na kg telesne teže. Po 4. tednu zdravljenja pričnemo s stopenjskim zniževanje odmerka kortikosteroida do popolne ukinitve. Zdravljenje traja največ 12 tednov. Pri kontraindikacijah za steroide se lahko uporabi rituksimab. Po dveh do treh tednih zdravljenja pride do kliničnega izboljšanja in regresije morfoloških sprememb trebušne slinavke, izboljša se tudi endokrina in eksokrina funkcija trebušne slinavke. Do normalizacije serumskih IgG4 pride šele po več mesecih. Učinek zdravljenja spremljamo s slikovnimi preiskavami, predvsem CT. V primeru suma na rak trebušne slinavke je potrebna slikovna evalvacija že 2 tedna po začetku terapije. Ena tretjina pacientov z AIH bo imela ponovitev bolezni v 1–3 letih, predvsem pri tipu I. Pacientom z AIH tip I z visoko aktivnostjo bolezni lahko ponudimo vzdrževalno zdravljenje - uporablja se terapija z nizkim odmerkom kortikosteroida, azatioprinom ali rituksimabom. ^{18,19}

PROGNOZA

Mortaliteta je 3–4x povečana v primerjavi s populacijo brez kroničnega pankreatitisa, s 70 % preživetjem po 10 letih in 45 % preživetjem po 20ih letih. Nadaljevanje uživanja alkohola je povezano s slabšim preživetjem. Pri 20 odstotkih bolnikov je smrt posledica zapleta akutnega poslabšanja. Drugi bolniki umrejo zaradi malnutricije ali drugih bolezni, povezanih s kajenjem, ki je pogosto pri alkoholikih. 40 % pacientov s kroničnim pankreatitisom ni pridobitveno zaposlenih ali pa je invalidsko upokojenih zaradi posledic te bolezni ali alkoholizma.

Literatura

1. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682–707.
2. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1282–91.
3. Uys CJ, Bank S, Marks IN. The pathology of chronic pancreatitis in Cape Town. *Digestion* 1973; 9: 454–68.
4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252–61.
5. Yadav D. et al. Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and the Risk of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1035–45.
6. Whitcomb DC. Genetic Risk Factors for Pancreatic Disorders. *Gastroenterology* 2013; 144: 1292–1302.
7. Phillip V. et al. Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 995–1000.
8. Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993; 54: 148–155.
9. Layer P et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1481–7.
10. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984; 86: 820–8.
11. Morgan DE, Smith JK, Hawkins K, Wilcox CM. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: relationships between ductal changes, clinical response, and stent patency. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 821–6.
12. Renou C, Grandval P, Ville E, Laugier R. Endoscopic treatment of the main pancreatic duct: correlations among morphology, manometry, and clinical follow-up. *Int J Pancreatol* 2000; 27: 143–9.
13. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatol* 2011; 11: 279–94.
14. Lohr JM et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 153–99.
15. Chronic Pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases. *Gastroenterol* 2012; 50: 1176–1224.
16. Strum, W. B. Abstinence in alcoholic chronic pancreatitis. Effect on pain and outcome. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 37–41.
17. Coté GA et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 266–73.
18. Shimosegawa T et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352–8.
19. Okazaki K et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17: 1–6.

Kdaj je potreben ponovni endoskopski pregled

Indication for follow-up endoscopy

Samo Plut*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 109–113

Ključne besede: endoskopija, kontrola, GERB, ulkusna bolezen, KVČB, rak debelega črevesa in danke, polipi kolona

Key words: endoscopy, follow-up, GERD, gastric ulcer, IBD, colorectal cancer, colonic polyps

IZVLEČEK

Številne bolnike napotimo na kontrolne endoskopske preiskave, ki so namenjene sledenju bolnikov, oceni stanja ob poslabšanju bolezni in ponovni preiskavi ob kliničnem sumu na drugo bolezen. Bolniki z gastroezofagealno reflukšno boleznijo potrebujejo kontrolno gastroskopijo zaradi sledenja Barrettovega požiralnika ali za ugotavljanje morebitne prisotnosti alarmnih znakov. Tudi bolnike z razjedo na želodcu moramo napotiti na kontrolno gastroskopijo. Bolniki s celiakijo, ki upoštevajo prehranske omejitve in nimajo težav, endoskopskega spremljanja ne potrebujejo. Pri akutnem poslabšanju že diagnosticiranega ulceroznega kolitisa opravimo endoskopsko kontrolno preiskavo samo, če je od endoskopskega ali histološkega izvida odvisno nadaljnje zdravljenje. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je endoskopsko spremljanje potrebno pri zapletih bolezni, pred načrtovanim operativnim zdravljenjem ali preventivno, v smislu presejanja raka. Bolnike s polipi kolona sledimo glede na ocenjeno tveganje: bolnike z visokim tveganjem čez 1 leto, bolnike s srednjim tveganjem čez 3 leta in bolnike z nizkim tveganjem čez 5 let. Bolnike, ki so preboleli raka na debelem črevesu in danki, redno endoskopsko sle-

ABSTRACT

Numerous patients are referred to repeated endoscopy for follow-up, evaluation of disease activity or diagnostic workup within the clinical suspicion of another disease. In patients with gastroesophageal reflux disease, a repeat gastroscopy is indicated in follow-up of Barrett's esophagus or when alarm symptoms of esophageal cancer are present. All patients with gastric peptic ulcer disease should be endoscopically followed. Patients with celiac disease adhering to a gluten-free diet and are asymptomatic require no further endoscopy. In acute exacerbation of ulcerative colitis follow-up endoscopy or biopsy is not indicated other than for therapeutic reasons. Patients with Crohn's disease require a follow-up endoscopy in case of complications or prior to elective surgical procedure, as well as a prevention and screening of colorectal cancer. Patients after removal of colonic polyps are followed-up according to risk stratification: high risk in one year, medium risk in three years and low risk in five years after initial colonoscopy. Patients who have had colorectal cancer should be offered a repeated colonoscopy one year after the surgery, after fourth year and every five years ever since. In patients

*asist. Samo Plut, dr. med

Oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: samo.plut@kclj.si

dimo; kolonoskopijo napravimo leto dni po operaciji, v 4. letu po operaciji in nato na 5 let. Pri bolnikih z dednimi sindromi (družinska polipoza, Lynchev sindrom, Gardnerjev sindrom, družinski nepolipozni rak) je tveganje raka pomembno večje, zato je na mestu redno endoskopsko sledenje.

UVOD

Po podatkih Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo v Sloveniji vsako leto opravimo kar 60.000 gastroskopskih pregledov in 45.000 kolonoskopskih pregledov, ki znatno časovno in finančno obremenjujejo zdravstveni sistem ter bolnike izpostavljajo tveganju morebitnih zapletov endoskopske preiskave. Zaradi omejene dostopnosti specialistov gastroenterologov v ambulantah, ki je posledica neustreznega vrednotenja ambulantnega dela, pomemben delež bolnikov napotijo na endoskopski poseg neposredno izbrani zdravniki. Izsledki raziskav, opravljenih v ZDA, kažejo, da je neustreznih napotitev na endoskopsko preiskavo s strani specialistov gastroenterologov približno 14 %, s strani primarnih zdravnikov pa kar 49 % (1). Ker ne moremo pričakovati, da se bodo razmere v našem zdravstvenem sistemu kmalu spremenile, je zelo pomembno, da so tudi družinski zdravniki dobro seznanjeni z indikacijami za endoskopske posege. Na terapevtske in zahtevne endoskopske posege (terapevtska kolonoskopija in terapevtska gastroskopija, endoskopska ultrazvočna preiskava, endoskopska retrogradna holangiopankreatikografija, enteroskopija) bolnika navadno napoti specialist gastroenterolog ali izbrani zdravnik na priporočilo specialista. O napotitvi na kolonoskopijo in gastroskopijo se pogosto odločajo izbrani zdravniki, zato v prispevku predstavljamo le najpogostejše indikacije za omenjeni kontrolni endoskopski preiskavi.

GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEZEN (GERB)

Bolniki z gastroezofagealno refluksno boleznijo, ki imajo neerozivno refluksno bolezen ali refluksno bolezen z ezofagitisom stopnje A ali stopnje B po

with hereditary syndromes (familial adenomatous polyposis, Lynch syndrome, Gardner syndrome, familial non polyposis cancer syndrome) the risk of cancer is significant, therefore they need regular endoscopic follow-up.

losangeleški klasifikaciji (*angl.* Los Angeles Classification of Esophagitis, LA), načeloma kontrolne gastroskopije ne potrebujejo. Obvezna je pri bolnikih z ezofagitisom višje stopnje, pri bolnikih z razjedami ali strikturami požiralnika ter pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom. Slovenska priporočila (2) pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom brez displazije svetujejo kontrolno gastroskopijo z biopsijo na 2–3 leta, pri bolnikih Barrettovim požiralnikom z displazijo pa pogostejše endoskopsko spremljanje, ki vključuje tudi terapevtske ukrepe. Priporočila povzemamo v algoritmu (Slika 1 in Slika 2).

Ponovna gastroskopija je potrebna pri bolnikih z GERB in novonastalimi alarmnimi znaki (hujšanje, disfagija/odinofagija, krvavitev iz prebavil in anemija, vztrajno bruhanje) ter pri bolnikih, pri katerih kljub poskusu zdravljenja z dvojnimi odmerki zaviralca protonske črpalke ne dosežemo izboljšanja.

GASTRITIS IN ULKUSNA BOLEZEN

Gastritis je pogosta diagnoza v patohistoloških izvidih bioptov želodčne sluznice, kar velja tudi za sluznico endoskopsko povsem normalnega izvida. Bolnik z akutnim gastritisom praviloma ne potrebuje kontrolne gastroskopije. Morebitna okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* zahteva zdravljenje in potrditev uspešnosti eradikacije z nein vazivnim testom. Kronični atrofični gastritis (KAG) in intestinalna metaplazija sta predrakavi stanji povezani z večjim tveganjem raka želodca. Za ustrezno opredelitev tveganja ob gastroskopiji odvezamemo vzorce v skladu Sydneyjskim protokolom, ki patohistologu omogočijo oceno stopnje KAG glede na sistem za ocenjevanje OLGIM (*angl.* Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment). Bolniki z ocenami 0, 1 in 2 sledenja ne



Slika 1. Algoritem sledenja pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom brez displazije (2)



Slika 2. Algoritem sledenja pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom z displazijo (2)

potrebujejo, bolnike z ocenama 3 in 4 pa sledimo po evropskih priporočilih (3), ki jih povzemamo v algoritmu (Slika 3).

Bolniki z ulkusno boleznijo dvanajstnika kontrolne endoskopije načeloma ne potrebujejo, razen pri obsežnih razjedah, pri katerih se lahko po zacelitvi razvije brazgotinska zožitev. Vse bolnike z razjedo na želodcu napotimo na kontrolno gastroskopijo, med katero opravimo tudi biopsijo. Endoskopsko sledenje potre-

bujemo tudi bolniki po endoskopskem ali kirurškem zdravljenju raka želodca in MALT limfoma želodca.

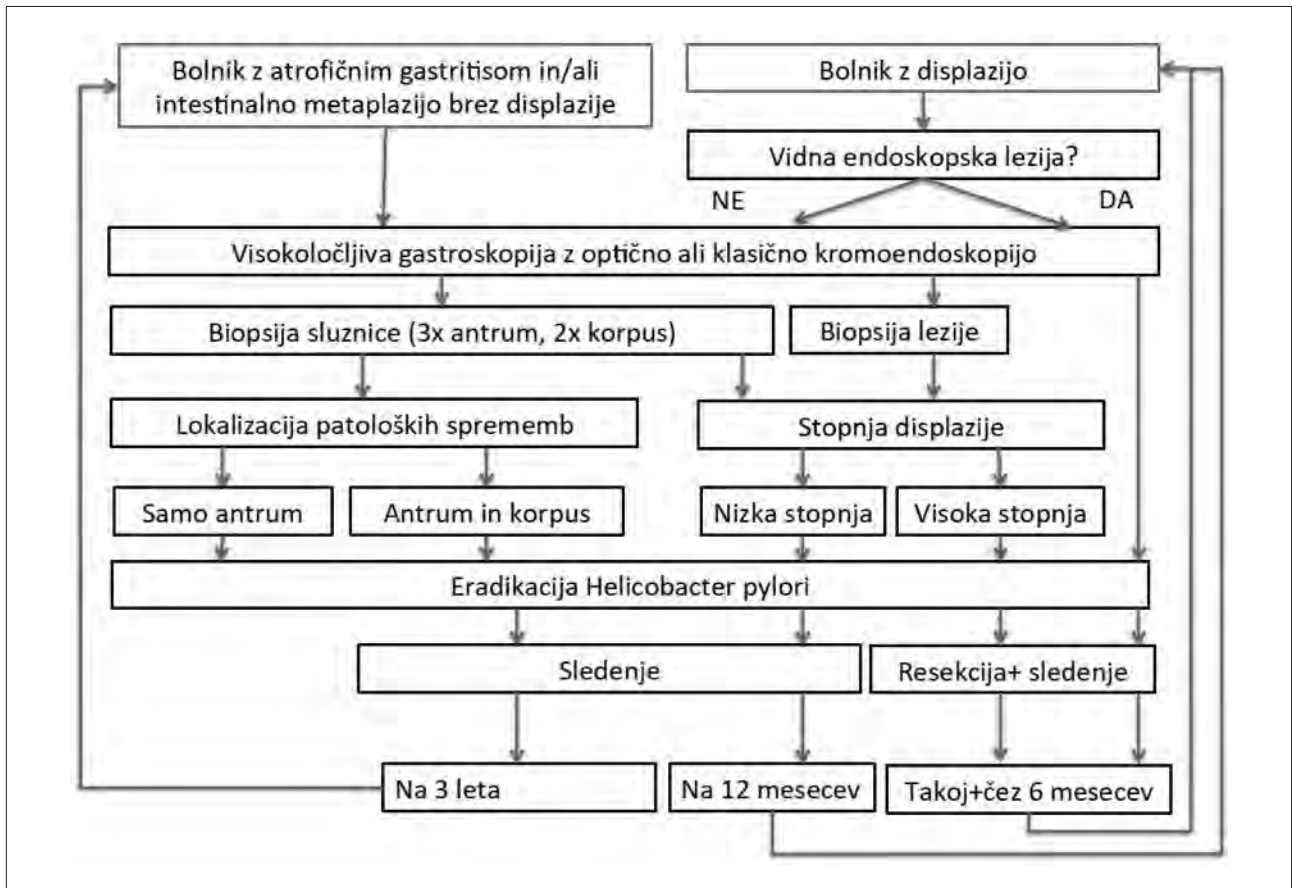
CELIAKIJA

Pri bolnikih s celiakijo, ki upoštevajo prehranske omejitve in nimajo težav, endoskopsko spremljanje ni potrebno. Učinkovitost brezglutenske diete lahko pri bolnikih s pozitivnim izvidom serologije ob postavitvi diagnoze ocenjujemo serološko. Če težave kljub doslednemu upoštevanju prehranskih omejitev vztrajajo, je potrebna kontrolna gastroskopija z odvzemom vzorcev v dvanajstniku. Bolniki s serološko negativnimi izvidi potrebujejo endoskopsko spremljanje s histologijo tudi za sledenje (4).

