

Slovenian Journal Of Digestive Diseases Gastroenterolog

Volume 27, Number 1, May 2023 / Letnik 27, številka 1, maj 2023



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJO
IN HEPATOLOGIJO



Po šestindvajsetih letih izhajanja Gastroenterologa, strokovne revije Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo, je pred vami prva številka revije Slovenian Journal of Digestive diseases /Gastroenterolog. V novi reviji bodo raziskovalni članki in prikazi primerov objavljeni v angleškem jeziku. Želimo si, da bi bila revija dostopna širšemu krogu raziskovalcev in bralcem, predvsem v srednji Evropi. Naše izkušnje in znanje želimo posredovati in deliti s tujimi bralci, obenem pa tujim strokovnjakom omogočiti objave v naši reviji. Revija Gastroenterolog bo še vedno naš Gastroenterolog, vendar pa bo kot Slovenian Journal of Digestive Diseases (*SloJouDD*) odprl vsebine tudi tistim, ki slovenščine ne razumejo. Seveda bomo pregledne, strokovne članke in priporočila, predvsem zaradi slovenske medicinske terminologije, še naprej objavljali v slovenskem jeziku, saj so tu ključni domači bralci.

Gastroenterolog je revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo, ki od 1997 leta je do 2021 leta izhajala dvakrat letno. Od 2014 leta je revija z zunanjo recenzijo. Od 2022 leta izhaja trikrat letno. V reviji objavljamo raziskovalne, pregledne, strokovne članke in zanimive klinične primere s področja medicine, še posebej gastroenterologije, abdominalne kirurgije, proktologije, pediatrične gastroenterologije, radiologije, patologije in družinske medicine. V zadnjih letih je prišlo do velikega napredka v znanju in veščinah na področju bolezni prebavil. Slovenski zdravniki, ki se ukvarjamo z boleznimi prebavil, objavljamo vsako leto več člankov v uglednih strokovnih revijah po svetu. V bodoče si želimo, da bi bili nekateri raziskovalni članki obja-

vljeni v naši reviji. S takimi objavami v angleškem jeziku bomo omogočili primerjavo našega raziskovalnega dela in kliničnih izkušenj s specialisti izven naših meja.

V tokratni številki sta objavljeni dve presečni raziskavi s podatki, zbranimi preko registra UR-CARE pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom, ki so zdravljeni v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. Glede na podatke iz registra avtorji ugotavljajo, da je večina bolnikov v klinični remisiji, da pa ima kljub veliki dostopnosti do naprednih zdravljenj, velik delež bolnikov endoskopsko aktivno bolezni.

Oktobra 2022 je bilo v UR-CARE registru vpisanih 947 bolnikov (48 % žensk) s Crohnovo boleznijo. Mediana starosti je bila 48,7 let (interkvartilni razmak 35,2–59,8). Mediana starosti ob diagnozi je bila 29,0 let (interkvartilni razmak 20,3–42,4). Mediana trajanja bolezni je bila 13,7 let (interkvartilni razmak 7,7–22,7). Pozitivno družinsko anamnezo za kronično vnetno črevesno bolezen je imelo 9,3 % pacientov. Kadilcev ali bivših kadilcev je 42 %. Mediana indeksa telesne mase je bila 25,4 (interkvartilni razmak 22,8–28,5). Večina pacientov (76,2 % oziroma 423/555) ni imela bolečin v trebuhu, vendar je le 55,3 % bolnikov imelo normalno odvajanje blata. C-reaktivni protein je bil povišan pri 21 % (49/233), fekalni kalprotektin pa pri 29 % (46/156). Endoskopsko remisijo je imelo 52 % (96/184) bolnikov. Z biološkimi zdravili je bilo zdravljenih 63,4 % (600/947) bolnikov (zaviralci TNF-alfa 53,7 %, ustekinumab 31 %, vedolizumab 15,3 %).

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog

ISSN 1408–2756

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog je glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo.

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog is a journal of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology.

Odgovorni urednik / Editor-in-Chief

Borut Štabuc

Področni uredniki / Editors

Bolezni prebavil: David Drobne, Gregor Novak

Endoskopija: Samo Plut, Jurij Hanžel

Hepatologija: Blaž Trotovsšek, Andrej Hari

Digestivna onkologija: Lojze Šmid, Gašper Boltežar

Abdominalna kirurgija: Jan Grosek, Arpad Ivanec

Abdominalna radiologija: Peter Popovič

Pediatrična gastroenterologija: Matjaž Homan

Patologija: Nina Zidar

Tehnični urednik / Technical Editor

Urša Noč

Izdajatelj / Publisher

Zavod Gastroenterolog in

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo

Uredniški odbor / Editorial Board

Bojan Tepeš, Milan Stefanovič, Stojan Potrč, Aleš Tomažič, Jan Grosek, Samo Plut, Rok Orel, Peter Popovič, Nina Zidar, Lojze Šmid, David Drobne, Arpad Ivanec, Blaž Trotovsšek, Andreja Ocepek, Pavel Skok, Željko Krznarič

Lektor / Proofreader

Melita Keber Jašovič

Priprava za tisk in tisk / Desktop publishing and printing

Studio N, Tina Noč, s. p.

Naslov uredništva / Editorial office

Zavod Gastroenterolog

Dunajska 106, 1000 Ljubljana

tel.+386 41 769 283

E-mail: SloJouDD@gmail.com

Revija izhaja trikrat letno.

V reviji se upoštevajo enotna merila za rokopise, namenjene objavi v biomedicinskih revijah z zunanjo recenzijo.

Letna naročnina za člane Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo je vključena v članarino.

Naklada 400 izvodov.

The journal appears regularly three times yearly.

The journal follows the Uniform Requirements for Manuscript to Biomedical Journals with outstanding review.

Yearly subscription for members of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology is included in the membership fee.

Printed in 400 copies.

Slika na naslovnici / Front page picture

Grad Velenje. Avtor Andrej Tarfila. Vir: www.slovenia.info
Velenje Castle. Author Andrej Tarfila. Source: www.slovenia.info

V času zajema podatkov je bilo zdravljenih 932 bolnikov z ulceroznim kolitisom (55 % žensk). Pankolitis je imelo 44 % bolnikov. Večina bolnikov (80 %) je bila v klinični remisiji. Normalen C-reaktivni protein je imelo 141/178 (79 %) in normalen fekalni kalprotektin 76/134 (75 %) bolnikov. Endoskopsko remisijo je imelo le 113/189 (60 %) bolnikov. Večina bolnikov je bila zdravljenih z aminosalicilati, 278/932 (41 %) pa je prejemale napredno terapijo (zaviralce TNF-alfa: 155/378 (41 %), vedolizumab: 149/378 (39 %), ustekinumab: 56/378 (15 %), tofacitinib: 18/378 (5 %)).

Odpoved prebavil predstavlja spekter bolezenskih stanj prebavil, ko je funkcija črevesa zmanjšana do te mere, da zaradi zmanjšane zmogljivosti prebavil, predvsem črevesa, ni več možna absorpcija hranil in/ali vode in elektrolitov za ohranjanje zdravja in/ali rasti. Zaradi tega je potrebno njihovo parenteralno nadomeščanje. Terapija odpovedi prebavil z delno ali popolno parenteralno prehrano je zahtevna oblika medicinske terapije, ki temelji na znanju



klinične prehrane, zato strokovne smernice priporočajo vodenje teh bolezenskih stanj v specializiranih centrih za obravnavo kronične odpovedi prebavil.

Vitamin D je v maščobi topen vitamin, ki ga sintetiziramo v koži pod UVB žarki in absorbiramo iz hrane. Poleg znane vloge v kostnem metabolizmu, je vse več spoznanj, da ima pomembno vlogo tudi pri delovanju drugih organskih sistemov, vključno s prebavili. V članku navajajo spoznanja, ki povezujejo vitamin D z etiologijo in patofiziologijo bolezni, kot so kronična vnetna črevesna bolezen, presnovne bolezni jeter, raki prebavil in funkcionalne bolezni prebavil.

Od sredine leta 1995 do konca leta 2021 smo v UKC Ljubljana presadili jetra 388 bolnikom, od tega 31 (8 %) zaradi akutne jetrne odpovedi. Najpogostejši vzrok urgentne presaditve jeter je bil fulminantno potekajoč avtoimunski hepatitis (19,4 %). Štirim bolnikom (12,9 %) smo transplantirali jetra zaradi medikamentozne jetrne okvare, sindroma Budd-Chiari in akutne Wilsonove bolezni, ostalim pa zaradi redkejših vzrokov. Pri 7 (22,6 %) bolnikih vzroka akutne jetrne odpovedi nismo uspeli opredeliti.

Klinično pomembna portalna hipertenzija ima velik vpliv na obolevnost in smrtnost bolnikov, še posebej pri bolnikih z jetrno-celičnim rakom. Prikazane so nove diagnostične možnosti za oceno portalne hipertenzije in učinkovito zdravljenje.

Najpomembnejši lastnosti neuroendokrinih neoplazem (NEN), ki določata napoved bolezni in možnosti zdravljenja, je proliferacijska aktivnost tumorskih celic in stopnja njihove diferenciranosti. Možnosti zdravljenja napredovalih dobro diferenciranih NEN obsegajo kirurško zdravljenje, ablacijo jetrnih zasevkov, zdravljenje z analogi somatostatina, tarčno zdravljenje s sunitinibom ali everolimusom in radionuklidno zdravljenje. Kemoterapija je učinkovita le pri NEN trebušne slinavke in slabo diferenciranih neuroendokrinih karcinomih, ki jih je mogoče uspešno zdraviti tudi z imunoterapijo.

Z bolj natančno in kvalitetno endoskopijo bi bilo mogoče preprečiti intervalne karcinome zgornjih prebavil. Za to pa je potrebno vpeljati indikatorje kvalitete za endoskopijo zgornjih prebavil, standardizirati izvid s fotodokumentacijo, izboljšati znanje glede uporabe kromoendoskopije in endoskopskih znakov preneoplastičnih sprememb ter zgodnjega raka.


Za konec pa smo v tokratno izdajo revije uvrstili še dva prikaza kliničnih primerov s pregledom literature, Švanom trebušne slinavke in Histaminsko intoleranco. Ker sta članka prispela, preden so bila objavljena nova navodila za prispevke, sta objavljena v slovenščini.

V imenu uredniškega odbora in avtorjev prispevkov vam želim prijetno branje.

Prof. dr. Borut Štabuc, urednik

Kazalo / Contents

Uvodnik / Editorial	1
Characteristics of Patients with Crohn's Disease treated at the Inflammatory bowel disease centre of University Medical Centre Ljubljana Slovenia – updated report for 2022 from UR-CARE registry Značilnosti bolnikov s Crohnovo boleznijo zdravljenih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana – poročilo iz UR-CARE registra za leto 2022 <i>Zala Jagodic, David Drobne</i>	6
Characteristics of Patients with Ulcerative Colitis treated at the University Medical Centre Ljubljana Slovenia – update from the UR-CARE Registry for the year 2022 Značilnosti bolnikov z ulceroznim kolitisom zdravljenih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana – poročilo iz UR-CARE registra za leto 2022 <i>Mirjam Končan, David Drobne</i>	13
Obravnavanje bolnika s sindromom kratkega črevesa in odpovedjo prebavil Evaluation process and treatment of patients with short bowel syndrome and intestinal failure <i>Nada Rotovnik Kozjek</i>	20
Vloga vitamina D pri boleznih prebavil The Role of Vitamin D in Gastrointestinal Diseases <i>Lana Vodnik, Darko Siuka</i>	27
Obravnavanje bolnikov z zgodnjim jetrno celičnim karcinomom in klinično pomembno portalno hipertenzijo Treatment of patients with early hepatocellular carcinoma and clinically significant portal hypertension <i>Andrej Hari, Borut Štabuc</i>	35
Zgrešeni raki zgornjih prebavil Post-endoscopy upper gastrointestinal cancer (PEUGIC) <i>Katja Tepes</i>	44
Presaditev jeter pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo – naše izkušnje Liver transplantation in acute liver failure – our experiences <i>Marjana Turk Jerovšek, Marija Ribnikar</i>	50
Gastroenteropankreatične nevroendokrine neoplazme Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms <i>Lojze Šmid</i>	54
Histaminska intoleranca Histamine intolerance <i>Eva Uršič Plaznik, Darko Siuka</i>	57



Diagnostika švanoma pankreasa z EUZ – FNA	
Diagnosis of pancreatic schwannoma with the EUS FNA	
<i>Saša Štupar, Damjana Cimerman, Darko Siuka</i>	64
Navodila avtorjem	68
Instructions to authors	70

Characteristics of Patients with Crohn's Disease treated at the Inflammatory bowel disease centre of University Medical Centre Ljubljana Slovenia – updated report for 2022 from UR-CARE registry

Značilnosti bolnikov s Crohnovo boleznijo zdravljenih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana – poročilo iz UR-CARE registra za leto 2022

Zala Jagodic¹, David Drobne*^{1, 2}

¹Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

²Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 6–12

Keywords: endoscopy, patient-reported outcomes, biomarkers, epidemiology

Ključne besede: endoskopija, izhod zdravljenja, biomarkerji, epidemiologija

ABSTRACT

Background: The epidemiology and characteristics of patients with Crohn's disease have not been reported recently in Slovenia.

Aim: To present characteristics of patients with Crohn's disease treated at the inflammatory bowel disease centre of University Medical Centre Ljubljana Slovenia.

Methods: Prospectively collected data on patient demographics and clinical, biochemical and endoscopic activity were extracted from UR-CARE Registry in October 2022.

IZVLEČEK

Izhodišče: V Sloveniji nimamo posodobljenih podatkov o epidemiologiji Crohnove bolezni in značilnostih bolezni.

Namen: Opisati značilnosti bolnikov s Crohnovo boleznijo, zdravljenih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, Slovenija.

Metode: Prospektivno zbrane podatke o demografskih značilnostih bolnikov, klinični, biokemični in endoskopski aktivnosti bolezni smo izvozili iz UR-CARE registra oktobra 2022.

*assist. prof. David Drobne, MD, PhD

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenia

Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia

E-mail: david.drobne@gmail.com

Results: In total 947 patients (48% women) with Crohn's disease were followed in our unit. The median age was 48.7 years (interquartile range (IQR) 35.2–59.8). The median age at diagnosis was 29.0 years (IQR 20.3–42.4). The median disease duration was 13.7 years (IQR 7.7–22.7 years). Family history of inflammatory bowel disease was present in 9.3% (64/691). 146/710 (20.6%) patients were smokers, 152/710 (21.4%) were previous smokers and 412/710 (58%) never smoked. The median body mass index was 25.4 (IQR 22.7–28.5). Of most patients, 76.2% (423/555) reported no abdominal pain. However, only 55.3% (297/537) reported the absence of liquid stools. C-reactive protein was increased in 21% (49/233) and faecal calprotectin in 29% (46/156) of patients. In 52% (96/184) of patients, endoscopic remission was observed. In total 63.4% (600/947) were treated with biologicals (53.7% with TNF-alpha inhibitors, 31% with ustekinumab, and 15.3% with vedolizumab).

Conclusions: Approximately one-quarter of patients with Crohn's disease had clinically, biochemically or endoscopically active disease despite the high proportion of patients treated with biologicals.

Acknowledgements: We thank our study nurses Carmen Sekulić Bobnar, Tadeja Polanc and Andreja Planinc for help with data collection.

INTRODUCTION

In the last few decades, the incidence of inflammatory bowel disease (IBD) has increased (1). For some time IBD was known as a disease of the Western world, however, more recent data suggest a rapid increase in IBD incidence in the Eastern part of the world (2). This is most likely related to industrialisation and the adoption of Westernised diet and lifestyle in the East (3).

In Slovenia, epidemiological data on IBD have not been updated since 2014. The last report by Baraga et al. indicated that the incidence of IBD in Slovenia has increased from 8.7/100.000 (from 1990 to 2000)

Rezultati: Skupno se v našem centru vodi 947 bolnikov (48 % žensk) s Crohnovo boleznijo. Mediana starosti je bila 48,7 let (interkvartilni razmak 35,2–59,8). Mediana starosti ob diagnozi je bila 29,0 let (interkvartilni razmak 20,3–42,4). Mediana trajanja bolezni je bila 13,7 let (interkvartilni razmak 7,7–22,7). Pozitivno družinsko anamnezo za kronično vnetno črevesno bolezen je imelo 9,3 % pacientov (64/691). 164/710 (20,6 %) je bilo kadilcev, 152/710 (21,4 %) je bilo bivših kadilcev in 412/710 (58 %) jih nikoli ni kadilo. Mediana indeksa telesne mase je bila 25,4 (interkvartilni razmak 22,8–28,5). Večina pacientov (76,2 % oziroma 423/555) ni imela bolečin v trebuhu, vendar pa je le 55,3 % (297/537) bolnikov ni imelo tekočih odvajanj blata. C-reaktivni protein je bil povišan pri 21 % (49/233), fekalni kalprotektin pa pri 29 % (46/156). Endoskopsko remisijo je imelo 52 % (96/184) bolnikov. Z biološkimi zdravili je bilo zdravljenih 63,4 % (600/947) bolnikov (zaviralci TNF-alfa 53,7 %, ustekinumab 31 %, vedolizumab 15,3 %).

Zaključek: Približno ena četrtnina bolnikov je imela klinično, biokemično ali endoskopsko aktivno bolezen kljub velikemu deležu bolnikov na biološki terapiji.

to 18.2/100.000 (from 2001 to 2012). In this report, however, the characteristics of the disease such as disease severity, extent and medical treatment have not been reported (4).

Due to the lack of a prospective IBD registry in Slovenia, several Slovenian centres, including the clinical department for gastroenterology of University Medical Centre Ljubljana, joined the European registry – UR CARE (United Registries for Clinical Assessment and Research) in 2019. Here we report on the characteristics of patients with Crohn's disease treated at the large IBD centre of University Medical Centre Ljubljana Slovenia using the UR CARE registry data for the year 2022.

METHODS

UR-CARE Registry

In this study, we analysed the characteristics of all patients with Crohn's disease treated at the University Medical Centre Ljubljana Slovenia. UR CARE is an initiative of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) developed to facilitate daily patient care (studying disease courses, the impact of treatment on disease and outcomes of IBD) and research studies in IBD (5). In this report, we included 947 patients with Crohn's disease treated in our hospital who had at least one visit between October 2021 and October 2022. Patient data were extracted from the UR-CARE Registry on October 15th 2022.

Data extraction

We extracted the data on the demographics of the patients, such as sex, age, age at the time of diagnosis, duration of disease, weight and body mass index. Values were expressed as medians with an interquartile range. We also analysed the data on disease extension, disease activity and pharmacologic therapy. Disease extension was reported as the maximum disease extension. Disease extension was assessed from all available clinical data such as endoscopy, histology, cross-sectional imaging, and surgical reports.

Clinical and biochemical disease activity

To assess clinical disease activity, we used 3 components of the Harvey-Bradshaw index (general well-being, abdominal pain and number of liquid stools per day) as those are collected prospectively through the UR-CARE interface in our centre. We used the last available (most recent) value reported in the Registry.

To assess biochemical disease activity, we extracted data on biomarkers (C-reactive protein and faecal calpro-

tectin) that were available in the Registry. Faecal calprotectin was measured with the Calprest assay with a range from 15.6 to 500 mg/kg (Eurospital, Trieste, Italy). To avoid false negative results, patients were advised to collect the first-morning stool sample and to deliver it to the laboratory within 24 hours. C-reactive protein was measured with the ADVIA 1800 Chemistry System (Siemens, Germany).

Endoscopy

Patients in our hospital have endoscopies performed for establishing the diagnosis and to assess response to treatment (6). For this report, endoscopic data were collected retrospectively. For most of our endoscopy's composite (not per segment) Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) was reported. Therefore, only the total SES-CD is reported in this report. SES-CD is nowadays routinely used to determine the endoscopic activity of Crohn's disease. It assesses the presence and size of ulcers, the extent of ulcerated surface, the extent of affected surface and the presence of narrowing in 5 segments of the digestive tract (rectum, left colon, transverse colon, right colon, ileum). Endoscopic activity is scored by composite points of all segments (higher number meaning higher disease activity: 0 to 2 points reflects endoscopic remission, 3–6 points for mild endoscopic activity, 7–15 points for moderate endoscopic activity and more than 15 points for severe endoscopic activity) (7) (8). The assessment of the SES-CD score is summarised in Figure 1.

Variable	SES-CD values			
	0	1	2	3
Ulcers	None	Aphthous ulcers (Diameter 0.1-0.5 cm)	Large ulcers (Diameter 0.5-2 cm)	Very large ulcers (Diameter >2 cm)
Ulcerated surface	None	<10%	10-30%	>30%
Affected surface	Unaffected segment	<50%	50-75%	>75%
Stenosis	None	Single, can be passed	Multiple, can be passed	Cannot be passed

Figure 1

RESULTS

General demographic characteristics

Out of 1899 patients with Inflammatory bowel disease followed in our centre at the time of data extraction, 947 (49.9%) were diagnosed with Crohn's disease. Of these, 456/947 (48.2%) were women and 491 (51.8%) were men. The median patient's age was 48.7 years (interquartile range (IQR) 35.2–59.8), while the median age at diagnosis of Crohn's disease was 29.0 years (IQR 20.3–42.4). The median disease duration was 13.7 years (IQR 7.7–22.7 years). Family history of inflammatory bowel disease was reported in 9.3% of patients (data available for 691 patients). Smoking data were available for 710 patients: 146/710

(20.6%) were smokers, 152/710 (21.4%) were previous smokers and 412/710 (58%) never smoked. Information about Body mass index (BMI) data were available for 303 patients. Median BMI was 25.4 (IQR 22.7–28.5).

Maximum disease extension is shown in Figure 2.

Clinical disease activity

Data on clinical disease activity are summarized in Figure 3 (general well-being, data available for 556 patients), Figure 4 (abdominal pain, data available for 555 patients) and Figure 5 (number of liquid stools per day, data available for 537 patients).

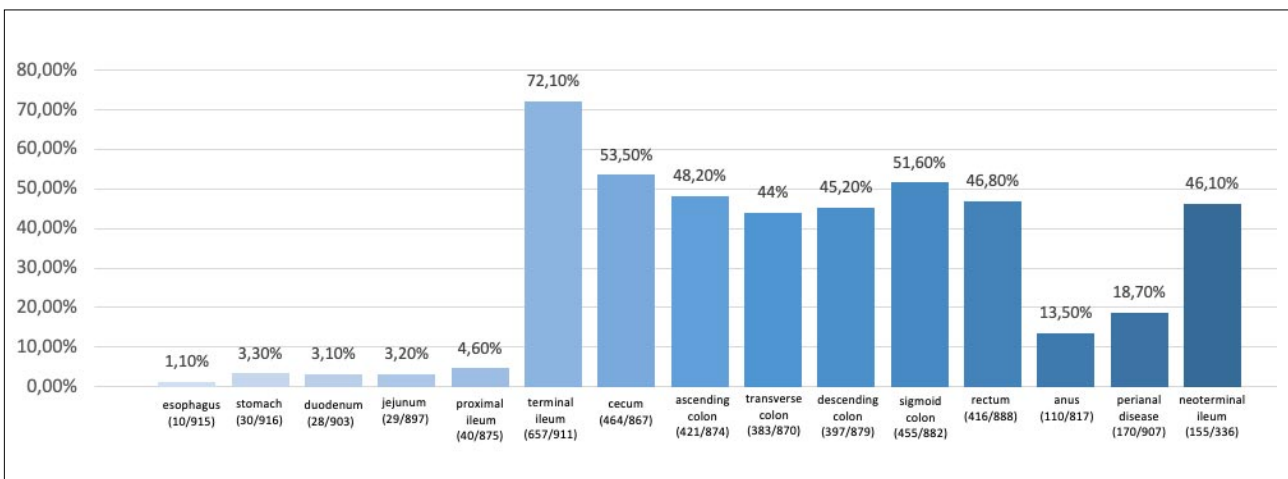


Figure 2

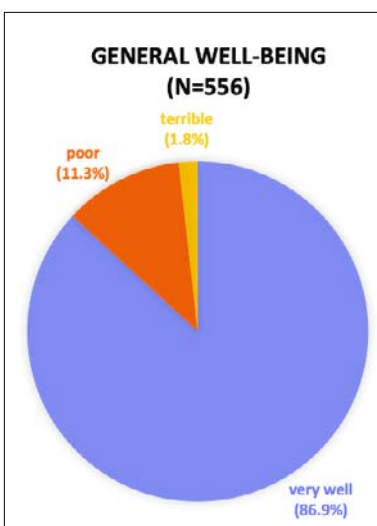


Figure 3

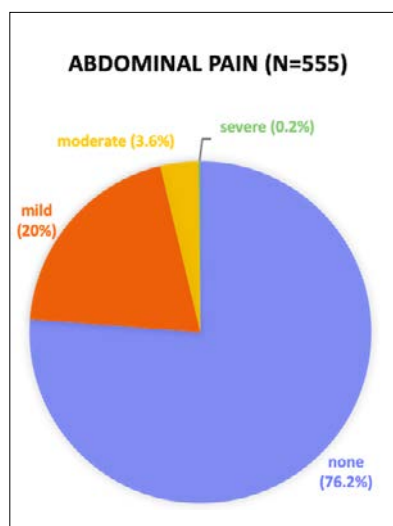


Figure 4

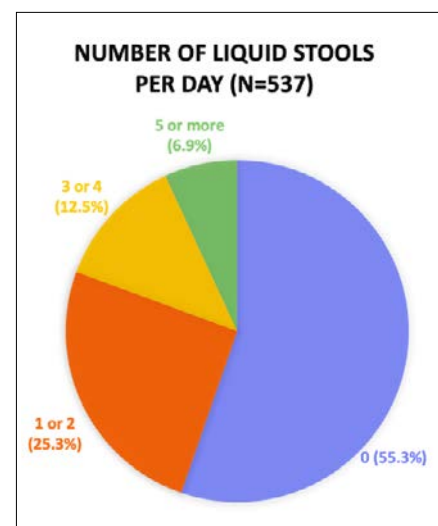


Figure 5

Biochemical disease activity

Faecal calprotectin and C-reactive data were available for 156/947 (16.5%) and 233/947 (24.6%) patients, respectively. Results are summarised in Figures 6 and 7.

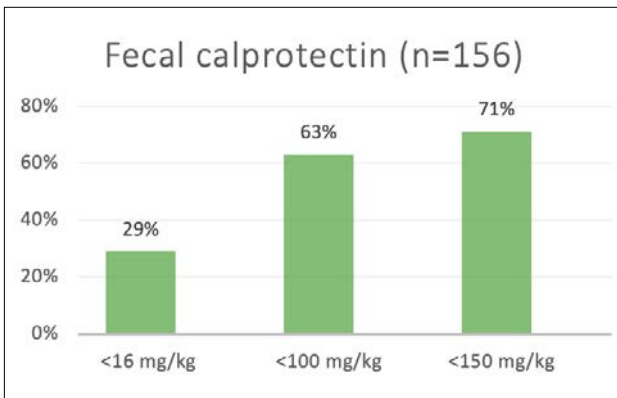
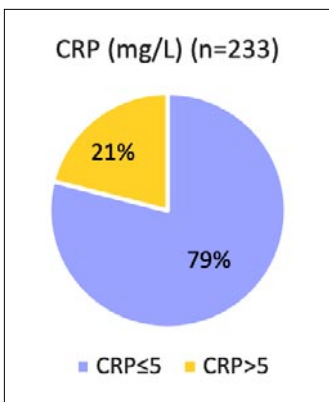


Figure 6



Endoscopic disease activity

Endoscopic data were available for 184/947 (19%) of patients. Endoscopic activity as assessed by SES-CD score is shown in Figure 8.

Figure 7

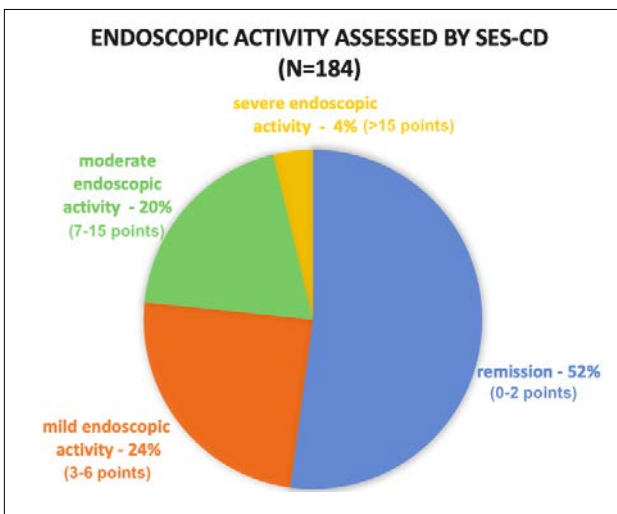


Figure 8

Biological therapy

At the time of data extraction, 600/947 (63.4%) patients with Crohn's disease were treated with biological treatment. The distribution of different biological drug classes is shown in Figure 9.

DISCUSSION

In this study, we report on the large single-centre cohort of patients with Crohn's disease treated at the tertiary referral centre. Around two-thirds of patients had small bowel disease, and one in five patients suffered from perianal involvement. Therefore, it is not surprising that 63% of this refractory cohort were treated with biologicals. Still, as many as 20% of patients had clinically, biochemically or endoscopically active disease.

As expected, the most commonly affected segment was the terminal ileum (affected in 72.1% of patients), which is in line with other reported cohorts. A national study in Colombia found that 37.7% of Crohn's disease patients had the ileocolonic disease and 37.1% had isolated terminal ileum disease (9). Epidemiological data from Malaysia shows that 22.7% of patients with Crohn's disease had isolated ileal disease and 47.7% ileocolonic disease (10). Similarly, our 18.7% rate of perianal fistulizing disease is in line with other reports (11, 12). For example, 19% of Danish

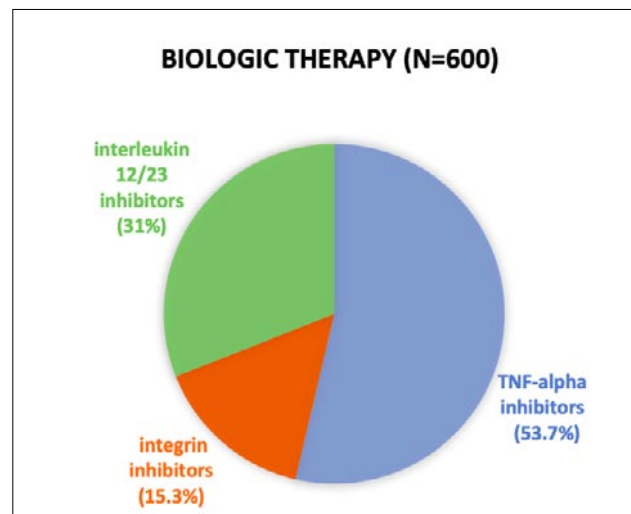


Figure 9

nationwide cohort study patients developed perianal disease (13).

In 46% of cases, new terminal ileum was affected in our cohort. Since many patients in our centre as per local clinical practice received postoperative prophylactic treatment with TNF-alfa inhibitor we might have underestimated postoperative Crohn's disease recurrence. This is reflected in higher recurrence rates reported in cohorts without such an approach, where as many as 36% to 86% have endoscopic evidence of disease activity in the new terminal ileum by 10 years of surgery (14–16).

The great majority of patients in our cohort had good control of clinical symptoms as evidenced by no or mild abdominal pain. Although this is of paramount importance for a patient's quality of life it is still important to achieving biochemical remission and endoscopic remission to prevent delayed complications. Therefore, an increased CRP of 21% and faecal calprotectin of 29% stress that many of our patients still did not have complete disease control. Since these two biomarkers are determined at routine visits, we believe that this estimation of disease burden is correct. This is even more worrisome since it has been reported that as many as 15% of patients fail to generate a CRP response to active inflammation in the bowel (17). By setting more stringent criteria (i. e. decreasing faecal calprotectin cut-off values) for biochemical remission even more patients failed to achieve biochemical disease remission.

Our results show that 52% of patients had no endoscopic activity as assessed by the SES-CD score, meaning they were in endoscopic remission at the time of performing the endoscopy. However, it is important to mention that endoscopies were indicated for different reasons (e. g. dysplasia surveillance). Also, data were available only for 184/947 (19%) of patients. For these reasons, our endoscopic data should be interpreted carefully. Because of these limitations, we believe that our endoscopic data are an overestimation of disease control in our cohort.

The proportion of patients treated with biologicals in our cohort was high compared to Eastern Europe (18) but in line with West Europe and the USA (19, 20). Inhibitors of TNF-alpha were used in the majority of patients. We, however, did not have data on changing trends for the prescription of novel biologicals in our cohort, such as vedolizumab or ustekinumab. Also, we did not have data on disease duration at the start of biologicals (21). Also, therapeutic drug monitoring, with the potential for improving outcomes, has only recently been fully incorporated into clinical practice in our hospital (22). Because of these limitations, we were not able to assess whether low rates of disease control could be explained by delayed initiation of biologicals.

In conclusion, despite high access to biologicals in Slovenia, still up to one-quarter of patients had clinically, biochemically and endoscopically active disease. This underlines the need for future drug development for patients with Crohn's disease.