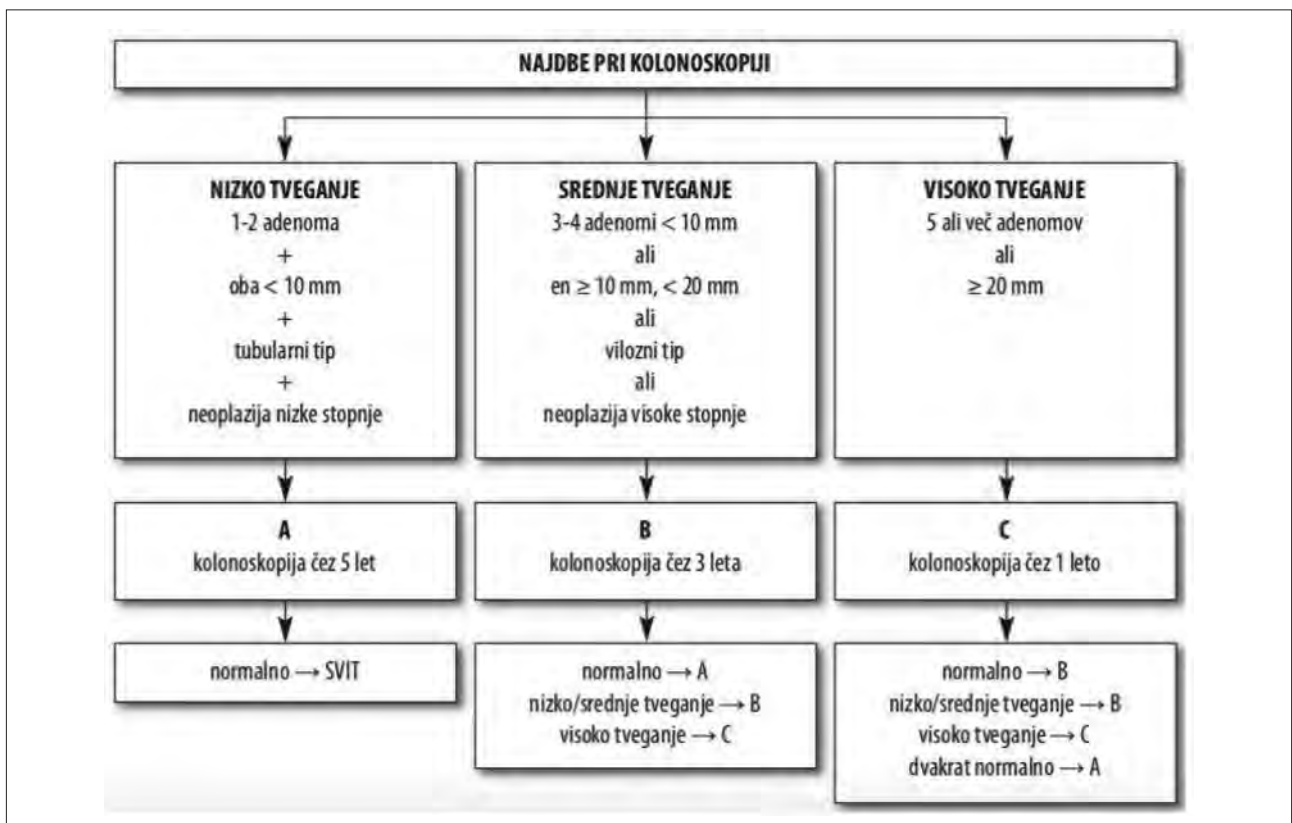
KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN

Akutno poslabšanje že diagnosticirane ulceroznega kolitisa zahteva kontrolno endoskopsko spremljanje samo, če je od endoskopskega ali histološkega izvida odvisno nadaljnje zdravljenje. Uspešnost zdravljenja ocenjujemo klinično in endoskopsko ali z določitvijo vrednosti fekalnega kalprotektina. Zaradi presejanja raka potrebujejo bolniki v remisiji kontrolno kolonoskopijo 8 let po

postavljeni diagnozi ulcerozni kolitis. Pri bolnikih z velikim tveganjem (hudo razširjeno vnetje, strikture, hkratni primarni sklerotizirajoči holangitis) sledi kontrolna kolonoskopija čez 1 leto. Pri bolnikih s srednjim tveganjem (ekstenzivni kolitis z zmernim in blagim vnetjem, inflamatorni polipi, pozitivna družinska anamneza kolorektalnega raka) napravimo kontrolno kolonoskopijo čez 2–3 leta. Ostalim bolnikom svetujemo endoskopski kontrolni pregled čez 5 let (5, 7).



Slika 3. Algoritem obravnave bolnikov s kroničnim atrofičnim gastritisom (3)



Slika 4. Algoritem sledenja po odstranitvi polipov kolona

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo napravimo endoskopijo ob poslabšanju ter ocenimo aktivnost bolezni in morebitne zaplete. Šest mesecev po uvedbi zdravljenja ponovno endoskopsko ocenimo zacelitev sluznice. Endoskopska ocena je pomembna tudi pri vztrajajoči aktivni bolezni, novih simptomih ali pred spremembo zdravljenja in 6–12 mesecev po kirurškem zdravljenju (6, 7). Tveganje raka je odvisno od trajanja in aktivnosti bolezni. Bolnike v dolgotrajni globoki remisiji presegamo kot ostalo populacijo.

POLIPI TER RAK DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE

Pri kar 40 % oseb, starejših od 50 let, najdemo v debelem črevesu in danki polipe, najpogosteje adenome, ki so predrakave spremembe. Številne bolnike (zlasti s pozitivno družinsko anamnezo) na prvo presejalno kolonoskopijo napoti izbrani zdravnik. V Sloveniji od leta 2009 uspešno deluje Državni program zgodnjega odkrivanja kolorektalnega raka in predrakavih sprememb SVIT. Številni bolniki potrebujejo sledenje oz. kontrolne kolonoskopije, pri katerih najdemo in tudi odstranimo morebitne spregledane in novonastale polipe. Tveganje ocenimo glede na število, velikost in vrsto odstranjenih polipov. Bolnike z visokim tveganjem napotimo na kontrolni kolonoskopski pregled čez 1 leto, bolnike s srednjim tveganjem čez 3 leta in bolnike z visokim tveganjem čez 5 let.

Posebno pozorno obravnavamo bolnike z dednimi sindromi (družinska polipoza, Lynchev sindrom, Gardnerjev sindrom, družinski nepolipozni rak), saj imajo večje tveganje ne le kolorektalnega raka, ampak tudi drugih vrst raka. Zato jih redno sledimo pri specialistu gastroenterologu, ki poskrbi za redne endoskopske preiskave. Tudi bolnike, ki so preboleli raka na debelem črevesu in danki, redno endoskopsko sledimo. Kolonoskopijo napravimo leto dni po operaciji, v 4. letu po operaciji in nato na 5 let.

Literatura

1. Nguyen V. International Journal of General Medicine 2010; 3: 345–57.
2. Sever N. Predlog slovenskih priporočil za obravnavo bolnikov z Barrettovim požiralnikom. Gastroenterolog 2016; 1: 5–11.
3. Dinis-Ribeiro M. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS). Endoscopy 2012; 44: 74–94.
4. Janša R. Celiakija pri odraslih – diagnostika, zdravljenje, sledenje. Gastroenterolog 2008; 1: 34–7.
5. Magro F. European evidence based consensus on management of UC. J Crohn Colitis 2017; 6: 649–70
6. Gionchetti. European evidence based consensus on management of Crohn's. J Crohn Colitis 2017; 2: 135–49.
7. Maaser C. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD. J Crohn Colitis 2018; 113:7–21.
8. Tepeš B. Smernice programa SVIT, NIJZ 2015. (22.12.2018) <http://www.program-svit.si/binary/show/2634>.

Portalna hipertenzija

Portal hypertension

Manfred Mervic*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 114–117

Ključne besede: portalna hipertenzija, varikozna krvavitev

Key words: portal hypertension, variceal bleeding

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. Varikozno 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.

ABSTRACT

Portal hypertension is a clinical syndrome that is defined by increase in portosystemic pressure gradient in any portion of the portal system. Liver cirrhosis is by far the most common cause of portal hypertension. Complications are mainly driven by an increase of hepatic vein pressure gradient (HVPG) to values ≥ 10 mmHg, defining the presence of clinically significant portal hypertension (CSPH). Before CSPH, the treatment is limited to etiologic treatment of cirrhosis and healthy life style; avoidance or correction of obesity, viral elimination, and alcohol abstinence.

When CSPH is present, the aim of treatment is preventing clinical decompensation, development of ascites, variceal bleeding and hepatic encephalopathy. Treatment is based on the same principles. General therapy includes treating the cause of cirrhosis, lifestyle modification and avoiding alcohol. If varices are present, specific long term treatment is based on the use of nonselective beta blockers, including carvedilol and endoscopic variceal ligation. In decompensated patients, the goal is to prevent further bleeding if the only manifestation of decompensation was a bleeding episode but to prevent liver transplantation and death in the common scenario where patients have manifested first nonbleeding complications. After control of

*mag. Manfred Mervic, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: mervic@gmail.com

hemorrhage, prevention of recurrent hemorrhage is based on the use of nonselective beta blockers plus endoscopic variceal ligation. Recurrence should be treated with TIPS.

UVOD

Portalna hipertenzija je klinični sindrom, ki nastane zaradi zvišanega tlačnega gradienta med portalno veno in spodnjo veno kavo, Razliko v tlakih imenujemo portalni tlačni gradient. Normalni portalni tlačni gradient je 1–5 mm Hg. Če je gradient 6 mm Hg ali več govorimo o portalni hipertenziji. Zapleti povezani s portalno hipertenzijo so glavni vzrok smrti ali potrebe po transplantaciji jeter pri bolnikih z jetrno cirozo. Bolniki pri katerih portalni tlačni gradient ne dosega vrednosti 10 mm Hg nimajo kliničnih zapletov in imajo blago oz. subklinično portalno hipertenzijo. Takrat, ko vrednost portalnega tlačnega gradienta doseže ali preseže vrednost 10 mm Hg govorimo o klinično pomembni portalni hipertenziji. Pojavijo se zapleti kot so portosistemske kolaterale, varice požiralnika in želodca, krvavitev iz varic ali portalne hipertenzivne gastropatije in enteropatije, hiperdinamični sindrom, hepatična encefalopatija, ascites, sponani bakterijski peritonitis, splenomegalija, hipersplenizem, hepatorenalni sindrom, hepatopulmonarni sindrom in portalna holangiopatija. Pojav klinični pomembne portalne hipertenzije napoveduje dekompenzacijo jetrne ciroze in povečano tveganje nastanka hepatoceličnega karcinoma. Vrednost portalnega gradienta nad 12 mm Hg označujemo kot hudo portalno hipertenzijo. Umrljivost in pojav zapletov zaradi klinično pomembne portalne hipertenzije lahko preprečimo z ukrepi, ki zmanjšujejo portalni tlačni gradient pod 10–12 mm Hg.

Jetrna ciroza je daleč najpogostejši vzrok portalne hipertenzije. Kar 90 % bolnikov s portalno hipertenzijo ima cirozo jeter. Manj pogosti vzroki pa so necirotična fibroza jeter, tromboza portalne vene, obstrukcija jetrnih ven, policistična bolezen jeter, jetrne metastaze, konstrikivni perikarditis.

PATOFIZIOLOGIJA PORTALNE HIPERTENZIJE

Pri bolnikih s portalno hipertenzijo se zaradi povečanega upora krvi v žilju pred, v ali za jetri poveča gradient portosistemskega tlaka. Glede na anatomsko lokalizacijo 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 (Free Hepatic Venous Pressure - FHVP) in zagozditveni tlak v jetrnih venah (Wedged Hepatic Venous Pressure - WHVP). Gradient tlaka jetrnih ven (Hepatic Venous Pressure Gradient - HVPG) je enak portalnemu tlačnemu gradientu. To velja pri difuzni parenhimski jetrni bolezni, kot je ciroza. Pri prehepatični ali presinusoidalni portalni hipertenziji pa je zagozditveni tlak in HVPG normalen. Ascites in hepatična encefalopatija sta pogosta zapleta pri sinusoidalni in postsinusoidalni portalni hipertenziji, medtem ko se pri presinusoidalni portalni hipertenziji pojavljata redkeje. Izolirane varice fundusa želodca se značilno pojavljajo pri postsinusoidalni portalni hipertenziji zaradi tromboze portalne vene. Pri zdravih ljudeh je HVPG < 5 mm Hg, o portalni hipertenziji pa govorimo, ko se poveča nad to vrednost. Klinično pomembna postane portalna hipertenzija, ko je HPV > 10 mm Hg, ker se pri takšni vrednosti začno pojavljati zapleti. HVPG > 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 prehodna elastografija jeter, CT požiralnika, slikanje požiralnika in želodca s kapsulo, določanje razmerja med številom trombocitov in velikostjo vranice.

TERAPEVTSKI UKREPI PRI BOLNIKIH S PORTALNI HIPERTENZIJO ZARADI JETRNE CIROZE

Bolnike s portalno hipertenzijo zaradi jetrne ciroze obravnavamo glede na stopnjo napredovale bolezni od začetne asimptomatske faze brez zapletov portalne hipertenzije z dobro prognozo, pa do dekompenzirane bolezni z zapleti. Bolniki s kompenzirano jetrno cirozo so asimptomatski in njihova srednja doba preživetja je več kot 12 let. Na drugi strani imajo tisti z dekompenzirano boleznijo in zapleti srednje preživetje manj kot 2 leti.

1. Bolniki s kompenzirano jetrno cirozo oz. kompenzirano napredovalo kronično jetrno boleznijo

Ker se varice požiralnika in želodca pojavijo tudi pri bolnikih s hudo fibrozo jeter in ne samo pri potrjeni jetrni cirozi, uporabljamo tudi termin kompenzirana napredovala kronična jetrna bolezen. Diagnozo lahko postavimo z prehodno elastografijo, če pri dveh ločenih preiskavah ugotovimo vrednosti 15 ali več kPa. Prevalenca varic požiralnika ali želodca je 30–40 %, od teh pa jih ima le 10–20 % varice z visokim tveganjem za krvavitev. To so srednje velike in velike varice ali majhne z rdečimi znamenji. Verjetnost krvavitve pri teh je 15 % v enem letu.

Vse bolnike s kompenzirano jetrno cirozo oz. kompenzirano napredovalo kronično jetrno boleznijo moramo ob postavitvi diagnoze napotiti na gastrokopijo za potrditev prisotnosti varic. Izjema so tisti z izmerjeno prehodno elastografijo pod 20 kPa in številom trombocitov nad 150000/mm³. Če varic ne ugotovimo, so potrebne kontrole na dve oz. tri leta.

2. Bolniki s kompenzirano jetrno cirozo oz. kompenzirano napredovalo kronično jetrno boleznijo brez varic

Bolniki so povsem asimptomatski in nimajo varic ali drugih zapletov. Verjetnost dekompenzacije v naslednjih 5 letih je malo verjetna. Cilj zdravljenja je torej preprečevanje nastanka klinično pomembne portalne

hipertenzije in pojav zapletov. Odpravljati in zdraviti moramo vzroke nastanka jetrne ciroze, bolnike spodbujati k zdravemu življenjskemu slogu, abstinenca alkoholnih pijač ne glede na etiologijo ciroze, odpravi oz. preprečevanju debelosti. Če je vzrok virusni hepatitis, zdravimo okužbo. Zdravljenje z neselektivnimi beta blokatorji (NBB) za preprečitev nastanka varic zaenkrat ni priporočeno. Prognoza bolnikov je odlična.

Bolniki s kompenzirano jetrno cirozo oz. kompenzirano napredovalo kronično jetrno boleznijo in varicami

Bolniki imajo že klinično pomembno portalno hipertenzijo. Cilj zdravljenja je preprečitev prve varikozne krvavitve. Še bolj pomembno je preprečevanje dekompenzacije jetrne ciroze. HVPG znižujemo z NBB ali karvediolom. Zmanjšanje HVPG za več kot 10 % z NBB je povezano ne samo nižjo incidenco prve varikozne krvavitve ampak tudi z nižjo incidenco ascitesa in nižjo umrljivostjo. 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 oz. 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. Če bolniki ne prenašajo zdravljenja z NBB ali pa je zdravljenje kontraindicirano, napravimo bolnikom s srednjimi in velikimi varicami endoskopsko ligacijo varic požiralnika ali endoskopsko eradikacijo varic želodca s tkivnim adhezivom.

3. Bolniki z dekompenzirano jetrno cirozo

Prognoza bolnikov z jetrno cirozo se izrazito poslabša po prvi dekompenzaciji bolezni. Ker imajo vsi bolniki z dekompenzirano jetrno cirozo klinično pomembno portalno hipertenzijo, jih moramo endoskopirati takoj ob postavitvi diagnoze. Varice požiralnika ali želodca ima velika večina teh bolnikov. Če še niso krvaveli iz varic, potrebujejo preventivno zdravljenje varikozne krvavitve. Zdravimo vse bolnike z varicami z visokim tveganjem za krvavitev. To so srednje velike in velike varice ter majhne z rdečimi znamenji. Če ima bolnik Child C jetrno cirozo ga zdravimo ne glede na velikost

varic. 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 oz. 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. Če bolniki ne prenašajo zdravljenja z NBB ali pa je zdravljenje kontraindicirano, napravimo bolnikom s srednjimi in velikimi varicami endoskopsko ligacijo varic požiralnika ali endoskopsko eradikacijo varic želodca s tkivnim adhezivom. Bolnikom z ascitesom, ledvično okvaro in hiponatremijo uvajamo NBB preventivno, končni odmerek pa je navadno nižji. V primeru poslabšanja stanja zdravljenje tudi začasno ali trajno prekinemo. Zdravljenje s karvedoilom pri teh bolnikih ni primerno.

4. Bolniki z jetrno cirozo, ki so v preteklosti krvaveli iz varic

Bolniki, ki so že krvaveli iz varic požiralnika ali želodca imajo 60 % verjetnost ponovne krvavitve v prvem letu. Zaradi visoke verjetnosti ponovne krvavitve, je zdravljenje pri teh bolj agresivno in sicer s kombinacijo NBB in endoskopske ligacije varic. NBB zmanjšajo relativno tveganje za ponovno krvavitve za 40 % in povečajo dveletno preživetje za 20 %. Sekundarno preprečijo uvajamo takoj po končanem zdravljenju akutne varikozne krvavitve. 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 preprečije 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 oz. vstavitev TIPS do transplantacije.

ZAKLJUČEK

Napredek v razumevanju patofiziologije portalne hipertenzije pri bolnikih z jetrno cirozo je danes pri-

pomogel k občutnemu izboljšanju zdravljenja bolnikov z varikoznimi krvavitvami iz zgornjih prebavil. Umrljivost zaradi varikoznih krvavitev, ki je bila leta 1986 okoli 40 % je danes padla na 15 %. Na zadnjem mednarodnem srečanju lani v Italiji (Baveno VI) so bila sprejeta priporočila individualne obravnave bolnikov s portalno hipertenzijo. Bolnike obravnavamo glede na stopnjo jetrne ciroze in pojava ostalih zapletov (ascites, hepatična encefalopatija, zlatenica).

S presejalno gastrokopijo pri izbranih bolnikih z jetrno cirozo oz. kronično jetrno boleznijo lahko ugotovimo varice požiralnika ali želodca z visokim tveganjem za krvavitve. Z neinvazivnimi preiskavami lahko ugotovimo 20–30 % bolnikov, ki imajo majhno verjetnost varic z visokim tveganjem in pri teh gastrokopija ni potrebna. Vsem, ki imajo varice z visokim tveganjem za krvavitve uvedemo preventivno zdravljenje varikozne krvavitve z NBB ali EVL in pri teh endoskopsko spremljanje ni potrebno. Intervali endoskopskega spremljanja so odvisni od stopnje jetrne okvare. Pri bolnikih s kompenzirano cirozo gastrokopijo ponavljamo na 1–3 leta, pri tistih z dekompenzirano cirozo pa vsako leto. Endoskopsko spremljanje poleg zdravljenja z NBB je potrebno tudi pri vseh bolnikih, ki so že krvaveli iz varic. Izjema so tisti, ki imajo delujoč TIPS.

Literatura

1. Jakab SS, Garcia-Tsao G. Screening and Surveillance of Varices in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 3565: 30267–2.
2. Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2109–11.
3. de Franchis R; 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; 63: 743–52.
4. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823–32.
5. Garcia-Tsao G. Beta blockers in cirrhosis: The window reopens. *J Hepatol* 2016; 64: 532
6. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatol Int* 2018; 12: 1–10.
7. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310–335.

Žolčni kamni

Gallstones

Sanjo Finderle*, Samo Plut

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 118–128

Ključne besede: žolčni kamni, holecistolitiza, holedoholitiza, holecistektomija, akutni holecistitis, akutni holangitis, akutni biliarni pankreatitis, endoskopska retrogradna holangiopankreatografija

Key words: fecal incontinence, functional disorder, biofeedback

UVOD

Žolčni kamni lahko nastanejo v žolčniku ali v biliarnem drevesu. Redki so v otroštvu, njihova prevalenca raste s starostjo pri obeh spolih. Glede na sestavo jih razdelimo na holesterolove in pigmentne (črni, rjavi) kamne. Žolčni kamni so lahko asimptomatski ali simptomatski. Diagnozo ponavadi postavimo s kombinacijo klinične slike, testov jetrne funkcije in ultrazvoka trebuha. Simptomi biliarnih kolik se ponavadi pojavijo pred potencialno življenje ogrožajočimi stanji (akutni holecistitis, akutni holangitis, akutni biliarni pankreatitis). Način zdravljenja je odvisen od lokalizacije žolčnih kamnov in resnosti poteka bolezni.

ABSTRACT

Gallstones grow inside the gallbladder or biliary tree. They are exceedingly rare in children. Prevalence of gallstone disease increases with age in both sexes. Based upon the predominant constituents, gallstones are broadly classified into cholesterol stones and pigment (black, brown) stones. Stones can be asymptomatic or symptomatic. Diagnosis is mainly based on clinical symptoms, liver biochemistry tests and abdominal ultrasonography. The symptoms frequently occur before the three frequent and potentially life-threatening complications of gallstones (acute cholecystitis, acute cholangitis and biliary pancreatitis). The treatment method depends on the location of the gallstones and the severity of the disease.

Sanjo Finderle, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: sanjo.finderle@kclj.si

EPIDEMIOLOGIJA

Žolčni kamni so velik zdravstveni in ekonomski problem razvitega sveta. Prevalenca se razlikuje glede na geografsko regijo. Najpogosteje jih najdemo pri Ameriških indijancih (64–73 %), belopolnih Američanih (17 %) in pri prebivalcih severno evropskih držav (~20 %). Prevalenca je nekoliko nižja pri ostalih Evropejcih (10–15 %), najnižja pa je v državah Afrike (< 5 %) (1). Žolčne kamne redko najdemo pri otrocih, razen pri hemolitičnih stanjih. Prevalenca narašča po 40. letu in v starosti nad 65 let doseže okoli 30 %, pri ženskah starejših od 70 let pa celo do 50 %. Smrtnost zaradi žolčnih kamnov je relativno majhna in znaša okoli 0,6 % (2, 3).

SESTAVA ŽOLČNIH KAMNOV

Žolčni kamni so sestavljeni iz mešanice holesterola, kalcijevih soli iz bilirubinata ali palmitata, proteinov in mucina. Glede na komponento, ki je največ, jih razdelimo v dve glavni skupini:

1. Holesterolovi kamni so najpogostejši v zahodnem svetu. Nastanejo pri posameznikih, ki so nagnjeni k supersaturaciji žolča s holesterolom. Večina holesterolovih kamnov vsebuje tudi manjšo količino kalcija, palmitata in soli bilirubinata.
2. Pigmentne kamne razdelimo na črne in rjave. Črni pigmentni kamni so posledica hemolize in so sestavljeni predvsem iz kalcijevega bilirubinata. Rjavi pigmentni kamni so povezani z bakterijskimi ali parazitskimi okužbami biliarne sistema, pogosto jih najdemo tudi pri pacientih, ki so imeli različne posege na žolčevodih. Lahko se pojavijo tudi "de novo" po holecistektomiji (4).

DEJAVNIKI TVEGANJA

Starost in ženski spol – Starost in ženski spol sta pomembna dejavnika za nastanek žolčnih kamnov. Prevalenca žolčnih kamnov je v vseh starostnih skupinah višja pri ženskah kot pri moških, razlika se zmanjša po 50. letu starosti (5).

Genetika – Raziskave so pokazale, da ima genetika pomembno vlogo pri nastanku žolčnih kamnov. V večini primerov gre za mutacije v jetrnem prenašalcu za holesterol ABCG8 (6).

Nosečnost – Nosečnost je povezana z nastankom žolčnih kamnov zaradi kvalitativnih sprememb v sestavi žolča in zaradi upočasnjenega praznjenja žolčnika (7).

Sladkorna bolezen – Zaenkrat ni popolnoma jasno zakaj sladkorna bolezen poveča tveganje za nastanek holesterolovih žolčnih kamnov. Raziskave kažejo, da je nastanek verjetno posledica jetrne inzulinske rezistence (8). K nastanku kamnov verjetno prispeva tudi hipertrigliceridemija in avtonomna nevropatija, ki pripelje do staze žolča zaradi zmanjšane motilite žolčnika (9).

Debelost – Debelost je znan dejavnik tveganja za nastanek holesterolovih žolčnih kamnov. Nastanek je povezan z večjo sintezo in sekrecijo holesterola. Tveganje je večje pri ženskah in pri morbidno debelih. Debeli ljudje imajo večje tveganje za nastanek simp-tomatskih žolčnih kamnov (10, 11).

Hitra izguba telesne teže – Hitra izguba telesne teže na zelo nizkokalorični dieti (< 800 kcal/dan) ali po gastričnem obvodu je povezana z večjim tveganjem za nastanek žolčnih kamnov (12). Natančen mehanizem ni popolnoma znan. Ena izmed raziskav je pokazala, da se v času hujšanja poviša raven mucina v žolču za osemnajstkrat in raven kalcija za 40 %, kar povzroči nastanek žolčnih kamnov (13).

Zdravila – Zdravila kot so fibrati, ceftriakson, somatostatinski analogi, hormonska nadomestna terapija, oralni kontraceptivi, so preko različnih mehanizmov povezani z večjim tveganjem za nastanek žolčnih kamnov (14–18).

Dodatni dejavniki, ki so povezani predvsem z nastankom pigmentnih kamnov:

Jetrna ciroza – Giroza je dejavnik tveganja za nastanek pigmentnih žolčnih kamnov. Samo majhen

odstotek pacientov z jetrno cirozo ima holesterolove kamne. Povečano tveganje je povezano z različnimi dejavniki kot so zmanjšana jetrna sinteza in transport žolčnih soli in nekonjugiranega bilirubina, s povišano koncentracijo estrogena in zmanjšano kontraktilnostjo žolčnika po obroku (19–21). Tveganje za nastanek je večje pri pacientih z Child-Pugh B in C cirozo in pri tistih z višjim indeksom telesne mase.

Crohnova bolezen – Pacienti s Crohnovo boleznijo imajo dvakrat večje tveganje za nastanek žolčnih kamnov kot splošna populacija (22). Kamni nastanejo zaradi spremenjene enterohepatične cirkulacije bilirubina (23).

Hiperbilirubinemija – Hemolitične anemije povečajo tveganje za nastanek pigmentnih žolčnih kamnov zaradi povišane koncentracije bilirubina v žolču (24).

Z zmanjšanim tveganjem za nastanek žolčnih kamnov je povezano uživanje vitamina C, kave in nenasičenih maščobnih kislin v oreščkih (25–27). Tudi fizična aktivnost in statini zmanjšajo tveganje za nastanek kamnov (28, 29).

KLINIČNE MANIFESTACIJE ŽOLČNIH KAMNOV

Asimptomatski holecistolitiaz

Večina ljudi z žolčnimi kamni je asimptomatskih, zato jih ponavadi odkrijemo naključno na ultrazvoku trebuha, ki ga opravimo iz drugih razlogov. Samo 15–25 % ljudi z žolčnimi kamni bo po 10–15 letih sledenja postalo simptomatskih. Ponavadi se razvijejo simptomi biliarne kolike, pri približno 5 % pa pride do zapletov kot so holecistitis, pankreatitis ali holecistolitiaz z/brez holangitisa. Ljudje z asimptomatskimi žolčnimi kamni imajo manjše tveganje za nastanek zapletov, kot tisti z biliarnimi kolikami (30).

Holecistektomija pri asimptomatskih pacientih ni indicirana (31, 32). Izjema so tisti s hemolitični boleznimi kot so srpastocelična anemija in sferocitoza. V kolikor ima tak pacienta operacijo v trebuhu zaradi

drugih razlogov, se istočasno priporoča profilaktična holecistektomija (32). Porcelanast žolčnik ni več absolutna indikacija za holecistektomijo, saj so zadnje raziskave pokazale, da imajo ti pacienti manjše tveganje (2–3 %) za razvoj raka žolčnika, kot smo mislili v preteklosti. Tveganje za razvoj raka žolčnika korelira z razširjenostjo kalcifikacij v steni žolčnika. Tveganje je manjše pri popolni kalcifikaciji stene žolčnika, večje pa tam, kjer je kalcifikacija stene prisotna samo v nekaterih delih mukoze. Popolna kalcifikacija stene žolčnika namreč povzroči fibrozo in izgubo mukoze, ki je sicer izvor rakavih celic (33).

Simptomatski nezapleteni žolčni kamni (biliarna kolika)

Klasična biliarna kolika se kaže kot intenzivna, topa bolečina, ki je locirana pod desnim rebrnim lokom, v epigastriju ali manj pogosteje substernalno. Širi se lahko proti hrbtu, večkrat predvsem proti desni lopatici. Ponavadi jo spremlja potenje, slabost in bruhanje. Kljub svojemu imenu je bolečina po svoji naravi konstantna in ne količna. Ponavadi traja vsaj 30 minut, svoj vrh doseže v eni uri, nato pa se ponavadi prične umirjati. Celoten napad ponavadi traja manj kot šest ur. Biliarna kolika je posledica kontrakcije žolčnika. Pri kontrakciji pride do zapore cističnega voda, kar privede do povišanega pritiska v žolčniku in s tem občutka bolečine. Ko se žolčnik spet raztegne, se kamni ponavadi premaknejo nazaj iz cističnega voda v žolčnik, kar privede do umiritve bolečine (34).

Pacienti z biliarno koliko ponavadi niso prizadeti, nimajo povišane telesne temperature ali tahikardije. Laboratorijski izvidi (kompletna krvna slika, aminotransferazi, bilirubin, alkalna fosfataza, amilaza in lipaza) so normalni. Trebuh je mehak, saj gre za visceralno bolečino. Znakov peritonealnega draženja ni, saj žolčnik ni vnet. Nekateri pacienti napenjajo trebušne mišice zaradi jakosti bolečine (34).

Pogostost ponovnih napadov je različna. Pri nekaterih se napad ponovi že isti dan, pri drugih pa šele čez nekaj let. Večina pacientov nima simptomov na dnevni bazi (35). Ko se enkrat razvijejo simptomi zaradi

žolčnih kamnov, je verjetnost ponovitve simptomov večja (70 % v dveh letih), ti pacienti imajo tudi večje tveganje za nastanek zapletov (36).

Pacientom z bilarnimi kolikami se priporoča laparoskopna holecistektomija, saj ta prepreči ponovne napade in zaplete žolčnih kamnov (31). Laparoskopna holecistektomija ima v primerjavi s klasično holecistektomijo krajšo bolnišnično ležalno dobo, manj je pooperativne bolečine, okrevanje je hitrejše. Tehnični uspeh in zapleti so med obema tehnikama primerljivi (37). Potrebno se je zavedati, da ena tretjina pacientov po prvem napadu ne bo imela ponovitve težav znotraj dveh let. Tako lahko polimorbidne paciente, ki so slabi kirurški kandidati ali tiste, ki zavrnejo holecistektomijo, le opazujemo (31).

Pri izbranih pacientih z blagimi simptomi lahko poskusimo raztopiti žolčne kamne z ursodeoksiholno kislino (8–14 mg/kg TT/dan). Pacienti, ki so primerni za to zdravljenje, morajo imeti majhne kamne (< 1 cm), kamni morajo biti iz holesterola in vsebovati minimalno kalcifikacij oz. soli bilirubina, cistični vod mora biti prehodan, žolčnik pa funkcionalen. Zdravljenje traja mesece ali celo leta, saj se kamni raztapljajo počasi. Po raztopitvi kamnov pride v petih letih pri 45 % pacientov do ponovitve žolčnih kamnov, ki pa so ponavadi asimptomatski (38, 39).

Akutni holecistitis

Akutni holecistitis je najpogostejši zaplet žolčnih kamnov. Spremlja ga bolečina v desnem zgornjem kvadrantu, vročina, tahikardija in levkocitoza. Najdemo lahko tudi pozitiven Murphy-jev znak. Diagnozo ponavadi potrdimo s pomočjo ultrazvoka trebuha. Ta pokaže žolčne kamne, zadebeljeno steno žolčnika in UZ pozitiven Murphy-jev znak (40). Senzitivnost in specifičnost ultrazvoka za akutni holecistitis sta 88 % (95 % interval zaupanja (CI) 0,74–1,0) in 80 % (95 % CI 0,62–0,98) (41). Pri postavitvi diagnoze si lahko pomagamo tudi z računalniško tomografijo ali holecintigrafijo (42, 43).

Pri pacientih z akutnim holecistitisom je indicirana holecistektomija ali drenaža žolčnika. Vrsta zdravljenja je odvisna od resnosti holecistitisa in tveganja pacienta za operacijo. Vsi pacienti potrebujejo sprejem v bolnišnico, karenci, analgezijo, antibiotično zdravljenje in ustrezno nadomeščanje tekočin. Smernice Tokyo 2013 in 2018 razdelijo akutni holecistitis glede na resnost na tri stopnje (Tabela 1) (44).

Pri blago potekajočem akutnem holecistitisu (Gradus I) se svetuje zgodnja laparoskopna holecistektomija (znotraj 72 ur oz. v prvem tednu). Zgodnja laparoskopna holecistektomija zmanjša perioperativno smrtnost in bolnišnično ležalno dobo, brez povečanja tveganja za zaplete ali konverzijo (45, 46).