References

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet* 2017; 390:2769-78. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
2. Mak WY, Zhao M, Ng SC, *et al.* The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35:380-9. doi:10.1111/jgh.14872.
3. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, *et al.* The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis* 2021; 15:1573-87. doi:10.1093/ecco-jcc/ijab029.
4. Dušan Baraga IF. Epidemiologija bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo v družinski medicini. *Gastroenterolog* 2014; :10-7.
5. Burisch J, Gisbert JP, Siegmund B, *et al.* Validation of the 'United Registries for Clinical Assessment and Research' [URCARE], a European Online Registry for Clinical Care and Research in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2018; 12:532-7. doi:10.1093/ecco-jcc/ijy015.
6. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, *et al.* Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1324-38. doi:10.1038/ajg.2015.233.
7. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, *et al.* Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:505-12. doi:10.1016/s0016-5107(04)01878-4.
8. Van Assche G, Moskovitz DN, Daperno M. Defining and validating cut-offs for the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease. *Gastroenterol* 2007.
9. Juliao-Baños F, Kock J, Arrubla M, *et al.* Trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease in Colombia by demographics and region using a nationally representative claims database and characterization of inflammatory bowel disease phenotype in a case series of Colombian patients. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e24729. doi:10.1097/MD.00000000000024729.

10. Mokhtar NM, Nawawi KNM, Verasingam J, *et al.* A four-decade analysis of the incidence trends, sociodemographic and clinical characteristics of inflammatory bowel disease patients at the single tertiary centre, Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health* 2019; 19:550. doi:10.1186/s12889-019-6858-2.
11. ENiGMA CODE collaborators. Development of a core descriptor set for Crohn's anal fistula. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* Published Online First: 3 December 2022. doi:10.1111/codi.16440.
12. Geese KB, Bemelman W, Kamm MA, *et al.* A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut* 2014; 63:1381-92. doi:10.1136/gutjnl-2013-306709.
13. Wewer MD, Zhao M, Nordholm-Carstensen A, *et al.* The Incidence and Disease Course of Perianal Crohn's Disease: A Danish Nationwide Cohort Study, 1997-2015. *J Crohns Colitis* 2021; 15:5-13. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa118.
14. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg* 2000; 87:1697-701. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01589.x.
15. Hanzel J, Drobne D. Contemporary Management of Postoperative Crohn's Disease after Ileocolonic Resection. *J Clin Med* 2022; 11:6746. doi:10.3390/jcm11226746
16. Olaison G, Smedh K, Sjödal R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992; 33:331-5. doi:10.1136/gut.33.3.331.
17. Mosli MH, Zou G, Garg SK, *et al.* C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:802-19. doi:10.1038/ajg.2015.120.
18. Kucha P, Zagórowicz E, Walkiewicz D, *et al.* Biologic treatment of inflammatory bowel disease in Poland, 2012-2020: nationwide data. *Pol Arch Intern Med* 2022; 132:16287. doi:10.20452/pamw.16287.
19. Bähler C, Vavricka SR, Schoepfer AM, *et al.* Trends in prevalence, mortality, health care utilization and health care costs of Swiss IBD patients: a claims data based study of the years 2010, 2012 and 2014. *BMC Gastroenterol* 2017; 17:138. doi:10.1186/s12876-017-0681-y.
20. Ahulis S, Vadstrup K, Borsi A, *et al.* Treatment patterns for biologics in ulcerative colitis and Crohn's disease: a Danish Nationwide Register Study from 2003 to 2015. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55:265-71. doi:10.1080/00365521.2020.1726445.
21. Drobne D. UR-CARE - evropski register bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo: izkušnje po prvih 1000 vključenih bolnikov na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani = UR-CARE - European Inflammatory Bowel Disease Registry. *Gastroenterolog* 2021; 25:5-13.
22. Papamichael K, Afif W, Drobne D, *et al.* Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: unmet needs and future perspectives. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7:171-85. doi:10.1016/S2468-1253(21)00223-5.

Characteristics of Patients with Ulcerative Colitis treated at the University Medical Centre Ljubljana Slovenia – update from the UR-CARE Registry for the year 2022

Značilnosti bolnikov z ulceroznim kolitisom zdravljenih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana – poročilo iz UR-CARE registra za leto 2022

Mirjam Končan¹, David Drobne*^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

²Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 13–19

Keywords: endoscopy, biological drugs, patient-reported outcomes, mucosal healing

Ključne besede: endoskopija, biološka terapija, klinični indeksi, celjenje sluznice

ABSTRACT

Background: The epidemiology of ulcerative colitis has not been reported in Slovenia since 2014. Therefore, there is a great need for an update of these data.

Aim: To characterize patients with ulcerative colitis treated in a large tertiary referral centre, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia.

Methods: We performed a cross-sectional analysis using the UR-CARE Registry. The data were exported in October 2022.

Results: At the time of data extraction 932 patients with ulcerative colitis were treated at our centre (55%

IZVLEČEK

Izhodišče: Zadnje posodobitev epidemioloških podatkov o ulceroznem kolitisu smo v Sloveniji napravili 2014. Posledično obstaja velika potreba po osvežitvi teh podatkov.

Namen: Opisati značilnosti bolnikov z ulceroznim kolitisom, zdravljenih v terciarnem centru (Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija).

Metode: Napravili smo presečno raziskavo s podatki, zbranimi preko registra UR-CARE. Izvoz podatkov smo napravili oktobra 2022.

Rezultati: V času zajema podatkov je bilo v našem centru zdravljenih 932 bolnikov z ulceroznim koli-

*assist. prof. David Drobne, MD, PhD

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenia

Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia

E-mail: david.drobne@gmail.com

female). In 44% of these patients disease extension was pancolitis. Most patients were in clinical remission with a stool frequency score ≤ 1 in 419/507 (83%), a rectal bleeding score of 0 in 393/507 (78%) and a physician global assessment score ≤ 1 in 393/432 (91%) patients. Similarly, most patients were in biochemical remission with normal C-reactive protein in 141/178 (79%) and normal faecal calprotectin in 76/134 (75%) patients. However, among 189 patients with available recent endoscopic data only 113 (60%) patients had the endoscopically inactive disease (endo Mayo score 0 or 1). Most patients were treated with aminosalicylates, but 278/932 (41%) were treated with advanced therapy (inhibitors of TNF-alfa: 155/378 (41%), vedolizumab: 149/378 (39%), ustekinumab: 56/378 (15%), tofacitinib: 18/378 (5%)).

Conclusion: Most patients with ulcerative colitis enjoyed clinical remission. However, despite the high level of utilization of advanced treatment, many patients had endoscopically active disease.

Acknowledgements: We thank our study nurses Carmen Sekulić Bobnar, Tadeja Polanc and Andreja Planinc for help with data collection.

INTRODUCTION

Ulcerative colitis is a subtype of inflammatory bowel disease. This lifelong condition is characterized by inflamed colonic mucosa. Clinically it manifests with flares and remissions. Disease incidence increased in the last 20 years. The condition is more prevalent in the northern, more industrialized parts of the world [1].

In Slovenia, epidemiological data on inflammatory bowel disease have not been updated since 2014. The last report by Baraga et al. indicated that the incidence of ulcerative colitis doubled in a short period from 4.6/100 000 to 8.9/100 000 inhabitants in Slovenia. Unfortunately in this report, the characteristics of the disease such as disease severity, extent and medical treatment have not been reported [2].

tisom (55 % žensk). Obseg bolezni je bil pri 44 % bolnikov pankolitis. Večina bolnikov je bila v klinični remisiji z dnevno frekvenco ≤ 1 pri 419/507 (83 %), z indeksom rektalne krvavitve 0 pri 393/507 (78 %) in globalno oceno zdravnika ≤ 1 pri 393/432 (91 %) bolnikih. Podobno je bilo z biokemično remisijo, saj je imelo normalen C-reaktivni protein 141/178 (79 %) ter normalen fekalni kalprotektin 76/134 (75 %) bolnikov. Po drugi strani pa je imelo le 113/189 (60 %) bolnikov endoskopsko neaktivno bolezen (endo Mayo 0 ali 1). Večina bolnikov je bila zdravljenih z aminosalicilati, 278/932 (41 %) pa je prejemale napredno terapijo (zaviralce TNF-alfa: 155/378 (41 %), vedolizumab: 149/378 (39 %), ustekinumab: 56/378 (15 %), tofacitinib: 18/378 (5 %)).

Zaključek: Večina bolnikov z ulceroznim kolitisom je bila v klinični remisiji. Po drugi strani pa je imelo veliko bolnikov še vedno endoskopsko aktivno bolezen, kljub velikemu deležu bolnikov, zdravljenih z naprednimi terapijami.

This study aimed to report on disease burden and treatment patterns of patients with ulcerative colitis treated at tertiary referral inflammatory bowel disease centre of the University Medical Centre Ljubljana Slovenia by analysing prospectively collected data in the UR-CARE Registry in the year 2022.

METHODS

UR CARE Registry

In this cross-sectional study, we analysed the characteristics of all patients with ulcerative colitis treated at the University Medical Centre Ljubljana Slovenia. Patient data were extracted from the UR-CARE Registry. UR-CARE registry is European Registry used to prospectively collect patient data, such as disease demographics, disease activity, complications of disease,

treatment and similar. In this report, we included 932 patients with ulcerative colitis treated in our hospital who have had at least one visit between October 2021 and October 2022 in our outpatient unit. For the report, we extracted data from the Registry on October 15, 2022.

Data extraction

We extracted the data on the demographics of the patients, such as sex, current age, age at the time of diagnosis, duration of the disease, weight and body mass index. Values were expressed as medians with interquartile ranges. We also analysed the data on disease extension, disease activity and pharmacological therapy.

Clinical and biochemical disease activity

To assess biochemical disease activity, we extracted data on biomarkers that were available in the registry. Disease activity in ulcerative colitis is typically assessed by measuring inflammatory markers such as C-reactive protein and faecal calprotectin. In our hospital, normal C-reactive protein is less than 5 mg/l. Faecal calprotectin was measured with an immunoenzymatic assay (Calprest ELISA assay, Eurospital, Trieste, Italy). Clinical disease activity was measured using a stan-

dardised partial Mayo score. Partial Mayo score assesses 3 parameters that reflect disease activity (a higher score implicates higher disease activity) (Table 1). Partial Mayo score was measured in every patient at every outpatient unit visit by a standardized questionnaire (question on stool frequency and rectal bleeding was answered by the patient, question ‘physician global assessment’ was answered by the treating physician or an inflammatory bowel disease specialized nurse).

Endoscopy

Patients in our hospital have endoscopies (either full colonoscopy or rectosigmoidoscopy) performed for diagnosis and to assess the response to treatment. Endoscopic disease activity was assessed using the endoscopic Mayo score (range 0 to 3, a higher score implicates higher disease activity) (Figure 1).

Pharmacological treatment

We also extracted data on current medical treatment for patients that were treated with biologicals at the time of data extraction. At that time data on conventional treatment was not yet available, therefore these are not reported here.

Table 1. The assessment of partial Mayo score through the 3 parameters. The patient can get up to 3 points for each parameter, the total possible count is 9 points

Daily stool frequency	Rectal bleeding	Physician's global assessment
Normal (0 points)	None (0 points)	Very well (0 points)
1–2 stools more than normal (1 point)	Streaks of blood less than half times (1 point)	Slightly below par (1 point)
3–4 stools more than normal (2 points)	Obvious blood with stools more than half times (2 points)	Poor (2 points)
5 or more stools than normal (3 points)	Blood alone passes (3 points)	Very poor (3 points)

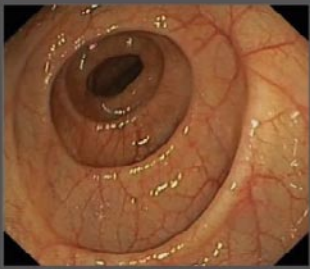
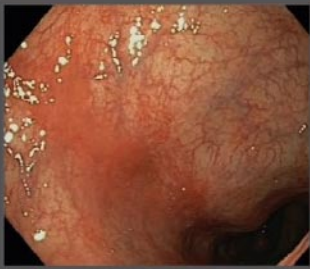






Mayo UC Endoscopic Score = 0 (normal or inactive disease)	Mayo UC Endoscopic Score = 1 (mild disease)	Mayo UC Endoscopic Score = 2 (moderate disease)	Mayo UC Endoscopic Score = 3 (severe disease)
			
			
Normal vascular pattern	Erythema, decreased vascular pattern, mild friability	Marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions	Spontaneous bleeding, ulcerations

Figure 1. Endoscopic activity of ulcerative colitis (adapted from [24])

RESULTS

At the time of data extraction, 932 patients with ulcerative colitis were registered in our Inflammatory Bowel Disease unit.

Patient characteristics

Both sexes were affected almost equally with 55% of the patients being women and 45% men. The median age of the patients was 46 years (interquartile range (IQR) 35-60 years). The median age at the time of the diagnosis of ulcerative colitis was 33 years (IQR 23-46 years). Family history data on inflammatory bowel disease were available for 781/932 (84%) patients. Of these 9% had a positive family history of inflammatory bowel disease. Data on smoking were available for 771/932 (83%) patients. Nine per cent were active smokers, and 23% were former smokers. Body weight data were available for 450/932 (48%) patients. Median body weight was 74 kg (IQR 64-85 kg), median body mass index was 24.6 (IQR 21.8-28.2).

Clinical and biochemical disease activity

Clinical disease activity as assessed by partial Mayo score is shown in Table 2.

Daily stool frequency and rectal bleeding data were available for 507/932 (54%) patients. Physician's global assessment data were available for 432/932 (46%) patients.

Data on C-reactive protein was available for 178/932 (19%) patients. This was normal in 79% of patients. Faecal calprotectin measurements were available for 134/932 (14%) patients. Faecal calprotectin was below 100 mg/kg (consistent with biochemical remission) in 57% of patients.

Endoscopy

Data on maximal disease extension were available for most patients from patient documentation. In the majority of patients, the disease affected the left side

Table 2. Clinical disease activity (partial Mayo score)

Daily stool frequency	Normal	1-2 stools more than normal	3-4 stools more than normal	5 or more than normal
	306 (60%)	113 (22%)	49 (10%)	39 (8%)
Rectal bleeding	None	Streaks of blood less than half time	Obvious blood with stool more than half times	Blood alone passes
	393 (78%)	71 (14%)	40 (7.4%)	3 (0.6%)
Physician's global assessment	Very well	Slightly below par	Poor	Very poor
	317 (73%)	76 (18%)	34 (8%)	5 (1%)

of the colon (sigma and rectum). The specific data for each segment of the colon are shown in Figure 2.

Among 189 patients with available recent endoscopic data only 113 (60%) patients had the endoscopically inactive disease (endo Mayo score 0 or 1), and other patients had the active disease (endo Mayo score ≥ 2).

Current biological treatment

Among 932 patients with ulcerative colitis 378 patients (41%) were receiving biological treatment. Among these, 155/378 (41%) patients were treated with TNF- α inhibitors, 149/378 (39%) with anti-integrin vedolizumab, 56/378 (15%) with IL-12/23 inhibitor uste-

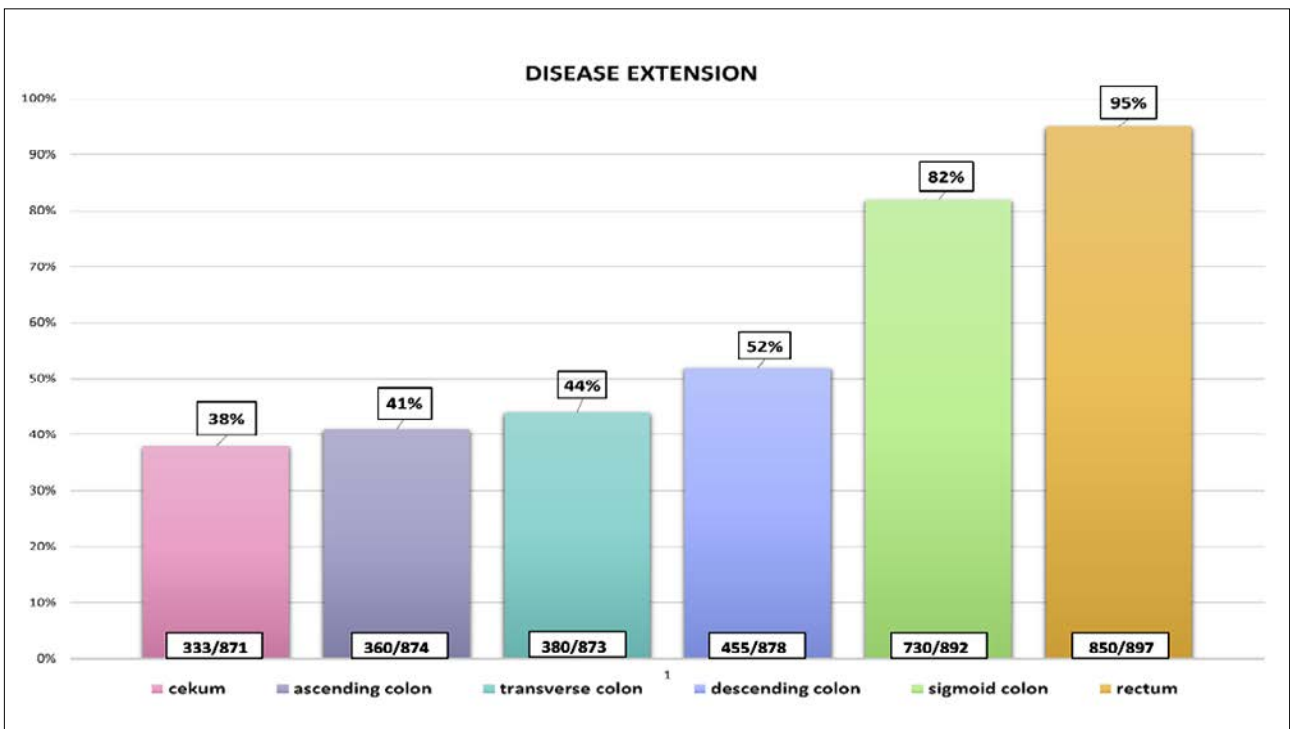


Figure 2. Disease extension in patients with ulcerative colitis

kinumab and 18/378 patients (5%) were treated with Janus kinase inhibitor tofacitinib.

DISCUSSION

In this study, we report on the phenotype and treatment patterns of patients with ulcerative colitis treated in a large tertiary referral centre. Therefore, it is not surprising that more than one-half of patients had pancolitis. Also, 41% of patients were treated with advanced therapies reflecting a resistant patient population. In general, disease control was adequate as most patients were enjoying clinical remission.

The characteristic of patients in our study is similar to those reported by other [1,3-5]. Of note, the proportion of patients with pancolitis was high, but we attributed this to the fact that our centre is a tertiary referral centre.

The majority of our patients were enjoying clinical remission. Remission rates in our cohort are generally in line with some other studies across the world [3-6]. In a Danish population study around 50% of patients were in remission at any time [7]. In another Danish study, 77% of patients with ulcerative colitis were in clinical remission [6]. Complete normalization of stool frequency was observed in only 60% of our patients. This suggests that structural changes to the bowel wall or functional disorders might drive symptom burden also after the elimination of inflammation by different treatments. However, a stool frequency score of 1 or less was present in most patients, thus the quality of life of our patients was still high. We, however, failed to record data on faecal urgency, an evolving treatment target that seems to play a major role in the quality of life of patients with ulcerative colitis [8].

According to the definition of remission [9-14] the majority of our patients were in clinical remission defined as stool frequency ≤ 1 combined with a rectal bleeding score of 0. This is reassuring since the correlation of clinical remission to endoscopic improvement is good [15]. Our remission rates reflect real-life study design since these are typically higher than

those observed in clinical trials that use more stringent criteria [5, 10, 14, 16-19].

Sixty per cent of our patients achieved endoscopic improvement defined as a Mayo endoscopic score of ≤ 1 . This reflects patient selection for endoscopy as predominantly patients with symptoms suggestive of active disease were considered for endoscopy. Still, endoscopic improvement rates were similar to those observed in clinical trials [20]. Conversely, biomarkers are part of the routine work-up of patients in our unit. Because of this, we believe that clinical scores in this cross-sectional analysis better reflect the disease activity of our cohort than endoscopy.

The majority of patients had normal C-reactive protein, consistent with disease remission. However C-reactive protein is not a reliable marker of disease activity in ulcerative colitis [21]. Roughly half of the patients in our study had elevated faecal calprotectin values. Since faecal calprotectin is part of the routine assessment of patients at our outpatient unit, we believe that this estimation of the disease activity of our cohort is valid. This reflects the huge therapeutic gap in the management of patients with ulcerative colitis.

Utilization of biologicals among our patients with ulcerative colitis was high, but in line with rates reported in Western Europe and the United States of America [22]. This reflects excellent access to biologicals in Slovenia, where all biologicals are available for the treatment of ulcerative colitis. However, the percentage of patients treated with tofacitinib was low. This could be due to the safety issues reported recently [23].

In summary, a significant proportion of patients with ulcerative colitis in Slovenia suffer from active disease, despite the high access to advanced treatments. This reflects the therapeutic gap that needs to be addressed in drug development.

References

1. Mak WY, Zhao M, Ng SC, *et al.* The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35:380-9. doi:10.1111/jgh.14872.
2. Baraga D, Cvetko T, Ferkolj I. Epidemiology of patients with inflammatory bowel disease in general practice. *Gastroenterolog* 2014; 1:10-7.
3. Gibson PR, Vaizey C, Black CM, *et al.* Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: A cross-sectional, observational study. *J Crohns Colitis* 2014; 8:598-606. doi:10.1016/j.crohns.2013.11.017.
4. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, *et al.* Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44:431-40. doi:10.1080/00365520802600961.
5. Armuzzi A, Tarallo M, Lucas J, *et al.* The association between disease activity and patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in the United States and Europe. *BMC Gastroenterol* 2020; 20:18. doi:10.1186/s12876-020-1164-0.
6. Burisch J. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort.
7. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, *et al.* The course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107:3-11. doi:10.1016/0016-5085(94)90054-X.
8. Fiorino G, Danese S, Giacobazzi G, *et al.* Medical therapy versus surgery in moderate-to-severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2021; 53:403-8. doi:10.1016/j.dld.2020.09.022.
9. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, *et al.* Ulcerative colitis. *The Lancet* 2017; 389:1756-70. doi:10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
10. Jharap B, Sandborn WJ, Reinisch W, *et al.* Randomised clinical study: discrepancies between patient reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:1082-92. doi:10.1111/apt.13387.
11. de Groof EJ, Rossen NGM, van Rhijn BD, *et al.* The burden of disease and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in a population-based cohort in the Netherlands: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28:1065-72. doi:10.1097/MEG.0000000000000660.
12. Fluxá D, Simian D, Flores L, *et al.* Clinical, endoscopic and histological correlation and measures of association in ulcerative colitis: Correlation in ulcerative colitis. *J Dig Dis* 2017; 18:634-41. doi:10.1111/1751-2980.12546.
13. Perrig K, Krupka N, Jordi SBU, *et al.* Effectiveness of golimumab in patients with ulcerative colitis: results of a real-life study in Switzerland. *Ther Adv Gastroenterol* 2022; 15:17562848221074188. doi:10.1177/17562848221074188.
14. Muñoz-Villafranca C, Ortiz de Zarate J, Arriba P, *et al.* Adalimumab treatment of anti-TNF-naïve patients with ulcerative colitis: Deep remission and response factors. *Dig Liver Dis* 2018; 50:812-9. doi:10.1016/j.dld.2018.03.007.
15. Golovics PA, Gonczi L, Reinglas J, *et al.* Patient-Reported Outcome and Clinical Scores Are Equally Accurate in Predicting Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: A Prospective Study. *Dig Dis Sci* 2022; 67:3089-95. doi:10.1007/s10620-021-07178-w.
16. Thunberg J, Björkqvist O, Hedin CRH, *et al.* Ustekinumab treatment in ulcerative colitis: Real world data from the Swedish inflammatory bowel disease quality register. *United Eur Gastroenterol J* 2022; 10:631-9. doi:10.1002/ueg2.12275.
17. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, *et al.* The burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months – Multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis* 2016; 48:592-600. doi:10.1016/j.dld.2016.01.011.
18. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, *et al.* Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2012; 142:257-265.e3. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.032.
19. Chaparro M, Garre A, Iborra M, *et al.* Effectiveness and safety of ustekinumab in ulcerative colitis: Real-world evidence from the ENEIDA registry. *J Crohns Colitis* 2021; jjab070. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab070.
20. O'Connor A, Ford AC. Poor Correlation Between Patient-reported and Endoscopic Components of the Mayo Score in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2016; 150:1037-9. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.054.
21. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG* 2015; 21:11246-59. doi:10.3748/wjg.v21.i40.11246.
22. Armuzzi A, Tarallo M, Lucas J, *et al.* The association between disease activity and patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in the United States and Europe. *BMC Gastroenterol* 2020; 20:18. doi:10.1186/s12876-020-1164-0.
23. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, *et al.* Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2022; 386:316-26. doi:10.1056/NEJMoa2109927.
24. Surgery in Inflammatory Bowel Disease. https://pure.uva.nl/ws/files/49602043/General_introduction_and_outline_of_the_thesis.pdf (accessed 12 Feb 2023).

Obravnava bolnika s sindromom kratkega črevesa in odpovedjo prebavil

Evaluation process and treatment of patients with short bowel syndrome and intestinal failure

Nada Rotovnik Kozjek*^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 20–26

Ključne besede: odpoved prebavil, prizadetost prebavil, parenteralna prehrana, večdisciplinarna obravnava

Keywords: intestinal failure, intestinal insufficiency, parenteral nutrition, multidisciplinary treatment

IZVLEČEK

Odpoved prebavil predstavlja spekter bolezenskih stanj prebavil, ko je funkcija črevesa zmanjšana do te mere, da zaradi zmanjšane zmogljivosti prebavil, predvsem črevesa, ni več možna absorpcija hranil in/ali vode in elektrolitov za ohranjanje zdravja in/ali rasti. Zaradi tega je potrebno njihovo parenteralno nadomeščanje. Odpoved prebavil razdelimo na tri tipe (Tip I, II in III). Tip I predstavlja akutna odpoved delovanja prebavil in predstavlja sekundarno in prehodno bolezensko stanje zaradi bolezenskih stanj drugih organov. Pri večini akutnih oblik odpovedi prebavil je prepoznavna odpovedi prebavil praviloma hitra. Akutno lahko nastane po obsežnih resekcijah črevesa tudi sindrom kratkega črevesa kot oblika dokončne odpovedi prebavil Tipa III ali subakutne oblike odpovedi prebavil (Tip II). Tip III odpovedi prebavil predstavlja končno ali kronično odpoved prebavil. Večinoma se razvije postopno kot posledica različnih bolezenskih stanj in/ali njihovega zdravljenja, ki preko stanja prizadetosti prebavil vodijo nji-

ABSTRACT

Intestinal failure (IF) is the inability of the gut to absorb necessary water, macronutrients (carbohydrate, protein, and fat), micronutrients, and electrolytes sufficient to sustain health and/or growth and requiring intravenous supplementation or replacement. Intestinal failure is divided into three types (Type I, Type II and Type III). Type I is characterized by acute intestinal failure and represents a secondary and transient disease state due to disease states of other organs. In most acute forms of intestinal failure, its recognition is usually fast. Short bowel syndrome can also occur acutely after extensive bowel resections as a form of chronic, Type III, intestinal failure or subacute form of intestinal failure (Type II). Type III intestinal failure represents terminal or chronic intestinal failure. It mostly develops gradually as a result of various medical conditions and/or their treatment, which lead to their permanent failure through the condition of the intestinal tract. Type II represents a transient failure of the gastrointestinal tract, which

*izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: nkozjek@onko-i.si

hovo trajno odpoved. Tip II predstavlja prehodno odpoved prebavil, ki jo z ustrezno obravnavo lahko ozdravimo. Tiste oblike odpovedi prebavil, ki se razvijajo postopno, pa diagnosticiramo preko procesa klinične prehranske obravnave. Za uspešno obravnavo in zdravljenje vseh tipov odpovedi prebavil je ključna pravočasna prepoznavna in ustrezna celostna večdisciplinarna obravnavna ter multimodalni terapevtski pristop. Terapija odpovedi prebavil z delno ali popolno parenteralno prehrano je zahtevna oblika medicinske terapije, ki temelji na znanju klinične prehrane, zato strokovne smernice priporočajo vodenje teh bolezenskih stanj v specializiranih centrih za obravnavo kronične odpovedi prebavil.

OZADJE

Odpoved prebavil so relativno pozno prepoznali kot bolezensko stanje, prvič je bila konceptualno opisana šele leta 1981, kot »zmanjšanje mase črevesja do te mere, da prebavila izgubijo sposobnost prebave in absorpcije molekul iz hrane« (1). Znanstvene raziskave na področju prepoznavanja, obravnave in zdravljenja prizadetosti, odpovedi in organskega sistema prebavil so najmlajše na področju odpovedi zdravljenja organov. Sodobna definicija odpovedi prebavil pa to stanje opredeljuje kot »bolezensko stanje, za katerega je značilno zmanjšanje črevesne funkcije pod najmanjšo stopnjo, potrebno za absorpcijo hranil in/ali vode in elektrolitov, ki je potrebno za ohranjanje zdravja« (2).

Osnovno zdravljenje odpovedi prebavil predstavlja delna ali popolna parenteralna prehrana v kombinaciji z ustrezno medikamentozno terapijo in prilagojenim vnosom hrane, kadar je vnos hrane peroralno možen.

Predstopnja odpovedi prebavil je *prizadetost prebavil*, kadar pa je funkcija prebavil zmanjšana, vendar še ni potrebno intravensko nadomeščanje vnosa hranil in/ali vode in elektrolitov. Vsakega bolnika s prizadetostjo prebavil je potrebno prehransko obravnavati, ker pri teh bolnikih prehranska terapija lahko v veliki

can be cured with appropriate treatment. Those forms of intestinal failure that develops gradually are diagnosed through the process of clinical nutritional treatment. For the successful treatment and treatment of all types of intestinal failure, timely recognition and appropriate integrated multidisciplinary treatment and a multimodal therapeutic approach are key. The therapy of intestinal failure with partial or total parenteral nutrition is a demanding form of medical therapy based on the knowledge of clinical nutrition. According to professional guidelines, the management of these disease states requires specialized centres for the treatment of chronic gastrointestinal failure.

meri prepreči razvoj odpovedi prebavil. Prehranska terapija pri bolnikih z prizadetostjo prebavil je osnovana na izhodiščih klinične prehrane in predstavlja individualno prilagojeno prehransko strategijo glede na prehransko stanje posameznika in značilnosti odpovedi njegovih prebavil.

Odpoved prebavil lahko nastane v kateremkoli obdobju življenja. Nedelovanje prebavil je lahko prirojeno ali pa posledica prirojenih bolezenskih stanj prebavil (2, 3) Pri večini bolnikov pa se velik delež odpovedi prebavil razvije kot posledica posredne prizadetosti prebavil zaradi sistemskih bolezenskih stanj ali pa boleznih prebavil v kateremkoli obdobju življenja.

Patofiziološko ozadje resnih sistemskih boleznih, zlasti kroničnih, prispeva zaradi katabolnih procesov k progresivnemu propadanju prebavil. Ker funkcija prebavil popušča, to še dodatno pospeši razvoj podhranjenosti in/ali kaheksije. Vse to, v klinični praksi najpogosteje vodi do odpovedi prebavil. Stopnja prizadetosti prebavil je odvisna tudi od lokalizacije bolezenskega stanja v prebavilih.

Odpoved prebavil opredelimo dogovorno glede na čas trajanja odpovedi prebavil (funkcionalna razdelitev) in patofiziološko ozadje bolezenskega stanja. Klinična opredelitev odpovedi prebavil Tipa II in III pa

je osnovana na količini energijskega vnosa in volumnih tekočin, ki jih bolnik potrebuje.

FUNKCIONALNA RAZDELITEV ODPOVEDI PREBAVIL

Funkcionalna razdelitev odpovedi prebavil je osnovana na podlagi spremljajočih sprememb funkcionalnega stanja, presnovnih sprememb in pričakovanega izida zdravljenja (2, 4). Glede na te kriterije jo razvrščamo na Tipe I–III (Tabela 1).

Odpoved prebavil Tip I je kratkotrajno stanje, ki se pojavi pogosto v povezavi s kritičnimi bolezenskimi stanji in po večjih operativnih posegih in praviloma samo izzveni. Predstavlja sekundarno prizadetost prebavil, ki se pojavi pri približno 15 % bolnikov v perioperativnem okolju po abdominalni operaciji ali v povezavi z bolezenskimi stanji, kot so poškodbe glave, pljučnica in akutni pankreatitis. V času, ko se črevesna funkcija obnavlja, je pri bolnikih glede na njihovo presovno in prehransko stanje včasih potrebna kratkotrajna parenteralna tekočinska in prehranska podpora. Prehranska obravnava in terapijo akutne odpovedi prebavil je v pri tej obliki odpovedi

prebavil ključna za obnovitev njihove funkcije. Osnovano izhajamo iz smernic za prehrano bolnikov v Enotah intenzivne terapije in kirurških bolnikov (4, 5). Pri kirurških bolnikih praviloma izhajamo iz priporočil za obravnavo in zdravljenje po-operativnega ileusa. Na splošno velja, da po-operativni ileus običajno izzveni v nekaj dneh, vendar je smiselno, da to obdobje skrajšamo z več različnimi tehnikami okrevanja, ki so usmerjene v spodbujanje zgodnje mobilizacije in zgodnje uvedbe peroralne prehrane. Pri podhranjenih bolnikih vzporedno z multimodalnimi ukrepi za zgodnje okrevanje črevesa uvedemo tudi individualno prilagojeno parenteralno prehransko terapijo.