Pri zmerno potekajočem akutnem holecistitisu (Gradus II) pride pri nekaterih v poštev zgodnja laparoskopna holecistektomija. Pacienti, ki so kandidati za to obliko zdravljenja, imajo ugoden odziv na začetno zdravljenje in so ustrezni kirurški kandidati. Te paciente naj bi operiral izkušen laparoskopni kirurg. Pri vseh ostalih pride v poštev drenaža žolčnika in nato odložena holecistektomija (čez vsaj 6 tednov) (45).

Pri pacientih s težko potekajočim akutnim holecistitisom (Gradus III), ki imajo odpoved organov, pride v poštev zgodnja laparoskopna holecistektomija v poštev le ob izboljšanju stanja (npr. razrešitev hipotenzije ali poprava akutne ledvične okvare). Ostali pacienti so kandidati za drenažo žolčnika in odloženo holecistektomijo (v kolikor so sploh kandidati za operacijo) (45).

Najbolj uveljavljena nekirurška tehnika drenaže žolčnika je perkutana transhepatična drenaža, ki ima visok tehnični oz. klinični uspeh. Prednost te metode je v njeni dostopnosti, naredimo jo lahko ob postelji v enoti intenzivne terapije. Pri približno 10 % pacientov pride do zapletov kot so bolečina, krvavitev, iztekanje žolča v trebušno votlino oz. do zamašitve ali zdrsa opornice. Včasih moramo perkutano drenažo tudi ponoviti (47).

Tabela 1. TG18/TG13 kriteriji za oceno resnosti akutnega holecistitisa

Gradus III (hud) akutni holecistitis
<p>»Gradus III« akutni holecistitis je povezan z disfunkcijo v vsaj enem izmed organov/sistemov:</p> <p>Kardiovaskularni sistem: hipotenzija, ki jo zdravimo z dopaminom ($\geq 5 \mu\text{g/kg/min}$) ali katerimkoli odmerkom noradrenalina</p> <p>Centralni živčni sistem: motnja zavesti</p> <p>Dihala: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$</p> <p>Levična okvara: oligurija, kreatinin $>177 \mu\text{mol/L}$</p> <p>Jetrna okvara: INR $>1,5$</p> <p>Trombociti $<100 \times 10^9/\text{L}$</p>
Gradus II (zmeren) akutni holecistitis
<p>»Gradus II« akutni holecistitis je povezan s katerimkoli izmed naslednjih stanj:</p> <p>Levkociti $> 18 \times 10^9/\text{L}$</p> <p>Tipna, občutljiva rezistenca v desnem zgornjem kvadrantu</p> <p>Trajanje simptomov $> 72 \text{ ur}^a$</p> <p>Lokalno vnetje (gangrenozni holecistitis, periholecistitis, jetrni absces, biliarni peritonitis, emfizematozni holecistitis)</p>
Gradus I (blag) akutni holecistitis
<p>»Gradus I« akutni holecistitis ne dosega kriterijev za »Gradus II« ali »Gradus III« akutni holecistitis. Lahko ga definiramo tudi kot akutni holecistitis pri zdravem pacientu brez disfunkcije organskih sistemov in z blagimi vnetnimi spremembami žolčnika. Holecistektomija je v tem primeru varen poseg, z nizkim perioperativnim tveganjem.</p>
<p>^aLaparoskopsko holecistektomijo naj bi opravili znotraj 96 ur od pričetka akutnega holecistitisa.</p>

Tabela 2. Verjetnost holedoholitiaze pri pacientu s simptomatskimi žolčnimi kamni

Napovedni dejavniki
<p>Zelo močni</p> <p>Kamen v žolčevodu na ultrazvoku</p> <p>Holangitis</p> <p>Bilirubin $> 68,4 \mu\text{mol/L}$</p> <p>Močni</p> <p>Dilatiran skupni žolčni vod na ultrazvoku ($< 6 \text{ mm}$ pri neodstranjenem žolčniku)</p> <p>Bilirubin $30,8\text{--}68,4 \mu\text{mol/L}$</p> <p>Zmerni</p> <p>Drugi patološki jetrni testi (poleg bilirubina)</p> <p>Starost $> 55 \text{ let}$</p> <p>Akutni biliarni pankreatitis</p>
Verjetnost holedoholitiaze
<p>Visoka ($> 50 \%$)</p> <p>En izmed zelo močnih napovednih dejavnikov ali dva močna napovedna dejavnika</p> <p>Majhna ($< 10 \%$)</p> <p>Brez kateregakoli napovednega dejavnika</p> <p>Srednja ($10\text{--}50 \%$)</p> <p>Vsi ostali pacienti</p>

Novejše metode drenaže žolčnika so endoskopske. Poznamo dve metodi endoskopske drenaže.

Pri transpapilarni drenaži s pomočjo ERCP postavimo "dvojni pig-tail stent" skozi cistični vod v žolčnik. Druga možnost je drenaža žolčnika s pomočjo katetra, ki ga napeljemo skozi nos do dvanajstnika in nato s pomočjo ERCP skozi cistični vod v žolčnik. Prednost teh dveh metod je v tem, da jih lahko naredimo tudi pri pacientih z ascitesom in koagulopatijo. Metodi sta tehnično zahtevni in sta povezani z zapleti pri ERCP (perforacija, pankreatitis, ...) (48).

Pri EUZ vodeni transmuralni drenaži žolčnika vstavimo skozi steno dvanajstnika in steno žolčnika bodisi plastično opornico ali pa "lumen-apposing metal stent (LAMS)". Transmuralno drenažo uporabljamo samo pri tistih, ki niso kandidati za holecistektomijo, saj LAMS oteži kasnejšo kirurško holecistektomijo (49).

Metanaliza, ki je primerjala endoskopsko drenažo žolčnika s perkutano je zaključila, da ima endoskopska drenaža podoben tehnični uspeh kot perkutana (razmerje obetov (OR) 0,52, 95 % CI 0,09–2,89). Prednost endoskopske drenaže je v tem, da je varnejša (OR 0,35; 95 % CI 0,14–0,80) (50).

Asimptomatska in simptomatska holedoholitiza

Kamni v žolčevodu lahko nastanejo v žolčevodu ali pa migrirajo vanj iz žolčnika. Natančna incidenca in prevalenca holedoholitize ni znana, vemo pa, da najdemo pri 5–10 % pacientov ob času holecistektomije tudi holedoholitizo (51).

Holedoholitiza se ponavadi kaže z bolečino pod desnimi rebrnim lokom in v epigastriju. Bolečina traja ponavadi dlje časa kot pri tipični biliarni koliki (ta navadno izzveni v šesih urah). Lahko jo spremljata slabost in bruhanje. Redkeje so pacienti asimptomatski (34).

V laboratorijskih izvidih lahko najdemo zgodaj v poteku bolezni povišano vrednost aminotransferaz.

Kasneje pride do povišanja holestatskih encimov (alkalna fosfataza, γ -glutamil transpeptidaza) in bilirubina. Vrednosti holestatskih encimov so ponavadi višje kot vrednosti aminotransferaz (52).

21–34 % kamnov v skupnem žolčevodu se bo izločilo samo od sebe. V 25–36 % pa lahko pride do pankreatitisa ali holangitisa, ki sta potencialno življenje ogrožujoči stanji. Smernice tako priporočajo odstranitev kamnov iz žolčevoda, kljub temu da so asimptomatski (51, 53). Holedoholitizo največkrat razrešimo z endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP), redkeje je potrebna operativna odstranitev. ERCP ima pri asimptomatski holedoholitizi bistveno več zapletov kot pri simptomatski holedoholitizi (OR 9,0; 95 % CI 4,2–19,3), zapleti pa ponavadi potekajo težje (OR 6,7; 95 % CI 1,3–34,0) (54).

Verjetnost za holedoholitizo je odvisna od kliničnih napovednih dejavnikov (Tabela 2) (51).

Akutni holangitis

Akutni holangitis je posledica biliarne obstrukcije, ki je privedla do staze in razrasta bakterij. Obstrukcija žolčevoda je lahko posledica žolčnih kamnov, benigne oz. maligne strikture ali zamašene holedohalne opornice. Tipično klinično sliko z bolečino v zgornjem delu trebuha, vročino in zlatenico (Charcot-ova triada) najdemo le pri 50–75 % pacientov. Zadnje raziskave sicer kažejo še na bistveno manjšo senzitivnost Charcot-ove triade (21,2 % in 26,4 %) (55, 56). Pri bolj bolnih sta triadi lahko pridružena še hipotenzija in motnja zavesti (Reynold-ova pentada) (57). Najbolj pogosta simptoma, ki jih sicer najdemo pri akutnem holangitisu, sta vročina in bolečina v trebuhu (80 % pacientov). Zlatenico najdemo pri 60 do 70 % pacientov (58).

Zaradi nizke senzitivnosti Charcot-ove triade so bile leta 2013 in 2018 objavljene Tokyo smernice za akutni holangitis. Diagnostični kriteriji za akutni holangitis so prikazani v Tabeli 3 (59).

Tabela 3. TG18/TG13 diagnostični kriteriji za akutni holangitis

Napovedni dejavniki
<p>A. Sistemsko vnetje</p> <p>A-1. Vročina (TT > 38 °C) in/ali mrzlica</p> <p>A-2. Povišani vnetni kazalci (L <4 ali >10 x 10⁹/L; CRP ≥ 10 mg/L)</p> <p>B. Holestaza</p> <p>B-1. Zlatenica (celokupni bilirubin ≥34,2 μmol/L)</p> <p>B-2. Patološki hepatogram (AF, GGT, AST, ALT >1,5 x ZMN)</p> <p>C. Slikovne preiskave</p> <p>C-1. Dilatacija žolčnih vodov</p> <p>C-2. Viden vzrok obstrukcije (strikture, kamni, opornice, itd.)</p> <p>Suspektna diagnoza: ena točka iz A + ena točka iz B ali C</p> <p>Definitivna diagnoza: ena točka iz A + ena točka iz B + ena točka iz C</p>
<p>Pri postavitvi diagnoze akutnega holangitisa nam je lahko v pomoč tudi bolečina v zgornjem delu trebuha, anamneza žolčnih kamnov, posegov na biliarnem sistemu ali vstavitve holedohalne opornice.</p> <p>AF: alkalna fosfataza, ALT: alanin aminotransferaza, AST: aspartat aminotransferaza, GGT: γ-glutamil transferaza, ZMN: zgornja meja normale</p>

Tabela 4. TG18/TG13 kriteriji za oceno resnosti akutnega holangitisa

Gradus III (hud) akutni holangitis
<p>»Gradus III« akutni holangitis je povezan z disfunkcijo v vsaj enem izmed organov/sistemov:</p> <p>Kardiovaskularni sistem: hipotenzija, ki jo zdravimo z dopaminom (≥ 5 μg/kg/min) ali katerimkoli odmerkom noradrenalina</p> <p>Centralni živčni sistem: motnja zavesti</p> <p>Dihala: PaO₂/FiO₂ < 300</p> <p>Levična okvara: oligurija, kreatinin > 177 μmol/L</p> <p>Jetrna okvara: INR >1,5</p> <p>Trombociti <100 x 10⁹/L</p>
Gradus II (zmeren) akutni holangitis
<p>»Gradus II« akutni holangitis je povezan z vsaj dvema izmed naslednjih stanj:</p> <p>Levkociti < 4 ali > 12 x 10⁹/L</p> <p>Vročina (TT ≥ 39 °C)</p> <p>Starost (≥ 75 let)</p> <p>Hiperbilirubinemija (celokupni bilirubin ≥ 85,5 μmol/L)</p> <p>Hipoalbuminemija (<0,7 x SMN)</p>
Gradus I (blag) akutni holangitis
<p>»Gradus I« akutni holangitis ne dosega kriterijev za »Gradus II« ali »Gradus III« akutni holangitis.</p>
<p>Zgodnja postavitev diagnoze, zgodnja biliarna drenaža in/ali zdravljenje etiologije ter antibiotična terapija so temelj zdravljenja akutnega holangitisa ne glede na stopnjo resnosti.</p> <p>SMN: spodnja meja normale</p>

Smernice Tokyo 2013 in 2018 razdelijo akutni holangitis glede na resnost v tri skupine (Tabela 4).

Vsi pacienti z akutnim holangitisom potrebujejo podporno zdravljenje, ki je sestavljeno iz intravenoznega nadomeščanja tekočin, širokospektralnega antibiotika (zdravljenje kasneje ciljano prilagodimo glede na izvid kužnin) in vzpostavitve ustrežne biliarne drenaže. V 90–95 % lahko kamne uspešno odstranimo po holedohalni sfinkterotomiji (60).

Nekatere paciente z blago potekajočim akutnim holangitisom (Gradus 1) lahko zdravimo samo z antibiotično terapijo (spontana izločitev kamna). V kolikor se stanje ne izboljša, je potrebno vzpostaviti ustrežno biliarno drenažo (60).

Pacienti z zmerno potekajočim akutnim holangitisom (Gradus 2) potrebujejo zgodnjo biliarno drenažo (znotraj 24 ur) (60).

Pacienti s težko potekajočim akutnim holangitisom (Gradus 3) potrebujejo urgentno biliarno drenažo takoj po hemodinamski stabilizaciji (60).

V kolikor smo z ERCP neuspešni, se lahko poslužujemo tudi perkutane transhepatične biliarne drenaže ali še redkeje kirurške drenaže. Endoskopska drenaža ima v primerjavi s kirurško bistveno manjšo smrtnost in morbiditeto (smrtnost 4,7–10 % proti 10–50 %) (61).

Akutni biliarni pankreatitis

Najpogostejši vzrok za nastanek akutnega pankreatitisa je v razvitih državah pasaja žolčnih kamnov skozi žolčevod (40 % primerov). Kamen se prehodno ali trajno zagodzi v nivoju papile Vateri. Zopora oz. edem na tem mestu verjetno povzročita refluks žolča v pankreatični kanalikularni sistem s posledičnim povišanim intraduktalnim tlakom. Večji kot je kamen, večja je verjetnost za pankreatitis (62).

Diagnozo akutnega pankreatitisa postavimo, kadar sta izpolnjena dva od treh pogojev: tipična bolečina v tre-

buhu, povišanje serumske koncentracije lipaze (amilaze) nad trikratno normalno vrednostjo laboratorija, značilne spremembe na slikovnih preiskavah. Slikovne preiskave za prikaz trebušne slinavke (ponavadi CT s KS, redkeje magnetno resonanco (MR) s KS ali ultrazvok trebuha (UZ)) opravimo pri vseh pacientih z značilno bolečino in manj kot trikrat povišano lipazo (amilazo) (63).

Na biliarni pankreatitis vedno pomislimo pri tistih pacientih, ki imajo ob sprejemu povišano serumsko koncentracijo alanin aminotransferaze (ALT) za več kot trikrat (95 % pozitivna napovedna vrednost) ali pa najdemo na UZ/CT/MR razširjen skupni žolčevod oz. holedoholitiazno. 10–20 % pacientov z biliarnim pankreatitisom ima normalen hepatogram (64).

Pri večini pacientov z akutnim biliarnim pankreatitisom pride do spontane izločitve kamnov v dvanajstnik. Pri nekaterih pacientih pa lahko pride zaradi zagozdenega žolčnega kamna do perzistentne biliarne in pankreatične obstrukcije in s tem do pankreatitisa in holangitisa. Pri teh pacientih igra pomembno terapevtsko vlogo ERCP. ERCP naredimo čim hitreje (znotraj 24 ur po sprejemu). Druge indikacije za ERCP so še holedoholitiazna, razširjen skupni žolčevod in poslabševanje hepatograma. V kolikor ni znakov obstrukcije skupnega žolčevoda, ERCP ni indiciran pri biliarnem pankreatitisu brez holangitisa (ne glede na resnost pankreatitisa). V kolikor obstaja dvom o biliarni obstrukciji v odsotnosti holangitisa, lahko kontroliramo hepatogram znotraj 24–48 ur ali pa opravimo endoskopski ultrazvok oz. magnetno resonančno holangiopankreatografijo (65).

Dokončno zdravljenje akutnega biliarnega pankreatitisa je holecistektomija. Pri pacientih z blago potekajočim biliarnim pankreatitisom lahko varno naredimo holecistektomijo po sedmih dneh (znotraj iste hospitalizacije). Pri pacientih s težko potekajočim nekrozantnim biliarnim pankreatitisom počakamo s holecistektomijo, dokler se vnetje ne umiri in se tekočinske kolekcije resorbirajo oz. stabilizirajo. Pri pacientih, pri katerih ne naredimo holecistektomije, obstaja znotraj 6–18 tednov 25–30 % tvega-

nje za pojav rekurentnega pankreatitisa, holecistitisa ali holangitisa. Iz tega razloga naredimo endoskopsko sfinkterotomijo pri vseh pacientih, ki zaradi bolezni niso kandidati za holecistektomijo. S tem zelo zmanjšamo možnost ponovitve biliarnega pankreatitisa, saj lažje pride do spontane izločitve koncrementov (66, 67).

ERCP v nosečnosti

Nosečnost je povezana z višjim tveganjem za nastanek žolčnih kamnov. Zapleti, kot so holecistitis, holedoholitiza ali pankreatitis, so na srečo relativno redki. Ponavadi jih lahko zdravimo konzervativno. V kolikor je v nosečnosti potrebno opraviti ERCP (1 na 1.200–1.400 nosečnosti), moramo biti prepričani o indikaciji (holedoholitiza, akutni holangitis, hud biliarni pankreatitis s holangitizmom). ERCP mora opraviti izkušen endoskopist, potrebno je minimizirati čas fluoroskopije in samega posega. Če je možno, opravimo ERCP v drugem trimesestru nosečnosti (68, 69).

ZAKLJUČEK

Žolčni kamni so pogosti predvsem v razvitem svetu. Večina pacientov z žolčnimi kamni bo celo življenje asimptomatskih. 15–25 % pacientov bo v 10–15 letih postalo simptomatskih. Simptomi se največkrat kažejo kot biliarne kolike. Žolčni kamni se lahko zapletejo s potencialno življenje ogrožajočimi stanji. Način zdravljenja je odvisen od lokalizacije žolčnih kamnov in resnosti poteka bolezni.

Literatura

1. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012; 6: 172–87.
2. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999; 117: 632–9.
3. Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 3: 49–53.
4. Kim IS, Myung S-J, Lee S-S, Lee S-K, Kim M-H. Classification and nomenclature of gallstones revisited. *Yonsei Med J* 2003; 44: 561–70.
5. Attili AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, in sod. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.). *Am J Epidemiol* 1995; 141: 158–65.
6. Buch S, Schafmayer C, Völzke H, Becker C, Franke A, von Eller-Eberstein H, in sod. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet* 2007; 39: 995–9.
7. Kern F, Everson GT, DeMark B, McKinley C, Showalter R, Erfling W, in sod. Biliary lipids, bile acids, and gallbladder function in the human female. Effects of pregnancy and the ovulatory cycle. *J Clin Invest* 1981; 68: 1229–42.
8. Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, Bezy O, Jing E, Zhang W, in sod. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med* 2008; 14: 778–82.
9. Hahn JS, Park JY, Park KG, Ahn YH, Lee MH, Park KN. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2391–4.
10. Mabee TM, Meyer P, DenBesten L, Mason EE. The mechanism of increased gallstone formation in obese human subjects. *Surgery* 1976; 79: 460–8.
11. Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. *Am J Surg* 1985; 149: 551–7.
12. Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone formation during weight-reduction dieting. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1750–3.
13. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Moore EW. Changes in gallbladder bile composition following gallstone formation and weight reduction. *Gastroenterology* 1992; 103: 214–21.
14. Ståhlberg D, Reihner E, Rudling M, Berglund L, Einarsson K, Angelin B. Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: reduced activity of cholesterol 7 alpha-hydroxylase. *Hepatology* 1995; 21: 1025–30.
15. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990; 99: 1772–8.
16. Hussaini SH, Murphy GM, Kennedy C, Besser GM, Wass JA, Dowling RH. The role of bile composition and physical chemistry in the pathogenesis of octreotide-associated gallbladder stones. *Gastroenterology* 1994; 107: 1503–13.

17. Henriksson P, Einarsson K, Eriksson A, Kelter U, Angelin B. Estrogen-induced gallstone formation in males. Relation to changes in serum and biliary lipids during hormonal treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Invest* 1989; 84: 811–6.
18. Thijs C, Knipschild P. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1993; 83: 1113–20.
19. Alvaro D, Angelico M, Gandin C, Ginanni Corradini S, Capocaccia L. Physico-chemical factors predisposing to pigment gallstone formation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1990; 10: 228–34.
20. Acalovschi M, Dumitraşcu DL, Csakany I. Gastric and gall bladder emptying of a mixed meal are not coordinated in liver cirrhosis—a simultaneous sonographic study. *Gut* 1997; 40: 412–7.
21. Conte D, Fraquelli M, Fornari F, Lodi L, Bodini P, Buscarini L. Close relation between cirrhosis and gallstones: cross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Med* 1999; 159: 49–52.
22. Lapidus A, Blngstad M, Åström M, Muhrbeck O. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 1261–6.
23. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, Mok KS, De Waart DR, Carey MC, in sod. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 116: 1420–7.
24. Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. Extreme bilirubin levels as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1222–8.
25. Walcher T, Haenle MM, Kron M, Hay B, Mason RA, Walcher D, in sod. Vitamin C supplement use may protect against gallstones: an observational study on a randomly selected population. *BMC Gastroenterol.* 2009.;9:74.
26. Zhang Y-P, Li W-Q, Sun Y-L, Zhu R-T, Wang W-J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of gallstone disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 637–48.
27. Tsai C-J, Leitzmann MF, Hu FB, Willett WC, Giovannucci EL. A prospective cohort study of nut consumption and the risk of gallstone disease in men. *Am J Epidemiol* 2004;160: 961–8.
28. Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Spiegelman D, Grodstein F, Stampfer MJ, in sod. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med* 1999; 341: 777–84.
29. Bodmer M, Brauchli YB, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy. *JAMA* 2009; 302: 2001–7.
30. Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. A Prediction Rule for Risk Stratification of Incidentally Discovered Gallstones: Results From a Large Cohort Study. *Gastroenterology* 2016; 150: 156–167.
31. Warttig S, Ward S, Rogers G, Guideline Development Group. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014; 349: 6241.
32. Ibrahim M, Sarvepalli S, Morris-Stiff G, Rizk M, Bhatt A, Walsh RM, in sod. Gallstones: Watch and wait, or intervene? *Cleve Clin J Med* 2018; 85: 323–31.
33. Khan ZS, Livingston EH, Huerta S. Reassessing the need for prophylactic surgery in patients with porcelain gallbladder: case series and systematic review of the literature. *Arch Surg.* 2011; 146: 1143–7.
34. Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone disease: usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *Am J Med* 1990; 89: 29–33.
35. Festi D, Sottili S, Colecchia A, Attili A, Mazzella G, Roda E, in sod. Clinical manifestations of gallstone disease: evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology* 1999; 30: 839–46.
36. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med* 1984; 101: 171–5.
37. Keus F, de Jong J, Gooszen H, Laarhoven C. Laparoscopic and open cholecystectomy seem equivalent considering complications and operative time, but laparoscopic cholecystectomy is associated with quicker recovery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006. (1.11.2018)
38. Di Ciaula A, Wang DQH, Wang HH, Bonfrate L, Portincasa P. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 245–64.
39. Guarino MPL, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5029–34.
40. Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does this patient have acute cholecystitis? *JAMA* 2003; 289: 80–6.
41. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinosian BP, Cabana MD, in sod. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2573–81.
42. Paulson EK. Acute cholecystitis: CT findings. *Semin Ultrasound CT MR* 2000; 21: 56–63.
43. Kiewiet JJS, Leeuwenburgh MMN, Bipat S, Bossuyt PMM, Stoker J, Boermeester MA. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. *Radiology* 2012; 264: 708–20.
44. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, in sod. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 41–54.
45. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, in sod. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 55–72.
46. Wu X-D, Tian X, Liu M-M, Wu L, Zhao S, Zhao L. Meta-analysis comparing early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg* 2015; 102: 1302–13.
47. Baron TH, Grimm IS, Swanstrom LL. Interventional Approaches to Gallbladder Disease. *N Engl J Med.* 2015; 373: 357–65.

48. Lee TH, Park DH, Lee SS, Seo DW, Park SH, Lee SK, in sod. Outcomes of endoscopic transpapillary gallbladder stenting for symptomatic gallbladder diseases: a multicenter prospective follow-up study. *Endoscopy* 2011; 43: 702–8.
49. Jang JW, Lee SS, Song TJ, Hyun YS, Park DH, Seo D-W, in sod. Endoscopic ultrasound-guided transmural and percutaneous transhepatic gallbladder drainage are comparable for acute cholecystitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 805–11.
50. Khan MA, Atiq O, Kubiliun N, Ali B, Kamal F, Nollan R, in sod. Efficacy and safety of endoscopic gallbladder drainage in acute cholecystitis: Is it better than percutaneous gallbladder drainage? *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 76–87.
51. ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ikenberry SO, Anderson MA, Appalaneni V, Decker GA, in sod. The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 731–44.
52. Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, Staroscik R, Cabana MD, Clarke JR, in sod. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 450–5.
53. Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M, in sod. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol* 2017; 52: 276–300.
54. Saito H, Kakuma T, Kadono Y, Urata A, Kamikawa K, Imamura H, in sod. Increased risk and severity of ERCP-related complications associated with asymptomatic common bile duct stones. *Endosc Int Open* 2017; 5:809–17.
55. Kiriya S, Takada T, Hwang T-L, Akazawa K, Miura F, Gomi H, in sod. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 329–37.
56. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, in sod. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 548–56.
57. Saik RP, Greenburg AG, Farris JM, Peskin GW. Spectrum of cholangitis. *Am J Surg* 1975; 130: 143–50.
58. Mosler P. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 166–72.
59. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, in sod. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 17–30.
60. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, in sod. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 31–40.
61. Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, in sod. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1582–6.
62. Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2022–44.
63. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, in sod. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102–11.
64. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015; 386: 85–96.
65. Vege, Santhi Swaroop. Management of acute pancreatitis - UpToDate. (28. 11. 2017) https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-pancreatitis?source=search_result&search=acute%20pancreatitis&selectedTitle=1~150#H13
66. Uhl W, Müller CA, Krähenbühl L, Schmid SW, Schölzel S, Büchler MW. Acute gallstone pancreatitis: timing of laparoscopic cholecystectomy in mild and severe disease. *Surg Endosc*. 1999; 13: 1070–6.
67. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400–15.
68. ASGE Standard of Practice Committee, Shergill AK, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi K, Decker GA, in sod. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 18–24.
69. Chan CHY, Enns RA. ERCP in the management of choledocholithiasis in pregnancy. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 504–10.

Krvavitev iz prebavil

Gastrointestinal bleeding

Samo Plut*, Lojze Šmid

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 129–135

Ključne besede: krvavitev iz prebavil, zgornja/spodnja prebavila, varikozne/nevarikozne, bolezni, dejavniki tveganja

Key words: gastrointestinal bleeding, upper/lower intestines, variceal/non-variceal, diseases, risk factors

IZVLEČEK

Akutna krvavitev iz prebavil je pogost vzrok za hospitalizacijo. Glede na lokalizacijo izvora krvavitve je diagnostična in terapevtska obravnava različna. Najpogostejše so ne-varikozne krvavitve iz zgornjih prebavil, približno 25–30 % bolnikov zakrvari iz spodnjih prebavil, redkejša pa so krvavitve iz varic zgornjih prebavil. Obravnava bolnikov s hemodinamsko pomembno krvavitvijo vključuje na prvem mestu intenzivno zdravljenje s hemodinamsko stabilizacijo, nadomeščanjem kri ter v primeru krvavitev iz zgornjih prebavil čimprejšnjim medikamentoznim zdravljenjem. Sodobne diagnostične endoskopske in radiološke metode nam omogočajo opredelitev izvora krvavitve in učinkovito zdravljenje, ki je v veliki meri uspešno. Zadnja rešitev ostaja kirurška intervencija.

ABSTRACT

Acute gastrointestinal (GI) bleeding is a common gastrointestinal emergency requiring hospitalization. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding accounts for more than 50% of GI bleeding episodes and lower GI bleeding for 25–30%. Hemodynamic stabilization is the first step to successful treatment. Upper GI endoscopy with intervention to stop the hemorrhage or prevent its recurrence is effective in most episodes.

*asist. Samo Plut, dr. med

Oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: samo.plut@kclj.si

UVOD

Akutna krvavitev iz prebavil je potencialno življenje ogrožujoče stanje in je pogost vzrok za hospitalizacijo. Glede na anatomsko lokalizacijo izvora krvavitve opredelimo kot krvavitev iz zgornjih prebavil (od požiralnika do Treitzovega ligamenta), krvavitve iz srednjih prebavil (tankega črevesa) in krvavitve iz spodnjih prebavil (kolona in rektuma). Ocenjena letna incidenca je okoli 150 na 100.000 prebivalcev, najpogosteje bolniki zakrvavijo iz zgornjih prebavil (40–150/100.000), redkeje pa iz spodnjih prebavil (20–24/100.000). Pomembne akutne krvavitve iz srednjih prebavil so redke. Je dvakrat pogostejša pri moških, incidenca narašča s starostjo. Kljub napredku v medikamentoznem zdravljenju in tehniki endoskopske hemostaze je še vedno lahko smrtna. Umrljivost je v svetovnem merilu ocenjena na 3–11 %. V razvitem svetu je umrljivost, ki je posledica neuspešnega zdravljenja in posledičnega hemoragičnega šoka okoli 2 %. Slabšo prognozo imajo starejši in polimorbidni bolniki.

Klinično se krvavitev iz prebavil kaže kot hematemeza (bruhanje sveže krvi ali kavni usedlini podobne vsebine), melena (črno, mazavo blato) ali hematoheziya. Hemodinamsko pomembna krvavitev se kaže z znaki šoka. V diagnostičnem postopku ima osrednjo vlogo endoskopski poseg, ki nam omogoča hitro in zanesljivo postavitve diagnoze in hkrati nudi možnost terapevtskega ukrepanja. Urgentno endoskopijo je potrebno napraviti v roku 24 ur. Pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih je svetovana endoskopija v roku 12 ur, za endoskopijo je potrebno bolnika stabilizirati. V kolikor krvavitve endoskopsko ni možno obvladati, ali pa endoskopija ni možna je smiselno napraviti CT in angiografijo, ki je diagnostična za krvavitve več kot 0,5 ml/min in omogoča embolizacijo žile v povirju krvavitve. Kirurško zdravljenje je nujno v primeru endoskopsko ali radiološko neobvladanih krvavitve, a je povezano z visoko umrljivostjo in številnimi perforativnimi zapleti. Na srečo se 80 % krvavitve iz prebavil ustavi sama.

Jemanje antiagregacijskih in antikoagulantnih zdravil je znan dejavnik tveganja za krvavitve iz prebavil. V Sloveniji so štirje odstotki prebivalcev zdravljeni z acetylsalicylicno kislino (ASK), druga antiagregacijska zdravila pa prejema odstotek populacije. Antiagregacijske učinkovine zvišujejo tveganje za vse vrste krvavitve in so vzrok 14,5 % vseh krvavitve iz zgornjih prebavil. Tveganje za krvavitve iz prebavil je pri bolnikih, ki prejema ASK dvakrat večje kot pri bolnikih brez ASK. Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje v primerjavi z ASK poveča tveganje za krvavitve iz prebavil za dva do trikrat. Iz prebavil vsako leto zakrvavi 1–4 % bolnikov, ki so zdravljeni z oralnimi antikoagulantnimi zdravili. Pomembne neželjene stranske učinke na prebavila imajo tudi nesteroidni antirevmatiki (NSAR). Tuje metaanalize ugotavljajo pojavnost krvavitve iz zgornjih prebavil ob NSAR med 2,7 do 33,9 %.

NE-VARIKOZNA KRVAVITEV IZ ZGORNJIH PREBAVIL

Najpogosteje pride do ne-varikozne krvavitve iz zgornjih prebavil iz peptičnih ulkusov (v več kot 50 % vseh krvavitve iz zgornjih prebavil), ostali vzroki so erozije v zgornjih prebavilih, Mallory-Weiss sindrom in maligne bolezni. Poglavitna etiopatogenetska dejavnika peptičnih ulkusov v zgornjih prebavilih sta okužba s *H. pylori* in jemanje nesteroidnih antirevmatskih zdravil ter aspirina. Redkeje so ulkusi posledica Zollinger-Ellisonovega sindroma, okužbe s citomegalovirusom ali virusom herpesa, v sklopu *Mb. Crohn* ali sarkoidoze, posledica ishemije in mieloproliferativnih bolezni (1).

Smernice evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo (ESGE) priporočajo stopenjski pristop k bolniku z ne-varikozno krvavitvijo. Predendoskopska obravnava vključuje takojšnjo oceno hemodinamskega statusa in ustrezno laboratorijski diagnostiko (krvna slika, elektroliti in dušični retenti, testi koagulacije). Pri nestabilnem bolniku nadomeščamo tekočino s kristaloidi. Kri s transfuzijo nadomeščamo restriktivno, ciljni hemoglobin po korekciji naj bo 70–90 g/L. Že pred endoskopijo pričnemo z intravenskim zdravljenjem z zaviralcem protonske črpalke

v bolusnem odmerku 80 mg in nato s kontinuirano infuzijo 8 mg/h. V primeru perzistentne hude krvavitve dodatek eritromicina 250 mg 30–120 minut pred endoskopijo izboljša preglednost ob endoskopiji. Glasgow-Blatchford točkovnik nam omogoča pred endoskopsko oceno tveganja za krvavečega bolnika. Bolniki z GBS 0 ali 1 ne potrebujejo zgodnje endoskopske intervencije ali hospitalizacije.