Odpoved prebavil Tip II je življenjsko ogrožajoče stanje, ki je praviloma povezano z resnimi bolezenskimi stanji kot so ‘intra-abdominalne katastrofe’, ki se praviloma zapletejo s septičnimi, presnovnimi in prizadetostjo različnih organov ter organskih sistemov. Pogosto je prizadeto delovanje prebavil, jeter in imunskega sistema. Neposredni vzroki za razvoj te oblike odpovedi prebavil so akutna bolezenska stanja, ki nastanejo pri poprej zdravih ljudeh ali stabilnih kroničnih bolnikih. V klinični praksi so pogosti vzroki:

Tabela 1. Funkcionalna razdelitev odpovedi prebavil

	Značilnosti	Trajanje	Klinična stanja	Cilj zdravljenja bolnika
Tip I akutna	Akutno stanje. Pogosto prisotna disfunkcija drugih organov. Presovno nestabilni bolniki. Praviloma je prehodna, dokler se ne popravi delovanje prizadetih organov.	Dnevi	Pooperativni paralitični ileus Del sindroma MOD (multiorganska disfunkcija).	Preživetje akutne faze. Stabilizacija homeostaze. Delovanje prebavil se ponovno vzpostavi.
Tip II akutna	Podaljšano akutno stanje. Pogosto presovno nestabilni bolniki.	Tedni do meseci	Ponavljajoče abdominalne sepse z/ali brez fistul. Akutna faza sindroma kratkega črevesa.	Ukrepi zdravljenja so usmerjeni v zdravljenje sepse in odprave disfunkcije organov. V tej fazi se odpoved prebavil lahko pozdravi ali pa postane tip III.
Tip III kronična	Kronična odpoved organa, brez hkratne disfunkcije drugih organov. Stabilno presovno stanje.	Meseci do leta	Sindrom kratkega črevesa. Intestinalna dismotiliteta. Pseudo-obstrukcije	Vzdrževanje homeostaze. Optimizacija prehranskega stanja. Podpora celjenja ran. Vzpostavitev integritete črevesa, vedno, ko je možno.

Tabela 2. Patofiziološka opredelitev odpovedi prebavil (povzeto po 4)

Stanje	Primarni mehanizem odpovedi prebavil	Sočasni mehanizmi
Sindrom kratkega črevesa	Zmanjšana absorpcijska površina sluznice	<ul style="list-style-type: none"> • Povečana črevesna izguba tekočin in elektrolitov (dodatni mehanizem v primeru končne jejunostomije) • Omejena peroralna/enteralna prehrana (za zmanjšanje črevesnih izgub) • Hipofagija, povezana z boleznijo • Pomanjkljiva adaptivna hiperfagija • Pospешen prehod črevesne vsebine • Razrast bakterij v tankem črevesu
Črevesna fistula	Za obidenje velikih predelov absorpcijske površine sluznice	<ul style="list-style-type: none"> • Povečana črevesna izguba tekočin in elektrolitov • Motnje enterohepatičnega obtoka • Omejena peroralna/enteralna prehrana ali popolni post (počivanje črevesa) za zmanjšanje izločanja iz fistule • Motena črevesna peristaltika in povečane presnovne zahteve, povezane s sočasno sepsom in vnetjem
Intestinalna dismotiliteta	Omejena peroralna/enteralna prehrana ali popolni post iz razloga intolerance zaradi poslabšanja prebavnih simptomov, povezanega s hranjenjem ali zaradi epizod nemehanske obstrukcije črevesa	<ul style="list-style-type: none"> • Malabsorpcija zaradi razrasta bakterij v tankem črevesu • Povečano črevesno izločanje tekočin in elektrolitov v obstruiranih segmentih • Povečana črevesna izguba tekočin in elektrolitov zaradi bruhanja, želodčne drenaže in/ali driske
Mehanska obstrukcija	Nepopolno ali popolno stradanje	<ul style="list-style-type: none"> • Povečano črevesno izločanje tekočin in elektrolitov v obstruiranih segmentih • Povečana črevesna izguba tekočin in elektrolitov zaradi bruhanja ali želodčne drenaže
Obsežno obolenje sluznice tankega črevesa	Neučinkovita absorpcijska površina sluznice in/ali površina sluznice, ki izgublja hranila	<ul style="list-style-type: none"> • Povečana črevesna izguba tekočin in elektrolitov • Omejena peroralna/enteralna prehrana • Hipofagija, povezana z boleznijo

mezenterična ishemija, volvulus ali abdominalna travma ter zapleti operativnih posegov na črevesju (dehiscenca anastomoze, nenamerna in neprepoznana črevesna poškodba), ki obsežno resekcijo tankega črevesa in/ali povzročijo razvoj ene ali več enterokutanih fistul. K nastanku odpovedi prebavil tipa II prispevajo tudi druga bolezenska stanja, ki povečajo tveganje za zaplete po operativnih posegih. Med njimi sta pogosta podhranjenost in prizadetost

ožilja, s posledično slabšo prekrvavitvijo prebavil in slabšo regeneracijo po operativnih posegih.

Posebna oblika odpovedi prebavil Tip I predstavlja sindrom kratkega črevesa, ki predstavlja absolutno ali relativno prekratko črevo, da ni več možna zadostna absorpcija hranil in/ali vode in elektrolitov za ohranjanje zdravja in/ali rasti. Sindrom kratkega črevesa je pogost pri visokih stomah ali fistulah z viso-

kim iztokom. Ker so bolniki z odpovedjo prebavil Tip II pogosto presnovno nestabilni, je njihova prehranska terapija zahtevna in jo je potrebno izvajati skupaj z farmakološkimi in drugimi terapevtskimi ukrepi. Pri bolnikih, ki so izraziti 'neto sekretorji' je, kljub farmakološki terapiji, treba pogosto močno omejiti ali prepovedati vnos hrane in prostih tekočin (vode, čaja, soka, kave, alkohola). Za uspešno terapijo odpovedi prebavil Tipa II je potrebna dolgotrajna parenteralna prehrana v obdobju več mesecev, včasih tudi nekaj let.

Odpoved prebavil Tip III je kronično stanje (kronična odpoved prebavil) pri presnovno stabilnem bolniku, ki ga zdravimo s parenteralno prehrano na domu. Kronična odpoved prebavil se lahko razvije iz sub-akutne odpovedi prebavil tipa II, lahko pa je posledica progresivnih in zelo hudih boleznih prebavil ali sistemskih benignih boleznih, pri katerih je pogosto potrebnih več resekcij črevesa. Najpogostejša bolezenska stanja, ki so vzrok kronične odpovedi prebavil so: Crohnova bolezen, radiacijski enteritis, družinska polipoza, kronična intestinalna psevdookstrukcija, intestinalna limfangiektazija ali sistemska skleroza. Odpoved prebavil Tip III predstavlja tudi vodilno klinično značilnost prirojenih boleznih prebavil (kot so gastroshiza, intestinalna atrezija, inkluzijska bolezen mikrovilusov in displazija črevesnega epitelija) ali končni stadij intraabdominalnega ali pelvičnega raka.

Kronična odpoved prebavil je praviloma dokončna, pri nekaterih oblikah ob benignih bolezenskih stanjih, pa je lahko tudi reverzibilna. Pri dobri multidisciplinarni obravnavi v specializiranih centrih za odpoved prebavil, je v 1–2 letih od začetka možna ozdravitev pri 20–50 % bolnikov, odvisno od značilnosti kronične odpovedi prebavil. Bolniki s kronično odpovedjo prebavil zaradi benigne bolezni imajo veliko verjetnost dolgoročnega preživetja na parenteralni prehrani na domu (pri 5 letih približno 80 % pri odraslih in 90 % pri otrocih).

Zdravljenje odpovedi prebavil tipa III pri bolnikih z maligno boleznijo in drugih paliativnih bolnikih je

osnovano na strokovnih izhodiščih paliativne medicine. Strokovne smernice parenteralno prehrano na domu priporočajo le v primeru, da je pričakovana življenjska doba daljša od 2–3 mesecev.

PATOFIZIOLOŠKA RAZDELITEV ODPOVEDI PREBAVIL

Ključna patofiziološka stanja, ki se razvijejo v sklopu različnih boleznih prebavil ali sistemskih boleznih in vodijo v odpoved prebavil so prikazana v Tabeli 2 (1, 4). Bolezenska stanja lahko neposredno prizadenejo različne strukture in/ali funkcijo prebavil (celice sluznice, vezivo, žilje v steni črevesa) ali pa je njihov vpliv na prebavila sekundaren (npr. različne oblike podhranjenosti).

KLINIČNA KLASIFIKACIJA KRONIČNE ODPOVEDI PREBAVIL

Glede na potrebe po energiji in volumnu intravenijskega dodajanja lahko odpoved prebavil razvrstimo v 4 podtipa (4).

Volumen IV nadomeščanja ml/d ^a				
Tekočine in elektroliti (FE)	≤ 1000	1001–2000	2001–3000	> 3000
Parenteralna prehrana (PP)	[1]	[2]	[3]	[4]

^a Izračunano kot dnevno povprečje celotnega infundiranega volumna na teden = (infundiran volumen na dan x število infuzij na teden) / 7

PREHRANSKA OBRAVNAVA BOLNIKOV Z ODPOVEDJO PREBAVIL IN SINDROMOM KRATKEGA ČREVESA

Prehranska obravnava bolnikov z odpovedjo prebavil in sindroma kratkega črevesa je večdisciplinarna in multimodalna. Temelji na strokovnih izhodiščih več medicinskih kliničnih strok (intenzivne terapije, kirurgije, gastroenterologije, anesteziologije, geria-

trije, itn.) in zahteva znanja klinične prehrane. Pri zdravljenju sodelujejo tudi farmacevti, psihologi in socialni delavci.

Zdravljenje bolnikov, ki imajo odpoved prebavil tipa I in II izhaja iz strokovnih priporočil za obravnavo bolnikov z akutno odpovedjo prebavil (5). Del bolnikov z odpovedjo prebavil tipa II se takrat, kadar potrebujejo nadomestno terapijo odpovedi prebavil s parenteralno prehrano na domu, obravnava v skladu z priporočili za kronično odpoved prebavil (2, 4). Prehranska terapija in ostali prehranski ukrepi so del teh kliničnih priporočil in so osnova njihovega optimalnega zdravljenja. Prehranska terapija tem bolnikom poveča možnosti, da se ta tip odpovedi prebavil ne razvije v kronično odpoved prebavil. Pri bolnikih s kronično odpovedjo prebavil pa optimalna prehranska terapija tudi poveča možnosti za druge terapevtske ukrepe, kot je, na primer, terapija odpovedi prebavil z analogom GLP-2 teduglutidom.

Za izboljšanje obravnave teh bolnih v Sloveniji smo leta 2021 pripravili slovenska priporočila za obravnavo kronične odpovedi prebavil, ki povzemajo sodobna strokovna priporočila za odpoved prebavil (4). Ta predstavljajo sodobna priporočila za zdravljenje tega bolezenskega stanja. V nadaljevanju je predstavljenih nekaj ključnih poudarkov za obravnavo in zdravljenje tega bolezenskega stanja.

Bolnike s kronično odpovedjo prebavil mora obravnavati večdisciplinarna ekipa kliničnih specialistov z znanjem klinične prehrane in izkušnjami na področju odpovedi prebavil in aplikacije parenteralne prehrane na domu. Glavni člani večdisciplinarne ekipe so specialisti kirurgi, gastroenterologi in/ali drugi specialisti s subspecialističnimi znanji klinične prehrane, specializirane medicinske sestre, klinični dietetiki in farmacevti. Potrebni so lahko tudi drugi strokovnjaki, na primer psihologi in socialni delavci.

Zdravljenje odpovedi prebavil praviloma predstavlja kombinacijo medikamentozne in prehranske terapije v povezavi z različnimi oblikami podporne terapije. Prehranska terapija odpovedi prebavil predstavlja

optimizacijo peroralnih vnosov hrane (kadar je to možno) in individualno prilagojeno parenteralno prehrano. Parenteralni prehranski vnos temelji na stopnji bolezenske prizadetosti prebavil (npr. absorpcijska zmožnost črevesa, ocenjena glede na anatomijo prebavil in/ali osnovno bolezen) in presnovnega stanja posameznega bolnika ter njegove posebne potrebe (npr. akutna bolezen, beljakovinska podhranjenost). Stanje bolnika in stopnjo odpovedi prebavil opredelimo z ustrežno klinično obravnavo, ki vključuje tudi prehranski pregled. Vsako prehransko terapijo natančno nadzorujemo v skladu s strokovnimi priporočili in jo prilagajamo individualnim potrebam bolnika. V priporočilih so priložena tudi navodila za nadzor krvnega sladkorja in vnos posameznih specifičnih hranil (npr. aminokislin, vitaminov in elementov v sledovih).

Ob vsakem pregledu je potrebna natančna anamneza, s katero ocenjujemo splošno stanje bolnika in njegovo počutje, njegove prehranske navade, odvajanje in količine blata in urina ter morebitne izmete po stomi. Vedno je potrebno preveriti znake in simptome, na podlagi katerih ocenjujemo zaplete s kateri (vbodno mesto, refluks, povišana temperatura, mrzlica). V Sloveniji priporočamo redne ocene prehranskega stanja z meritvijo sestave telesa z bioimpedančno metodo in enkrat na leto z denzitometrijo. Pri vsakem rednem pregledu preverimo tudi laboratorijske preiskave, ki omogočajo dodatno spremljanje presnovnega stanja bolnika in nadzor nad presnovnimi zapleti. Ob vsakem rednem pregledu določimo hemogram, DKS, elektrolite, magnezij, kalcij, fosfat, sečnino, krvni sladkor, kreatinin, teste jetrne funkcije in CRP. Na 6 mesecev pregledamo tudi lipidogram, zaloge železa in vrednost vitamina D. Enkrat letno določamo krvne vrednosti hormonov (testosteron, ščitnični hormoni), vitaminov in elementov v sledovih. Redne in nujne laboratorijske preiskave vedno prilagajamo kliničnemu, presnovnemu in bolezenskemu stanju bolnika.

V priporočilih za obravnavo in terapijo odpovedi prebavil so dodatno opredeljena tudi terapevtska izhodišča za zdravljenje sindroma kratkega črevesa, ki

predstavlja najpogostejšo patofiziološko stanje odpovedi prebavil. Predstavljeno je tudi medikametožno simptomatsko zdravljenje sindroma kratkega črevesa in zdravljenje bolezenskega stanja z rastnim dejavnikom z analogom GLP-2 teduglutidom.

Ker je zdravljenje odpovedi prebavil zahtevna oblika zdravljenja, so v priporočilih za obravnavo kronične odpovedi prebavil opredeljeni tudi postopki in protokoli za zmanjševanje drugih zapletov, ki so povezani z izvajanjem parenteralne prehrane na domu (mehanski, presnovni in bolezenska prizadetost posameznih organov). Poseben poudarek je na preprečevanju in zdravljenju bolezni jeter zaradi odpovedi prebavil (IFALD – intestinal failure associated liver disease). Prepoznavanje tega stanja je še posebej pomembno, ker je v klinični praksi pogosto prisotno zastarelo znanje, da aplikacija parenteralne prehrane neposredno vodi do bolezenskega stanja jeter.

PSIHOLOŠKI IN SOCIALNI VPLIV ODPOVEDI PREBAVIL

Ker spada odpoved prebavil med redka bolezenska stanja, ki pogosto niso prepoznana tudi v medicinskem okolju, so ti bolniki nemalokrat stigmatizirani in socialno izolirani. Vse to neposredno vpliva tudi na njihovo prehransko obravnavo in terapijo (1). Poleg ne prepoznave bolezenskega stanja, se pri teh bolnikih pogosto pojavlja delna ali popolna nezmožnost uživanja hrane. Ker je hranjenje za posameznika veliko več kot samo vnos energijskih in hranilnih substratov, neobičajni vzorci uživanja hrane ali nezmožnost uživanja hrane pri teh bolnikih povzročata še dodatno psihično stisko in socialne zadrege. K dodatnim socialnim problemom pripomore tudi resnost bolezenskega stanja. Odpoved prebavil je težko bolezensko stanje, ki vodi v invalidnost, nezmožnost skrbeti sami zase in bolnikom zmanjšuje kvaliteto življenja. Sledenje prehranskemu načrtu je v takšnih življenjskih pogojih še težje. Zato so nepogrešljivi sodelavci ekipe za zdravljenje odpovedi prebavil tudi psihologi in socialni delavci.

ZAKLJUČEK

Obravnava bolnika odpovedjo prebavil in sindroma kratkega črevesa je večdisciplinarna in zahteva znanja klinične prehrane. Zato morajo bolnike večinoma voditi posebej usposobljeni strokovnjaki v specializiranih centrih, kar vključuje tudi ustrezno usposobljenega kliničnega dietetika. Zdravljenje temelji na sodobnih priporočilih za zdravljenje akutne in kronične odpovedi prebavil. Za optimalno zdravljenje, vključno s prehranskim, je bistveno tudi razumevanje večplastnosti pomena prehrane v posameznikovem življenju. Zato je poleg strokovno utemeljene obravnave samega bolezenskega stanja potrebno tudi izboljševanje znanj na področju diagnostike in obravnave odpovedi prebavil ter individualno naravnost socialne rehabilitacije in psihološke podpore teh bolnikov.

Literatura

1. O'Keefe SJ. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(1):6-10.
2. Pironi L, Arends J, Baxter J, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2015; 34: 171-80.
3. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56(2):28-26.
4. Rotovnik-Kozjek N, Božič T, Kogovšek K, et al. Slovenska priporočila za obravnavo odraslih bolnikov s kronično odpovedjo prebavil. *Onkologija.* 2021; 1(25):86-93.
5. Klek S, Forbes A, Gabe S, et al. Management of acute intestinal failure: A position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. *Clin Nutr.* 2016; 35 (6): 309-318.

Vloga vitamina D pri boleznih prebavil

The Role of Vitamin D in Gastrointestinal Diseases

Lana Vodnik^{1,2}, Darko Siuka^{*1,2}

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

²Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 27–34

Ključne besede: vitamin D, vitamin D receptor, bolezni prebavil, KVČB, MAFLD, akutni pankreatitis, rak prebavil, funkcionalne motnje

Keywords: vitamin D, vitamin D receptor, gastrointestinal diseases, IBD, MAFLD, acute pancreatitis, gastrointestinal cancer, functional disorders

IZVLEČEK

Vitamin D je v maščobi topen vitamin, ki ga sintetiziramo v koži pod UVB žarki in absorbiramo iz hrane. Poleg znane vloge v kostnem metabolizmu, je vse več spoznanj, da ima pomembno vlogo tudi pri delovanju drugih organskih sistemov, vključno s prebavili. V gastroenterologiji je v ospredju predvsem pomanjkanje vitamina D pri zmanjšani absorpciji ob okvari črevesne sluznice ali pri boleznih trebušne slinavke in žolčnega sistema, v članku pa navajamo spoznanja, ki povezujejo vitamin D z etiologijo in patofiziologijo bolezni kot so KVČB, MAFLD, karcinomi prebavil in tudi funkcionalne motnje. Na mestu je določanje nivoja vitamina D in v primeru zaznane pomanjkanja, njegovo nadomeščanje po priporočilih.

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble vitamin synthesized in the skin under UVB rays and absorbed from food. In addition to its well-known role in bone metabolism, it has been getting more recognition for its important role in the functioning of other systems, including the gastrointestinal system with the liver and pancreas. The lack of vitamin D in case of reduced absorption due to damage to the intestinal mucosa or pancreatic or biliary disease is common, but the article provides insights that connect vitamin D with the aetiology and pathophysiology of diseases such as IBD, MAFLD, various cancers of the gastrointestinal tract and also functional disorders. Give attention to the level of vitamin D and in case of deficiency, start replacement therapy as recommended.

*asist. Darko Siuka, dr. med.

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

Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: darko.siuka@kclj.si

UVOD

Vitamin D ali kalciferol je v maščobi topen vitamin, ki ima pomembno vlogo pri vzdrževanju homeostaze v telesu. V veliki večini ga sami sintetiziramo v koži iz 7-dehidrohlolesterola ob izpostavitvi UVB sončnim žarkom. Na voljo v prehrani je v dveh oblikah in sicer kot vitamin D₂ (ergokalciferol) in vitamin D₃ (holekalciferol). Prvi je rastlinskega izvora (gobe), drugi pa živalskega izvora (ribe, jetra) (1, 2).

Absorpcija vitamina iz prebavil poteka z difuzijo preko enterocitov in sicer s pomočjo micelijev (delci velikosti nekaj nanometrov), sestavljenih iz žolčnih kislin, prostih maščobnih kislin, fosfolipidov, holesterola in monogliceridov. V enterocitih nato nastanejo lipoproteinski delci hilomikroni, katerih del so tudi v maščobi topni vitamini, ki vstopijo v limfo in dosežejo krvni obtok preko prsnega mezigovoda (3).

V plazmi se vitamin D poveže z vitamin D vežočim proteinom (VDBP). Shranjuje se v maščobnem tkivu in skletnem mišičju. Metabolizem se prične v jetrih, kjer pride do hidroksilacije vitamina na 25. ogljikovem atomu, nastane 25-hidroksiholekalciferol (kalcidiol) ali 25(OH)D, ki predstavlja krožečo in slabo aktivno obliko vitamina D v plazmi, z razpolovno dobo 2–3 tedne.

V nadaljevanju, v ledvicah, 1-alfa-hidroksilaza pretvori 25(OH)D v aktivno obliko t. j. 1, 25-dihidroksiho-lekalciferol (kalcitriol) ali 1, 25(OH)₂D. Razpolovna doba slednjega je 6–8 ur. Proces tvorbe aktivne oblike vitamina D je natančno reguliran na podlagi presnove kalcija in fosfata, parathormona ter fibroblastnega rastnega faktorja 23. 1-alfa-hidroksilazo najdemo poleg ledvic, tudi v drugih tkivih (alveolarni makrofagi, dojke, kolon itd.), kar poraja možnost avtokrino-parakrinega delovanja kalcitrola (4).

V tarčnih tkivih se 1, 25(OH)₂D veže na intracelularni receptor t. j. vitamin D receptor (VDR). Preko slednjega poteka regulacija transkripcije genov, ki uravnavajo presnovo fosforja in kalcija, celično pro-

liferacijo, nadzorujejo prirojeno in pridobljeno imunost ter številne druge procese (5).

V letih 2017/18 opravljena in v letu 2020 objavljena Nutrihealth študija je razkrila velik slovenski javnozdravstveni problem pomanjkanja vitamina D na reprezentativnem vzorcu zdravih Slovencev. Študija je ugotovila, da ima v jesensko-zimsko-spomladanskem obdobju (med novembrom in aprilom) približno 80 % odraslih Slovencev pomanjkanje ali neoptimalne nivoje vitamina D ter 40 % zdravih Slovencev hudo pomanjkanje vitamina D. Pri oskrbovancih Domov starejših občanov je bilo hudo pomanjkanje vitamina D prisotno kar pri 84 % (6).

V pandemičnih letih 2020 in 2021 je kot posledica intenzivnega ozaveščanja laične in strokovne medicinske javnosti o pomenu nadomeščanja vitamina D v obdobju respiratornih okužb in pri bolnikih s COVID-19 prišlo po ocenah do pomembnega porasta nadomeščanja vitamina D pri prebivalcih Slovenije, tako aprila 2020 pri 35 % in decembra 2020 že pri več kot 50 % celotnega prebivalstva (7, 8).

Prevalenca pomanjkanja vitamina D pri slovenskih gastroenteroloških bolnikih zaenkrat ni znana, pričakovano, pa bi lahko bila višja od povprečja zdrave populacije, kot je bilo ocenjeno v Nutrihealth študiji.

VITAMIN D IN PREBAVILA

Vitaminu D se predpisuje predvsem že dlje časa znana vloga v kostnem metabolizmu z uravnavanjem nivojev kalcija in fosfata preko intestinalne absorpcije, kostne resorpcije in ledvičnega izločanja. Ob dokazani prisotnosti VDR v večini tkiv v telesu pa vloga kalcitriola presega skeletni sistem. Vse več je dognanj, da ima vlogo v imunskem sistemu ter patogenezi avtoimunih boleznih, nastanku raka, izhodom nosečnosti, metabolnem, srčno-žilnem, mišičnem in živčnem sistemu ter drugje (2).

Na področju gastroenterologije je v ospredju predvsem pomanjkanje vitamina D pri zmanjšani absorpciji maščob. Vse več pa je domnevanj in dokazov, da

igra vitamin D tudi pomembno vlogo tudi pri etiologiji, patofiziologiji in tudi zdravljenju različnih boleznih prebavil (2, 5).

MALABSORBCIJA

Motnje absorpcije predstavljajo širok spekter stanj z različnimi etiologijami in različnimi kliničnimi manifestacijami. Skoraj vse te klinične težave so povezane z zmanjšano črevesno absorpcijo enega ali več makro- in mikrohranil. Vzrok je lahko neustrezna prebava hrane (npr. zaradi boleznih trebušne slinavke z nezadostnim izločanjem pankreatičnih encimov), zmanjšana absorpcijska površina črevesja (npr. po operativnih resekcijah), okvara črevesne sluznice (npr. genetske motnje, vnetje) ali pa je moten odvod hranil preko limfnega/žilnega sistema. Pri tem ne smemo pozabiti tudi na vlogo endokrinega/metaboličnega sistema in njegovega vpliva na delovanje prebavil (9). Vitamin D je v maščobi topen vitamin, zato je ključna njihova ustrezna absorpcija. Ko se v blatu izloči več kot 7 % zaužitih maščob, govorimo o steatoriji. Pričakujemo jo lahko pri pomanjkanju pankreatične lipaze (npr. cistična fibroza, kronični pankreatitis, karcinom trebušne slinavke) ali njenem nedelovanju (npr. pri gastrinomu, ki povzroči znižanje pH). Pojavi se pri neustreznem enterohepatičnem kroženju žolčnih kislin (npr. pri holestatski bolezni jeter), pri okvari črevesne mukoze (npr. pri celiakiji) ali pa moteni poti maščob izven enterocitov ter po telesu (npr. abetalipoproteinemija z moteno formacijo hilomikronov) (9, 10).

VITAMIN D IN KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN

Vloga prehrane v patogenezi kroničnih vnetnih črevesnih bolezni (KVČB) je odprta tema. Številne prehranske študije opozarjajo na povezavo med prehodom z bolj osnovne hrane na visoko rafinirano in predelano zahodno prehrano ter posledično spremembo črevesnega mikrobioma kot prispevajoč okoljski dejavnik pri patogenezi KVČB (11). Porast tveganja za diagnozo avtoimunskih bolezni pri otrocih priseljencev iz regij sveta z nizko pojavnostjo

KVČB v razvite države z višjo pojavnostjo KVČB kaže na pomembno vlogo spremenjenih prehranjevalnih navad in življenjskega sloga (12). Pri oceni tveganja za pojav bolezni je sicer nujno upoštevati vse korake znotraj poti vitamina D – od sinteze (posredovane z UVB žarki) in prehranskega vnosa do genskih polimorfizmov za encime citokroma P450, VDBP in VDR, ki vsi lahko narekujejo njegov učinek (13). Več študij je preučevalo vlogo vitamina D pri imunsko pogojenih boleznih kot je KVČB (11). Posledice pomanjkanja vitamina D na prebavnem traktu vključujejo okrnjeno mikrobioto v debelem črevesu, zmanjšano izražanje tesnih stikov v črevesnem epiteliju in povečano, z limfociti in makrofagi vodeno, vnetje na črevesni ravni (15–18). Metaanaliza 14 študij, ki je vključevala 1891 bolnikov (938 bolnikov s KVČB in 953 oseb v kontrolni skupini), je pokazala, da so imeli bolniki s KVČB 64 % večjo verjetnost pomanjkanja vitamina D v primerjavi s kontrolnimi skupinami (19). Ob tem pa ni jasno, ali je pomanjkljivost lahko vzrok ali je le posledica KVČB. Pomanjkanje mikrohranil in vitaminov je sicer razmeroma pogosto pri bolnikih s KVČB, zlasti pri Crohnovi bolezni z aktivno boleznijo tankega črevesa ali pri bolnikih po resekciji črevesa. Lahko gre za posledico zmanjšane vnosa, malabsorpcijo ali čezmerne izgube. Upoštevati je treba tudi povečano presnovno povpraševanje, povezano z aktivnim vnetnim procesom (20). Podatki o vplivu dodajanja vitamina D na klinični potek bolezni pri KVČB so omejeni. Majhna dvojno slepa randomizirana kontrolirana študija 108 bolnikov s Crohnovo boleznijo, zdravljenih dnevno s 1200 i.e. peroralnega vitamina D3 ali placebo, ki je trajala 12 mesecev, je pokazala bistveno povečanje ravni vitamina D v serumu ob nadomeščanju in ob tem zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni (z 29 % v skupini s placebom na 13 % v skupini s prejemanjem vitaminom D) (21). Petletna longitudinalna študija iz leta 2016, ki je vključevala 965 bolnikov s KVČB pa je pokazala, da so nizke ravni vitamina D pogoste in povezane z bolj aktivno boleznijo, večjo potrebo po hospitalizacijah, porabo zdravil in diagnostičnih preiskav ter slabšo kvaliteto življenja (22). Podatkov za Slovenijo za KVČB bolnike in vitamin D nimamo, bi pa bila smi-

selna retrospektivna študija primerov poslabšanja boleznih pri KVČB bolnikih za leto 2020 in 2021, ko je bila preskrbljenost z vitaminom D boljša (8).

VITAMIN D IN BOLEZNI JETER

V normalnih jetrih so ravni VDR nizke. Vendar pa je receptor heterogeno porazdeljen z nizko ekspresijo v hepatocitih in močno ekspresijo v biliarno-epitelijih, Kupfferjevih in drugih vrstah neparenhimskih celic. Ta porazdelitev nakazuje, da se jetra odzovejo na vitamin D predvsem prek njegovih neparenhimskih komponent. Ob vnetju se raven VDR v hepatocitih poveča, kar poveča številno potencialnih tarč (23). Prvi vzrok kronične boleznih jeter po vsem svetu je nealkoholna maščobna bolezen jeter (angl. non alcoholic fatty liver disease, NAFLD) oz. maščobna bolezen jeter, povezana s presnovno disfunkcijo (angl. metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD). Os vitamin D – VDR uravnava presnovne poti povezane z občutljivostjo za inzulin in homeostazo glukoze in insulina, daje prednost privzemu glukoze v mišičnih celicah z uravnavanjem znotrajcelične ekspresije insulinskega receptorja in spodbuja izražanje insulinsko odvisnega transporterja glukoze 4 na adipocitih (24). VDR regulira tudi transkripcijo gena za insulin v celicah β trebušne slinavke, pomanjkanje vitamina D pa zmanjša sekretorni odziv insulina na nalaganje ogljikovih hidratov v eksperimentalnih modelih (23). Pomanjkanje vitamina D je neodvisno povezano z insulinsko rezistenco pri prekomerno težkih in debelih posameznikih, kar povečuje tveganje za razvoj MAFLD (26). Vitamin D naj bi imel vlogo bi preprečevanju fibroze pri kronični boleznih jeter. Dingo in sodelavci so v svoji študiji na malih glodalcih pokazali, da farmakološka aktivacija VDR oslabi napredovanje jetrne fibroze, medtem ko genetsko utišanje izražanja VDR povzroči spontani razvoj jetrne fibroze. To nakazuje VDR kot endokrino kontrolno točko, ki negativno modulira odziv na celjenje ran v jetrih (27, 28). Dodajanje vitamina D za zdravljenje že prisotne fibroze je manj obetavno (24). V randomizirani kontrolni študiji s 36 bolniki s cirozo, ki so 8 tednov jemali 2800 i.e. vitamina D, ni bilo zaznane koristi. Slednje je sicer lahko povezano tudi z majhno veli-

kostjo vzorca in kratkim trajanjem študije (30). Zaenkrat vse kaže, da lahko dodajanje avitamin D ugodno vpliva na proliferacijo in začetni proces fibrogeneze jetrne fibroze, ne more pa vplivati na napredovale stopnje jetrne fibroze, kot je degradacija stabilne navzkrižno povezane strukture kolagena (31).

VITAMIN D IN VNETJE TREBUŠNE SLINAVKE

Akutni pankreatitis je ena najpogostejših boleznih prebavil in tudi najpogostejših vzrokov za hospitalizacijo na gastroenterološke oddelke (32). Vnetje se začne s poškodbo acinarnih celic trebušne slinavke. Povezava med acinarnimi, duktalnimi in zvezdastimi celicami trebušne slinavke ter imunskim sistemom pa vzdržuje vnetni odziv, kar povzroči lokalizirano vnetje trebušne slinavke, sistemsko vnetje ali kronično bolezen. Študije kažejo, da lahko vitamina D prispeva k homeostazi trebušne slinavke s svojimi protivnetnimi in antifibrotičnimi lastnostmi (33). Huh in sodelavci so v svoji študiji ugotavljali korelacijo med ravno vitamina D in resnostjo akutnega pankreatitisa. Raven holekalciferola v serumu je bila obratno sorazmerna z resnostjo akutnega pankreatitisa in vnetnim markerjem C reaktivnim proteinom (CRP). Poleg tega so ugotovili, da je nižja raven holekalciferola napovednik za sprejem v intenzivno nego in hud potek akutnega pankreatitisa, neodvisno od tradicionalnih dejavnikov tveganja (34). Ker vitamin D deluje prek VDR, je tudi okvara ali zmanjšana funkcija receptorja zaradi polimorfizmov gena VDR povezana z resnostjo akutnega pankreatitisa. Cieslinska in sodelavci so v svoji raziskavi ugotavljali, da je alel T v Taq-1 polimorfizmu gena za VDR skoraj trikrat pogostejši v skupini z akutnim alkoholnim pankreatitisom v primerjavi s kontrolnimi bolniki, ki zlorablajo alkohol (35). Študije kažejo, da je dodajanje vitamina D pri akutnem in kroničnem pankreatitisu koristno. Sharma in sodelavci so ugotavljali, da nadomeščanje vitamina D pri bolnikih z akutnim pankreatitisom in pomanjkanjem vitamina D zmanjšuje pojav odpovedi organov v sklopu sistemskega vnetnega odziva (36).