Tabela 1. Glasgow-Blatchford Score (GBS)

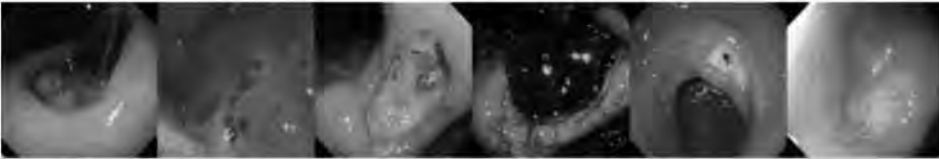
Sistolni krvni tlak, mmHg	100–109	1
	90–99	2
	< 90	3
Sečnina, mmol/l	6.5–7.9	2
	8.0–9.9	3
	10.0–24.9	4
	> 25.0	6
Hemoglobin (M), g/L	120–129	1
	100–119	6
	< 100	
Hemoglobin (Ž), g/L	100–119	1
	< 100	6
Srčna frekvenca	> 100	1
Melena		1
Sinkopa		2
Jetrna bolezen		2
Srčno popuščanje		2

Naslednja stopnja v obravnavi je endoskopija. ESGE priporoča zgodnjo endoskopijo v roku 24 ur. Pri zelo ogroženih bolnikih (hemodinamsko nestabilni, znaki aktualne krvavitve med hospitalizacijo, nezmožnost prehodne opustitve antikoagulantne terapije) pa naj bi jo napravili v roku 12 ur. Krvaveče lezije je potrebno opredeliti po Forrestovi klasifikaciji in pri tveganih ulkusih (FI in FIIa) napraviti ustrezno endoskopsko hemostazo – uporabimo lahko injekcijsko terapijo s sklerozacijskimi sredstvi in adrenalinom, mehansko hemostazo z postavitvijo sponk ali termo-koagulacijsko hemostazo.

Po opravljeni endoskopski terapiji nadaljujemo z medikamentoznim zdravljenjem z zaviralcem protonske črpalke v kontinuirani infuziji do skupno 72 ur z namenom preprečevanja ponovne krvavitve. Bolnik lahko uživa bistre tekočine kmalu po uspešno opravljeni endoskopiji. V primeru recidivne krvavitve je potrebna ponovna endoskopska ocena in poskus endoskopske hemostaze. Če le ta ni možna, napravimo angiografijo in radiološko embolizacijo ali kirurško hemostazo. Potrebno je testirati in zdraviti morebitno okužbo s *Helicobacter pylori*. S ponovno antikoagulantno terapijo pri bolnikih z visoko ogroženostjo za tromboembolične zaplete pričnemo kakor hitro je to mogoče, odločamo se individualno. Pri ostalih bolnikih jo po-

novno uvedemo po 7–15 dneh. Antiagregacijskega zdravljenja naj bolnik do endoskopije ne prejema. V primeru primarne preventive z aspirinom, le tega ukinemo. Pri bolnikih, ki prejemajo antiagregacijsko z indikacijo sekundarne preventive in imajo nizko tveganje za ponovno krvavitev (FIIC in FIII), nadaljujemo z antiagregacijsko terapijo (monoterapijo ali kombinirano terapijo) takoj po posegu. Pri bolnikih z visokim tveganjem za pono-

FORRESTOVA KLASIFIKACIJA KRVAVEČIH LEZIJ		
STOPNJA	ZNAČILNOSTI	TVEGANJE ZA PONOVNO KRVAVITEV
Ia	brizgajoča arterijska krvavitev	60-100%
Ib	mezeča venska krvavitev	50%
IIa	nekrvaveč krn žile	40-50%
IIb	strdek na ulkusu	20-30%
IIc	ulkus z hematinskim dnom ali žilno pego	7-10%
III	čist ulkus brez znakov krvavitve	3-5%



Slika 1. Forrestova klasifikacija krvavečih lezij (2)

vno krvavitev uvedemo vsaj antiagregacijsko monoterapijo najkasneje tretji dan po krvavitvi. Pri zelo ogroženih bolnikih na dvotirni antiagregacijski terapiji nadaljujemo zdravljenje z aspirinom takoj po posegu.

VARIKOZNA KRVAVITEV IZ ZGORNJIH PREBAVIL

Vzrok portalne hipertenzije je v večini primerov ciroza jeter, drugi vzroki so redkejši (npr. necirotična fibroza jeter, tromboza portalne vene, obstrukcija jetrnih ven, policistična bolezen jeter, jetrne metastaze, konstriktivni perikarditis). Najpogostejša vzroka za jetrno cirozo sta prekomerno uživanje alkohola in virusni hepatitis.

Krvavitev iz varic požiralnika ali želodca je vzrok za 5–11 % vseh krvavitev iz zgornjih prebavil in pri 70 % krvavitev iz zgornjih prebavil pri bolnikih z jetrno cirozo. Krvavitev se ustavi sama v 40 %, do zgodnje ponovitve krvavitve v obdobju šestih tednov po prvi krvavitvi pride pri 40 % bolnikov. Tveganje ponovitve je največje prvih pet dni, nato se šest tednov postopoma zmanjšuje in se po tem obdobju skoraj izenači s tveganjem za krvavitev pred prvo krvavitvijo. Na tveganje ponovitve in uspeh zdravljenja močno vpliva stopnja ciroze in velikost varic. Prva krvavitev iz varic se v do 30 % primerov konča s smrtjo bolnika.

Osnovni cilji zdravljenja krvavitve iz varic požiralnika in želodca so: korekcija hipovolemije in hemodinamska stabilizacija, čim hitrejša zaustavitev krvavitve, preprečevanje ponovne zgodnje krvavitve (znotraj 72 ur) in preprečevanje zapletov povezanih s krvavitvijo. Kri nadomeščamo previdno in vzdržujemo koncentracijo hemoglobina med 70–80 g/l oz. več glede na bolnikovo starost, pridružene bolezni, hemodinamski status in aktivnost krvavitve. Sistolni tlak bolnika naj bo 90–100 mm Hg, srčna frekvenca 100 /min ali manj. Nadomeščanje trombocitov in zdravljenje koagulopatije ni potrebno. Bolnike z močno iztirjeno koagulacijo $T < 30000/\text{mikroL}$ ali $P\check{C} < 0.3$ lahko zdravimo z koncentriranimi trombociti ali svežo zmrznjeno plazmo. Zdravljenje z

rekombinantnim faktorjem VIIa ni smiselno. Antibiotično zdravljenje je pomemben del zdravljenja varikozne krvavitve. Krvavitev iz varic je v 30–40 % povezana z okužbo. Preventivno zdravljenje z antibiotiki je priporočljivo takoj ob ugotovitvi krvavitve in pred endoskopskim zdravljenjem. Zdravljenje znižuje število bakterijskih okužb, zmanjšuje možnost ponovne krvavitve in umrljivost. Bolnike zdravimo z amoksicilinom in klavulansko kislino 1,2 g/8 ur iv ali z norfloksacinom 2 x 400 mg p.o ali ceftriaksonom 1g na dan i.v. Zdravljenje naj traja 7 dni. Bolnike s prisotno hepatično encefalopatijo zdravimo z laktulozo ali visoko klizmo.

Pri sumu na krvavitev iz varic pričnemo takoj in še pred endoskopskim posegom z zdravljenjem z enim od vazoaktivnih zdravil. Zdravila dajemo v kontinuirani infuziji ali v obliki iv injekcij:

1. Somatostatin 250 mcg iv v bolusu, nato 250 mcg/h v infuziji (v primeru hude krvavitve npr. aktivna krvavitev ob endoskopiji, lahko uporabimo dvojni odmerek)
2. Oktreotid 50 mcg iv v bolusu, nato 50 mcg/h v infuziji
3. Terlipresin 2 mg iv/ 4 ur, nato, če bolnik ne krvavi več po 24 urah 1 mg iv /4 ure

Zdravljenje z vazoaktivnimi zdravili nadaljujemo do 5 dni po začetku krvavitve. Po petih dneh pričnemo z uvajanjem sekundarne profilaktične terapije z neselktivnim betablokerjem.

Bolnike z varikozno krvavitvijo endoskopiramo čim prej po hemodinamski stabilizaciji oz. najkasneje 12 ur po sprejemu v bolnišnico. Ligacija varic je priporočena metoda zdravljenja varic požiralnika. Skleroterapija je primerna, če je ligacija varic tehnično prezahtevna zaradi pogojev med posegom. Pri neuspešni hemostazi lahko za največ 24 ur vstavimo balonsko tamponado s Sengstaken-Blakemorovo sondo. Krvavitev iz varic želodca ustavljamo s tkivnim adhezivom. V primeru vztrajanja krvavitve kljub zdravljenju z vazoaktivnimi zdravili in endoskopskem posegu je indicirana vstavitev urgentnega TIPSS. V primeru zgodnje

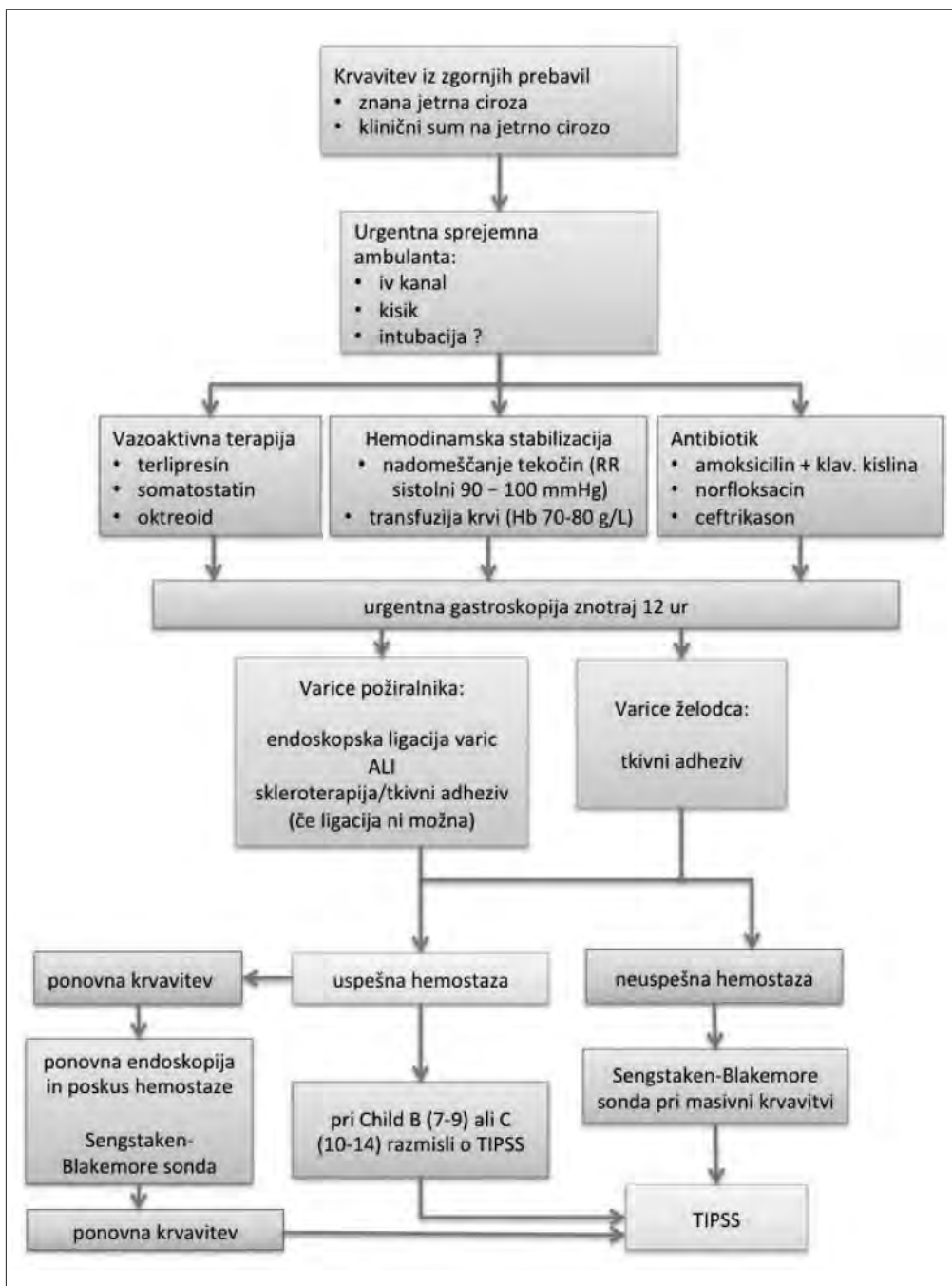
ponovne krvavitve po sprva uspešni hemostazi poskusimo krvavitev najprej ustaviti endoskopsko, v primeru neuspeha pa je potrebna vstavitev TIPSS. Zgodnja vstavitev TIPSS po krvavitvi (v roku 72 ur) je smiselna tudi pri bolnikih z veliko verjetnostjo za ponovno krvavitev – to so pacienti z jetrno cirozo Child C (vendar Child-Pugh score < 14) in pri bolnikih z jetrno cirozo Child B in aktivno varikozno krvavitvijo med endoskopijo kljub zdravljenju z vazoaktivnimi zdravili in antibiotiki.

KRVAVITEV IZ SPODNJIH PREBAVIL

Vzroki za krvavitev iz spodnjih prebavil so številni. Hemoroidalna krvavitev je vzrok pri približno 50 % bolnikov, ki zakrvavijo s hemohezijo. Pogosti vzroki so krvavitev iz divertiklov, angiektazij, ishemičnih/zdravili pozvročenih (NSAR) ulkusov in neoplazem. Vzroki krvave driske so lahko infekcijski, lahko pa gre za kronično vnetno črevesno bolezen. Pri mlajših bolnikih moramo pomisliti tudi na krvavitev iz Mec-

kelovega divertikla. Bolniki lahko zakrvavijo tudi nekaj dni po opravljenem endoskopskem posegu – polipektomiji.