VITAMIN D IN RAK PREBAVIL

Študije kažejo, da ima vitamin D veliko antikancerogenih učinkov (37). Povezava med vitaminom D in tveganjem za raka je do sedaj največkrat dokazana pri raku debelega črevesa in danke. Garland in sodelavci so že leta 1980 pokazali, da je stopnja umrljivosti zaradi raka debelega črevesa v ZDA najvišja tam, kjer je bilo prebivalstvo najmanj izpostavljeno sončni svetlobi in že takrat so predlagali, da je vitamin D lahko zaščitni dejavnik proti raku debelega črevesa (38). Od takrat so obsežne študije poročale o antineoplastičnem delovanju vitamina D pri kolorektalnem raku. Štiri metaanalize, objavljene leta 2011, so pokazale, da so višje ravni vitamina D v serumu/plazmi povezane z manjšim tveganjem za raka debelega črevesa in danke (39). Študije so bile opravljene tudi na temo pomena vitamina D pri pojavnosti raka trebušne slinavke, kjer pa povezava ni bila tako jasna. Dve ločeni analizi, ki sta združili podatke iz več kohort, sta preučevali povezavo med krožečim 25(OH)D in tveganjem za raka trebušne slinavke (40). Stolzenberg-Solomon in sodelavci so analizirali udeležence iz 8 kohort in niso ugotovili povezave tveganja z nižjimi koncentracijami 25(OH)D (41). V nasprotju s tem pa so Wolpin in sodelavci, v združeni analizi 5 prospektivnih študij pokazali, da so višje koncentracije 25-hidroksiholekalciferola povezane z manjšim tveganjem za raka trebušne slinavke (42). Tako razmerje med 25(OH)D v obtoku in tveganjem za raka trebušne slinavke ostaja nejasno.

Multicentrična, prospektivna, študija primerov in kontrol na 520.000 evropskih udeležencih je pokazala obratno razmerje med preddiagnostično koncentracijo vitamina D v serumu s tveganjem za razvoj hepatocelularnega raka (angl. hepatocellular carcinoma, HCC) v kasnejših letih. V študiji se je pokazalo, da je nižja koncentracija 25(OH)D (< 50 nmol/l) značilno povezana z višjim tveganjem za HCC in višja raven preddiagnostičnega 25(OH)D (≥ 75 nmol/L) statistično nepomembno zmanjšala tveganje za HCC (43).

Poleg vitamina D kot dejavnika tveganja za pojav raka, pa ima ta najverjetneje tudi svojo vlogo pri poteku bolezni in zmanjševanju umrljivosti. Višji status vitamina D pri bolnikih z rakom v času diagnoze naj bi bil povezan z izboljšanim preživetjem pri večini karcinomov, čeprav vse ugotovitve niso bile statistično pomembne. Vsekakor pa nobena od študij ni pokazala slabšega preživetja v primeru višjih vrednosti vitamina D (44).

FUNKCIONALNE MOTNJE PREBAVIL IN VITAMIN D

Funkcionalne motnje prebavil so opredeljene kot motnje interakcij med črevesjem in možgani. Gre za različne sindrome, ki temeljijo na simptomih združenih in diagnosticiranih po Rimskih (Roma) merilih. Vključujejo motnje motilitete, visceralno preobčutljivost, okrnjeno delovanje sluznice in imunskega sistema, spremenjeno črevesno mikrobioto in spremenjeno procesiranje centralnega živčnega sistema (45). Funkcionalne motnje negativno vplivajo na delovno produktivnost in kakovost življenja (46).

Več opazovalnih študij je poročalo, da so imeli bolniki s sindromom razdražljivega črevesja nižje zaloge vitamina D kot kontrole (47–49). Dodatek vitamina D bolnikom s sindromom razdražljivega črevesja je, v dvojno slepi randomizirani študiji, pokazal izboljšanje simptomov in kvalitete življenja (50). Izsledke novih večjih randomiziranih študij in metaanaliz še čakamo, zato vloga pri funkcionalnih motnjah prebavil še ni znana.

Nadomeščanje vitamina D dokazano izboljša depresijo in anksioznost, ki sta pogosti psihološki komorbiditeti pri bolnikih s sindromom razdražljivega črevesja (51).

NADOMEŠČANJE VITAMINA D

Vrednosti 25(OH)D pod 50 nmol/L oz. 20 ng/ml so prenizke in opredeljene kot pomanjkanje vitamina D. Optimalna raven je nad 75 nmol/L oz. 30 ng/ml. Smernic za nadomeščanje vitamina D pri posameznih

patologijah prebavil nimamo. Slovenska priporočila za nadomeščanje vitamina D za obdobja respiratornih okužb, ki so bila sprejeta iz leta 2020 priporočajo, da se pri vseh zdravih odraslih posameznikih od oktobra do aprila zagotavlja dnevni vnos vitamina D v odmerku 800–2000 IE dnevno. V primeru dokazanega pomanjkanja 25(OH)D se predpiše odmerek 4000 IE/dan do izmerjene koncentracije nad 75 nmol/L oz. 30 ng/ml. Za čezmerno hranjene in predebele (indeks telesne mase > 25 kg/m²) se priporoča dvojne odmerke holekalciferola (52).

V primeru bolezni malabsorbcije so potrebni višji odmerki vitamina D, uporabi se lahko tudi hidroksilirane presnovke vitamina D (kalcidiol ali kalcitriol). Začetek njihovega delovanja je hitrejši, razpolovna doba delovanja pa je krajša. Uporabi se lahko tudi intramuskularne pripravke holekalciferola. Kot možnost zdravljenja pomanjkanja vitamina D se omenja tudi izpostavitve UVB svetlobi, uporaba slednje je sicer vprašljiva zaradi tveganja kožnih opeklin in kancerogenosti (53, 54).

ZAKLJUČEK

Vitamin D je pomembno mikrohranilo z dokazanimi imunomodulatornimi in protivnetnimi lastnostmi. Ne igra vloge samo v kostnem metabolizmu, ampak v številnih organskih sistemih, tudi v prebavnem. Študije kažejo, da je njegovo pomanjkanje pogosto v splošni populaciji. Ali je pomanjkanje vitamina D zgolj posledica bolezni prebavil? Ali pomanjkanje vitamina D povzroča ali poslabša bolezni prebavil? Končnih odgovorov na ta vprašanja zaenkrat še nimamo in potrebne bodo dodatne raziskave. Glede na njihove rezultate si lahko v prihodnosti obetamo tudi bolj usmerjena priporočila za njegovo nadomeščanje.

Če so vzajemni vplivi vitamina D, funkcije črevesne pregrade, mikrobioma in imunskih odzivov pomembni, potem lahko veliko pridobimo z nadaljevanjem študij, ki bodo to dokazale ne samo glede bolezni prebavil ampak tudi številnih drugih (npr. avtoimunskih) bolezni.

Literatura

1. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 95 (6): 1357-1364.
2. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health – The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol* 2019; 60 (3): 237-244.
3. Pirkmajer S. Funkcija in vloga tankega črevesja. *Gastroenterolog* 2018; 22 (Suplement 1): 5-14.
4. Kočjan T. Motnje presnove kalcija in kostne bolezni. In: Košnik M, Štajer D, uredniki. *Interna medicina*. 18ed. Ljubljana: MF, 2018: 826-32.
5. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (2): 471-8.
6. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, et al. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. *Nutrients*. 2020 Jun 19; 12(6):1838. doi: 10.3390/nu12061838. PMID: 32575612; PMCID: PMC7353282.
7. Zmitek K, Hribar M, Lavriša Ž, et al. Socio-Demographic and Knowledge-Related Determinants of Vitamin D Supplementation in the Context of the COVID-19 Pandemic: Assessment of an Educational Intervention. *Front Nutr*. 2021 Jun 2; 8:648450. doi: 10.3389/fnut.2021.648450. PMID: 34150825; PMCID: PMC8206500.
8. Siuka D, Pfeifer M, Pinter B. Vitamin D Supplementation During the COVID-19 Pandemic. *Mayo Clin Proc*. 2020 Aug; 95(8):1804-1805. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.036. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32753156; PMCID: PMC7275153.
9. Montoro-Huguet MA, Belloc B, Domínguez-Cajal M. Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients. *Nutrients*. 2021 Apr 11; 13 (4):1254. doi: 10.3390/nu13041254. PMID: 33920345; PMCID: PMC8070135.
10. Binder HJ. Disorders of Absorption. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st edition. New York: McGraw Hill Education; 2021. p. 1932-46.
11. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Jan; 61 (1):10.1002/mnfr.201600129. doi: 10.1002/mnfr.201600129. Epub 2016 Aug 15. PMID: 27346644; PMCID: PMC5331923.
12. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Apr; 110 (4): 553-63. doi: 10.1038/ajg.2015.52. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25756238.
13. De Silva P, Ananthakrishnan AN. Vitamin D and IBD: more pieces to the puzzle, still no complete picture. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jul; 18(7):1391-3. doi: 10.1002/ibd.22854. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22180018.
14. Lagishetty V, Misharin AV, Liu NQ, et al. Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis. *Endocrinology*. 2010 Jun; 151(6):2423-32. doi: 10.1210/en.2010-0089. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20392825; PMCID: PMC2875827.
15. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr*. 2000 Nov; 130(11):2648-52. doi: 10.1093/jn/130.11.2648. PMID: 11053501.
16. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2006 Feb; 36(2):361-70. doi: 10.1002/eji.200425995. PMID: 16402404.
17. Di Rosa M, Malaguarnera G, De Gregorio C, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D3 in human monocyte and macrophages. *Cell Immunol*. 2012 Nov; 280(1):36-43. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.10.009. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23261827.

18. Ardizzone S, Cassinotti A, Trabattoni D, et al. Immunomodulatory effects of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on TH1/TH2 cytokines in inflammatory bowel disease: an in vitro study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009 Jan-Mar; 22(1):63-71. doi: 10.1177/039463200902200108. PMID: 19309553.
19. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, et al. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Nov; 21(11):2708-17. doi: 10.1097/MIB.0000000000000546. PMID: 26348447; PMCID: PMC4615394.
20. Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Nov; 18 (6): 576-81. doi: 10.1097/MCO.0000000000000226. PMID: 26418823.
21. Jorgensen SP, Agnholt J, Glerup H, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug; 32(3):377-83. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04355.x. Epub 2010 May 11. PMID: 20491740.
22. Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, et al. Association of Vitamin D Level with Clinical Status in Inflammatory Bowel Disease: A 5-Year Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol*. 2016 May; 111(5):712-9. doi: 10.1038/ajg.2016.53. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26952579.
23. Gascon-Barré M, Demers C, Mirshahi A, et al. The normal liver harbours the vitamin D nuclear receptor in nonparenchymal and biliary epithelial cells. *Hepatology*. 2003 May; 37(5):1034-42. doi: 10.1053/j.hep.2003.50176. PMID: 12717384.
24. Parker L, Levinger I, Mousa A, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Is Related to Protein Signaling Involved in Glucose Homeostasis in a Tissue-Specific Manner. *Nutrients*. 2016 Oct 13; 8(10):631. doi: 10.3390/nu8100631. PMID: 27754361; PMCID: PMC5084018.
25. Bornstedt ME, Gjerlaugsen N, Pepaj M, et al. Vitamin D Increases Glucose Stimulated Insulin Secretion from Insulin Producing Beta Cells (INSIE). *Int J Endocrinol Metab*. 2019 Jan 7; 17(1):e74255. doi: 10.5812/ijem.74255. PMID: 30881469; PMCID: PMC6408731.
26. Barchetta I, De Bernardinis M, Capoccia D, et al. Hypovitaminosis D is independently associated with metabolic syndrome in obese patients. *PLoS One*. 2013 Jul 31; 8(7):e68689. doi: 10.1371/journal.pone.0068689. PMID: 23935881; PMCID: PMC3729690.
27. Ding N, Yu RT, Subramaniam N, et al. A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response. *Cell*. 2013 Apr 25; 153(3):601-13. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.028. PMID: 23622244; PMCID: PMC3673534.
28. Triantos C, Aggeletopoulou I, Thomopoulos K, et al. Vitamin D-Liver Disease Association: Biological Basis and Mechanisms of Action. *Hepatology*. 2021 Aug; 74(2):1065-1073. doi: 10.1002/hep.31699. PMID: 33405236.
29. Abramovitch S, Sharvit E, Weisman Y, et al. Vitamin D inhibits the development of liver fibrosis in an animal model but cannot ameliorate established cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Jan 15; 308(2):G112-20. doi: 10.1152/ajpgi.00132.2013. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25214398.
30. Pilz S, Putz-Bankuti C, Gaksch M, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Cirrhotic Patients: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2016 May 10; 8(5):278. doi: 10.3390/nu8050278. PMID: 27171112; PMCID: PMC4882691.
31. Elangovan H, Chahal S, Gunton JE. Vitamin D in liver disease: Current evidence and potential directions. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017 Apr; 1863(4):907-916. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.01.001. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28064017.
32. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, et al. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol*. 2017 Mar-Apr; 17(2):155-165. doi: 10.1016/j.pan.2017.01.005. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28159463.
33. Wallbaum P, Rohde S, Ehlers L, et al. Antifibrogenic effects of vitamin D derivatives on mouse pancreatic stellate cells. *World J Gastroenterol*. 2018 Jan 14; 24(2):170-178. doi: 10.3748/wjg.v24.i2.170. PMID: 29375203; PMCID: PMC5768936.
34. Huh JH, Kim JW, Lee KJ. Vitamin D deficiency predicts severe acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2019 Feb; 7(1):90-95. doi: 10.1177/2050640618811489. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30788120; PMCID: PMC6374843.
35. Cieslińska A, Kostyra E, Fiedorowicz E, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene (VDR) May Have an Impact on Acute Pancreatitis (AP) Development: A Prospective Study in Populations of AP Patients and Alcohol-Abuse Controls. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 29; 19(7):1919. doi: 10.3390/ijms19071919. PMID: 29966312; PMCID: PMC6073954.
36. Sharma V, Sharma R, Rana S.S, et al. 537 Impact of Vitamin D Supplementation on the Course, Severity, Complications and Outcome of Patients of Acute Pancreatitis with Vitamin D Deficiency. *Gastroenterology* 2014, 146, S95.
37. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control*. 2005 Mar; 16(2):83-95. doi: 10.1007/s10552-004-1661-4. PMID: 15868450.
38. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *International Journal of epidemiology*. 1980; 9:227-231.
39. Dou R, Ng K, Giovannucci EL, et al. Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence. *Br J Nutr*. 2016 May; 115(9):1643-60. doi: 10.1017/S0007114516000696. PMID: 27245104; PMCID: PMC4890569.
40. Maalmi H, Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. 2014 May; 50(8):1510-21. doi: 10.1016/j.ejca.2014.02.006. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24582912.
41. Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*. 2010; 172(1):81-93.
42. Wolpin BM, Ng K, Bao Y, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21(1):82-91.
43. Fedirko V, Duarte-Salles T, Bamia C, et al. Prediagnostic circulating vitamin D levels and risk of hepatocellular carcinoma in European populations: a nested case-control study. *Hepatology*. 2014 Oct; 60(4):1222-30. doi: 10.1002/hep.27079. Epub 2014 Aug 28. PMID: 24644045.
44. Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A, et al. Vitamin D and cancer mortality: a systematic review of prospective epidemiological studies. *Anti-cancer Agents Med Chem*. 2013 Jan; 13(1):107-17. PMID: 23094928.
45. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016 Feb 19; S0016-5085(16)00223-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032. Epub ahead of print. PMID: 27144617.
46. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17:473-86. doi: 10.1038/s41575-020-0286-8.
47. Khayyat Y, Attar S. Vitamin D Deficiency in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Does it Exist? *Oman Med J*. 2015 Mar; 30(2):115-8. doi: 10.5001/omj.2015.25. PMID: 25960837; PMCID: PMC4412886.
48. Tazzyman S, Richards N, Trueman AR, et al. Vitamin D associated with improved quality of life in participants with irritable bowel syndrome: outcomes from a pilot trial. *BMJ Open Gastroenterol*. 2015 Dec 21; 2(1):e000052. doi: 10.1136/bmjgast-2015-000052. PMID: 26719813; PMCID: PMC4691664.

49. Nwosu BU, Maranda L, Candela N. Vitamin D status in pediatric irritable bowel syndrome. *PLoS ONE*. 2017; 12:e0172183. doi: 10.1371/journal.pone.0172183.
50. Abbasnezhad A, Amani R, Hajiani E, et al. Effect of vitamin D on gastrointestinal symptoms and health-related quality of life in irritable bowel syndrome patients: a randomized double-blind clinical trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Oct; 28(10):1533-44. doi: 10.1111/nmo.12851. Epub 2016 May 7. PMID: 27154424.
51. Jamilian H, Amirani E, Milajerdi A, et al. The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Aug 30; 94:109651. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109651. Epub 2019 May 13. PMID: 31095994.
52. Pfeifer M, Siuka D, Pravst I, Ihan A. Priporočila za nadomeščanje holekalciferola (vitamina D3) v obdobjih respiratornih okužb in za nadomeščanje holekalciferola pri posameznikih s COVID-19 [Internet]. Ljubljana: [s. n.]; 2020. p. 8. Available from: https://endodiab.si/wp-content/uploads/2020/11/30.Okt-2020_PRIPOROCILA-VITAMIN-D-in-COVID-19.pdf
53. Minisola S, Cianferotti L, Biondi P, et al. Correction of vitamin D status by calcidiol: the pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens. *Osteoporos Int*. 2017 Nov; 28(11):3239-3249. doi: 10.1007/s00198-017-4180-3. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28815282.
54. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Dec; 22(4):1201-1218. doi: 10.1007/s11154-021-09693-7. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34940947; PMCID: PMC8696970.

Obravnava bolnikov z zgodnjim jetrno celičnim karcinomom in klinično pomembno portalno hipertenzijo

Treatment of patients with early hepatocellular carcinoma and clinically significant portal hypertension

Andrej Hari*, Borut Štabuc

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

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 35–43

Ključne besede: kurativno zdravljenje; zagozditveni tlak v jetrni veni; elastografija jeter; varice, ki potrebujejo zdravljenje

Keywords: curative treatment, hepatic venous pressure gradient; liver elastography; varices needing treatment

IZVLEČEK

Pri bolnikih v zgodnjem stadiju jetroceličnega karcinoma lahko uporabimo kurativne metode zdravljenja rakave bolezni. Izbira in izvedba teh metod je glede na uveljavljene smernice pomembno odvisna od sočasne prisotnosti portalne hipertenzije. Članek ponuja pregled literature tega področja s prikazom sodobne diagnostične ocene klinično pomembne portalne hipertenzije. Predlagane so nekatere možnosti zdravljenja, ki lahko prispevajo k boljšemu nadzoru sindroma portalne hipertenzije v tej skupini bolnikov.

ABSTRACT

The early stage of hepatocellular carcinoma can be treated using curative treatment methods. According to the established guidelines, the choice and implementation of these methods significantly depend on the simultaneous presence of portal hypertension. The following article offers a literature overview of the field, presenting the modern diagnostic approach to clinically significant portal hypertension, and provides data on treatment options that may enhance the control of portal hypertension syndrome in this group of patients.

*doc. dr. Andrej Hari, dr. med., specialist interne medicine

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

E-mail: andrej.hari@kclj.si

UVOD

Zgodnji jetrno celični karcinom (HCC) je definiran na podlagi najpogosteje uporabljene razdelitve tega področja – Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) smernic. Na njeni podlagi lahko o zgodnjem HCC govorimo, kadar lezija spada v stadij 0 ali A. Portalna hipertenzija (PH) predstavlja najnevarnejši zaplet jetrne ciroze in je odgovorna za večino oblik dekompenzacije ciroze kot so krvavitev iz varic zgornjih prebavil, pojav ascitesa ali hepatične encefalopatije, in razvoj na jetrno okvaro vezane ledvične odpovedi. PH je definirana z razliko v tlakih med področjem portalne in jetrne vene. Kadar omenjena razlika preseže 10 mmHg, se pričnejo izražati dekompenzatorni zapleti, zato je ta stadij PH ocenjen kot klinično pomemben – klinično pomembna portalna hipertenzija (CSPH; 1).

CSPH in HCC kot zapleta jetrne ciroze imata velik vpliv na obolevnost in smrtnost bolnika. CSPH je neodvisno povezana z višjim tveganjem za pojav HCC, ne glede na stopnjo jetrne okvare ocenjene po CHILD seštevku. Prisotnost CSPH ali pojav dekompenzatornih zapletov lahko preprečijo uporabo kurativnih ali sistemskih oblik zdravljenja HCC. Obstoj ascitesa ali varic zgornjih prebavil sta neodvisno povezana z višjo umrljivostjo pri bolnikih s HCC. Velja tudi obratno, saj je prisotnost HCC negativen napovedni dejavnik za preživetje bolnika z varikozno krvavitvijo (1).

HCC je peti najpogostejši rak in četrti najpogostejši vzrok smrti povezane z rakavo boleznijo. Zaradi pogoste pozne diagnoze je ocenjeno petletno preživetje 10–20 %, in pomembno različno, kadar je bolezen odkrita v zgodnjem stadiju - do 70 % (2). Izboljšanje zdravljenja CSPH bi lahko privedlo do večje incidence HCC, saj bolniki s CSPH kot posledica jetrne ciroze živijo dlje (1). Kadar sta CSPH in HCC prisotna sočasno, postane zdravljenje obeh stanj zapleteno in težavno (3).

1. Bolniki s cirozo in kurativno možnostjo zdravljenja HCC

Bolniki z zgodnjo obliko HCC imajo potencialno možnost kurativnega zdravljenja. Osnovni kriterij izbire predstavlja lezija sama, ki mora biti solitarna in manjša od 2 cm ali v do 3 lezijah ne sme presegati velikosti 3 cm. Sočasno morajo takšni bolniki ustrezati kriterijem glede ocene seštevcev jetrne funkcije (CHILD A in MELD < 10 točk), imeti opravljen zanesljivo oceno stadija PH, prisotnega dovolj ohranjenega volumna preostalega jetrnega parenhima, in tehnično možnost izvedbe minimalno invazivnega radiointerventnega ali kirurškega posega (3). Bolnike, ki so glede na ožje ali razširjene Milanske kriterije kandidati za presaditev jeter se multidisciplinarno obravnava v sklopu konzilija, kjer ocenijo tveganje za recidiv bolezni v primeru operativnega zdravljenja. Kadar je tveganje za recidiv visoko in ni kontraindikacij za presaditev jeter predvidimo kurativno ali premostitveno zdravljenje HCC in bolnika sočasno vključimo v proces priprave na presaditev jeter (2). Jasno indikacijo za operativno zdravljenje je dolgo časa predstavljala majhna solitarna lezija in bolnik z naslednjimi pogoji: vrednost bilirubina < 15 mmol/L, odsotnost CSPH in število trombocitov v krvi > 100x10⁹/L. Kasneje se je indikacija ob napredku kirurških tehnik širila, pri čemer je glede na sodobne smernice pomembno ovrednotiti obseg operativne resekcije, preostanek volumna jetrnega parenhima (praviloma vsaj 40 % pri bolnikih s cirozo), jetrno funkcijo (CHILD A in MELD < 10 točk), bolnikove komorbidnosti in funkcionalni status in prisotnost CSPH. Priporoča se operativni poseg v visoko usposobljenih terciarnih centrih in oceno možnosti izvedbe laparaskopskega posega (4). Sočasno številna priporočila poudarjajo, da je ne glede na velikost lezije pomembno, da ne obstajajo znaki makrovaskularne invazije ali ekstrahepatične prisotnosti HCC (2). Za zdravljenje s katero izmed oblik regionalne ablacije se najpogosteje odločamo, kadar bolniki niso kandidati za presaditev jeter, je tovrstno zdravljenje tehnično izvedljivo, bi operativni poseg predstavljal preveliko tveganje za pojav dekompenzacije jetrne bolezni ali

bolnikovo smrtnost, in posebej, če gre za lezijo velikosti < 2 cm (2).

2. Ocena CSPH pri bolnikih s cirozo in kurativno možnostjo zdravljenja HCC

Iz zgoraj omenjenega hitro opazimo, da je pri odločitvi za kurativno in še posebej pri odločitvi za operativno zdravljenje HCC toliko bolj pomembna natančna opredelitev prisotnosti CSPH. Obstajata dva temeljna načina ocene prisotnosti CSPH. Prvi je opredelitev verjetnosti ali neposredni dokaz prisotnosti varic zgornjih prebavil, ki potrebujejo zdravljenje (VNT). Drugi je neposredna opredelitev prisotnosti CSPH. V nadaljevanju sta na kratko omenjeni obe področji z nekaterimi predlogi sodobne obravnave.

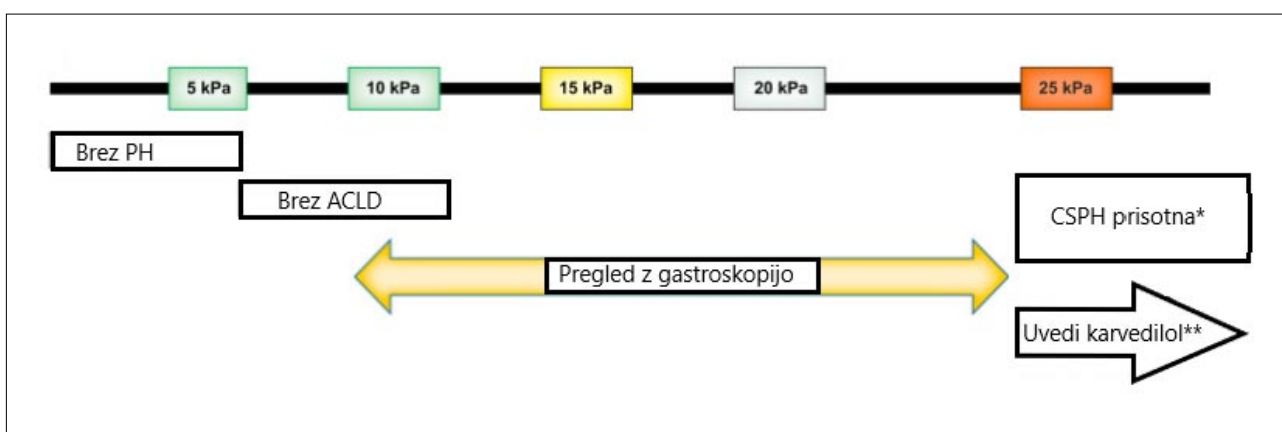
2.1. Ocena VNT

Bavne smernice so pred nekaj leti vpeljale možnost neinvazivne opredelitve prisotnosti VNT z modelom, ki vključuje elastografsko oceno trdote jeter (LSM) in števila trombocitov v krvi, in s tem dramatično zmanjšale potrebo po endoskopski preiskavi bolnikov z jetrno cirozo (1). Ker lahko HCC pomembno vpliva tako na rezultat LSM kot na število trombocitov, zaenkrat ni dokazov, da lahko področje Baveno

smernic prenesemo na področje vrednotenja VNT pri bolnikih s HCC (1). Na področje lahko kljub temu pristopamo iz pragmatičnega stališča (Slika 1). Korist uvajanja zdravljenja CSPH z neselektivnimi blokatorji receptorjev beta (NSBB) je smiselna z vidika preprečevanja varikozne krvavitve ali dekompenzacije z ascitesom in sočasni odsotnosti dokazov o superiornosti primarne profilakse VNT z ligaturami. Iz tega razloga lahko vse bolnike s HCC in vrednostjo LSM > 25 kPa obravnavamo kot da imajo de facto prisotno CSPH in uvajamo zdravljenje z NSBB iz vidika primarne profilakse, pri vseh preostalih bolnikih s HCC pa predlaga, da ob postavitvi diagnoze naredimo gastroskopijo in opredelimo prisotnost VNT. V primeru odsotnosti VNT priporočamo sledenje z endoskopijo zgornjih prebavil enkrat letno, saj imajo ti bolniki hitrejši progres CSPH zaradi vpliva HCC (1).

2.2. Neposredna ocena prisotnosti CSPH

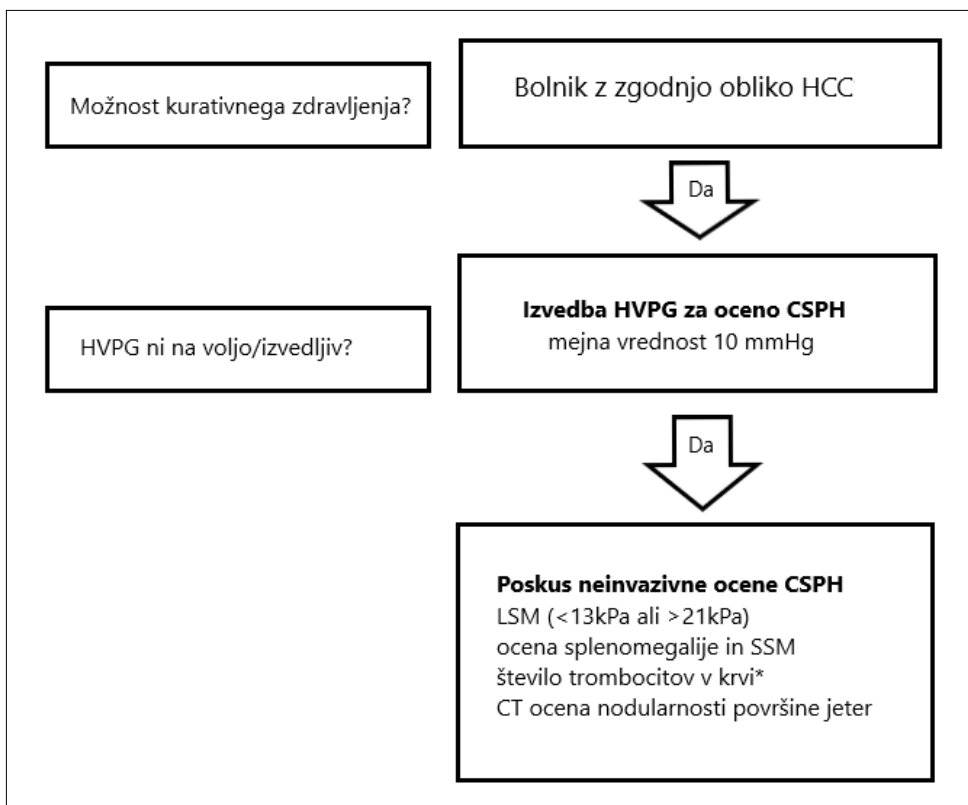
Ocena prisotnosti CSPH pri bolnikih s HCC je težavna iz več razlogov. Bolniki s HCC imajo pogosto pridružena stanja, ki vplivajo na stopnjevanje portalne hipertenzije kot so tromboze v portalnem venskem sistemu in sprememba žilne arhitekture jeter na račun tumorsko vodene angiogeneze ali lokalne tumorske infiltracije tkiva jeter. Na drugi strani so pogosto



Slika 1. Ocena varic, ki potrebujejo zdravljenje, pri bolnikih s HCC. PH – portalna hipertenzija. ACLD – napredovala stopnja kronične jetrne bolezni. kPa – kilopaskal. CSPH – klinično pomembna portalna hipertenzija. *velja za alkoholno, virusno in metabolično (indeks telesne mase < 25kg/m²) etiologijo kronične jetrne bolezni. ** lahko v kombinaciji z endoskopsko oskrbo varic

Figure 1. Evaluation of varices needing treatment in patients with HCC. PH – portal hypertension. ACLD – advanced chronic liver disease. kPa – kilopascal. CSPH – clinically significant portal hypertension. *Applies to alcoholic, viral and metabolic (body mass index < 25kg/m²) aetiology of chronic liver disease. ** or combined with endoscopic treatment of varices

prisotna stanja, ki onemogočajo uporabo Baveno smernic na področju CSPH, kot so vpliv HCC na poglobitev trombocitopenije ali tehnično neizvedljivost elastografske meritve zaradi tumorske mase v področju meritve. Morebitna makrovaskularna invazija tumorja lahko oslabi tudi napovedno vrednost referenčne invazivne metode, ki nam posredno številčno oceni portalni tlak (ang. HVPG – hepatic venous pressure gradient; 3). Pravilna ocena prisotnosti CSPH pri bolniku s HCC je tako težko definirano področje. Je pa ključen del ocene vsakega bolnika, saj vpliva tako na smrtnost bolnika in dekompenzacijo jetrne ciroze v zgodnjem in poznem obdobju po operativnem zdravljenju, kot tudi na jetrno odpoved vezano na operativni poseg (ang. PHLF – post hepatectomy liver failure; 3). Predlagan model obravnave prikazuje Slika 2.



Slika 2. Poenostavljen model ocene CSPH pri bolniku z zgodnjo obliko HCC. HCC – jetrno celični karcinom. HVPG – ocena razlike tlakov v jetrni veni. CSPH – klinično pomembna portalna hipertenzija. LSM – elastografska ocena trdote jeter. SSM – elastografska ocena trdote vranice. kPa – kilopascalov. mmHg – milimetrov živega srebra. * v enoti število x 10⁹/L krvi

Figure 2. Simplified CSPH assessment in a patient with early HCC. HCC – hepatocellular carcinoma. HVPG – hepatic vein pressure gradient. CSPH – clinically significant portal hypertension. LSM – liver stiffness measurement. SSM – spleen stiffness measurement. kPa – kilopascals. mmHg – millimetres of mercury. * unit x 10⁹/L of blood

Kot metodo izbora za oceno prisotnosti CSPH pri bolniku s HCC priporočamo izvedbo HVPG, kjer je glavna omejitev predvsem dostopnost do preiskave (2). Metoda je posebej zanesljiva na področju majhnega solitarnega HCC, saj lahko opredeli CSPH tudi pri 50 % bolnikov, ki endoskopsko ne kažejo VNT, prav tako pa je superiorna za oceno CSPH v primerjavi s kombinacijo števila trombocitov in velikostjo vranice (5). CSPH je opredeljena z mejno vrednostjo HVPG > 10 mmHg. Omenjena mejna vrednost je glede na študijske podatke povezana s šestkrat višjim tveganjem za pojav HCC, z večjo smrtnostjo in pojavom dekompenzacije ciroze po operativnem zdravljenju HCC in kot neposredna negativna povezava s petletnim preživetjem brez recidiva bolezni (11, 12). HVPG v obliki izvedene parne primerjalne meritve nam omogoča tudi oceniti učinek in odziv zdravljenja CSPH ob uvedbi terapije z NSBB (2).

nja CSPH ob uvedbi terapije z NSBB (2).