Obravnava bolnika z krvavitvijo iz spodnjih prebavil vključuje anamnezo, klinični pregled z oceno hemodinamskega statusa in ustrezno laboratorijsko diagnostiko (krvna slika, elektroliti in dušični retenti, testi koagulacije). Pri nestabilnem bolniku nadomeščamo tekočine s kristaloidi. Kri s transfuzijo nadomeščamo restriktivno, ciljni hemoglobin po korekciji naj bo 70 g/L–90 g/L. Cilj hemodinamske stabilizacije je normalizacija srčne frekvence in krvnega tlaka. Ker je vzrok hemodinamsko pomembni hemoheziji lahko tudi krvavitev iz zgornjih prebavil,



Slika 2. Algoritem obravnave akutne varikozne krvavitve (3)

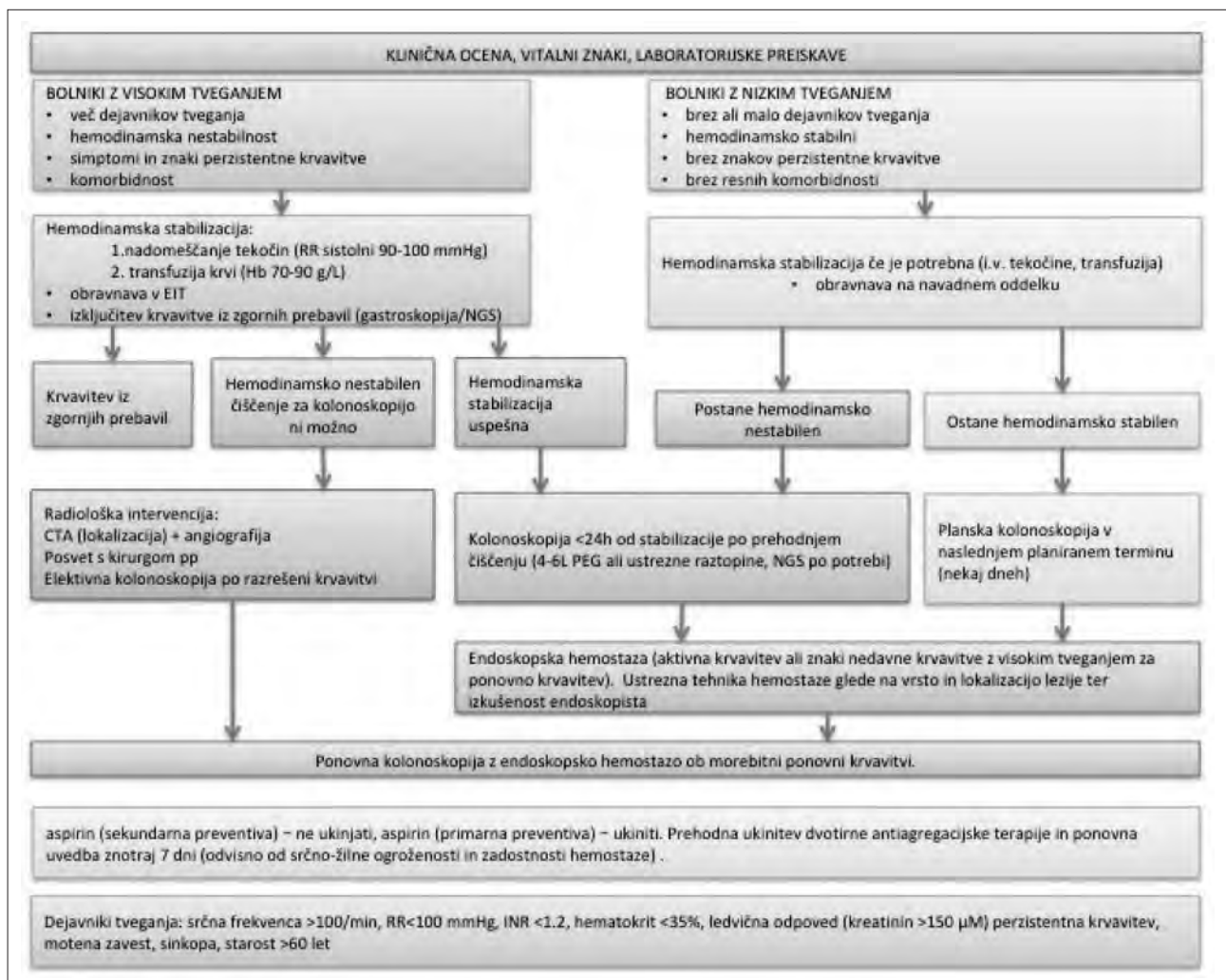
je le to potrebno izključiti s zgornjo endoskopijo. Alternativna možnost diagnostike, če endoskopija ni možna, je vstavev nazogastrične sonde in apiracija želodčne vsebine oz. lavaža želodca. Pri bolnikih s HD pomembno krvavitvijo je pred endsoskopijo ali drugimi interventnimi posegi je potrebna korekcija hemostaze do INR < 1.5. Vrednost trombocitov vzdržujemo nad 50. Pri bolnikih, ki zaradi krvavitve potrebujejo veliko količino (> 4) koncentriranih eritrocitov je potrebno premisliti o morebitni sočasni transfuziji trombocitov in sveže zmrznjene plazme.

Pri bolnikih z HD pomembno krvavitvijo iz spodnjih prebavil, ki jih ne moremo ustrezno hemodinamsko stabilizirati in ustrezna priprava na kolonoskopijo ni možna, je prva diagnostična metoda CT angiografija (po predhodnji izključitvi morebitne krvavitve iz zgor-

njih prebavil), ki ji sledi angiografija z emolizacijo. V primeru neuspeha je na mestu kirurška hemostaza.

Pri bolnikih, ki ustrezno odgovorijo na ukrepe hemodinamske stabilizacije, je prva diagnostična metoda urgentna kolonoskopija, ki jo napravimo po ustrezni pripravi, v roku 24 ur. Bolnika na kolonoskopijo pripravimo z peroralno čistilno raztopimo (naprimer 2l preparata Moviprep in 2 litra Donata), ki jo naj bolnik zaužije tekom 3–4 urah pred kolonoskopijo. Pri bolnikih ki tekočine ne zmorejo popiti se priporoča vstavev nazogastrične sonde. Smernice kolonoskopije brez predhodnje priprave odsvetujejo.

V primeru, da kolonoskopsko najdemo mesto krvavitve, napravimo endoskopsko hemostazo v primeru aktualne krvavitve ali znakov nedavne krvavitve z



Slika 3. Algoritem obravnave bolnika z krvavitvijo iz spodnjih prebavil (4)

velikim tveganjem za ponovno krvavitev (viden krn žile ali strdek). Za vzpostavitev preglednosti lahko uporabimo injekcijsko terapijo z razredčeno adrenalina, ki pa ji mora slediti dodaten hemostatski poseg (kombinirana hemostaza). Krvavitev iz divertikla tako zaustavimo s skleroterapijo in aplikacijo hemostatskega klipa, za krvavitev iz angiektazij pa je priporočena argonska koagulacija. V primeru krvavitve iz mesta predhodnje polipektomije je potrebna dodatna mehanska hemostaza z postavitvijo klipa in/ali termokoagulacija. V primeru recidivne krvavitve je indicirana ponovna kolonoskopija.

ZAKLJUČEK

Akutna manifestna krvavitev iz prebavil ostaja kljub sodobni obravnavi, endoskopskem in radiološkem zdravljenju življenje ogrožujoče stanje z znatno mortaliteto. Nujna je čimprejšnja prepoznavna stanja že v urgentni ambulanti in nato ustrezna obravnava v bolnišnici.

Literatura

1. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 1–46.
2. Alzoubaidi D, Lovat LB, Haidry R. Management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: where are we in 2018? *Frontline Gastroenterology* (4.10.2018) doi:10.1136/flgastro-2017-100901
3. de Franchis R, 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; 63: 743–52.
4. Strate LL, Gralnek IM. Management of Patients with Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *The American journal of gastroenterology* 2016; 111: 459–474.

Rak požiralnika

Oesophageal cancer

Sanjo Finderle*, Gašper Boltežar, Borut Štabuc, Lojze Šmid
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana
Gastroenterolog 2018; suplement 3: 136–141

Ključne besede: rak požiralnika, sistemska kemoterapija, radioterapija

Key words: oesophageal cancer, systemic chemotherapy, radiotherapy

POVZETEK

Rak požiralnika je devetnajsti najpogostejši rak v Evropi. Dva glavna podtipa sta ploščatocelični rak ter adenokarcinom požiralnika ter ezofagogastričnega prehoda. Najpomembnejši dejavniki tveganja so debelost, gastroezofagealna refluksna bolezen, kajenje, prekomerno uživanje alkohola in Barrettov požiralnik. Odločitev o najustreznejšem zdravljenju raka požiralnika mora biti sprejeta na multidisciplinarnem konziliju. Predrakave spremembe in zgodnje oblike raka lahko zdravimo endoskopsko. Pri ozdravljivih tumorjih višjega stadija se lahko poslužujemo resekcije ali definitivne kemoradioterapije. Metastatsko obliko bolezni navadno zdravimo s sistemske kemoterapijo.

ABSTRACT

Oesophageal cancer is 19th most common malignancy in Europe. Two main subtypes are squamous cell carcinoma and oesophageal adenocarcinoma. Most common risk factors include obesity, gastro-oesophageal reflux disease, smoking, alcohol abuse and Barrett oesophagus. Decision regarding the most appropriate therapy for oesophageal cancer is in the hands of multidisciplinary team. Dysplastic changes and early oesophageal cancer can be treated endoscopically. Surgery of definitive chemoradiotherapy can be used in patients with larger but still curable tumors. Metastatic disease is usually treated with systemic chemotherapy.

*Sanjo Finderle, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: sanjo.finderle@gmail.com

UVOD

Letna incidenca raka požiralnika v Evropi je okoli 4,5 novih primerov na 100.000 prebivalcev. Pogosteje zbolijo moški v 6. ali 7. desetletju življenja (1). 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. Petletno preživetje je 8,3 odstotka (2). V zadnjih letih opazamo stalen porast incidence adenokarcinoma distalnega požiralnika in ezofagogastričnega stika (EGS), medtem ko je incidenca ploščatoceličnega karcinoma ustaljena. Adenokarcinom požiralnika danes predstavlja že več kot polovico vseh rakov požiralnika (1). Najpomembnejši vzroki za nastanek raka so posledica spremenjenega načina življenja, debelost in gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB), prekomerno uživanje alkohola, kajenje in Barrettov požiralnik (3). Nova, 7. revizija TNM klasifikacije, uvršča rak požiralnika in EGS skupaj pod rak požiralnika (4).

Pri tumorjih EGS je pomembna opredelitev po Siewert klasifikaciji (5, 6), saj je od nje odvisna vrsta zdravljenja. Tumorje tipa Siewert 1 in 2 zdravimo kot raka požiralnika, tumorje tipa Siewert 3 pa praviloma zdravimo po priporočilih in smernicah za zdravljenje raka želodca, čeprav je včasih potrebna tudi resekcija distalnega dela požiralnika, da zagotovimo radikalnost (7).

Presejalni program za to obliko raka ne obstaja, zato igra pri zmanjševanju tveganja oz. incidence pomembno vlogo bolnikova osveščenost. Bolnike je potrebno aktivno spodbujati k redukciji telesne mase, prenehanju kajenja in pitja alkohola. Karcinom EGS (predvsem Siewert 3) je povezan z bakterijo *Helicobacter pylori*, zato je ob dokazu okužbe smiselna eradikacijska terapija (8, 9).

BARRETTOV POŽIRALNIK

Barrettov požiralnik nastane zaradi dalj časa trajajočega refluksnega ezofagitisa, ki povzroči želodčno ali intestinalno metaplazijo v požiralniku, vsaj 1 cm nad

EGS. Nastane pri 10 % bolnikov z dolgo trajajočo gastroezofagealno refluksno boleznijo. Vsi bolniki z Barrettovim požiralnikom potrebujejo zdravljenje z zaviralci protonske črpalke in endoskopske kontrole na 2–3 leta. Bolniki z Barrettovim požiralnikom imajo 0,11 % do 0,38 % tveganje za nastanek adenokarcinoma požiralnika, bolniki z nizko stopnjo displazije 0,6 % in bolniki z visoko stopnjo displazije 6 % tveganje (3, 10–12). Presejanje za Barrettov požiralnik se v splošni populaciji ne priporoča, svetuje pa se endoskopski pregled bolnikom starejšim od 60 let, ki imajo vsaj deset let tedenske simptome GERB (13).

Endoskopsko Barrettov požiralnik opredelimo po Praški klasifikaciji (14). V diagnostiki je kljub visokoločljivim endoskopom še vedno potrebno narediti biopsije po Seattle-skem protokolu (kvadrantne biopsije na vsake 2 cm). Za zdaj ni dokazov, da bi bili kromoendoskopija ali virtualna kromoendoskopija pomembno boljši diagnostični metodi od običajne endoskopije z visoko resolucijo (9).

V Sloveniji zaenkrat priporočamo sledenje bolnikov brez displazije z dolgim segmentom Barrettovega požiralnika (> 3 cm) in bolnikov z intestinalno metaplazijo ne glede na dolžino Barrettovega požiralnika na 2–3 leta. Pri bolnikih s kratkim segmentom Barrettovega požiralnika (< 3 cm) brez intestinalne metaplazije je potrebna kontrola čez 2–3 leta. V primeru, da je intestinalna metaplazija odsotna, lahko sledenje prekinemo (13).

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 protonske črpalke. V kolikor pri ponovnem endoskopskem pregledu ponovno ugotovimo displazijo nizke stopnje, svetujemo radiofrekvenčno ablacijo. Če te ne opravimo, je potrebno redno sledenje na 6 mesecev (9, 13).

ENDOSKOPSKO ZDRAVLJENJE DISPLASTIČNIH SPREMEMB IN ZGODNJEGA ADENOKARCINOMA T1A V SPODNEJEM POŽIRALNIKU

Pri ugotovljeni displaziji visoke stopnje ali zgodnjem karcinomu (T1a – tumor ne sega globlje kot v mišično plast sluznice (*lamina muscularis mucosae*)), najprej naredimo revizijo patohistološke preiskave pri drugem patologu. Če potrdimo displazijo visoke stopnje ali zgodnji karcinom, bolnika napotimo na multidisciplinarni konzilij v terciarni center, kjer se dogovorimo o nadaljnjem zdravljenju. Pri ponovni endoskopiji moramo uporabljati endoskope z visoko resolucijo. V primeru, da ne najdemo makroskopsko vidnih lezij, opravimo radiofrekvenčno ablacijo. Pri makroskopsko vidnih lezijah moramo narediti endoskopsko mukozno resekcijo po metodi »cap and snare« ali resekcijo z zanko po predhodni postavitvi ligature oz. endoskopsko submukozno disekcijo. Vse metode so enakovredne. Če po endoskopski resekciji ponovno potrdimo 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 EGS 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 dobro diferenciranih tumorjih brez limfangioinvazije, kjer tumor ne sega globlje kot v povrhnjo plast submukoze (T1b sm1), kjer zaradi spremljajočih bolezni ali bolnikovega splošnega stanja operacija ni mogoča. V kolikor tumor sega globlje v submukozo (T1b sm2–sm3), se endoskopska resekcija ne naredi. Endoskopska resekcija je diagnostično-terapevtska metoda, zato pri bolnikih pred posegom ne delamo zamejitve, razen ob sumu na tumor večji od T1b (9).

DIAGNOSTIKA IN ZAMEJITEV

Pri vseh bolnikih moramo najprej vzeti anamnezo, opraviti klinični pregled ter nato oceniti splošno stanje bolnika po Karnofskem ali po ECOG lestvici.

Odvzamemo kri za krvne in biokemične preiskave ter določitev nivoja tumorskih markerjev CEA, CA 72-4 in CA 19-9 pri adenokarcinomu. Opraviti moramo endoskopijo zgornjih prebavil z odvzemom vzorcev tkiva za patohistološko opredelitev tipa in stopnje diferenciacije (gradusa). Tumorje EGS opredelimo po Siewertovi klasifikaciji (Siewert 1: adenokarcinom distalnega požiralnika s središčem od 1 do 5 cm nad anatomskim EGS; Siewert 2: pravi adenokarcinom kardije želodca s središčem od 1 cm nad, do 2 cm pod anatomskim EGS; Siewert 3: adenokarcinom želodca, s središčem od 2 do 5 cm pod anatomskim EGS, ki zajema EGS in/ali distalni požiralnik) (5, 6). Za določitev loko-regionalnega razsoja bolezni je potrebno opraviti vsaj eno od slikovnih preiskav – endoskopski ultrazvok (EUZ) ali CT prsnega koša in trebuha s kontrastnim sredstvom. EUZ bolje opredeli T in N stadij kot CT, vendar ima EUZ slabšo napovedno vrednost pri opredelitvi mediastinalnih in perigastričnih bezgavk. Z EUZ vodeno aspiracijsko bioscijo s tanko iglo lahko potrdimo zasevke v področnih bezgavkah. Tega se poslužujemo predvsem, če je njihova opredelitev nujna za določitev vrste zdravljenja (npr. pri T2 tumorjih). Pri vseh tumorjih, ki ležijo nad ali v višini bifurkacije traheje, moramo opraviti bronhoskopijo. PET/CT opravimo v primeru, da s preostalimi preiskavami ne dokažemo oddaljenih zasevkov, saj tako odkrijemo do 15 % več zasevkov kot s CT. Pri izbranih bolnikih (predvsem pri tumorjih Siewert 2 in 3) se lahko pri sumu na karcinoma peritoneja oz. zasevke v trebuhu opravi laparoskopija. Citološko ali histološko potrditev morebitnih oddaljenih zasevkov opravimo po odločitvi multidisciplinarnega konzilija. V primeru oddaljenih zasevkov pri adenokarcinomih EGS pred sistemskim zdravljenjem opravimo analizo HER2 (receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 2). Pri bolnikih, ki so kandidati za kirurško zdravljenje, je potrebna tudi spirometrija. Bolnikom nudimo tudi ustrezno prehransko podporo. Vse bolnike s potrjenim rakom moramo pred začetkom zdravljenja predstaviti na multidisciplinarnemu konziliju, ki za bolnika določi najbolj optimalno zdravljenje (7).