Če HVPG ni na voljo, lahko za opredelitev prisotnosti CSPH uporabimo elastografsko oceno LSM v kombinaciji in/ali z modelom velikosti vranice, števila trombocitov v krvi, gastrokopijo in elastografsko oceno trdote vranice (SSM; 2). Visoko izključitveno občutljivost modela dosežemo s kombinacijo LSM < 13 kPa, število trombocitov > 100 x 10⁹/L in odsotnost splenomegalije. Na drugi strani lahko visoko potrditveno specifičnost dosežemo pri LSM > 21 kPa, število trombocitov < 100 x 10⁹/L in prisotnost splenomegalije

(5, 8, 9). Podoben študijski model ocenjuje, da imajo bolniki z LSM < 20 kPa in številom trombocitov > 150 x10⁹/L verjetno nizko tveganje za pojav CSPH (2). Pomembna omejitev tovrstnih modelov je dejstvo, da trenutno nobena izmed vključenih metod ne kaže zanesljive povezave na področju ocene učinkovitosti zdravljenja CSPH z NSBB (6).

V literaturi kaže dobro klinično uporabnost tudi metoda ocene nodularnosti površine jeter, ki se je skupaj z LSM, premerom vranice in številom trombocitov izkazala za učinkovito pri opredelitvi CSPH pri bolnikih s HCC. Zanesljivost takšnega modela je bila > 75 % in bi lahko predstavljala metodo izbora v centrih, kjer HVPG ni na voljo (10). Podobne rezultate je pokazala tudi CT volumska ocena jeter in vranice, kjer so lahko opustili do 35 % predvidenih HVPG meritev z uporabo tki. VI indeksa (produkt volumske ocene vranice in volumskega razmerja ocene hipertrofije levega jetrnega režnja (11).

Določeno vrednost v oceni tveganja za pojav jetrne dekompenzacije po opravljeni operaciji ima verjetno tudi vrednost AFP v krvi. Predlagane mejne vrednosti so – visoko tveganje pri več AFP > 400 ng/ml in majhno tveganje pri AFP < 25 ng/ml (2).

V literaturi sicer obstaja precejšnja diskrepanca glede tega, v kakšni meri naj bi opredelitev prisotnosti CSPH vodila nadaljnjo odločitev med različnimi kurativnimi možnostmi zdravljenja.

Verjetno so bolniki s solitarnim HCC, prisotno CSPH in odsotnimi kontraindikacijami primerni kandidati za oceno možnosti presaditve jeter (5). Če CSPH ni prisotna, verjetno na odločitev glede operativnega zdravljenja HCC vpliva predvsem patohistološki stadij jetrne ciroze, pri čemer so dokazali pomembno več zapletov pri bolnikih s patohistološko oceno stadija Laenec B in C, kot pa Laenec A (12).

Opravljen večja metaanaliza je poskusila oceniti razlike med ablacijo in operativnim zdravljenjem pri bolnikih z zgodnjim ali zelo zgodnjim HCC, in pri tem ugotovila, da je bila večina opravljenih študij

tega področja slabe ali celo zelo slabe kvalitete, mnogokrat brez opredelitve prisotnosti CSPH in njenega vpliva na odločitev o zdravljenju (13). Starejši metaanalizi tega področja sta zanesljivo opredelili vpliv CSPH na post operativno smrtnost bolnika in zaplete ter smrtnost, vezano na dekompenzacijo jetrne ciroze, in predlagali, da opredelitev stadija CSPH pomembno vpliva na odločitev, ali so bolniki s HCC dejansko kandidati za operativno zdravljenje (14, 15). Študijska spoznanja namigujejo, da lahko ob odlični kirurški tehniki operativno sicer zdravimo tudi natančno izbrane bolnike s CSPH. Navajajo primerljivo število težje potekajočih post operativnih zapletov vključno z 90 dnevno smrtnostjo, kot tudi dolgoročni izhod glede preživetja bolnika in ponovitve bolezni (8, 16). Laparoskopska tehnika je po podatkih iz literature tista, ki je pri bolnikih s HCC in CSPH povzročila po posegu pomembno manj dekompenzacij jetrne ciroze. Kot posledico izbire tovrstne tehnike na drugi strani omenjajo podaljšan operativni čas, večjo perioperativno izgubo krvi in daljšo pričakovano hospitalizacijo (17, 18). Randomizirana študija na manjšem številu bolnikov, ki so jo naredili Lim C in soavtorji, je laparoskopskemu zdravljenju HCC pri bolnikih s CSPH pripisala pozitivne lastnosti v krajšem opazovanem post operativnem obdobju, saj so vse dekompenzacije jetrne ciroze v skupini bolnikov s CSPH lahko rešili z ustaljenim medikamentoznim zdravljenjem. Na drugi strani so opazili pomembne razlike v večletnem opazovanem obdobju, saj je bilo v skupini HCC in CSPH prisotno večje število recidivov bolezni in višja umrljivost ter frekvenca dekompenzacij jetrne ciroze (19).

3. PHLF in CSPH

V literaturi posebno mesto med oblikami jetrne odpovedi zavzema jetrna odpoved v povezavi z opravljenim hepatektomijo (PHLF). Po definiciji International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) PHLF predstavlja vsakršen porast vrednosti INR ali bilirubina na peti operativni dan ali po njem. V klinični delitvi je sestavljena iz treh stadijev, ki kažejo pomembne razlike v simptomih, kliničnem poteku in smrtnosti (Tabela 1). Klinično pomembna (visoka)

gradusa sta gradus 2 in 3. Sledi kratek pregled literature s področja možnosti predoperativne ocene pojava PHLF kot posledica CSPH.

Tabela 1. Klinični gradusi jetrne odpovedi v povezavi s hepatektomijo
Table 1. Clinical grades of post hepatectomy liver failure

Gradus	Klinični opis	Smrtnost
1	Oslabljena jetrna funkcija	0 %
2	Odmik od predvidenega post operativnega poteka Brez potrebe po intenzivnem zdravljenju	12 %
3	Več organska okvara, ki potrebuje intenzivno zdravljenje	54 %

V različnih študijah nastanka PHLF visokega gradusa so omenjeni podobni preiskovalni moduli, ki jih uporabljajo za oceno prisotnosti CSPH. Slednje posredno kaže na tesno patofiziološko povezavo med prisotnostjo CSPH in nastankom PHLF. Tako verjetno povečano tveganje za PHLF kateregakoli gradusa predstavljajo vsi bolniki z LSM > 14kPa, bolniki s prisotnimi varicami zgornjih prebavil, in bolniki s prisotno splenomegalijo in številom trombocitov < 100 x 10⁹/L (20). Višja vrednost LSM je kazala značilno negativno povezavo s pojavom PHLF (21–23). Verjetno bi za oceno tovrstnega tveganja bila uporabna tudi ocena nodularnosti jetrne površine s CT preiskavo (2).

Pomemben podatek za oceno nastanka PHLF predstavlja izračun ALBI (Albumin-Bilirubin) seštevka. Glede na številne študije in opravljene metaanalize, je PHLF visokega gradusa značilno povezana z višino ALBI seštevka (2, 24). Posamezne študije so uporabile in predlagale različne računalniške modele in normograme, ki so ALBI seštevku dodali še druge karakteristike bolnikov, kot so – število trombocitov, vrednost ALT, obseg resekcije jeter, oceno zunaj celičnega volumna jeter s CT, LSM, MELD – in jih statistično zanesljivo povezali s PHLF visokega gradusa (25–27). Takšna obravnava bi lahko po mnenju številnih avtorjev pomembno izboljšala predoperativno

oceno jetrnega funkcijskega stanja, kjer se v priporočilih pogosto še zmeraj predlaga test IG-R15, ki uporablja indocianin zelenilo kot marker jetrne presnovne sposobnosti. Tovrstni test izven azijskega geografskega področja redko uporabljamo za rutinsko predoperativno oceno bolnika s HCC (9, 23, 28).

4. Bolniki s CSPH in kurativnim zdravljenjem HCC izven BCLC smernic

Omenjeno področje predstavlja posamezne kohortne študijske podatke in kot tako ni definirano z multicentričnimi študijami ali metaanalizami. Če so bolniki s HCC kandidati za operativno zdravljenje, ocenjujemo, da imajo bolniki s HCC in CSPH podobno prognozo preživetja in recidiva bolezni tako v BCLC A kot v BCLC B stadiju bolezni (29). Berardi B in soavtorji so izdelali študijski model ocene post operativne smrtnosti pri bolnikih s CHILD B in opravljeno kirurško resekcijo HCC, ki se nanaša na 90 dnevno post operativno obdobje. Pomembna podatka za povišano tveganje sta bila major hepatektomija in odprta operacija (30). Sorodna študija je opredelila normogram, ki bi omogočal skrbno izbiro operativnega zdravljenja nekaterih CHILD B bolnikov s HCC. Petletno preživetje in recidiv bolezni sta se v tej skupini gibala pri približno 50 % (31). Zanimivo je tudi poročanje de Almeida AZ in soavtorjev, ki so ocenjevali koristi in kontraindikacije bolnikov izven BCLC A za kirurško resekcijo HCC. Opredelili so tri glavne kontraindikacije (multifokalno bolezen, prisotnost CSPH, invazijo tumorja v portalni venski sistem), in ugotovili, da so imeli bolniki dober klinični izhod v primeru prisotnosti ene same kontraindikacije. Prisotnost vseh treh kontraindikacij ni prinesla nobene koristi operativnega zdravljenja. Prisotnost dveh kontraindikacij je potrebovala zelo natančno preučitev primera, praviloma pa je prisotnost CSPH izključila možnost major hepatektomije (32).

5. Bolniki s CSPH in premostitvenimi oblikami zdravljenja HCC

CSPH je znan in pomemben negativni napovedni dejavnik pri odločitvi za TACE (ang. Transcatheter

arterial chemoembolization) tako na področju popolnega odgovora na terapijo, kot na preživetje bolnika (33). TACE pogosto uporabljamo kot premostitveno obliko zdravljenja pri bolnikih, ki so kandidati za presaditev jeter (3). Za oceno vpliva CSPH na pojav dekompenzacije po terapiji s TACE si lahko pomagamo s kombinacijo prisotnosti varic zgornjih prebavil in številom trombocitov $< 100 \times 10^9/L$ ali z uporabo HVPG (33, 34). Prisotnost CSPH v tej skupini bolnikov je sicer pričakovano velika (okrog 70 % prevalenca). Iz tega razloga se svetuje, da se zdravljenje s TACE opravi kadar koristi terapije na področju preživetja bolnika presega njena tveganja oziroma je terapija onkološko smiselna (35). HVPG bi lahko potencialno uporabili za oceno stanja CSPH po zdravljenju s TACE. V študiji Scheiner B in soavtorjev je ponavljanje TACE vodilo v pomembno in trajno povišanje HVPG. Glede na te rezultate bi lahko bila uporaba HVPG vodilo, kdaj raje preiti na sistemsko zdravljenje (36). Sorodna študija Wang T-ja in soavtorjev je na podlagi ocene učinka DEB-TACE (ang. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization) ocenila, da bi bila slednja bolj primerna dolgoročna terapija kot TACE, saj ima ugodnejši vpliv na hemodinamiko v področju jeter. Omenjen učinek je bil primerjalno še bolj izrazit v skupini bolnikov, ki so imeli prisotno CSPH že pred začetkom zdravljenja bolezni (37).

6. HCC in bolniki brez jetrne ciroze

Pomembno področje predstavljajo bolniki s HCC in NAFLD/NASH, ki imajo pomembno višje tveganje za peri- in post operativne zaplete, saj napredovala stopnja jetrne steatoze ovira regeneracijo jetrnega tkiva, povzroča subklinično sinusoidalno ali predhepatično obliko CSPH in s tem lahko vodi v dekompenzacijo jetrne funkcije. Verjetno na pojav dekompenzacije pomembno vplivajo komponente metabolnega sindroma, bolniki tega področja pa najpogosteje umirajo zaradi pojava sepse in kardiovaskularnih oziroma pljučnih zapletov (2). Skupina pod vodstvom Berardi G predlaga oceno teh bolnikov z normogramom, ki zagotavlja okrog 70 % uspešno napoved pojava dekompenzacije jetrne bolezni (38).

LSM pri NALFD/NASH s predlagano mejno vrednostjo 9,5 kPa bi lahko bila uporabna za oceno kandidatov za major poseg pri HCC. Pri napovedi izhoda minor posegov pa je glede na dostopno analizo imela najboljšo napovedno vrednost kombinacija LSM in CHILD seštevka (39).

Natančna stratifikacija pojava dekompenzacije jetrne bolezni na podlagi stopnje jetrne steatoze, aktivnosti steatohepatitisa in prisotnosti subklinične sinusoidalne ali predhepatične oblike CSPH na področju bolnikov s HCC – NAFLD/NASH bi bila verjetno iz kliničnega vidika upravičena in predstavlja pomembno področje študij prihodnosti.

7. Zdravljenje CSPH pri bolnikih s HCC

Terapijo z NSBB pri bolnikih s HCC uvajamo, kadar ni izrazitih kontraindikacij. Kot terapija izbora v primarni profilaksi priporočamo karvedilol. Kot je že navedeno v članku (poglavje 2.1) je korist uvajanja zdravljenja z NSBB pomembna predvsem z vidika preprečevanja varikozne krvavitve ali dekompenzacije z ascitesom (1). Izvedba parne meritve HVPG (pred in po uvedbi terapije) nam omogoča oceniti bolnikov odziv na zdravljenje in opraviti presojo, ali lahko CSPH zdravimo s terapijo drugega ali tretjega reda (statin, doksazosin; 2). Ker zaenkrat še ni dokazov o uporabi karvedilola na področju dekompenzirane jetrne ciroze, se v tej skupini bolnikov uvaja zdravljenje s propranololom. Priporočamo kombinirano zdravljenje (ligature in NSBB) na področju sekundarne profilakse varikozne krvavitve (1).

Številne nejasnosti ostajajo na področju bolnikov s HCC in zdravljenja CSPH s TIPS. Glede na obsežno retrogradno študijo, je TIPS v tej skupini bolnikov varna in učinkovita terapevtska možnost (40). Pred posegom je pomembno opredeliti pričakovano preživetje bolnika, jasne indikacije za poseg in tehnično možnost izvedbe TIPS mimo HCC (1).

V primeru nujnih indikacij (npr. neobvladana varikozna krvavitev) verjetno ne zdravimo bolnikov s TIPS, ki so starejši od 70 let, so izven Milanskih kri-

terijev, imajo centralno lokalizacijo HCC, znano kardiopatsko situacijo in/ali obstoječo/ponavljajočo hepatično encefalopatijo, in tiste s CHILD > 13 točk. Na drugi strani so pravilna izbira zdravljenja tega področja bolniki, ki imajo jasno indikacijo za zdravljenje s TIPS in so sočasno znotraj Milanskih kriterijev, in kjer bomo z omenjenim zdravljenjem izboljšali preživetje in/ali omogočili premostitev do načrtovane presaditve jeter (3).

Na področju elektivnega ali izkustvenega TIPS po epizodi varikoznih krvavitev, priporočamo zdravljenje bolnikov, ki imajo pričakovano dolgo preživetje (1).

Na področju elektivnega TIPS in zdravljenja CSPH ali njenih zapletov je pomemben natančen pregled primera in odločitev o zdravljenju na podlagi naslednjih informacij. Te so tehnična možnost izvedbe TIPS mimo HCC, bolnik je kandidat za minimalno invazivno lokoregionalno terapijo (ablacija, radioterapija), bolnik je kandidat za premostitveno zdravljenje HCC do presaditve jeter. Sledi terapija s TIPS pri HCC, kjer bi lahko znižali tveganje zdravljenja glede CSPH in/ali odpravili ascites in/ali omogočili znižanje BCLC stadija HCC s TACE ali radioembolizacijo do presaditve jeter. Verjetno je v takšnih primerih terapija s TACE ali radioembolizacijo superiorna zaradi manjšega tveganja za pojav jetrne dekompenzacije po posegu (1).

TIPS lahko pri bolnikih s HCC BCLC B in C uspešno in v velikem odstotku izboljša naslednje parametre – ascites, vrednost bilirubina in INR in pojav varikozne krvavitve (1). V študiji Yan H in soavtorjev so dokazali tudi zmanjšanje smrtnosti teh bolnikov v primeru izboljšanja CHILD seštevka po vstavitvi TIPS (41). Zdravljenje simptomov CSPH s TIPS pri bolnikih z napredovalim HCC bi bilo lahko posebej učinkovito pri bolnikih z refraktarnim ascitesom, saj v teoriji omogoča zmanjšanje stadija bolezni in potencialno izboljša možnosti zdravljenja bolnika (42).

Pomembno področje bolnikov s cirozo in HCC predstavlja področje mišične mase in funkcije, ki neposredno vpliva na bolnikov funkcionalni status in je

morda negativno povezana s prisotnostjo CSPH (3). Analiza Yang J in soavtorjev je opredelila, da je sarkopenija poleg odprte operacije glavni razlog večjih post operativnih zapletov po resekciji HCC (43). Interventne študije zdravljenja, ki bi bilo namenjeno izboljšanju mišične mase in funkcije pri bolnikih s HCC, tako predstavljajo obetajoče in pomembno raziskovalno področje prihodnosti.

Literatura

1. Thabut D, Kudo M. Treatment of portal hypertension in patients with HCC in the era of Baveno VII. *J Hepatol* 2023; 78(3):658-662.
2. Allaire M, Goumard C, Lim C, et al. New frontiers in liver resection for hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2020; 4(2):100134.
3. Allaire M, Rudler M, Thabut D. Portal hypertension and hepatocellular carcinoma: Des liaisons dangereuses ... *Liver Int* 2021; 41(8):1734-1743.
4. Azoulay D, Ramos E, Casellas-Robert M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with clinically significant portal hypertension. *JHEP Rep* 2020; 3(1):100190.
5. Hernandez-Gea V, Turon F, Berzigotti A, et al. Management of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: focus on portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2013; 28(19):1193-9.
6. Maurice J, Pinzani M. The stratification of cirrhosis. *Hepatol Res* 2020; 50(5):535-541.
7. Zhu P, Liao W, Zhang WG, et al. A Prospective Study Using Propensity Score Matching to Compare Long-term Survival Outcomes After Robotic-assisted, Laparoscopic, or Open Liver Resection for Patients with BCLC Stage 0-A Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2023; 277(1):e103-e111.
8. Zheng Y, Wang K, Zhou J, et al. Portal hypertension predicts short-term and long-term outcomes after hepatectomy in hepatocellular carcinoma patients. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53(12):1562-1568.
9. Serenari M, Han K, Ravaioli F, et al. A nomogram based on liver stiffness predicts postoperative complications in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; 73(4):855-862.
10. Souhami A, Sartoris R, Rautou P, et al. Similar performance of liver stiffness measurement and liver surface nodularity for the detection of portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2020; 2(5):100147.
11. Romero-Cristóbal M, Clemente-Sánchez A, Ramón E, et al. CT-derived liver and spleen volume accurately diagnose clinically significant portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2022; 5(3):100645.
12. Zhang EL, Li J, Li J, et al. Sub-Classification of Cirrhosis Affects Surgical Outcomes for Early Hepatocellular Carcinoma Independent of Portal Hypertension. *Front Oncol* 2021; 11:671313.
13. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, et al. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 28(3):CD011650.
14. Choi SB, Kim HJ, Song TJ, et al. Influence of clinically significant portal hypertension on surgical outcomes and survival following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21(9):639-47.
15. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, et al. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015; 61(2):526-36.
16. Cortese S, Tellado JM. Impact and outcomes of liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with clinically significant portal hypertension. *Cir Cir* 2022; 90(5):579-587.

17. Casellas-Robert M, Lim C, Lopez-Ben S, et al. Laparoscopic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Child-Pugh A Patients with and Without Portal Hypertension: A Multicentre Study. *World J Surg* 2020; 44(11):3915-3922.
18. Guo Z, Hong Y, Tu B, et al. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma complicated with significant portal hypertension: A propensity score-matched survival analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2022; S1499-3872(22)00050-9.
19. Lim C, Osseis M, Lahat E, et al. Safety of laparoscopic hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: interim analysis of an open prospective study. *Surg Endosc* 2019; 33(3):811-820.
20. Wang J, Zhang Z, Shang D, et al. Noninvasively Assessed Portal Hypertension Grade Predicts Post-Hepatectomy Liver Failure in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study. *Front Oncol* 2022; 12:934870.
21. Chen X, Kuang M, Hu Z, et al. Prediction of post-hepatectomy liver failure and long-term prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma using liver stiffness measurement. *Arab J Gastroenterol* 2022; 23(2):82-88.
22. Shi Y, Long H, Zhong X, et al. The value of liver stiffness measured by two-dimensional shear wave elastography for predicting symptomatic post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2022; 150:110248.
23. Qiu T, Fu R, Ling W, et al. Comparison between preoperative two-dimensional shear wave elastography and indocyanine green clearance test for prediction of post-hepatectomy liver failure. *Quant Imaging Med Surg* 2021; 11(5):1692-1700.
24. Marasco G, Alemanni LV, Colecchia A, et al. Prognostic Value of the Albumin-Bilirubin Grade for the Prediction of Post-Hepatectomy Liver Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021; 10(9):2011.
25. Cho HJ, Ahn JH, Sim MS, et al. Risk Prediction Model Based on Magnetic Resonance Elastography-Assessed Liver Stiffness for Predicting Posthepatectomy Liver Failure in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2022; 16(2):277-289.
26. Procopet B, Fischer P, Horhat A, et al. Good performance of liver stiffness measurement in the prediction of postoperative hepatic decompensation in patients with cirrhosis complicated with hepatocellular carcinoma. *Med Ultrason* 2018; 20(3):272-277.
27. Fu R, Qiu T, Ling W, et al. Comparison of preoperative two-dimensional shear wave elastography, indocyanine green clearance test and biomarkers for post hepatectomy liver failure prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2021; 21(1):142.
28. Zou H, Yang X, Li Q, et al. A Comparative Study of Albumin-Bilirubin Score with Child-Pugh Score, Model for End-Stage Liver Disease Score and Indocyanine Green R15 in Predicting Posthepatectomy Liver Failure for Hepatocellular Carcinoma Patients. *Dig Dis* 2018; 36(3):236-243.
29. Xia F, Huang Z, Zhang O, et al. Clinically significant portal hypertension (CSPH) on early-stage HCC following hepatectomy: What's the impact? *Eur J Surg Oncol* 2023; 49(4):771-779.
30. Berardi B, Morise Z, Sposito C, et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2020; 72(1):75-84.
31. Berardi G, Morise Z, Sposito C, et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2020; 72(1):75-84.
32. de Almeida AZ, Fonseca GM, Pirola Kruger JA, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma beyond the BCLC: are multinodular disease, portal hypertension, and portal system invasion real contraindications? *J Gastrointest Oncol* 2022; 13(6):3123-3134.
33. Kim NH, Lee T, Cho YK, et al. Impact of clinically evident portal hypertension on clinical outcome of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33(7):1397-1406.
34. Khisti R, Patidar Y, Garg L, et al. Correlation of baseline Portal pressure (hepatic venous pressure gradient) and Indocyanine Green Clearance Test with Post-transarterial Chemoembolization Acute Hepatic Failure. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9(4):447-452.
35. Müller L, Hahn F, Mähringer-Kunz A, et al. Prevalence and clinical significance of clinically evident portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *United European Gastroenterol J* 2022; 10(1):41-53.
36. Scheiner B, Ulbrich G, Mandorfer M, et al. Short- and long-term effects of transarterial chemoembolization on portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *United European Gastroenterol J* 2019; 7(6):850-858.
37. Wang T, Du Y, Sun Y, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization could improve the hepatic hemodynamic of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *J Gastrointest Oncol* 2023; 14(1):302-311.
38. Berardi G, Ratti F, Sposito C, et al. Model to predict major complications following liver resection for HCC in patients with metabolic syndrome. *Hepatology* 2023. Ahead of print.
39. Long H, Zhong X, Su L, et al. Liver Stiffness Measured by Two-Dimensional Shear Wave Elastography for Predicting Symptomatic Post-hepatectomy Liver Failure in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2022; 29(1):327-336.
40. Qiu B, Zhao M, Yue Z, et al. Combined transjugular intrahepatic portosystemic shunt and other interventions for hepatocellular carcinoma with portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2015; 21(43):12439-47.
41. Yan H, Qiu Z, Xiang Z, et al. TIPS improves outcomes in patients with HCC and symptomatic portal hypertension: a multi-institution experience. *Cancer Imaging* 2022; 22(1):13.
42. Yan H, Wang G, Zhu W, et al. Feasibility and clinical value of TIPS combined with subsequent antitumor treatment in HCC patients with refractory ascites. *Transl Oncol* 2020; 13(12):100864.
43. Yang J, Chen K, Zheng C, et al. Impact of sarcopenia on outcomes of patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022; 13(5):2383-2392.

Zgrešeni raki zgornjih prebavil

Post-endoscopy upper gastrointestinal cancer (PEUGIC)

Katja Tepoš*

Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnica Celje

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 44–49

Ključne besede: zgrešen rak zgornjih prebavil, kvaliteta endoskopije zgornjih prebavil, maligne bolezni zgornjih prebavil

Keywords: post-endoscopy upper gastrointestinal cancer, quality of upper gastrointestinal endoscopy, upper gastrointestinal cancer

IZVLEČEK

V zahodnih državah, tudi v Sloveniji, maligne bolezni zgornjih prebavil odkrivamo pozno, pogosto že v razsejanem stadiju, ko so terapevtske možnosti omejene. Vzrok za to je v poznem pojavljanju simptomov in poznem obisku zdravnika, vendar je v do 10 % primerov bolnik znotraj treh let pred postavitvijo diagnoze že imel endoskopijo zgornjih prebavil. Z bolj natančno in kvalitetno endoskopijo bi bilo možno te maligne bolezni odkriti v zgodnjem stadiju že ob predhodni endoskopiji. Za to pa je potrebno vpeljati indikatorje kvalitete za endoskopijo zgornjih prebavil, standardizirati izvid s fotodokumentacijo, izboljšati znanje glede uporabe kromoendoskopije in endoskopskih znakov preneoplastičnih sprememb ter zgodnjega raka. V tem prispevku je zbran pregled objavljenih raziskav na temo zgrešenih rakov zgornjih prebavil.

ABSTRACT

Upper gastrointestinal (UGI) cancers in Western countries, including Slovenia, are commonly presented in advanced stages with a decreased likelihood of curative treatment. That is in part due to the late presentation of symptoms and consequent delay in upper endoscopy. However, up to 10% of patients with UGI cancer have had prior endoscopy within three years before diagnosis. With improved precision and quality of upper endoscopy, the detection of subtle, early stages of UGI cancer on index endoscopy could be improved. To achieve this, it is necessary to implement indicators of quality, standardised endoscopy reports with photo documentation, and improve our knowledge of chromoendoscopy and endoscopic characteristics of preneoplastic lesions and early UGI cancer. This article includes a review of the literature on post-endoscopy UGI cancer.

*Katja Tepoš, dr. med., spec. gastroenterolog, FEBGH
Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje
E-pošta: tepes.katja@gmail.com

UVOD

Diagnoza raka zgornjih prebavil se najpogosteje postavi z gastroskopijo. Če je maligna bolezen ugotovljena znotraj 3 let po predhodno opravljeni gastroskopiji, govorimo o zgrešenem raku. V priporočilih Britanskega združenja za gastroenterologijo (BSG) svetujejo, da bi stopnjo zgrešenih rakov morali spremljati kot enega izmed indikatorjev kvalitete dela endoskopista (1).

V Sloveniji je bila v obdobju 2015 do 2019 incidenca raka želodca pri moških 26,7/100 000 prebivalcev in pri ženskah 16,4/100 000 prebivalcev, medtem ko je bila incidenca raka požiralnika pri moških 6,9/100 000 in pri ženskah 2,0/100 000 prebivalcev. Obe vrsti raka redko odkrijemo v zgodnjem stadiju, rak požiralnika le v 12,5 % in rak želodca v 20,8 %. Zato je tudi 5-letno preživetje pri obeh nizko, pri raku požiralnika približno 12 % in pri raku želodca približno 30 %, in se v zadnjih letih ni bistveno spremenilo (2). Z izboljšanjem detekcije zgodnjih rakov in z zmanjšanjem stopnje zgrešenih lezij se bomo lahko vsaj delno približali Azijskim državam, kjer je 5-letno preživetje pri raku želodca več kot 60 %. Seveda pa izboljšanje preživetja pri njih ni povezano le z zmanjšanjem stopnje zgrešenih rakov, ampak tudi z uvedbo sekundarne preventive raka želodca (3).

Glede na podatke iz Evrope in opravljene meta-analize vemo, da stopnja zgrešenih rakov zgornjih prebavil ni tako redek pojav in znaša med 6–11 %. Cilj tega preglednega članka je predstaviti problem zgrešenih rakov zgornjih prebavil, z njim povezane dejavnike tveganja in opredeliti morebitne možnosti za zniževanje incidence zgrešenih rakov.

ZGREŠENI RAKI ZGORNJIH PREBAVIL (PEUGIC)

Definicija

Zgrešeni raki zgornjih prebavil so po definiciji tisti, kjer so bolniki imeli negativno gastroskopijo (EGDS) 3 leta pred postavitvijo diagnoze. Čas 3 let je bil dolo-

čen glede na trajanje kancerogeneze malignih bolezni zgornjih prebavil. V večini raziskav prve 3–6 mesecev po negativni EGDS izpustijo iz analize, saj so te preiskave ponavadi že predvidene kontrole npr. ulkusov želodca, ezofagitisa v Barrettovem požiralniku itd.

V tuji literaturi se najdejo tri različna poimenovanja zgrešenih rakov, ki so si po definiciji podobna: PEUGIC (post-endoscopy upper gastrointestinal cancer), PGGC (post-gastroscopy gastric cancer) in MUGC (missed upper gastrointestinal cancer).

V tem preglednem članku bomo uporabljali kratico PEUGIC, ki je tudi v tuji literaturi najpogostejša in vključuje maligne bolezni požiralnika, želodca in dvajstnika.

Epidemiologija PEUGIC-a

Menon s sodelavci je objavil meta-analizo (4), kjer je bilo dokazano, da se na 400 opravljenih gastroskopij (EGDS) zgreši 1 zgodnji rak, incidenca PEUGIC-a je bila kar 11 %. Pimento-Melo s sodelavci (5) je v meta-analizo vključil 22 raziskav samo zgrešenih rakov želodca (11 iz vzhodnih in 11 iz zahodnih držav) s skupno 69 061 vključenimi bolniki. Ugotovljena stopnja PEUGIC-a želodca je bila 9,4 % (95 % CI 5,7–13,1 %). Tako na zahodu kot na vzhodu je bila lokacija PEUGIC-a najpogosteje v korpusu želodca, in sicer v 47 % v zahodnih državah in v 39 % v vzhodnih državah.

V angleški kohorti (6) 4249 rakov želodca in 5239 rakov požiralnika je bila stopnja PEUGIC-a požiralnika 5,3 % in PEUGIC-a želodca 8,3 %, vendar so v tej raziskavi izključili bolnike z Barrettovim požiralnikom. V novejši raziskavi Kamrana s sodelavci (7) je bila v dveh endoskopskih centrih v Angliji stopnja PEUGIC-a 6,7 %. V tej študiji bolniki z Barrettovim požiralnikom niso bili izključeni in je bil zato delež zgrešenih rakov požiralnika (83 % vseh PEUGIC-ov) mnogo višji v primerjavi z zgrešenimi raki želodca (13 %). V kar 40 % je bil zgrešen malignom ravno adenokarcinom v Barrettovem požiralniku.

V raziskavi KO za gastroenterologijo v Ljubljani (8) so po analizi 29 627 gastrokopij v obdobju 9 let ugotovili PEUGIC želodca v 7,3 % in PEUGIC požiralnika v 4,4 %. Iz analize so izključili sledenje displastičnih polipov, Barrettovega požiralnika in napotitve na terapevtske posege že ugotovljenih displastičnih lezij.

Na Poljskem (9) so izvedli nacionalno analizo, v katero so vključili več kot 4 milijone bolnikov, ki so imeli opravljenih 5 877 674 EGDS. Ugotovili so, da je bila stopnja PEUGIC-a 6 %. V subanalizi posameznih malignih boleznih je bil v 6,1 % zgrešen adenokarcinom požiralnika, v 5,7 % adenokarcinom želodca in v 4,2 % ploščatocelični karcinom požiralnika.

V meta-analizi iz leta 2022 (10), kjer je bilo vključenih 25 raziskav in 81 164 rakov zgornjih prebavil, je bila stopnja PEUGIC-a 9,7 %. Srednji čas pojava PEUGIC-a je bil 17 mesecev po prvotno negativni gastrokopiji.

Rezultati objavljenih raziskav se nekoliko razlikujejo zaradi različne incidence posameznih rakov v državah, zaradi različnih vključitvenih kriterijev (le nekatere raziskave vključujejo preneoplastične spremembe, kot je Barrettov požiralnik) in različnega časovnega obdobja PEUGIC-a (znotraj 3 let, 3–36 mesecev ali 6–36 mesecev po opravljeni prvotno negativni EGDS). Kljub razlikam je prisotna pomembna stopnja PEUGIC-a v zahodnih državah, ki znaša med 6–11 %.

Dejavniki tveganja za PEUGIC

V literaturi je bilo prepoznanih že več dejavnikov tveganja, ki so povezani z zgrešenimi raki zgornjih prebavil. Dejavniki tveganja se v nekaterih študijah razlikujejo, določeni so si celo nasprotujoči.

Angleži (6) so z multivariatno analizo ugotovili, da je PEUGIC pogostejši pri mlajših bolnikih (OR 1,02; 95 % CI 1,01–1,03; $p < 0,0001$), pri bolnikih z več komorbidnostmi (OR 1,35; 95 % CI 1,13–1,61, $p < 0,0001$), nižjim socioekonomskim stanjem (OR 1,31; 95 % CI 1,09–1,59, $p = 0,005$) in pri bolnikih

z gastroezofagealno reflukšno boleznijo, kjer je bil PEUGIC požiralnika 3 x pogostejši in PEUGIC želodca 2 x pogostejši. Po drugi strani znaki alarma niso bili povezani z zgrešenimi raki (OR 0,32; 95 % CI 0,26–0,40, $p < 0,0001$), saj je ob teh simptomih ponavadi že prisotna napredovala oblika maligne bolezni, ki je endoskopsko jasno vidna.

V nacionalni raziskavi na Poljskem (9) je bil PEUGIC pogostejši pri ženskah (OR 1,3; 95 % CI 1,2–1,4, $p < 0,001$), pri bolnikih z več komorbidnostmi (Charlson comorbidity index (CCI) mild: OR 2,7, 95 % CI 2,4–3,0; CCI moderate: OR 4,2, 95 % CI 3,6–4,9; CCI severe: OR 6,0, 95 % CI 4,7–7,5; $p < 0,001$) in v primeru opravljene ambulantne preiskave (OR 1,3; 95 % CI 1,2–1,5, $p < 0,001$).

Na KO za gastroenterologijo v Ljubljani (8) so v raziskavi dokazali, da je PEUGIC povezan s krajšim časom trajanja EGDS in odsotnostjo odvzema biopsij. Kar v 64,3 % primerov PEUGIC-a ni bilo odvzetih nobenih biopsij med preiskavo. Tudi v tej raziskavi znaki alarma niso bili povezani s PEUGIC-om, prav tako ni bilo najdene povezave s spolom ali nižjo starostjo.

V meta-analizi, ki je vključevala 25 raziskav (10), so potrdili, da PEUGIC ni povezan z znaki alarma (disfagija OR 0,37, hujšanje OR 0,58), pogostejši pa je bil pri ženskah (OR 1,3) in pri bolnikih z reflukšno simptomatiko (OR 2,64).

Angleži so iz svoje Nacionalne endoskopske baze podatkov analizirali karakteristike endoskopistov v povezavi s stopnjo PEUGIC-a. Rezultate so prikazali na mednarodnem kongresu, vendar še niso objavljeni. Preliminarni podatki kažejo na to, da endoskopisti z nižjo stopnjo PEUGIC-a izvajajo EGDS pri indikacijah z visokim tveganjem, uporabljajo več sedacije, so imeli formalno edukacijo iz EGDS in opravijo manj EGDS zaporedoma. Zanimivo pa so tisti endoskopisti, ki so imeli večjo stopnjo PEUGIC-a, jemali več biopsij (hitri ureazni test za *H. pylori* je bil izključen iz analize), kar je ravno nasprotno kot pri nekaterih drugih raziskavah do sedaj. Verjeten vzrok je ravno

v pozornosti endoskopistov, saj odvzem biopsij brez natančnega pregleda sluznice ne izniči možnosti zgrešenih lezij.

V meta-analizi iz leta 2022 (10) so pregledali tudi diagnoze prvotno negativnih EGDS in ugotovili, da je bila v primeru PEUGIC-a požiralnika prvotna gastroskopijska normalna v 17 %, ezofagitis je bil opisan v 26 %, v 18 % je bila prisotna impakcija hrane in hiatalna hernija ter v 10 % strikture. Pri PEUGIC-u želodca je bila prvotna gastroskopijska normalna v 25 %, v 28–32 % je bil prisoten gastritis ali erozije, v 23 % intestinalna metaplazija ali ulkus želodca, v 22 % suspektna lezija želodca in v 4,8 % polip želodca.

V Angliji (7) so naredili raziskavo, kjer so poglobljeno analizirali prvotno lažno negativno gastroskopijo in vzroke za pojav PEUGIC-a. Ugotovljen je bil velik pomanjkljaj pri fotodokumentaciji, kar v tretjini primerov je bil izvid brez slik, slike retroverzije in descendentnega dvanajstnika pa so bile prisotne le v 32–38 %. Potrdili so tudi korelacijo med številom endoskopij na leto in stopnjo PEUGIC-a: endoskopisti, ki so letno naredili več EGDS, so imeli nižjo stopnjo PEUGIC-a. V podrobnejši analizi prvotne negativne gastroskopije, ki je privedla do PEUGIC-a, so ugotovili, da je bila v 34,8 % lezija ugotovljena, vendar ni bila pravilno opisana in ni bila sprejeta pravilna odločitev glede biopsij ter predvidene kontrole. V 33,7 % je bila lezija zgrešena zaradi slabe kvalitete EGDS in kontrola ni bila pravilno predvidena. V 3,4 % pa je bil vzrok za PEUGIC administrativno odstopanje od predvidene kontrolne obravnave. Tako so zaključili, da bi lahko preprečili 71 % PEUGIC-a. Tudi v edini slovenski raziskavi PEUGIC-a so ugotovili, da je bila lezija na prvotni negativni EGDS zgrešena v 65,5 % in v 34,4 % je bilo pomanjkljivo sledenje videne lezije (8).

MOŽNOSTI ZNIŽEVANJA INCIDENCE PEUGIC-A

Možnosti za izboljšanje in s tem znižanje incidence PEUGIC-a so tako v izboljšanju kvalitete EGDS kot tudi boljši edukaciji in prepoznavi včasih težko vidnih displazij in zgodnjih rakov.

Iz raziskav detekcije adenomov in seriranih lezij v debelem črevesju vemo, da je čas preiskave pomemben dejavnik za izboljšanje kvalitete. Tako se je izkazalo tudi pri EGDS. Že Gupta s sodelavci je leta 2012 (11) v svoji raziskavi pokazal, da je pri daljšem pregledovanju Barrettovega požiralnika (> 1 min na cm) pomembno izboljšana detekcija tako suspektnih lezij (54,2 % v primerjavi z 13,3 %) kot tudi displazij visoke stopnje in adenokarcinoma požiralnika (40,2 % v primerjavi z 6,7 %). Podobno so za detekcijo preneoplastičnih in neoplastičnih sprememb v želodcu dokazali Teh in sod. v Singapurju (12), kjer so bolj natančni endoskopisti (čas preiskave > 7 min) ugotovili dvakrat več atrofije in intestinalne metaplazije (14 % vs 6 %; OR 2,5, 95 % CI 1,52–4,12) ter skoraj trikrat več displazije in zgodnjih rakov (3,4 % vs 1,3 %; OR 3,42, 95 % CI 1,25–10,38). Zato je sedaj eden izmed indikatorjev kvalitete glede na ESGE priporočila tudi zadosten čas preiskave, ki naj bo pri diagnostični gastroskopiji vsaj 7 min (13).

Drugi pomemben dejavnik je pravilna fotodokumentacija in uporaba standardiziranih izvidov z uporabo mednarodnih klasifikacij in priporočil (13). Evropska priporočila svetujejo zajem vsaj 10 slik (proksimalni in distalni požiralnik, EG stik, kardija in fundus v inverziji, mala in velika krivina korpusa, angularna guba, antrum, bulbus dvanajstnika in descendentni dvanajstnik) ter še dodatne slike vsake najdene patologije. V času objave indikatorjev kvalitete sicer ni bilo objavljenih raziskav o izboljšanju detekcije zaradi strukturirane fotodokumentacije, vendar je bilo mnenje strokovnjakov in endoskopskih združenj, da je ustrezna foto-dokumentacija indirektni indikator kvalitete in kaže na natančen pregled med EGDS (14, 15). Kasneje (16) je bila objavljena retrospektivna analiza 111 962 EGDS, kjer so preučevali vpliv prikaza papile Vateri na detekcijo displazije in zgodnjega raka. V multivariatni analizi je bila fotodokumentacija papile Vateri napovedni dejavnik za boljšo detekcijo displastičnih sprememb zgornjih prebavil (OR 1,31, 95 % CI 1,03–1,68, $p = 0,03$). Seveda pa je pri vseh najdenih spremembah potrebno upoštevati Evropska priporočila ESGE za odvzem biopsij (17), saj so glede na zgornje raziskave nepravilni odv-

zemi pogosto povezani z zgrešenimi displazijami in zgodnjimi raki.

Standardiziran izvid z enotno terminologijo in uporabo mednarodnih klasifikacij ter priporočil je pomemben tako za pacienta in zdravstveno osebje kot tudi za nacionalni zdravstveni sistem, saj omogoča oceno kakovosti obravnave (13, 18). V Sloveniji smo skupaj s programskim podjetjem izdelali ustrezen strukturiran izvid. Uporabljene so vse relevantne mednarodne klasifikacije, ki so bile sprejete z najširšim konsenzom in so integrirane v strukturiran endoskopski izvid, upoštevajoč praktičen in do uporabnika prijazen sistem, ki se lahko po potrebi spreminja in dopolnjuje (18), vendar zaenkrat še ni uveljavljen v vseh ustanovah v Sloveniji.

Vse več je tudi podatkov o pomembnosti dobre priprave bolnikov in primerni očiščenosti sluznice z uporabo mukolitikov in sredstev proti penjenju (19). Z uporabo premedikacije s simetikonom in N-acetilcisteinom 20 minut pred EGDS je preglednost in očiščenost sluznice statistično pomembno izboljšana (19, 20). Odlična preglednost požiralnika je bila opisana v 91,1 % in želodca v 76,2 %, medtem ko je imela skupina, ki ni prejela premedikacije, odlično očiščenost prisotno le v 71,4 % v požiralniku in v 38,8 % v želodcu ($p < 0,001$; 20). Zato za izboljšanje preglednosti Azijski konsenz priporoča uporabo mukolitikov in sredstev proti penjenju. (21). V Evropi podobno priporočilo še ni sprejeto. Več različnih točkovnikov za oceno očiščenosti sluznice je že objavljenih v literaturi, kot npr. Crema Stomach Cleaning Score, ki je zelo podoben Boston Bowel preparation indeksu, le da se tukaj v oceni upošteva tudi količina vode, ki je potrebna za spiranje sluznice, in ne očiščenost sluznice po spiranju (19). Vendar noben točkovnik še ni validiran, zato ESGE priporočila zaenkrat svetujejo le vključitev opisa vsebine (ostanki hrane, kri, žolč, mehurčki) in potrebe po spiranju sluznice (13).

Dobro sodelovanje bolnika med EGDS je predpogoj, da lahko sluznico natančno pregledamo. Iz izkušenj vemo, da bolniki preiskavo prenašajo različno dobro.

V letu 2022 (22) so objavili rezultate raziskave, kjer je bila detekcija majhnih (< 10 mm) lezij v zgornjih prebavilih boljša v skupini, ki je prejela sedacijo s propofolom (2,80 % vs 2,02 %, $p < 0,001$). Pri uporabi sedacije je bilo tako trikrat več najdenih majhnih neoplazij (0,16 % vs 0,05 %, $p = 0,023$). Z višjo stopnjo detekcije neoplazij so bili povezani tudi odvzemi biopsij, ki so bili pogostejši ravno v sedirani skupini bolnikov (41,4 % vs 36,4 %, $p < 0,001$). V drugi raziskavi (23), kjer so vsi bolniki pred EGDS prejeli tudi sredstvo proti penjenju, pa je bilo dokazano, da so v sedirani skupini endoskopisti pogosteje uporabljali klasično kromendoskopijo in povečevalno endoskopijo ($p < 0,001$) ter odkrili več displazij visoke stopnje in raka v korpusu želodca ($p = 0,001$). V Sloveniji v namene sedacije uporabljamo predvsem midazolam z ali brez fentanila. V dvojno slepi randomizirani raziskavi (24) so dokazali, da je ob sočasni uporabi fentanila odmerek uporabljenega midazolama nižji (4 mg v primerjavi s 5,2 mg pri monoterapiji). Med preiskavo so bili bolniki bolj mirni, manj je bilo spahovanja ($p < 0,001$), čas trajanja preiskave je bil krajši (8,5 vs 11,1 minut, $p = 0,001$) in ni bilo pomembne razlike v času opazovanja po EGDS med obema skupinama.

Glede na objavljene dejavnike tveganja je potrebno posebno pozornost nameniti tudi bolnikom z anamnezo onkološke bolezni v ORL področju ter s prisotnimi preneoplastičnimi spremembami požiralnika in želodca. Pomembno je tudi upoštevati, da se zgodnje spremembe ne bodo kazale z znaki alarma, zato je potrebno aktivno iskanje preneoplastičnih in neoplastičnih sprememb pri vseh bolnikih, kot to delamo vsakodnevno pri endoskopiji spodnjih prebavil.

Ker vsak dan naredimo veliko endoskopij, ne smemo podcenjevati tudi pomembnosti optimizacije okolja v endoskopskem prostoru, ergonomske postavitve aparatov in monitorja ter dobre komunikacije in dela v timu.

Samo z izboljšanjem vseh dejavnikov in optimizacijo dela bomo v prihodnje lahko naredili podoben napre-

dek pri EGDS, kot smo ga v zadnjih 15 letih videli pri endoskopiji spodnjih prebavil (25).

ZAKLJUČEK

Incidenca zgrešenih rakov zgornjih prebavil je v zahodnih državah še vedno previsoka. Tako kot je bil v zadnjem desetletju narejen pomemben napredek na področju kolonoskopije z izboljšanjem kvalitete in detekcije polipov, bi bilo sedaj v zahodnem svetu potrebno večji poudarek nameniti tudi izboljšanju endoskopije zgornjih prebavil in odkrivanju zgodnjega raka.

Za doseg tega cilja je potrebno izboljšati poznavanje endoskopskih značilnosti preneoplastičnih in neoplastičnih sprememb ter upoštevati indikatorje kvalitete gastrokopije. Predvsem pa je potrebno spremeniti pristop k endoskopiji zgornjih prebavil in aktivno iskati preneoplastične in neoplastične spremembe, kot smo tega že vajeni pri kolonoskopiji.

V Sloveniji smo v letošnjem letu pričeli z multicentrično raziskavo v namen opredelitve epidemiologije zgrešenih rakov zgornjih prebavil in z njimi povezanih dejavnikov tveganja.

Literatura

1. Beg S, Ragnath K, Wyman A. et al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS). *Gut* 2017; 66:1886-1899.
2. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (15. 4. 2023).
3. Narii N, Sobue T, Zha L, et al. Effectiveness of endoscopic screening for gastric cancer: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer Science* 2022; 113:3922-3931.
4. Menon S, Trudgill N. How commonly is upper gastrointestinal cancer missed at endoscopy? A meta-analysis. *Endoscopy International Open* 2014; 2: E46-50.
5. Pimenta-Melo AR, Monteiro-Soares M, Libanio D, et al. The missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28(9):1041-9.
6. Cheung D, Menon S, Hoare J, et al. Factors Associated with Upper Gastrointestinal Cancer Occurrence After Endoscopy that Did Not Diagnose Cancer. *Dig Dis Sci* 2016; 61(9):2674-84.
7. Kamran U, King D, Abbasi A, et al. A root cause analysis system to establish the most plausible explanation for post-endoscopy upper gastrointestinal cancer. *Endoscopy* 2023; 55(02):109-118.
8. Gavrić A, Hanžel J, Zagar T, et al. Survival outcomes and rate of missed upper gastrointestinal cancers at routine endoscopy: a single centre retrospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32:1312-1321.
9. Januszewicz W, Witzak K, Wieszczy P, et al. Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal cancers missed during endoscopy: a nationwide registry-based study. *Endoscopy* 2022; 54:653-660.
10. Alexandre L, Tsilegeridis-Legeris T, Lam S. Clinical and Endoscopic Characteristics Associated with Post-Endoscopy Upper Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2022; 162(4):1123-1135.
11. Gupta N, Gaddam S, Wani SB, et al. Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gastrointest Endosc* 2012; 76(3):531-8.
12. Teh JL, Tan JR, Lau LJF, et al. Longer examination time improves the detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(3):480-487.
13. Bisschops R, Areia M, Coron E, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2016; 48(9):843-64.
14. Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2013; 26(1):11-22.
15. Bretthauer M, Aabakken L, Dekker E et al. Requirements and standards facilitating quality improvement for reporting systems in gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2016; 48:291-294.
16. Park JM, Lim CH, Cho YK, et al. The effect of photo-documentation of the ampulla on neoplasm detection rate during esophagogastroduodenoscopy. *Endoscopy* 2019; 51(2):115-124.
17. Pouw RE, Barret M, Biermann K, et al. Endoscopic tissue sampling – Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. European Society of Gastro-Intestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2021; 53.
18. Stefanović M, Tepeš B, Štabuc B, et al. Enotni in standardiziran izvid v gastrointestinalni endoskopiji. *Gastroenterolog* 2022; 2:99-103.
19. Manfredi G, Berte R, Iiritano E, et al. Premedication with simethicone and N-acetylcysteine for improving mucosal visibility during upper gastrointestinal endoscopy in a Western population. *Endosc Int Open* 2021; 9(2):E190-E194.
20. Elvas L, Areia M, Brito D, et al. Premedication with simethicone and N-acetylcysteine in improving visibility during upper endoscopy: a double-blind randomized trial. *Endoscopy* 2017; 49:139-145.
21. Chiu PWY, Uedo N, Singh R, et al. An Asian consensus on standards of diagnostic upper endoscopy for neoplasia. *Gut* 2019; 68:186-197.
22. Wu H, Xin L, Lin JH, et al. Association between sedation and small neoplasm detection during diagnostic esophagogastroduodenoscopy: a propensity score-matched retrospective study. *Scand J Gastroenterol* 2022; 57(5):603-609.
23. Zhou J, Li Z, Ji R, et al. Influence of Sedation on the Detection Rate of Early Cancer and Precancerous Lesions During Diagnostic Upper Gastrointestinal Endoscopies: A Multicenter Retrospective Study. *Am J Gastroenterol* 2021; 116:1230-1237.
24. Khan KJ, Fergani H, Ganguli SC, et al. The Benefit of Fentanyl in Effective Sedation and Quality of Upper Endoscopy: A Double-Blinded Randomized Trial of Fentanyl Added to Midazolam Versus Midazolam Alone for Sedation. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019; 2(2):86-90.
25. Tepeš B, Stefanović M, Štabuc B, et al. Quality Control in the Slovenian National Colorectal Cancer Screening Program. *Dig Dis* 2022; 40(2):187-197.

Presaditev jeter pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo – naše izkušnje

Liver transplantation in acute liver failure – our experiences

Marjana Turk Jerovšek*, Marija Ribnikar

Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 50–53

Ključne besede: akutna jetrna odpoved, urgentna transplantacija jeter

Keywords: acute liver failure, urgent liver transplantation

IZVLEČEK

Akutno jetrno odpoved označuje nenaden pojav hepatične encefalopatije s pridruženno motnjo koagulacije, zlatenico in več organsko odpovedjo pri bolniku brez prej znane jetrne bolezni. Bolniki z akutno jetrno odpovedjo so transplantirani urgentno, če izpolnjujejo pogoje za nujno presaditev jeter. Od sredine leta 1995 do konca leta 2021 smo v UKC Ljubljana presadili jetra 388 bolnikom, od tega 31 (8 %) zaradi akutne jetrne odpovedi. Najpogostejši vzrok urgentne presaditve jeter pri naših bolnikih je fulminantno potekajoč avtoimunski hepatitis (19,4 %), 4 (12,9 %) bolnikom smo transplantirali jetra zaradi medikamentozne jetrne okvare, sindroma Budd-Chiari in akutne Wilsonove bolezni, ostalim pa zaradi redkejših vzrokov. Pri 7 (22,6 %) bolnikih vzroka akutne jetrne odpovedi nismo uspeli opredeliti.

ABSTRACT

Acute liver failure is characterised by a sudden onset of hepatic encephalopathy with concomitant coagulopathy, jaundice and multiorgan failure in a patient without previous hepatic disease. Patients with acute liver failure are transplanted urgently if the criteria for urgent liver transplantation are fulfilled. 388 patients underwent liver transplantation in UKC Ljubljana, Slovenia, between June 29, 1995 and December 31, 2021. 31 (8%) were transplanted urgently due to acute liver failure. Fulminant autoimmune hepatitis was the most common cause of emergency liver transplantation in our patients (19.4%). 4 (12.9%) patients each were urgently transplanted due to drug-induced liver injury, Budd-Chiari syndrome and fulminant Wilson's disease, 6 due to rarer causes. We were unable to determine the cause of acute liver failure in 7 (22.6%) patients.

*Marjana Turk Jerovšek, dr. med.

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

E-pošta: marjana.tjerovsek@gmail.com

UVOD

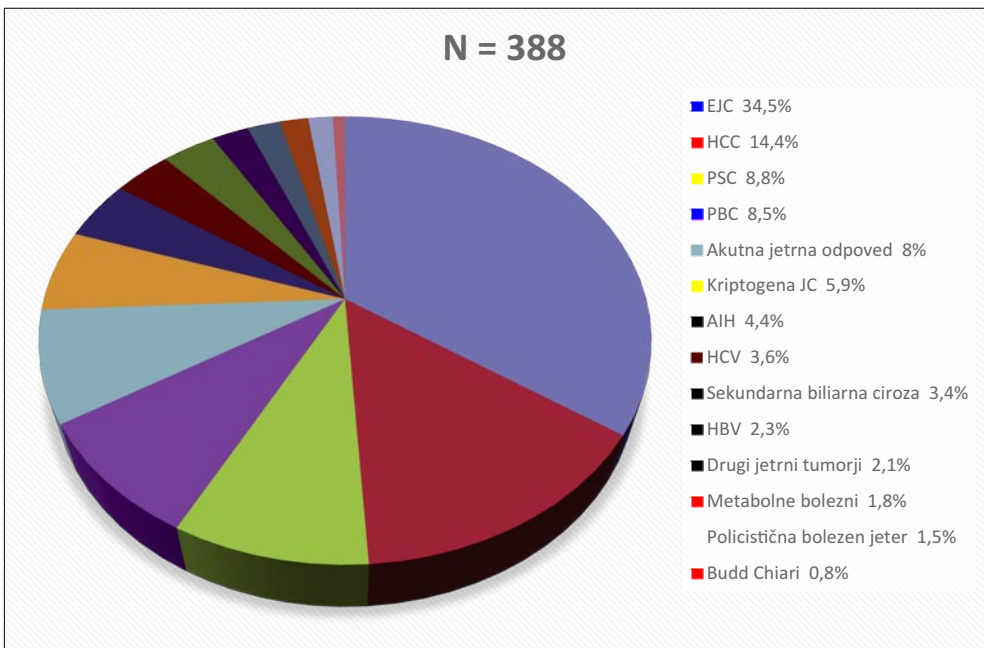
Akutna jetrna odpoved je redka bolezen s slabo prognozo in visoko smrtnostjo. Zanja je značilno hitro slabšanje jetrne funkcije, ki se kaže s hepatično encefalopatijo, zlatenico, koagulopatijo in več organsko odpovedjo pri bolniku brez predhodno znane jetrne

bolezni. Vzroki za akutno jetrno odpoved so številni. Najpogostejši vzrok v razvitem svetu so zdravila, predvsem zastrupitev s paracetamolom in idiosinkratične reakcije, na vzhodu pa hepatotropni virusi, najpogosteje okužba z virusom hepatitisa B. Za nujno presaditev jeter se pri bolniku z akutno jetrno odpovedjo odločimo, če so izpolnjeni King's College kriteriji za

urgentno transplantacijo in če ne ugotavljamo kontraindikacij za predviden poseg.

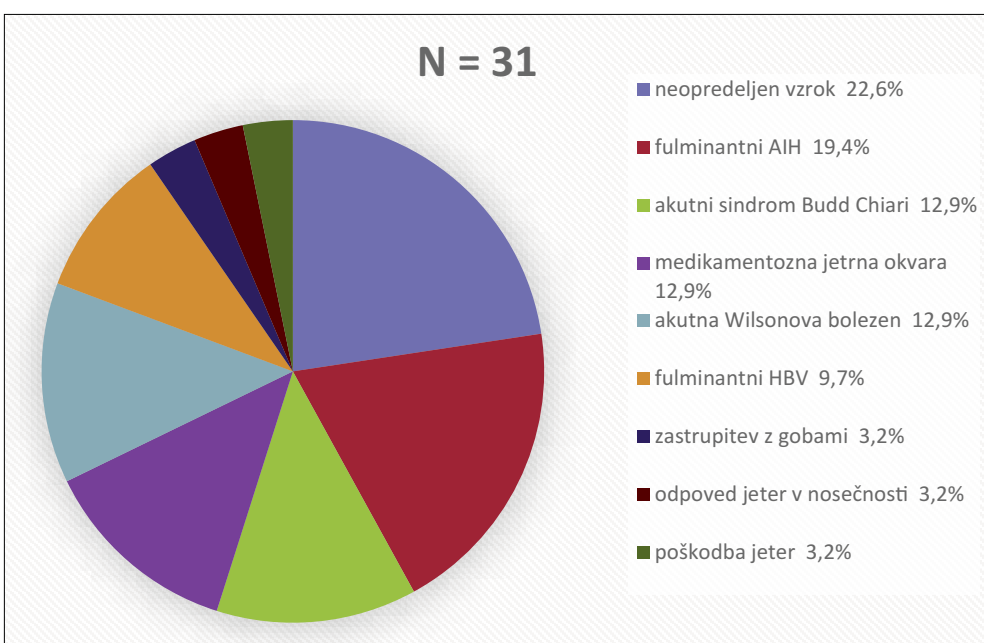
BOLNIKI IN METODE

Od 20. 6. 1995 do 31. 12. 2021 smo v UKC Ljubljana transplantirali jetra 388 bolnikom, 252 moškimi in 136 ženskam. Povprečna starost ob presaditvi je bila 51 let. Indikacije za presaditev jeter so prikazane na Sliki 1.



Slika 1. Indikacije za presaditev jeter v Sloveniji od 20. 6. 1995 do 31. 12. 2021
Figure 1. Indications for liver transplantation in Slovenia between June 20, 1995, and December 31, 2021

Urgentno smo zaradi akutne jetrne odpovedi transplantirali 31 (8,0 %) bolnikov, 9 moških in 22 žensk. Povprečna starost ob presaditvi je bila 39 let. Vzroki za akutno odpoved jeter pri urgentno transplantiranih bolnikih so prikazani na Sliki 2.



Slika 2. Vzroki za akutno jetrno odpoved pri urgentno transplantiranih bolnikih v Sloveniji
Figure 2. Causes of acute liver failure in urgently transplanted Slovenian patients

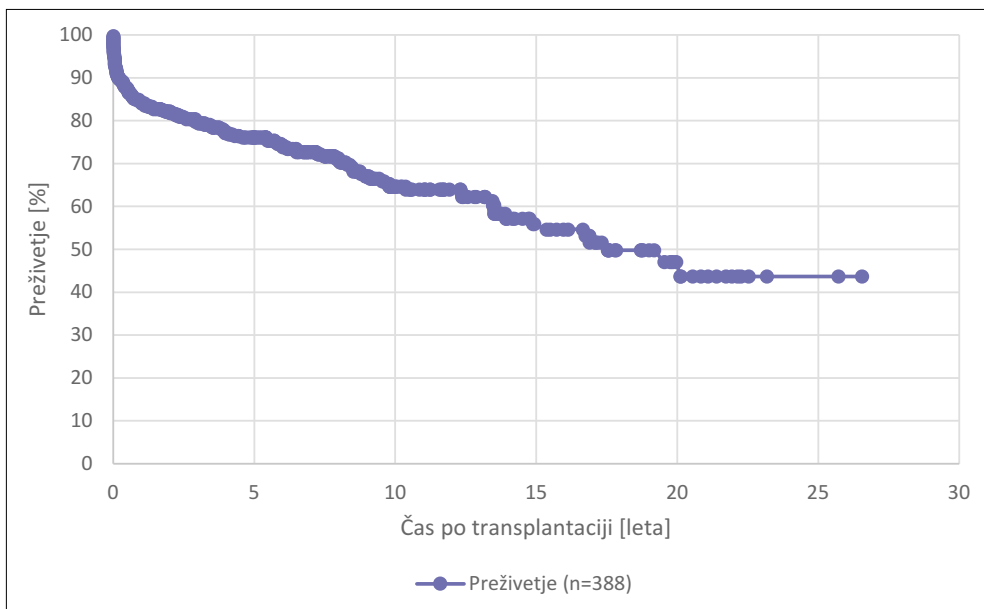
Enemu moškemu in petim ženskam smo jetra transplantirali zaradi fulminantno potekajočega avtoimun-

skega hepatitisa, ki je pri nas najpogostejša indikacija za urgentno presaditev jeter (19,4 %). Dvema ženskama in dvema moškima smo transplantirali jetra zaradi medikamentozne jetrne okvare (12,9 %) in sindroma Budd Chiari (12,9 %), štiri ženske pa zaradi

akutne Wilsonove bolezni (12,9 %). Zaradi fulminantnega B hepatitisa smo transplantirali jetra trem bolnicam (9,7 %). Enemu moškemu je bil urgentno transplantiран zaradi poškodbe jeter, po ena bolnica pa zaradi zastrupitve z gobami in odpovedi jeter v no-

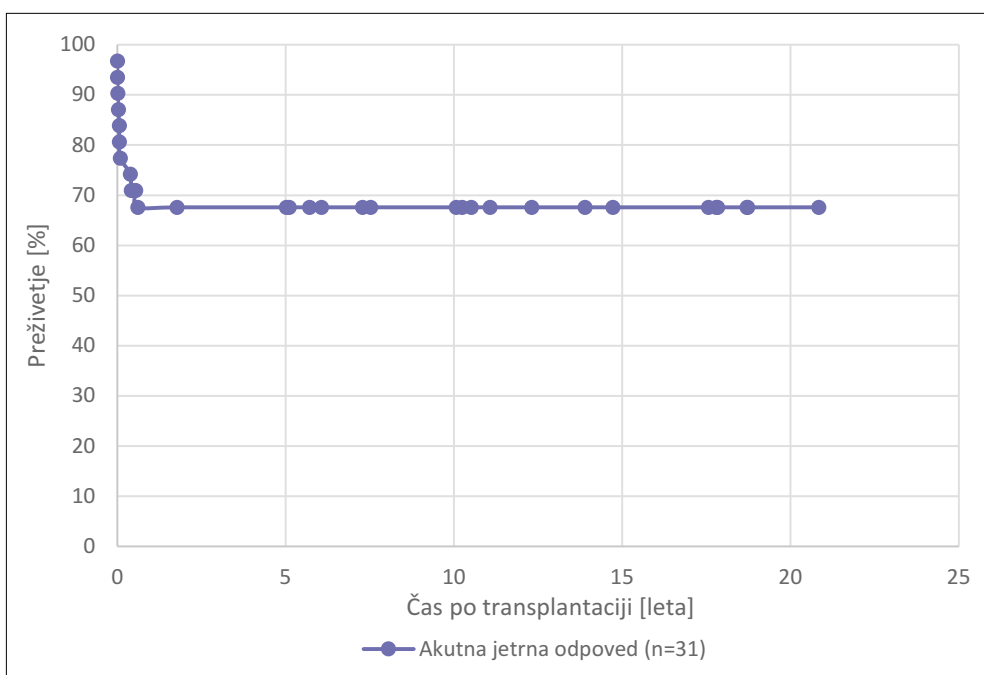
sečnosti. Pri treh moških in štirih ženskah (22,6 %) vzroka akutne odpovedi jeter nismo uspeli opredeliti.

Med vsemi 388 transplantiранimi bolniki je bila retransplantacija jeter opravljena pri 41 (10,6 %), od 31 urgentno transplantiранih so retransplantacijo potrebovali 3 (9,7 %). Bolnica, ki je bila urgentno transplantiрана zaradi Wilsonove bolezni, je bila nekaj dni po presaditvi urgentno retransplantiрана zaradi nedelovanja presadka, prav tako bolnica urgentno transplantiрана zaradi fulminantnega hepatitisa B. Prva je umrla, drugo vodimo v naši ambulanti. Bolnik, ki smo ga urgentno transplantiřali zaradi neopredeljene akutne jetrne odpovedi, je imel opravljeni dve elektivni retransplantaciji, prvo zaradi kronične zavrnitvene reakcije deset mesecev po urgentni transplantiřaciji in drugo zaradi tromboze hepaticne arterije



Slika 3. Krivulja preživetja bolnikov po presaditvi jeter v Sloveniji med 20. 6. 1995 in 31. 12. 2021

Figure 3. Survival curve of patients who underwent liver transplantation in Slovenia between June 20, 1995, and December 31, 2021



Slika 4. Krivulja preživetja bolnikov po transplantaciji jeter zaradi akutne jetrne odpovedi v Sloveniji med 20. 6. 1995 in 31. 12. 2021

Figure 4. Survival curve of patients who underwent urgent liver transplantation in Slovenia between June 20, 1995, and December 31, 2021

sedem let po retransplantaciji. Bolnika vodimo v naši ambulanti.