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z RAKOM POŽIRALNIKA IN EGS

V Sloveniji pri zdravljenju raka požiralnika in EGS upoštevamo slovenske smernice iz junija 2016 (7). Zdravljenje je danes praviloma multidisciplinarno in obsega tako lokalno (endoskopska mukozna resekcija ali submukozna disekcija, kirurgija, obsevanje) kot tudi sistemsko zdravljenje (kemoterapija). Izjema je rak vratnega dela požiralnika, kjer se praviloma odločamo za definitivno radiokemoterapijo. Odločitev o vrsti zdravljenja mora biti za vsakega bolnika posebej sprejeta na multidisciplinarnem konziliju. Pri vseh bolnikih, predvsem pa pri kandidatih za radikalno zdravljenje (t.j. z namenom ozdravitve), je pred pričetkom zdravljenja v primeru težav potrebno zagotoviti ustrezno pot za prehranjevanje (nazogastrična sonda, opornica v predelu zožitve, bužiranje, hranilna stoma) in jim med in po zaključku samega zdravljenja tudi nuditi ustrezno prehransko podporo (prehrambeni dodatki, korekcija morebitnih elektrolitskih disbalansov, kompletna parenteralna prehrana, ...). Bolniki, ki so v slabi splošni kondiciji (splošno stanje po Karnofskem ocenjeno z < 60 % in/ali po WHO lestvici z ≥ 3), niso kandidati za radikalno onkološko zdravljenje ampak za paliativno in podporno zdravljenje. Pri vseh kadilcih se svetuje prenehanje kajenja (7).

Namen radikalnega kirurškega zdravljenja je odstranitev vsega tumorskega tkiva in rekonstrukcija reseciranih organskih sistemov. Za to morata biti izpolnjena dva pogoja: bolezen mora biti radikalno odstranljiva (resektabilna) in bolnik mora biti sposoben za operacijski poseg (operabilen). Vsakega bolnika, ki je kandidat za radikalno kirurško zdravljenje, mora pred začetkom zdravljenja pregledati kirurg, ki tako zdravljenje izvaja. Oceniti mora, če je bolnik sposoben za operacijo, po potrebi mu pri tem pomaga anesteziolog.

Radikalno kirurško zdravljenje je mogoče, če je bolezen omejena na prebavno cev (stadij $\leq T3$) ali če je mogoče strukture, v katere tumor vrašča, varno in radikalno resecirati (T4a ob vraščanju v plevro, perikard in/ali prepono). Tumorji, ki vraščajo v velike

žile, velike dihalne poti, hrbtenico ali bližnje organe (srce, pljuča, jetra, vranica, pankreas) stadija T4b niso radikalno odstranljivi. Pareza povratnega živca je znak inoperabilnosti. Istočasno mora biti mogoča tudi resekcija vseh bezgavk, za katere je klinično sumljivo, da so prizadete. Bolniki, pri katerih so pozitivne ne-regionalne bezgavke (supraklavikularne pri tumorjih EGS, retroperitonealne pri vseh tumorjih) ali z oddaljenimi zasevki (M1) niso kandidati za radikalno kirurško zdravljenje.

Namen predoperativnega zdravljenja je zmanjšanje tumorja in prizadetih področnih bezgavk ter omogočiti popolno kirurško odstranitev bolezn. Primerno je tudi za bolnike s primarno neresektabilno boleznijo (razen za tiste, kjer tumor vrašča v trahejo, večje žile in srce), saj pri izbranih bolnikih omogoča radikalno resekcijo ostanka bolezn. Ne glede na histologijo (ploščatocelični ali adenokarcinom) lahko bolnike s tumorji Tis, T1a in izbrane bolnike s površinsko rastočimi tumorji T1b (tumorji ≤ 2 cm premera, G1, brez limfovaskularne invazije), brez pozitivnih bezgavk, pozdravimo že z minimalnimi endoskopskimi posegi, ki so opisani zgoraj.

Predoperativna radiokemoterapija je standardno zdravljenje bolnikov s ploščatoceličnim rakom požiralnika v srednji in spodnji tretjini stadijev $> T1bN0M0$. Pri adenokarcinomih v stadiju $> T1bN0M0$ je terapija izbora predoperativna radiokemoterapija (15–18), ki ima prednost pred perioperativno kemoterapijo (8). Perioperativna kemoterapija je alternativna možnost zdravljenja pri izbranih bolnikih, ki imajo resektabilno bolezen vendar obsevanje zavračajo ali iz kakršnegakoli drugega razloga niso kandidati za obsevanje (19). Pri izbranih bolnikih v stadiju T1b-T2N0M0 (nizko rizični) se dopušča primarno kirurški poseg.

V kolikor sočasna kemoterapija iz kakršnegakoli razloga ni indicirana, se samo za predoperativno obsevanje praviloma ne odločamo. V teh primerih ima prednost operacija. Pri rakah vratnega dela požiralnika oziroma zgornje tretjine požiralnika se zaradi zahtevnosti kirurške rekonstrukcije po resekciji tumorja praviloma odločamo za definitivno radiokemoterapijo

brez operacije, čeprav le ta tudi pri teh bolnikih ni absolutno kontraindicirana (o vrsti zdravljenja odloči multidisciplinarni konzilij na osnovi klinične slike in izvidov opravljenih preiskav).

Po zaključeni predoperativni radiokemoterapiji je operacija z resekcijo prizadetega dela požiralnika potrebna tudi v primeru morebitne klinične kompletne remisije (velja tako za ploščatocelične kot tudi adenokarcinome). V primeru, da bolnik operacijo odkloni ali ta iz kakršnegakoli razloga ni izvedljiva, prihaja v poštev razmislek o možnosti dodatnega specifičnega onkološkega zdravljenja oziroma sledenje in ustrezno podporno zdravljenje.

Bolnike z metastatsko obliko bolezni zdravimo sistemsko, v ustreznih primerih se lahko odločamo tudi za paliativno obsevanje (v primeru krvavitve, bolečine, obstrukcije) ali paliativni kirurški poseg (zagotovitev prehranske poti – vstavev opornice v požiralnik, vstavev gastrostome ali jejunostome) (7).

Pri sistemskemu zdravljenju adenokarcinoma požiralnika moramo pred začetkov zdravljenja določiti prisotnost mutacije HER-2 gena. V primeru, da je mutacija prisotna, lahko bolnika zdravimo s kombinacijo humaniziranega protitelesa trastuzumaba, cisplatina ter flouropirimidina. V kolikor mutacija ni prisotna se odločamo za kombinacije dveh ali treh citostatikov, odvisno od bolnikovega splošnega stanja telesne zmogljivosti. Uporabljajo se taksani, flouropirimidini, antraciklini, preparati platine, irinotekan (7, 20).

Pri zdravljenju ploščatoceličnega karcinoma požiralnika s paliativno sistemsko kemoterapijo je cilj predvsem izboljšanje kvalitete življenja. Navadno se odločamo za kombinacijo cisplatina in flouropirimidina ali pa za cisplatin v monoterapiji (7, 20).

Literatura

1. 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* 2012; 48: 1624–32.
2. Rak v Sloveniji 2012. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.
3. 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* 2011; 365: 1375–83.
4. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C, uredniki. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th Edition. Wiley-Blackwell; 2009.
5. Rüdiger Siewert J, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction; classification, pathology and extent of resection. *Dis Esoph* 1996; 9: 173–82.
6. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *Ann Surg* 2000; 232: 353–61.
7. Oblak I, Anderluh F, Srpič M, Crnjac A, Jeromen A, Ščerov Ermenc A, idr., uredniki. Smernice za zdravljenje bolnikov z rakom požiralnika in ezofagogastričnega stika (EGS). *Onkologija* 2016; 20: 40–50.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers*. Version 3.2015 (3.11.2018) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
9. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, idr. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Gut* 2014; 63: 7–42.
10. 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* 2011; 103: 1049–57.
11. 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* 2012; 61: 970–6.
12. 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* 2011; 140: 18–52.
13. Sever N, Plut S, Šmid A, Štabuc B. Predlog slovenskih priporočil za obravnavo bolnikov z Barrettovim požiralnikom. *Gastroenterolog* 2016; 20:5–11.
14. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJGHM, Gossner L, Hoshihara Y, idr. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392–9.

15. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, idr. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074–84.
16. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, idr. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009; 27:851–6.
17. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, idr. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5:8107.
18. Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Lind PA, Lindblad M, idr. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2015; 41: 282–94.
19. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, idr. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
20. Lordick F, Mariette C, Haustemans K, Obermannova R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2016; Suppl 5: 50–57.

Rak želodca

Gastric cancer

Gašper Boltežar*, Sanjo Finderle, Borut Štabuc, Lojze Šmid
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana
Gastroenterolog 2018; suplement 3: 142–145

Ključne besede: rak želodca, sistemska kemoterapija, radioterapija

Key words: gastric cancer, systemic chemotherapy, radiotherapy

POVZETEK

Rak želodca je pogosta maligna bolezen s slabo prognozo. V Sloveniji je pet letno preživetje pod 30 odstotki. Najpogostejši simptoma sta dispepsija in hujšanje. Diagnozo postavimo z gastroskopijo in biopsijami tumorske lezije. Za zamejitev boleznosti sta osnova CT prsnega koša in trebuha, pri zgodnjem stadiju tudi EUZ. Zdravljenje z namenom ozdravitve je bodisi endoskopsko pri začetnem stadiju ali kirurško pri višjih, še resektabilnih stadijih. Pri večini resektabilnih bolnikov je indicirana tudi sistemska terapija, občasno z dodatkom radioterapije. Neresektabilne in metastatske oblike boleznosti zdravimo s sistemsko kemoterapijo ali pa simptomatsko.

ABSTRACT

Gastric cancer is a common malignancy with dismal prognosis. Five year survival in Slovenia is below 30 percent. Most frequent symptoms are dispepsia and weight loss. We confirm the diagnosis with gastroscopy and tumor biopsy. Staging is done with CT scans of thorax and abdomen with contrast media and sometimes with endoscopic ultrasound as well. Treatment with curative intent can be endoscopic in early stage of disease, all other stages are treated with surgery. Most of these patients receive systemic chemotherapy and sometimes radiation therapy as well. Unresectable and metastatic disease is treated with systemic chemotherapy or best supportive care.

*Gašper Boltežar, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: gasper.boltezar@gmail.com

EPIDEMIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

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 (1). 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 (2). 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 % (3).

DEJAVNIKI TVEGANJA

Nevarnostni dejavniki za rak želodca so okužba z bakterijo *Helicobacter pylori*, kajenje, moški spol, atrofični gastritis, neprimerna prehrana, subtotalna odstranitev želodca in Ménérierjeva 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 (4).

SIMPTOMI IN DIAGNOSTIKA

Vodilna simptoma sta dispepsija in izguba telesne teže. Drugi simptomi, npr. vztrajajoče bruhanje, disfagija, sideropenična anemija in krvavitev, se navadno pojavijo ob lokalno napredovali bolezni. Zato je pomembno zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb, kot so atrofični gastritis, intestinalna metaplazija in displazija želodčne sluznice. Bolniki s korpusnim ali večžariščnim 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 (5).

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 oz. intestinalne metaplazije in lokalizacije v antrumu in korpusu. Gre za semikvantitativno oceno vnetja in atrofije oz. intestinalne metaplazije po vizualni analogni lestvici, ki omogoča oceno tveganja za nastanek raka in s tem ustrezno sledenje bolnikov (6). 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 (7).

Osnovni preiskavi za postavitev diagnoze je gastrokopija z odvzemom vzorcev tumorja ter histološki pregled bioptov.

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 oz. 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 (8).

ZDRAVLJENJE

Vsako prvo zdravljenje raka želodca, z izjemo zgodnjega stadija, mora biti obravnavano na multidisciplinarnem konziliju. Endoskopska mukozna resekcija in endoskopska submukozna disekcija sta radikalna načina zdravljenja dobro diferenciranega adenokarcinoma, ki je omejen na sluznico (T1a – tumor ne sega globje od mišične plasti sluznice), velikega ≤ 2 cm in brez ulceracije, saj je verjetnost zasevkov v bezgavkah skoraj nična. Pri bolnikih, kjer endoskopsko radikalno zdravljenje ni mogoče, odvezamo material za patohistološko preiskavo. Pri T1 tumorjih, ki niso primerni za endoskopsko odstranitev, je potrebno operativno zdravljenje totalna ali subtotalna gastrektomija z limfadenektomijo. (4, 9, 10)

NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

Več študij je dokazala dobrobit neoadjuvantnega zdravljenja raka želodca v stadiju IB in višjih potencialno resektabilnih stadijih. Študiji v Veliki Britaniji in Franciji sta dokazali dolgoročno dobrobit perioperativnega zdravljenja z izboljšanjem pet letnega preživetja za 10 odstotkov kot tudi višjim številom R0 resekcij v primerjavi s primarno resekcijo brez dodatnega zdravljenja. (11, 12). Večinoma se pri tovrstnih bolnikih odločamo za kemoterapijo na osnovi platine, fluoropirimidine ter taksane (8).

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

Adjuvantna kemoterapija oziroma kemoradioterapija se priporoča pri bolnikih s stadijev IB ali višjih stadijih, ki niso bili zdravljeni predoperativno (8). V ZDA so dokazali dobrobit zdravljenja s kemoradioterapijo v primerjavi z resekcijo brez dodatnega zdravljenja. Tri letno preživetje je bila 50 odstotkov v testni in 41 odstotkov v kontrolni skupini. Tudi po desetih letih opazovanja je bila še vedno opazna signifikantna razlika (13, 14). Tovrstno zdravljenje je standard v ZDA. V Evropi se te vrste zdravljenja po radikalnih (R0) resekcijah redkeje poslužujemo, saj nizozemska študija ni pokazal dobrobita dodatka obsevanja h kemoterapiji pri D2 limfadenektomiji,

ki sicer predstavlja standard kirurškega zdravljenja v Evropi (15). Kemoradioterapija je indicirana pri bolnikih, kjer ni bila dosežena mikroskopsko kompletna resekcija (R1 resekcija). Pri teh bolnikih je več študij dokazalo pozitivno korelacijo. (8)

ZDRAVLJENJE INOPERABILNE IN METASTATSKE BOLEZNI

Pri bolnikih, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje, moramo pomisliti na sistemsko paliativno kemoterapijo v kolikor to dopušča splošno stanje telesne zmogljivosti in pridružene bolezni. Navadno se pri zdravljenju poslužujemo kemoterapevtskih dvojčkov s fluoropirimidini ter preparati platine oziroma trojčkov z dodatkom antraciklinov ali taksanov k prej omenjenim zdravilom. V primeru kontraindikacij za preparate platine se lahko odločimo tudi za zdravljenje z irinotekanom, leukovorinom in 5-fluorouracilom (8).

Pri 10 do 15 odstotkih bolnikov se pojavlja mutacija HER-2 gena. Pri tovrstnih bolnikih je indicirano zdravljenje s humaniziranim protitelesom trastuzumabom v kombinaciji s cisplatinom in fluoropirimidinom (16).

Uspeh zdravljenja redno ocenjujemo s CT prsnega koša in trebuha s kontrastnim sredstvom na tri do štiri cikle zdravljenja.

Ob progresu bolezni se lahko v primeru dobrega splošnega stanja telesne zmogljivosti in odsotnosti pomembnejših pridruženih bolezni odločimo za zdravljenja drugega reda (8). V poštev prihaja zdravljenje s taksani ali irinotekanom v monoterapiji (v kolikor ta zdravila niso bila uporabljena v prvem redu zdravljenja) ali pa zdravljenje z anti-VEGFR-2 protitelesom ramcicirumabom v kombinaciji s paklitakselom ali v monoterapiji (17, 18). Nedavno so bili predstavljeni tudi rezultati študije zdravljenja s peroralnim trifluridin/tipiracilom, ki so prav tako pokazali dobrobit tovrstne kemoterapije (19). Na Japonskem in v ZDA je za zdravljenje v drugi oziroma tretji liniji uporabljata tudi imunoterapija z nivolumabom in pembrolizumabom (off label) (20).

SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Pri mnogih bolnikih se zaradi slabega stanja splošne telesne zmogljivosti odločimo zgolj za podporno oziroma simptomatsko zdravljenje. Tu se uporabljajo predvsem morfinski preparati, antiemetiki, benzodiazepini, hipnotiki, kortikosteroidi, laksativi ter druga zdravila.

Literatura

1. 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* 2013; 49: 1374–403.
2. 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.
3. Rak v Sloveniji 2012. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015
4. 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* 2013; 24: 57–63.
5. 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* 2008; 134: 945–52.
6. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005; 36: 228–33.
7. 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* 2012; 44: 74–94.
8. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2016; 27: 38–49.
9. Nath J, Moorthy K, Taniere P, Hallissey M, Alderson D. Peritoneal lavage cytology in patients with oesophagogastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 2008; 95: 721–6.
10. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, Duffy JP, Welch NT. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2007; 33: 988–92.
11. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M idr. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
12. Yehou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G idr. Perioperative Chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715–21.
13. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN idr. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725–730.
14. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA idr. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2327–33.
15. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenburg EM idr. Impact of the extent of the surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2430–36.
16. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A idr. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER-2 positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687–697.
17. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y idr. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224–35.
18. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C idr. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31–9.
19. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A idr. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1437–48.
20. https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer?search=gastric%20cancer%20treatment&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H43 (27.11.2018)