REZULTATI

Enoletno preživetje vseh naših bolnikov po presaditvi jeter do konca leta 2021 je 84,1 %, petletno 76,1 % in desetletno 64,7 % (Slika 3). Eno-, pet- in desetletno preživetje naših urgentno transplantiranih bolnikov je 68,0 % (Slika 4).

Od vseh transplantiranih bolnikov jih je umrlo 126 (32,5 %), od urgentno transplantiranih pa 10 (32,3 %), 3 moški in 7 žensk, vsi v prvem letu po transplantaciji: po trije zaradi okužbe in odpovedi presadka, po eden zaradi malignoma in zapleta transplantacije, pri dveh pa vzrok smrti ni znan.

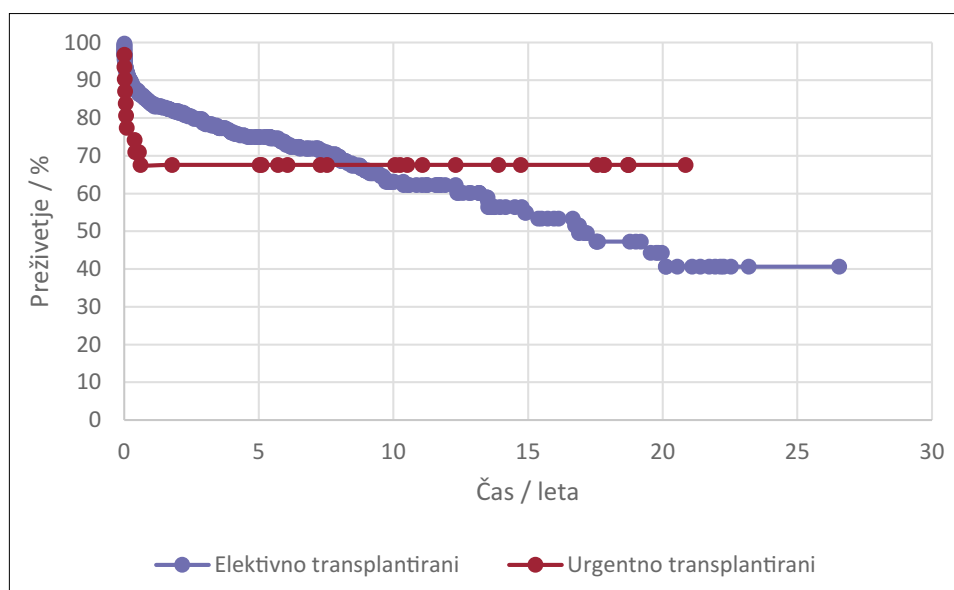
ZAKLJUČEK

Akutna jetrna odpoved je redka bolezen s slabo prognozo in visoko smrtnostjo. Pri kritično bolnih je urgentna presaditev jeter danes edini učinkovit način zdravljenja. Zaradi akutne jetrne odpovedi urgentno transplantirani bolniki so v povprečju mlajši od elektivno transplantiranih, med njimi za razliko od ele-

ktivno transplantiranih prevladujejo ženske. Enoletno preživetje bolnikov po urgentni transplantaciji jeter je slabše kot pri elektivno transplantiranih, kar odraža težo in kompleksnost akutne jetrne odpovedi, dolgoročno preživetje pa je zaradi nižje starosti ob transplantaciji in manj pridruženih boleznih boljše.

Literatura

1. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. N Engl J Med. 2014; 370(12):1170-1.
2. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. Lancet Lond Engl. 7. September 2019; 394(10201):869-81.
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical practice guidelines panel, Wendon, Panel members, Cordoba J, Dhawan A, in Dr EASL. Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol. 2017; 66(5):1047-81.
4. Rajaram P, Subramanian R. Acute Liver Failure. Semin Respir Crit Care Med. October 2018; 39(5):513-22.



Slika 5. Krivulji preživetja elektivno in urgentno transplantiranih bolnikov v Sloveniji med 20. 6. 1995 in 31. 12. 2021

Slika 5. Survival curves of patients who underwent elective and urgent liver transplantation in Slovenia between June 20, 1995, and December 31, 2021

Gastroenteropankreatične neuroendokrine neoplazme

Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms

Lojze Šmid*^{1,2}

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 54–56

Ključne besede: neuroendokrine neoplazme prebavil, kromogranin, kemoterapija, tarčno zdravljenje

Keywords: neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract, chromogranin, chemotherapy, targeted therapy

POVZETEK

Neuroendokrine neoplazme (NEN) prebavil vzniknejo iz regulatornih neuroendokrinih celic trebušne slinavke ali sluznice prebavil in tvorijo raznoliko skupino bolezni z naraščajočo pojavnostjo. Klinična slika funkcionalnih NEN je posledica izločanih hormonov, nefunkcionalni NEN pa postanejo klinično izražene šele ob večjem tumorskem bremenu. Najpomembnejši lastnosti NEN, ki določata napoved bolezni in možnosti zdravljenja, je proliferacijska aktivnost tumorskih celic in stopnja njihove diferenciranosti. Možnosti zdravljenja napredovalih dobro diferenciranih NEN obsegajo kirurško zdravljenje, ablacijo jetrnih zasevkov, zdravljenje z analogi somatostatina, tarčno zdravljenje s sunitinibom ali everolimusom in radionuklidno zdravljenje. Kemoterapija je učinkovita le pri NEN trebušne slinavke in slabo diferenciranih neuroendokrinih karcinomih, ki jih je mogoče uspešno zdraviti tudi z imunoterapijo.

ABSTRACT

Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (NENs) arise from regulatory neuroendocrine cells of the pancreas or gastrointestinal mucosa and form a diverse group of disorders with increasing incidence. The clinical presentation of functional NENs is the result of secreted hormones, while non-functional NENs become clinically evident only after it gives rise to classical tumour symptoms. The most important features of NEN, which determine the prognosis of the disease and treatment options, are the proliferative activity of tumour cells and the degree of their differentiation. Treatment options for advanced well-differentiated NENs include surgery, ablation of liver metastases, treatment with somatostatin analogues, targeted therapy with sunitinib or everolimus, and radionuclide therapy. Chemotherapy is only effective for pancreatic NEN and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas, which can also be successfully treated with immunotherapy.

*asist. dr. Lojze Šmid, dr. med.

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

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: alojz.smid@kclj.si

UVOD

Nevroendokrine neoplazme (NEN) vzniknejo iz regulatornih neuroendokrinih celic številnih organov. Pojavnost NET prebavil v zadnjih letih narašča in jo v Evropi ocenjujemo na 5/100.000 letno. V prebavilih NEN najpogosteje vzniknejo v področju ozkega črevesa in slepiča, trebušne slinavke ter želodca (1).

KLINIČNA SLIKA IN POSTAVITEV DIAGNOZE

Glede na klinično sliko delimo NEN na hormonsko aktivne (funkcionalne), pri katerih je osrednji del klinične slike posledica v obtok izločenih hormonov (gastrinom, inzulinom, karcinoidni sindrom), in neaktivne (nefunkcionalne), kjer do simptomov in znakov bolezni privede sama rast primarnega tumorja in zasevkov.

Postavitev diagnoze temelji na histopatološkem pregledu biopsije tumorja. Glede na proliferacijsko aktivnost in stopnjo diferenciranosti tumorskih celic delimo NEN prebavil na dobro diferencirane neuroendokrine tumorje (NET) gradusa 1, 2 in 3 in slabo diferencirane neuroendokrine karcinome, ki so lahko velikoceličnega ali drobnoceličnega tipa. Ta razdelitev je ključna za izbiro zdravljenja, zanj pa citološki pregled tkiva ne zadošča (2).

Poleg strukturnih slikovnih preiskav (CT trebuha in prsnega koša s kontrastnim sredstvom) uporabljamo pri zamejitvi NEN prebavil tudi PET-CT s somatostatinskim analogom, označenim z ^{68}Ga . NEN namreč izražajo somatostatinske receptorje v 90 %.

Kromogranin je tumorski označevalec NEN, a je povišan tudi pri drugih stanjih, denimo ob zdravljenju z zaviralci protonske črpalke ali pri bolnikih z atrofičnim gastritisom, zato v diagnostičnem postopku nima nobene vloge. Naključno najdene povišane koncentracije kromogranina vodijo v nepotrebne, dolgotrajne, stresne in drage dodatne preiskave. Zato njegovo koncentracijo določimo šele po postavitvi diagnoze NEN (3).

ZDRAVLJENJE NEN PREBAVIL

Endoskopska ali kirurška resekcija NEN predstavlja edino zdravljenje, ki omogoča ozdravitev. Pri bolnikih z nizkim gradusom bolezni, pri katerih so zasevki omejeni na jetra, včasih pride v poštev zdravljenje s presaditvijo jeter.

Pristop k zdravljenju neresektabilnih NEN je odvisen od stopnje diferenciranosti in gradusa tumorja ter lokalizacije primarnega tumorja.

Nevroendokrini karcinomi so visoko maligni tumorji s slabo prognozo. Ob postavitvi diagnoze je bolezen navadno metastatska. Zdravljenje je enako ne glede na organ izvora, v prvi vrsti s citotoksično kemoterapijo (4). Vse več je dokazov o učinkovitosti imunoterapije (zaviralcev nadzornih točk imunskega sistema), vendar trenutno še ni priporočil za njihovo uporabo v prvem redu zdravljenja (2).

Dobro diferencirani NET prebavil so tumorji z boljšo napovednjo bolezni. Karcinoidni sindrom zdravimo z dolgodelujočimi somatostatinskimi analogi. Ta zdravila imajo tudi antiproliferativni učinek in zato predstavljata zdravljenje prvega reda metastatskih dobro diferenciranih NET z nižjo proliferacijsko aktivnostjo. Everolimus, zaviralec mTOR, je dokazano učinkovit pri vseh dobro in srednje diferenciranih NET prebavil. Pri zdravljenju NET trebušne slinavke je, za razliko od drugih dobro diferenciranih NET, učinkovito citotoksično kemoterapevtsko zdravljenje in tarčno zdravljenje z multikinaznim zaviralcem sunitinibom (5). Pri NET prebavil, ki izražajo somatostatinske receptorje, je dokazano učinkovito tudi radionuklidno zdravljenje z uporabo sevlancev beta, vezanih na somatostatinski analog. To omogoči tarčno obsevanje primarnega tumorja in zasevkov in pomembno zmanjša breme bolezni, zmanjša simptome in podaljša preživetje (6).

Literatura

1. Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep* 2021; 23:43.
2. Janson ET, Knigge U, Dam G, et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2021; 60:931-41.
3. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, et al. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci AMS* 2016; 12:1.
4. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016; 103:186-94.
5. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016; 103:172-85.
6. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumours. *N Engl J Med* 2017; 376:125–35.

Histaminska intoleranca

Histamine intolerance

Eva Uršič Plaznik^{1,2}, Darko Siuka^{*2,3}

¹Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 57–63

Ključne besede: histaminska intoleranca, histamin, diaminooksidaza, DAO, eliminacijska dieta

Keywords: histamine intolerance, histamine, diamine oxidase, DAO, elimination diet

IZVLEČEK

Histaminska intoleranca je psevdoalergijska motnja, povezana z motenim metabolizmom histamina, ki je posledica nesorazmerja med zaužitim histaminom ter zmožnostjo njegove razgradnje. Zaradi nespecifičnih simptomov in znakov jo je težko razlikovati od široke palete drugih obolenj, ki se kažejo s podobno klinično sliko. Pri sumu na histaminsko intoleranco je na voljo malo zanesljivih diagnostičnih metod in malo dokazano učinkovitih možnosti zdravljenja, veliko vprašanj pa ostaja odprtih tudi na področju diete, prehranskih dodatkov ter drugih možnih načinov zdravljenja.

ABSTRACT

Histamine intolerance is a pseudo-allergic disorder associated with disturbed histamine metabolism, resulting in a disproportion between ingested histamine and the ability to break it down. Due to the non-specific symptoms and signs, it is difficult to distinguish it from a wide range of other gastrointestinal disorders that present with a similar clinical picture. When histamine intolerance is suspected, there are few reliable diagnostic methods available and few proven effective treatment options. Many questions remain open also in the field of nutrition, nutritional supplements and other possible treatment methods.

*asist. Darko Siuka, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: darko_siuka@yahoo.com

UVOD

V klinični praksi se v gastroenterološki ambulanti skoraj vsakodnevno srečujemo s pacienti, ki navajajo simptomatiko po uživanju hrane, vendar teh težav velikokrat ne uspemo jasno objektivno diagnosticirati (1). Pri neugodnih reakcijah po uživanju hrane gre velikokrat bolj za subjektivne občutke kot za objektivno dokazljive bolezni (2). Intoleranca za hrano je nenormalen neimunski odziv po zaužitju hrane (oz. njene posamezne komponente) v količini, ki je pri zdravih posameznikih tolerirana brez težav (1).

Histaminska intoleranca (HIT) je relativno svež pojem, ki v zadnjih letih pomembno pridobiva na zanimanju. V smislu terminologije bi bil pravilnejši izraz 'sum na neugodne reakcije po zaužitju histamina' (2). Šlo naj bi za večplastno psevd alergijsko motnjo, povezano z motenim metabolizmom histamina, ko se pojavi nesorazmerje med zaužitim histaminom ter zmožnostjo njegove razgradnje (3, 4). Zanesljivih dokazov za povezavo med zaužitim histaminom v majhnih količinah in ponovljivimi simptomi je malo oz. so kontradiktorni. Večje količine histamina povzročijo zastrupitev tudi pri zdravih posameznikih. V teh primerih ne gre za histaminsko intoleranco, saj se na velike količine histamina odzovejo vsi in gre za fiziološki pojav (2). Zaradi nespecifičnih simptomov in znakov je histaminsko intoleranco težko razlikovati od široke palete drugih obolenj, ki se kažejo s podobno klinično sliko (1, 5).

Pri obravnavi pacientov s sumom na histaminsko intoleranco je na voljo malo zanesljivih diagnostičnih metod, poleg tega pa tudi malo dokazano učinkovitih možnosti zdravljenja. Laboratorijski kazalci, kot je npr. določanje serumske diamino oksidaze (DAO), ne dajejo prepričljive diagnoze. Tudi s provokacijskimi testi se simptomatiko težko izzove, kar postavi pod vprašaj pomen klinične slike pri postavitvi diagnoze. Tako v praksi pogosto že sam sum na HIT vodi v stroge eliminacijske diete, kar pomembno negativno vpliva na kvaliteto življenja. Pacienti se velikokrat držijo bolj restriktivnih diet, kot bi bilo potrebno (2).

Glede na to, da se tudi pri nas srečujemo z vse več pacienti, ki navajajo simptome, ki bi jih lahko pripisali histaminski intoleranci, bomo v tem prispevku predstavili trenutno razpoložljive možnosti za obravnavo takšnih bolnikov.

HISTAMIN – SINTEZA, FUNKCIJE TER POTI RAZGRADNJE

Histamin je biogeni amin, ki učinkuje pretežno lokalno, preko štirih receptorjev: preko H1 receptorjev povzroči širjenje žil, oženje dihalnih poti in srbež, preko H2 receptorjev uravnava izločanje želodčne kisline, preko H3 receptorjev uravnava ritem spanja in budnosti ter preko H4 receptorjev modulira imunski sistem. Histamin, ki se tvori endogeno, je shranjen pretežno v mastocitih in bazofilcih (2). Izloča se preko dveh poti razgradnje: metilacija s histamin N-metiltransferazo (HNMT) in oksidativna razgradnja z diamino oksidazo (DAO). HNMT deluje intracelularno v večini tkiv, medtem ko DAO deluje izvencelično, nahaja se v črevesju, ledvicah in placenti (2, 5).

VNOS HISTAMINA S HRANO

Poleg endogene sinteze je možen tudi vnos histamina s hrano. Za živila, bogata s histaminom, veljajo ribe in morski sadeži, starana oz. fermentirana hrana (suhe mesnine, sir, vložena hrana), nekatera zelenjava (špinača, jajčevci, paradižnik itd.) (5). Potrebno pa se je zavedati, da je količina histamina v določenem živilu odvisna od tega, kako je posamezno živilo sveže, koliko časa je trajalo shranjevanje in koliko procesiranje – tako so lahko v isti vrsti živila količine histamina zelo različne (2). Za nastanek biogenih aminov so potrebne aminokisliline, ki so lahko že prisotne v živilu, lahko pa nastanejo med procesom proteolize med shranjevanjem živila. Histidin, ki je ključen pri sintezi histamina, nastaja z avtolitskimi ali bakterijskimi procesi, tako so velike količine histamina prisotne pri živilih, pridobljenih s pomočjo mikrobnе fermentacije (1, 5). Med pomembnejšimi biogenimi amini v živilih so še tiramin, putreskin in kadaverin. V kontekstu obravnave HIT moramo biti pozorni predvsem na tiramin, ki ga vsebujejo določeni siri in

Tabela 1. Simptomi in diferencialne diagnoze pri pacientih s sumom na HIT (povzeto po priporočilih DGAKI, GPA, SGAI in ÖGAI, 2021)

Simptomi	Diferencialne diagnoze/diagnoza
Pordelost (ang. flush)	Nevroendokrini tumorji, mastocitoza
Srbež	Urtikarija, pruritus sine materia, pruritus
Slabost/bruhanje	Ulkus želodca, ulkus dvanajstnika
Driska in bolečine v trebuhu	KVČB, motnje v metabolizmu sladkorjev (lahktozna intoleranca, fruktozna intoleranca), celiakija, mastocitoza
Rinitis	Alergijski in nealergijski rinitis
Dispneja, spremenjen glas	Alergijska in nealergijska astma
Padeč krvnega tlaka, omotica, tahikardija	Anafilaksija, mastocitoza

lahko pri občutljivih ljudeh izzove migrenske glavobole. Poleg tega se lahko drugi biogeni amini vpletajo v metabolizem histamina (putreskin, kadaverin) (1).

Večje količine zaužitega histamina lahko tudi zdravilnih ljudeh povzročijo zastrupitev. Blage zastrupitve so bile opisane po zaužitju nad 100 mg histamina, težje pa nad 1000 mg. Količina toleriranega histamina je odvisna tudi od živila, v katerem je zaužit, npr. v siru se prenaša bolje kot v pokvarjenih ribah (tuna, skuša). Take zastrupitve so posledica zaužitja prevelike količine histamina in v teh primerih ne gre za histaminsko intoleranco, saj se na velike količine histamina odzovejo vsi posamezniki in gre za fiziološki pojav (2).

SIMPTOMI IN DIFERENCIALNE DIAGNOZE

Histamini receptorji se nahajajo v številnih organih, zato je tudi simptomatika, ki jo domnevno sproža histamin, zelo raznolika in kompleksna. Lahko se pojavijo srbež, rdečina, postprandialne bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, driska, konstipacija, glavobol in drugi simptomi (2, 5). Srbež ter rdečina kože sta najbolj klasična, pogosti so tudi gastrointestinalni simptomi, kardiorespiratorni simptomi, kot so hipotenzija, omotica ali tahikardija, pa so nekoliko redkejši (2). Le v primeru občasnega pojava simptomatike v povezavi s hrano (v minutah, do urah), posumimo na

intoleranco na hrano (2). Pri obravnavi pacientov s sumom na HIT je ključnega pomena izključitev drugih obolenj. Nespecifična klinična slika nas usmeri v različne diferencialne diagnoze (1, 2, 5):

- kožne bolezni, kot je npr. (kronična) urtikarija
- bolezni prebavil, predvsem kronične vnetne črevesne bolezni, sindrom razdražljivega črevesja, motnje presnove ogljikovih hidratov (npr. intoleranca na laktozo, malabsorpcija fruktoze), celiakija, okužba s *H. Pylori*, eozinofilni gastroenteritis, GERB
- mastocitoza
- alergijske bolezni,
- nevroendokrine tumorje in druga stanja

VZROKI ZA POJAV HISTAMINSKE INTOLERANCE

Predvidevajo, da naj bi bila HIT povezana z motenim delovanjem encimov, ki sodelujejo pri razgradnji histamina, največ se govori o DAO. Vendar pa nadzorovani študij, ki bi jasno potrdile, da je pomanjkanje oz. nedelovanje encima vzrok za pojav neugodnih učinkov po histaminu pri občutljivih posameznikih, ni. Poleg tega histamina ne razgrajuje le DAO, ampak tudi histamin-N-metil-transferaza (HNMT) (2).

Razvoj simptomatike HIT ni povsem jasno razložen, najverjetneje ga povzroča multifaktorsko delo-

vanje več dejavnikov. Med možnimi vzroki za razvoj HIT so:

- **genetski vzroki:** vzrok HIT bi lahko bil v enonukleotidnih polimorfizmih (SNP – ang. single nucleotide polymorphism) na genu DAO. Tudi SNP v promotorski regiji naj bi zmanjšali ekspresijo gena DAO (5). Nekateri viri navajajo tudi možno povezavo med mutacijami v genih za DAO in HNMT ter drugimi boleznimi, kot so neoplastična obolenja, nutritivne alergije, celiakija, KVČB, adenomi kolona in druga obolenja prebavil (5, 6, 7).
- **Alkohol:** Na zmanjšano razgradnjo histamina lahko vplivajo številni dejavniki, med drugim sočasno zaužitje alkohola, saj so pri obeh substancah vključeni isti razgradni encimi (2, 8). Alkohol (predvsem rdeče vino) naj bi spodbudil tudi sproščanje endogenega histamina. (5) Sicer zanesljivih dokazov o obstoju ‘sproščevalcev’ histamina v živilih, niti o njihovem kliničnem pomenu pri pacientih s sumom na HIT, še nimamo (2).
- **Zdravila:** Nekatera zdravila naj bi se vpletala v delovanje encimov, ki sodelujejo pri razgradnji histamina, predvsem DAO. Omenjajo se acetilcistein, metamizol, verapamil, metronidazol in metoklopramid, so si pa podatki trenutno razpoložljivih raziskav nekoliko nasprotujoči, zato bodo v prihodnje na tem področju potrebne dodatne raziskave (2, 5, 9, 10).
- **Hrana** (glejte poglavje ‘Vnos histamina s hrano’)
- **Disbioza črevesne flore:** Schink in sod. so ugotovili določene posebnosti v črevesni flori med pacienti s HIT v primerjavi s kontrolno skupino. Pacienti s HIT naj bi imeli tudi slabšo funkcijo črevesne bariere (11).
- **Malnutricija:** vodi v pomanjkanje encimskih kofaktorjev vitamina C, bakra, vitamina B6 (1, 12).

DIAGNOSTIKA

Zaenkrat nimamo na voljo zanesljivih diagnostičnih testov, diagnoza temelji predvsem na anamnezi in izključitvi drugih vzrokov (2, 5). V literaturi se poleg teh omenjajo še spodaj opisani diagnostični postopki:

Merjenje DAO v serumu: DAO sodeluje pri razgradnji histamina (4, 5). Glede na smernice DGAKI, GPA, SGAI in ÖGAI, meritev DAO v serumu ni zanesljiv diagnostični postopek za potrditev HIT. Rezultati več študij namreč kažejo, da so vrednosti DAO prizadetih in zdravih posameznikov primerljive (2, 13). Na drugi strani pa nekateri drugi viri DAO navajajo kot dober diagnostični postopek pri obravnavi pacientov s HIT. V nekaterih raziskavah so ugotavljali nižjo vrednost DAO med pacienti s simptomatiko HIT (3, 5). V retrospektivni študiji, objavljeni letos, Cucca in sod. navajajo, da lahko z merjenjem DAO identificiramo paciente s hujšo simptomatiko ter tiste, pri katerih pričakujemo boljši odgovor na eliminacijsko dieto. Potrebna bi bila sicer validacija ugotovitev v večji kohortni skupini za prenos teh podatkov v klinično prakso (4). Vloga določanja DAO tako zaenkrat še vedno ostaja nejasna, v literaturi so bili doslej objavljeni nasprotujoči si podatki (2, 4).

Histaminski ‘kožni vbodni test 50’: Kofler in sod. so l. 2011 objavili študijo, v kateri predlagajo kožno vbodno testiranje s histaminom, pri katerem se po 50-ih minutah ponovno izmeri premer urtike okrog pozitivne kontrole (kožnega vbodnega testa s histaminom). V primeru, da v tem času ostane premer urtike nespremenjen, je možna motena razgradnja histamina (14). Uporabnost te preiskave omejuje dejstvo, da na podlagi kožnih testov težko sklepamo na učinkovitost razgradnje zaužitega histamina v prebavnem traktu (2).

Meritev encimske aktivnosti v črevesju – intestinalna biopsija: Glede na to, da je pri HIT pomembno izključiti diferencialne diagnoze, je v primeru gastrointestinalnih simptomov pogosto indicirana gastroenterološka diagnostika, ki (lahko) vključuje endoskopijo z biopsijami (5). Analiza encimske aktivnosti (DAO in mogoče HNMT) v črevesni sluznici bi bila potencialno lahko še najbolj zanesljiva, saj je gastrointestinalni trakt med ključnimi organi pri razgradnji eksogenega histamina. Glede na doslej razpoložljive podatke iz serumske DAO namreč pri ljudeh ne moremo sklepati o njeni aktivnosti v črevesni sluznici. Potrebno se je tudi zavedati, da poleg DAO hista-

min razgrajuje tudi HNMT (2). Trenutno je objavljenih malo študij o diagnostiki HIT s pomočjo biopsije prebavil. Za vrednotenje specifičnosti in senzitivnosti preiskave ter za prihodnjo uporabo v klinični praksi bi bile potrebne nadaljnje raziskave (1, 2, 5).

Histamin v vzorcih blata: Nekatere bakterije v črevesni mikrobioti, npr. laktobacili, proizvajajo velike količine histamina, vendar merjenje histamina v blatu zaenkrat ne velja za zanesljiv diagnostični postopek (1, 2).

Koncentracija histamina v plazmi: Tudi določanje nivoja histamina v plazmi se doslej ni pokazalo kot dobra diagnostična metoda za HIT. Giera in sod. so v raziskavi napravili histaminske provokacije in provokacije s placebom na zdravih preiskovancih in na tistih s sumom na HIT. Izsledki niso pokazali rezultatov med simptomatsko ter kontrolno skupino, oz. med aplikacijo histamina v primerjavi s placebom, ki bi nudili možnost nadaljnje uporabe v klinični praksi (2, 15). Tudi Wöhrl in sod. navajajo, da je 75 mg odmerka histamina izzval simptome tako pri tistih s sumom na HIT, kot tudi pri zdravih posameznikih (16).

Metilhistamin v urinu: V l. 2017 je bila predlagana nova neinvazivna diagnostična metoda. Preiskava temelji na določanju histamina ter njegovega metabolita l-metilhistamina v urinu, vendar ta metoda doslej ni bila validirana. Določanje vsebnosti metilhistamina v urinu je potrebno obravnavati zelo kritično, saj raven metilhistamina ni odvisna le od zaužitega histamina, temveč na splošno od diete ter vsebnosti beljakovin v njej. Raven metilhistamina se dvigne tudi ob visoko-proteinski dieti (2).

Ugotavljanje enonukleotidnih polimorfizmov DAO (in HNMT) gena: Ugotavljanje genskih napak v DAO in HNMT genih bi lahko pomagalo pri odkrivanju nagnjenosti za HIT. Trenutno poznamo 4 SNPS AOC1 gena, ki predisponirajo HIT. Vzorec za genetske preiskave se lahko pridobi iz krvi oz. ustne sluznice (1, 5).

Oralni provokacijski poskus s histaminom – ugotavljanje diagnostičnega praga ali nenamerna intoksikacija?

Možnost nedvoumne potrditve oz. izključitve diagnoze HIT bi lahko ponudila dvojno slepa, s placebom nadzorovana oralna provokacija s titracijskim pristopom, z jasno določenimi kliničnimi parametri (2). Pri tej metodi pa je potrebno poudariti, da ustaljenih smernic za ravnanje ob neugodni reakciji po zaužitju histamina nimamo, tako, da se je pomembno držati načela aplikacije razumnega odmerka histamina. Idealen odmerek bi bil tak, da ne bi sprožil nobenih simptomov v dovolj velikem vzorcu zdravih oseb, hkrati pa bi pri pacientih s HIT izzval zanje značilno simptomatiko, kot jo opažajo po zaužitju osumljenih živil. V večini doslej objavljenih študij je bilo uporabljenih 75 mg histamina. Ob tej dozi pa so beležili pojav simptomatike tudi pri pomembnem deležu zdravih preiskovancev (15, 16). Ti podatki kažejo na možen subtoksični učinek histamina in pojavi se dvom ali lahko na ta način odkrijemo 'preobčutljive' posameznike. V raziskavi, ki so jo izvedli Komericki in sod., je sicer večina bolnikov jasno odreagirala na histaminski test, vendar pri nobenem reakciji ni bila ponovljiva v dvojno slepih preizkusih, kontroliranih s placebom. Poleg tega so beležili tudi neugodne reakcije po aplikaciji placeba (17). Simptomatika torej ni značilna, pri istem posamezniku se lahko pojavijo različne težave, poleg tega se na histamin lahko odzovejo tudi zdravi preiskovanci. Zaradi navedenih omejitev ter velikega tveganja pri izvajanju preiskave, oralno provokacijsko testiranje v diagnostiki HIT ni priporočeno (16, 17).

ZDRAVLJENJE

Predlaganih je bilo več simptomatskih terapij, vključno z antihistaminiki (5, 12), nizkohistaminsko dieto (3, 5, 18), nadomeščanjem DAO in drugih (5).

Praktični pristop v kliniki: Dieta – med diagnozo in zdravljenjem

Pri obravnavi in objektivizaciji simptomov, ki se pojavijo po zaužitju histamina, je glede na usmeritve DGAKI, GPA, SGAI in ÖGAI svetovan naslednji postopek: v prvem koraku pomislimo na možne diferencialne diagnoze, jih raziščemo in zdravimo. Če po tem še vedno sumimo na HIT, svetujemo vodenje dnevnika hrane in simptomov, s čimer lahko ugotovimo tudi druge dejavnike, oz. okoliščine, ki vplivajo na pojavljanje simptomov. Ženske, na primer, navajajo poslabšanje simptomatike v predmenstrualnem obdobju. Na intestinalno permeabilnost pa poleg hormonskih vplivajo še številni drugi dejavniki: uporaba NSAR, gastrointestinalne bolezni, predvsem KVČB, sočasno uživanje alkohola, najverjetneje tudi črevesna mikrobiota posameznika (2). V praksi se osredotočimo na tristopenjski dietni pristop (Tabela 2), ki nam pomaga pri potrditvi diagnoze, poleg tega pa tudi nudi pot k ne pretirano restriktivni, posamezniku prilagojeni dieti. Gre za personaliziran pristop k simptomatsko usmerjeni nutritivni terapiji, ki se osredotoča predvsem na optimizacijo nutrientov in upoštevanje posameznikovih simptomov (2).

Prizadeti posamezniki imajo lahko korist od sprememb v prehrani ob optimizaciji prebavnih funkcij. S spremembo strukture obrokov in kombinacije pro-

porcev makronutrientov na temeljih rastlinsko-bazirane diete, se lahko izboljšata gastrična retenca ter čas pasaže hrane, kar izboljša pogoje za absorpcijo hranil. Podoben pristop se je že uveljavil pri obravnavi drugih intoleranc, kot so laktozna ali fruktozna intoleranca, in vodi k manj restriktivni dieti zaradi izboljšanja prebave (2).

Dosedanje izkušnje so pokazale, da je pri obravnavi pacientov s pomočjo tristopenjske dietne prilagoditve mogoče zvišati toleranco za biogene amine in histamin (2, 18). Mušičeva in sod. so l. 2013 v raziskavi ugotovili, da so se klinični simptomi izboljšali pri vseh pacientih v njihovi raziskavi, ki so se držali diete brez histamina, serumska DAO je porasla (3). V smernicah DGAKI, GPA, SGAI in ÖGAI sicer navajajo, da obravnavajo pacientov s sumom na HIT s strogo eliminacijsko dieto 'brez histamina' ni najbolj razumna, saj so nivoji histamina v isti vrsti živila lahko zelo različni, poleg tega pa ostaja dvom, da je histamin sploh (edini) sprožilni dejavnik (2). Za jasno opredelitev učinka diete na toleranco za histamin bo potrebnih več kontroliranih raziskav. Ob omejenih in kontradiktornih podatkih o patomehanizmu neugodnih učinkov na zaužiti histamin, zaenkrat svetujemo zgoraj omenjeni trifazni pristop k dietni prilagoditvi (2).

Antihistaminiki: Dvojno slepih, s placebom kontroliranih raziskav o učinkovitosti zaviralcev H1 in H2

Tabela 2. Trifazni pristop k dieti (povzeto po priporočilih DGAKI, GPA, SGAI in ÖGAI, 2021)

Faza	Cilj	Navodilo	Trajanje
1. Restriktivna faza z optimizacijo prebave	Redukcija simptomov do največje možne mere	Pretežno rastlinska dieta z restrikcijo uživanja biogenih aminov, predvsem histamina. Najpomembnejši ukrep je optimizacija prebave s pomočjo optimizacije nutrientov, spremembe kompozicije obrokov ter upoštevanja diete z lahko, polnovredno hrano.	10-14 dni
2. Testna faza	Omilitev diete, upoštevanje drugih dejavnikov (stres, menstruacija, zdravila)	Usmerjena eliminacija osumljenih živil, ohranjanje zdrave prebave, omilitev dietnih restrikcij, determinacija individ. HIT	Do 6 tednov
3. Permanentna prehrana	Trajna dieta, ki izpolnjuje potrebe, visoka kvaliteta življenja	individualizirana dieta, z optimalno prebavo, bazirana glede na posameznikovo intoleranco za histamin, upoštevanje eksogenih dejavnikov.	

receptorjev ni. Glede na način delovanja antihistaminikov, pa gre sklepati, da bi lahko blažili nekatere simptome (H1 zaviralci za zardevanje, H2 zaviralci za slabost in bruhanje), predvsem v akutni fazi. Pri obravnavi pacientov s sumom na HIT je tako mogoč tudi terapevtski poskus z antihistaminiki (2).

Nadomestki DAO: Večina študij, v katerih so raziskovali vpliv dodajanja nadomestka DAO, niso pokazale jasnih rezultatov (2). Po drugi strani nekateri viri navajajo, da je dodatek DAO v in vitro študijah zmanjšal toksičnost histamina (7).

Adjuvantno zdravljenje: Glede na določene vire, bi lahko prejetje vitamina C, cinka ter vitamina B6 izboljšalo aktivnost DAO. Glede na možno povezavo s črevesno mikrobioto, pa bi prišla v poštev tudi aplikacija probiotikov (5, 12).

ZAKLJUČEK

V vsakodnevni klinični praksi se vse pogosteje srečujemo s pacienti, ki svoje težave pripisujejo histaminski intoleranci. Kljub podatkom iz različnih študij, ki pa so heterogeni in pogosto kontradiktorni, izgleda, da je pri obravnavi teh pacientov še vedno veliko nejasnosti. Že sam mehanizem oziroma obstoj bolezni je nejasen, simptomatika je raznolika in velikokrat nespecifična, trenutno razpoložljive diagnostične metode niso zanesljive. Prizadete osebe se pogosto omejijo veliko bolj, kot bi bilo razumno glede na njihovo anamnezo, kar pomembno poslabša kvaliteto življenja. Zaenkrat je na voljo malo jasnih dokazov o učinku diet z nizko vsebnostjo histamina. Pri obravnavi pacientov s sumom na histaminsko intoleranco, je ključnega pomena upoštevanje klinične slike in izključevanje diferencialnih diagnoz, ki se kažejo s podobno simptomatiko. Glede na smernice DGAKI, GPA, SGAI in ÖGAI, je predlagan na posameznika orientiran trifazni pristop k dieti, ki temelji na optimizaciji prebave. V prihodnosti bodo potrebne dodatne raziskave, ki bi dodatno razjasnile mehanizem neželenih učinkov po vnosu manjših količin histamina, encimov, ki sodelujejo pri njegovi razgradnji, dejavnikov, ki vplivajo na črevesno funkcijo ter bariero, pa tudi

možnih bioznačevalcev in drugih diagnostičnih postopkov, ki bi lahko ponudili možnost boljše diagnostike. Veliko vprašanj ostaja odprtih tudi na področju diete, prehranskih dodatkov ter drugih možnih načinov zdravljenja HIT.

Literatura

1. Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine Intolerance-The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients*. 2021; 13(7):2228. Modro: Histamine Intolerance – A Kind of Pseudoallergic Reaction, 2022.
2. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA) as well as the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI) and the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI). *Allergol Select*. 2021; 5:305-314.
3. Mušič E, Korosec P, Šilar M, et al. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr*. 2013; 125(9-10):239-243.
4. Cucca V, Ramirez GA, Pignatti P, et al. Basal Serum Diamine Oxidase Levels as a Biomarker of Histamine Intolerance: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients*. 2022; 14(7):1513.
5. Zhao Y, Zhang X, Jin H, et al. Histamine Intolerance-A Kind of Pseudoallergic Reaction. *Biomolecules*. 2022; 12(3):454.
6. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet*. 1998; 103(3):273-279.
7. Schnedl WJ, Enko D. Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients*. 2021 Apr 12; 13(4):1262.
8. Zimatkin SM, Anichtchik OV. Alcohol-histamine interactions. *Alcohol Alcohol*. 1999; 34(2):141-147.
9. Befani O, Shiozaki TS, Turini P, et al. Inhibition of diamine oxidase activity by metronidazole. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995; 212: 589-594.
10. Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009; 47(2):81-88.
11. Schink M, Konturek PC, Tietz E, et al. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *J Physiol Pharmacol*. 2018; 69: 579-593.
12. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(5):1185-1196.
13. Kofler H, Aberer W, Deibl M, et al. Diamine oxidase (DAO) serum activity: not a useful marker for diagnosis of histamine intolerance. *Allergologie*. 2009; 32: 105-109.
14. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-skinprick test: a tool to diagnose histamine intolerance. *ISRN Allergy*. 2011; 2011: 353045. C.
15. Giera B, Straube S, Konturek P, et al. Plasma histamine levels and symptoms in double-blind placebo-controlled histamine provocation. *Inflamm Res*. 2008; 57 Suppl 1:S73-S74
16. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, et al. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc*. 2004; 25(5):305-311.
17. Komericki P, Klein G, Reider N, et al. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien Klin Wochenschr*. 2011; 123(1-2):15-20.
18. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, et al. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(4):650-655.

Diagnostika švanoma pankreasa z EUZ – FNA

Diagnosis of pancreatic schwannoma with the EUS FNA

Saša Štupar^{1,2}, Damjana Cimerman³, Darko Siuka^{*1,2}

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 64–67

Ključne besede: švanom, trebušna slinavka, endoskopski ultrazvok, EUZ, tankoigelná aspiracijska biopsija, FNA

Keywords: Schwannoma, pancreas, endoscopic ultrasound, fine needle aspiration, EUS FNA

IZVLEČEK

Švanom ali nevrom je enkapsuliran mezenhimski tumor, ki zraste iz Schwannovih celic perifernega živčnega sistema. Švanomi trebušne slinavke so zelo redki, v angleški literaturi je opisanih primerov okoli 100. Švanomi so načeloma benigni tumorji, opisani pa so tudi redki primeri maligne alteracije. Pred dobo endoskopskega ultrazvoka je večina diagnoz pankreatičnega švanoma bila potrjena po operativni odstranitvi. Predstavljamo klinični primer bolnika, pri katerem smo s pomočjo EUZ FNA postavili diagnozo švanoma trebušne slinavke. Švanomi pankreasa si po postavitvi diagnoze večinoma intervalno sledijo, velik pomen EUZ FNA pa je v tem, da je s tem bolnikom obsežen kirurški poseg večinoma prihranjen.

ABSTRACT

Schwannoma or neuroma is an encapsulated mesenchymal tumour that grows from Schwann cells of the peripheral nervous system. Schwannomas of the pancreas are very rare, only about 100 cases are described in the English literature. Schwannomas are generally benign tumours, but rare cases of malignant alteration are also described. Before the era of endoscopic ultrasound (EUS), most pancreatic schwannoma diagnoses were confirmed after surgical removal. We present a clinical case of a patient in whom we confirmed a diagnosis of pancreatic schwannoma with the help of EUS FNA. Schwannomas of the pancreas are mostly monitored at intervals after diagnosis, and the great importance of EUS FNA lies in the fact that extensive surgical intervention is largely avoided with this patient.

*asist. Darko Siuka, dr. med.

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

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: darko_siuka@yahoo.com

UVOD

Švanom ali nevrom je enkapsuliran mezenhimski tumor, ki zraste iz Schwannovih celic perifernega živčnega sistema (1, 2). Posledično je lahko lociran v kateremkoli delu telesa, kjer so prisotni periferni živci (1). Najpogosteje se pojavi v okončinah, glavi, vratu. V trebušni votlini pa se najpogosteje pojavi retroperitonealno (1, 3, 4). Švanomi trebušne slinavke so zelo redki, v angleški literaturi je opisanih primerov okoli 100 (1, 2).

V članku bomo opisali primer švanoma trebušne slinavke, diagnosticiranega s pomočjo aspiracije s tanko iglo pod kontrolo endoskopskega ultrazvoka (EUZ FNA).

PRIKAZ PRIMERA

68-letni moški, je imel zaradi preventivnih razlogov opravljen ultrazvok trebuha, ki je pokazal suspektno cisto v trupu trebušne slinavke. Sicer se zdravi zaradi arterijske hipertenzije, je kadilec. Na magnetno resonančni holangiopankreatografiji (MRCP) je bila v trebušni slinavki vidna 16 x 12 mm velika hiper-vaskularna lezija v posteriornem delu trupa trebušne slinavke, pod razcepiščem trunkus celiakusa in nad lienalno veno, pred vstopom v konfluens. Glede na interpretacijo radiologa je bil postavljen sum na nevroendokrini tumor. Opravil je PET CT z galijem, ki je pokazal lezijo v trupu trebušne slinavke brez izraženih somatostatinskih receptorjev. Za opredelitev lezije smo zato opravili EUZ FNA (z iglo Acquire™, Boston Scientific, 22G). Citologija je pokazala, da gre za švanom. Po sklepu multidisciplinarnega konzilija smo se, glede na velikost švanoma in odsotnost simptomatike, odločili za spremljanje. Gospod je čez 6 mesecev opravil kontrolni MRCP, ki ni pokazal dinamike rasti glede na predhodne preiskave.

DISKUSIJA

V prispevku opisujemo primer pacienta z ugotovljenim švanomom trupa trebušne slinavke.

Patogeneza švanomov ni popolnoma pojasnjena, lahko so sporadični ali povezani z genetskimi sindromi kot sta von Recklinghausnova bolezen ali neurofibromatoza tipa 2 (4, 5). Pojavnost med spoloma je približno enaka, pojavijo se lahko v kateremkoli starostnem obdobju (4, 6–9). Večinoma pacienti ne navajajo simptomov, lahko pa imajo bolečine v trebuhu ali hrbtu, slabost, bruhanje, pomanjkanje apetita ali hujšajo (1, 4, 6, 10). Laboratorijski izvidi, vključno s tumorskimi markerji (CEA, CA19-9, Ca125, AFP) so bili navadno v mejah normale (2, 3, 6, 11–18).

Švanomi se lahko razvijejo v kateremkoli delu trebušne slinavke, najpogosteje pa v glavi, sledijo trup rep in processus uncinatus (1, 2, 6). Velikost tumorja ob postavljeni diagnozi variira od 0,8 cm do največjega, ki je meril 20 cm (3, 19).

Histološko se švanomi delijo na dva tipa. Prvi tip je Antoni tip A, kjer je prisotno obilo celic z nekaj vaskularne komponente, pri Antoni tipu B pa so celice maloštevilne, prisotna je ohlapna stroma. Navadno sta oba tipa prisotna sočasno (8). Imunohistokemično je vedno prisoten protein S100 (1–4, 6, 7, 18–21).

Švanomi so načeloma benigni tumorji, opisani pa so tudi redki primeri maligne alteracije (8, 12, 13, 19).

Patognomoničnih znakov na slikovnih preiskavah ni, prav tako so najdbe na slikovnih preiskavah zelo



Slika 1. (EUZ slika švanoma pankreasa)

različne (1, 3). Z ultrazvokom in endoskopskim ultrazvokom se švanomi vidijo kot dobro omejene, hipoehogene (2–4, 6, 7, 18–21), heteroehogene solidne (13, 14, 22, 23) ali cistične lezije (24, 25).



Slika 2. (EUS FNA slika švanoma pankreasa)

Podobno se na CT in MR švanomi vidijo kot mešanica solidnih in cističnih komponent (6, 8, 21, 26). Videz na CT in MR preiskavi se ujema s histološkimi najdbami – področje Antoni tip A se kaže kot solidna komponenta, področje Antoni tip B pa kot psevdocieste oziroma ciste (3, 8). Prisotni so lahko tudi znaki sekundarnih sprememb kot so krvavitve, cistične spremembe in kalcinacije (21). Cistični švanomi trebušne slinavke lahko posnemajo NET, cistadenome, cistadenokarcinome, IPMN, limfangiome in psevdocieste pankreasa (6, 8, 21).

Le v redkih primerih so imeli pacienti opravljen PET CT s FDG (15, 27–29), pri vseh je bilo prisotno privzemanje glukoze (SUV 2,0–5,6). Pri vseh švanomih, kjer je bil opravljen PET CT s FDG je bila nato opravljena resekcija, histološko je šlo za benigne švanome, kar kaže na to, da PET CT ni primerna preiskava za razlikovanje med benignimi in malignimi švanomi.

Zaradi odsotnosti tipičnih znakov na slikovni diagnostiki, je bila dokončna diagnoza švanoma pri večini opisanih primerov postavljena po operativni odstranitvi spremembe (1, 2, 4, 7, 8, 14–16, 20–28, 30, 31, 34).

Šele v zadnjih letih z razvojem novih slikovnih metod in posegov pa so opisani primeri postavitve diagnoze

s pomočjo tankoigelnih aspiracijskih biopsij pod nadzorom EUZ FNA. (3, 5, 18, 19, 35, 36). Na ta način smo diagnozo postavili tudi pri našem pacientu.

Najpogostejši način zdravljenja je bil kirurški – enukleacija, pankreatoduodenektomija, distalna pankreatektomija z ali brez splenektomije (1, 2, 4, 6–8, 10–18, 20–35). V primerih, kjer pa je bila diagnoza postavljena s pomočjo citologije pridobljene na EUZ FNA, pa so se lahko odločili le za spremljanje (3, 20, 36).

ZAKLJUČEK

Predstavili smo primer diagnostičnega postopka opredelitve spremembe v trebušni slinavki, kjer je bila s pomočjo EUZ FNA postavljena diagnoza švanoma trebušne slinavke. V primeru nejasnih sprememb v trebušni slinavki z nespecifičnimi najdbami na opravljenih slikovnih preiskavah, predlagamo, da se predoperativno opravi EUZ FNA. S tem se lahko izognemo preveliki operaciji, saj je lahko na podlagi pridobljene citologije možna tudi manj obsežna operacija (npr. enukleacija spremembe) ali pa le sledenje. Do sedaj je opisanih le nekaj primerov postavljene diagnoze švanoma trebušne slinavke s pomočjo EUZ FNA, zato podatkov o načinu in intervalu sledenja ni velik. Pričakujemo pa, da bomo v prihodnjih s pomočjo EUZ FNA ali celo biopsij vodenih z EUZ lahko več lezij diagnosticirali predoperativno in s tem tudi pridobili kvalitetnejše podatke glede spremljanja.

Literatura

1. Witkowski G, Kolos, M., Nasierowska-Guttmejer A, Durlik M. Neurofibroma (schwannoma). A rare pancreatic tumor. *Polish Journal of Surgery*. 2020; 91 (1).
2. Ma Y, Shen B, Jia Y, et al. Pancreatic schwannoma: a case report and an updated 40-year review of the literature yielding 68 cases. *BMC Cancer*. 2017 Dec 14; 17(1):853.
3. Hanaoka T, Okuwaki K, Imaizumi H, et al. Pancreatic Schwannoma Diagnosed by Endoscopic Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration. *Intern Med*. 2021 May 1; 60(9):1389-1395. doi: 10.2169/internalmedicine.6129-20.
4. Wang S, Xing C, Wu H, et al. Pancreatic schwannoma mimicking pancreatic cystadenoma: a case report and literature review of the imaging features. *Medicine (Baltimore)* 98: e16095, 2019.
5. Moussa S, Cruz S, Ingram M, Zuberi J. Peripancreatic schwannoma: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2021 Jun;83:105977.
6. Ciledag N, Arda K, Aksoy M. Pancreatic schwannoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2014 Dec; 8(6):2741-2743.
7. Krishna PS, Sivasankar A. A rare tumour of pancreas-Case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020; 72:636-638.
8. Moriya T, Kimura W, Hirai I, et al. Watanabe, Pancreatic schwannoma: case report and an updated 30 year review of the literature yielding 47 cases, *World J. Gastroenterol*. 18 (2012) 1538-1544.
9. Azami T, Takano Y, Niiya F, et al. A case of primary pancreatic schwannoma diagnosed by endoscopic ultrasound-fine needle aspiration. *Clin J Gastroenterol*. 2020 Aug; 13(4):585-590.
10. Pecero-Hormigo MDC, Costo-Campoamor A, Cordero PG, et al. Pancreatic tail schwannoma. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug-Sep; 40(7):458-459.
11. Tofigh AM, Hashemi M, Honar BN, Solhjoo F. Rare presentation of pancreatic schwannoma: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2: 268.
12. Balineni P, Arcot R, Devygrounder K, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the pancreas-A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 55:239-242.
13. Stojanovic MP, Radojkovic M, Jeremic LM, et al. Malignant schwannoma of the pancreas involving transversal colon treated with en-bloc resection. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 119-122.
14. Duma N, Ramirez DC, Young G, et al. Enlarging Pancreatic Schwannoma: A Case Report and Review of the Literature. *Clin Pract*. 2015 Dec 28; 5(4):793.
15. Fukuhara S, Fukuda S, Tazawa H, et al. A case report of pancreatic schwannoma showing increased FDG uptake on PET/CT. *Int J Surg Case Rep* 36: 161-166, 2017.
16. Abu-Zaid A, Azzam A, Abou Al-Shaar H, et al. Pancreatic tail schwannoma in a 44-year-old male: a case report and literature review. *Case Rep Oncol Med*. 2013; 2013:416713.
17. Kimura K, Adachi E, Toyohara A, et al. Schwannoma mimicking pancreatic carcinoma: A case report. *World J Clin Cases*. 2021 Jun 16; 9(17):4453-4459.
18. Fukushima K, Shinzeki M, Tai K, et al. A case of peripancreatic plexiform schwannoma. *Surg Case Rep*. 2021 Aug 28; 7(1):199.
19. Dogan S, Erdogan D, Firat E, Akay E. Malign melanotic schwannoma of pancreatic metastasis. *Rare Tumors*. 2020 Dec 21; 12:2036361320979547. doi: 10.1177/2036361320979547. PMID: 33425307; PMCID: PMC7756034.
20. Aichouni N, Abbou W, Nasri S, et al. Pancreatic schwannoma- CT and MRI findings: A rare case report and review of literature. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Aug 5; 68:102664.
21. Varshney A. Pancreatic schwannoma S226 *Journal of Cancer Research and Therapeutics - Volume 16 - Supplement Issue 1 – 2020*.
22. Bindra HS, Sharma AK, Patel P, et al. Benign Schwannoma tail of pancreas: A Case Report. *Med J Armed Forces India*. 1995 Apr; 51(2):134-135. doi: 10.1016/S0377-1237(17)309474.
23. Vidyadhar A, Kinhal Ravishankar T. H. S, Ashok Melapure I, et al. Pancreatic schwannoma: Report of a case and review of literature. *Indian J Surg* 72 (Suppl 1): 296-298.
24. Iwano K, Kurita A, Azuma S, Yazumi S. Pancreatic Schwannoma: A Rare Pancreatic Tumor. *Intern Med*. 2020 Feb 15; 59(4):585-586.
25. Xu SY, Sun K, Owusu-Ansah KG, et al. Central pancreatectomy for pancreatic schwannoma: A case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2016 Oct 7; 22(37):8439-8446.
26. Gupta A, Subhas G, Mittal VK, Jacobs MJ. Pancreatic schwannoma: literature review. *J Surg Educ*. 2009 May-Jun; 66(3):168-73.
27. Watanabe T, Araki K, Ishii N, et al. A Surgically Resected Pancreatic Schwannoma with Obstructive Jaundice with Special Reference to Differential Diagnosis from Other Cystic Lesions in the Pancreas. *Case Rep Gastroenterol*. 2018 Feb 21; 12(1):85-91.
28. Yamaguchi T, Oura S, Makimoto S. Successful Enucleation of a Large Pancreatic Head Schwannoma. *Case Rep Gastroenterol*. 2021 Feb 18; 15(1):225-231.
29. Ohbatake Y, Makino I, Kitagawa H, et al. A case of pancreatic schwannoma – The features in imaging studies compared with its pathological findings: Report of a case. *Clin J Gastroenterol* 2014; 7:265-70.
30. Okuma T, Hirota M, Nitta H, et al. Pancreatic schwannoma: report of a case. *Surg Today*. 2008; 38(3):266-70.
31. Ercan M, Aziret M, Bal A, et al. Pancreatic schwannoma: A rare case and a brief literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2016; 22:101-4.
32. Xu SY, Wu YS, Li JH, et al. Successful treatment of a pancreatic schwannoma by spleen-preserving distal pancreatectomy. *World J Gastroenterol*. 2017 May 28; 23(20):3744-3751.
33. Zhang X, Siegelman ES, Lee MK, et al. Pancreatic schwannoma, an extremely rare and challenging entity: Report of two cases and review of literature. *Pancreatol*. 2019 Jul;19(5):729-737. doi: 10.1016/j.pan.2019.05.460.
34. Devi NR. Pancreatic schwannoma - a rare case report. *J Clin Diagn Res*. 2014 Jul; 8(7):FD15-6.
35. Crinò SF, Bernardoni L, Manfrin E, et al. Endoscopic ultrasound features of pancreatic schwannoma. *Endosc Ultrasound*. 2016 Nov-Dec; 5(6):396-398.
36. Bruno M, Maletta F, Gaia S, et al. Wait-and-see policy for a small pancreatic schwannoma diagnosed with endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration. *ACG Case Rep J* 6: 1-3, 2019.

SLOVENIAN JOURNAL OF DIGESTIVE DISEASES / GASTROENTEROLOG

NAVODILA AVTORJEM ZA PRIPRAVO PRISPEVKOV

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog je zunanje recenzirana strokovna revija, ki izhaja tri do štirikrat letno. V reviji so objavljeni raziskovalni članki, prikazi primerov, strokovni članki s področja bolezni prebavil in interne medicine ter nacionalne smernice.

1.0 Splošna načela

Uredništvo sprejema prispevke, ki še niso bili objavljeni in ne bodo objavljeni kje drugje. Izjemoma lahko uredništvo sprejme v objavo že objavljen prispevek, za katerega je koristno, da doseže ciljni krog bralstva (npr. klinične smernice in priporočila), pri čemer morajo avtorji to uredništvu sporočiti ob oddaji prispevka ter zagotoviti pristanek odgovornega urednika revije, kjer je prispevek že bil objavljen.

Raziskovalni članki in prikazi primerov naj bodo napisani v **angleškem jeziku**, pri čemer jih mora obvezno spremljati prevod naslova ter Abstracta in Keywords (kot Izvleček in Ključne besede) v slovenščini. Tujim piscem bomo Abstract in Keywords prevedli v slovenski jezik v uredništvu revije.

Strokovni in pregledni članki in nacionalne smernice naj bodo napisani v **slovenščini**, saj so namenjeni domačim bralcem. V angleščino naj bodo prevedeni samo Izvleček in Ključne besede (kot Abstract in Keywords).

2.0 Oblikovanje prispevka

2.1. Struktura prispevka

Splošna navodila za pisanje naj sledijo navodilom Britanskega medicinskega združenja (BMJ Journal). Navodila najdete na spletnem mestu BMJ Journals na povezavi <https://authors.bmj.com/>.

Pisava v prispevku naj bo Times New Roman, velikost črk 12 pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Kraticam se izogibajte. Če so nujne, naj bodo izpisane, ko se prvič pojavijo. [Primer: Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB)].

Priporočamo, da za pisanje prispevka uporabite Wordov dokument **Gastroenterolog–Predloga za prispevek.docx**, ki že vsebuje vse zgoraj navedene nastavitve in hkrati tudi osnovne priporočene stile ter elemente za oblikovanje strukture prispevka. Predloga je dosegljiva tudi na članski spletni strani **Navodila avtorjem** lahko pa za predlogo zaprosite uredništvo revije preko elektronske pošte SloJouDD@gmail.com.

2.2. Prispevke pripravite in oddajte z naslednjimi elementi:

- a. Spremni dopis,
- b. Naslovna stran,
- c. Izvleček,
- d. Glavno besedilo,
- e. Tabele in slike,
- f. Reference,
- g. Izjava avtorjev.

a. Spremni dopis

V spremnem dopisu na kratko razložite **temo** vašega prispevka. Tukaj tudi zapišete, če je bilo delo že objavljeno v delni obliki na kakšnem strokovnem srečanju. Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh ali živalih mora biti v poglavju Metode navedeno ustrezno soglasje pristojne komisije oziroma ustanove, da je raziskava etično sprejemljiva v skladu z načeli Helsinške deklaracije oziroma ostalimi pomembnimi dokumenti, ki obravnavajo etičnost biomedicinskih raziskav.

b. Naslovna stran:

Naslovna stran naj vsebuje **slovenski in angleški naslov**. Iz naslova mora biti razvidno glavno sporočilo članka.

Navedite vse **avtorje** s svojimi akademskimi in strokovnimi naslovi ter popoln naslov ustanove od koder posamezen avtor prihaja in kjer je delo nastalo.

Vodilni avtor je postavljen na zadnje mesto in je ločen z besedico 'in' oz. 'and'.

Prvi avtor je praviloma eden, če pa sta dva, naj bosta imeni obeh prvih avtorjev podčrtana. V tem primeru naj bo na naslovni strani tudi dodana opomba 'prva avtorja sta prispevala enakovredno' ('both authors equally contributed').

Korespondenca je praviloma vezana na vodilnega avtorja. Izjemoma je lahko vezana na prvega avtorja. Na naslovni strani naj bo jasno zapisano, na katerega avtorja bo vezana korespondenca (torej kdo bo korespondenčni avtor). Poleg akademskega in strokovnega naslova ter popolnega naslova ustanove od koder korespondenčni avtor prihaja, navedite tudi njegov e-mail naslov, na katerega se lahko avtorji po potrebi obrnejo glede dodatnih vprašanj v zvezi s prispevkom.

c. Izvleček

V izvlečku napišite **glavno sporočilo članka**. Napisano naj bo preprosto, v dobro razumljivem jeziku. Napisano naj bo tako, da ga razume širok krog bralcev.

Raziskovalni članki naj imajo **strukturiran** izvleček.

Ostali članki (prikazi primerov, nacionalne smernice) pa naj imajo **nestrukturiran** izvleček.

– Navodila za strukturiran izvleček:

Obsega lahko do 250 besed. Kratice so nezaželeni, v podpoglavju Zaključki pa prepovedane. V izvlečku navedite predvsem nove ugotovitve. Izvleček ima naslednja poglavja: Izhodišče (Background), Namen (Aim), Material in metode (Material and Methods), Rezultati (Results), Zaključek (Conclusions), Ključne besede (Keywords).

Izvleček (Abstract) in Ključne besede (Keywords) je potrebno prevesti v slovenščino. Prevod naj bo natančen.

Poglavja strukturiranega izvlečka:

Izhodišče (Background):

Opišite problem, ki ga naslavlja delo. Razložite, kaj je neznano na področju dela. Navedete dileme, ki se jih loti vaše delo.

Namen (Aim):

Opišite namen dela, torej kaj poskušate v svojem članku razjasniti oziroma proučiti in se navezuje neposredno na poglavje Izhodišče.

Material in metode (Material and Methods):

Opišite metode, ki ste jih uporabili v svojem članku. To poglavje naj bo kratko, saj jih natančen bralec lahko prebere kasneje v članku.

Rezultati (Results):

Temu poglavju namenite največ prostora. Podajte rezultate, ki so pomembni za razumevanje glavnega sporočila članka. Rezultate napišite natančno (povprečna vrednost s standardnim odklonom ali intervalom zaupanja, mediana vrednost z interkvartilnim razponom ...). Dodajte vrednosti statistične signifikance oziroma intervala zaupanja.

Zaključek (Conclusions):

Na kratko navedite glavno sporočilo in ugotovitev svojega članka. Napišete samo tiste zaključke, ki izvirajo iz vaših rezultatov. Kratice so v tem delu prepovedane.

Ključne besede (Keywords):

Navedite 4-7 ključnih besed (besed, ki so v naslovu ne uporabite, saj te iskalniki že avtomatsko prepoznajo).

– Navodila za nestrukturiran izvleček:

Nestrukturiran izvleček naj vsebuje do 250 besed. Nestrukturiranega izvlečka ne delite na podpoglavja, ampak ga zapišete kot enotno besedilo. V tem kratkem besedilu poskušajte opisati svoje glavne najdbe oz. sporočilo vašega članka.

Izvleček je potrebno prevesti v angleščino.

Na koncu navedete Ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (Keywords).

d. Glavno besedilo:

Glavno besedilo **raziskovalnih člankov** naj ima naslednja poglavja: *Uvod (Introduction)*, *Material in metode (Materials and Methods)*, *Rezultati (Results)*, *Razprava (Discussion)*.

Znotraj teh poglavij lahko avtorji po svoji presoji naredijo podpoglavja, če s tem dosežejo večjo preglednost.

Struktura ostalih člankov (prikazi primerov, nacionalne smernice, ...) ni predpisana in jo lahko pisec prilagodi po svoji potrebi na način, ki je najbolj primeren za določen članek.

Poglavja raziskovalnega članka:

Uvod (Introduction):

Razložite problem, ki se ga članek loteva. Upoštevajte, da gre za bralce z veliko predhodnega znanja, zato ni potrebno razlagati tistega kar pričakujemo, da naši bralci dobro poznajo. Predstavite zadnja dognanja iz literature in morebitne pomanjkljivosti. Na koncu uvoda v ločenem odstavku razložite kakšen je namen vašega dela.

Material in metode (Materials and Methods):

Natančno opišete metode in proučevane bolnike. Priporočamo delitev v podpoglavja, saj tako močno olajšate branje članka. Opišete statistične metode. Opišete in ustrezno citirate dovoljenja etične komisije. Opišete značilnosti izvedbe raziskave, vzorec ki ga proučujete (npr. randomizacijo, dvojno slepi poskus, navzkrižno testiranje, testiranje s placebom, itd.), standardne vrednosti za teste, časovni odnos (prospektivna, retrospektivna študija).

Rezultati (Results):

Opišete natančno in analizirajte z ustreznimi statističnimi testi. Zaželeno je, da čim več rezultatov prikažete v obliki tabel in slik. Tabele in slike naj, če je le mogoče, ne vsebujejo kratic. Lahko so barvne, saj bodo tako dobro vidne v elektronski obliki. Upoštevajte pa tudi, da bo tiskana verzija črno-bela. Tabele in slike smiselno vstavite v besedilo prispevka – oštevilčite jih ločeno po vrstnem redu, na vsako tabelo in sliko se je treba sklicevati v besedilu. Vsaka tabela in slika naj imata naslov v slovenskem in angleškem jeziku.

Razprava (Discussion):

Vsebuje komentarje vseh vaših rezultatov. Svoje rezultate primerjate z literaturo in poskušajte razložiti morebitne razlike med svojimi rezultati in rezultati drugih. V zadnjem odstavku povzamete glavno sporočilo in nakazete nadaljnje poti raziskovanja svojega raziskovalnega problema.

e. Tabele in slike

Tabele in slike naj bodo narejene na tak način, da jih bo bralec razumel brez branja celotnega članka. Če je le mogoče, naj bodo brez kratic. Če so kratice res nujne, naj bodo razložene ob vznožju tabele ali slike.

Tabele (Tables):

Vsaka tabela naj ima svoj naslov, ki ga zapišete nad tabelo. V primeru, da tabela potrebuje opombe, jih zapišete v vznožje tabele. Tabele so vstavljene v besedilo članka in so označene po vrsti, glede na vrstni red pojavljanja v besedilu (slovenski članki: Tabela 1, Tabela 2, ...; angleški članki: Table 1, Table 2, Table 3 ...). Tabele naj bodo oblikovane kot tabele v urejevalniku besedila (npr. preko opcije Insert Table). Lahko jih tudi prenesete iz programa Excel kot tabelo. Pri tem je pomembno, da jih NE prenesete kot sliko, saj jih v tem primeru ne moremo oblikovati. Slovenski članki naj imajo poleg slovenskega naslova tabele tudi angleški prevod naslova tabele (da ga lahko razumejo tujci). Angleški članki ne potrebujejo prevoda naslova tabele v slovenščino.

Slike (Figures):

Slike priložite kot ločene datoteke. Slike naj bodo v formatu visoke resolucije (npr. .jpg ali .tif v resoluciji 300 dpi). V tekstu jasno označite, kje naj se pojavi določena slika. To storite tako, da v oklepaju na zelenem mestu v tekstu, navedete zaporedno številko slike (slovenski članki: Slika 1, Slika 2, ...; angleški članki: Figure 1, Figure 2 ...). Vsaka slika potrebuje besedilo k sliki (naslov in kratko razlago). Besedilo k sliki zapišete v tem poglavju za vsako sliko posebej. Slovenski članki naj imajo poleg slovenskega besedila k sliki tudi angleški prevod besedila k sliki (da ga lahko razumejo tujci). Angleški članki ne potrebujejo prevoda besedila k sliki v slovenščino.

f. Reference:

Vsako navajanje trditve ali dognanj drugih morate podkrepiti z referenco, na katero se v besedilu sklicujete z zaporedno arabsko številko v oklepaju. Za citiranje uporabite stil citiranja Britanskega zdravniškega združenja (ang. BMJ reference style). Natančna navodila in primere citiranja najdete na njihovi spletni strani 'BMJ Author Hub' oz. na naslednji povezavi: <https://authors.bmj.com/writing-and-formatting/formatting-your-paper/>. Priporočamo uporabo orodja za citiranje literature (npr.: Zotero, Mendeley, EndNote ...), saj je tako možnost napake manjša. V orodju za citiranje uporabite slog 'BMJ'. Pred oddajo prispevka prosimo preverite še ročno, če so citati v skladu z navodili 'BMJ'. Pri citiranju navedete prve tri avtorje. Če je avtorjev več dodate na koncu 'et al'.

Nekateri primeri pravilnega citiranja (več na spletni strani 'BMJ'):

Članek objavljen v tiskani reviji:

1. Koziol-McLain J, Brand D, Morgan D, et al. Measuring injury risk factors: question reliability in a statewide sample. *Inj Prev* 2000; 6:148-50.

Članek objavljen v spletni verziji revije (ki še ni objavljen v tiskani obliki):

2. Dark P, Dunn G, Chadwick P, et al. The clinical diagnostic accuracy of rapid detection of healthcare-associated bloodstream infection in intensive care using multipathogen real-time PCR technology. *BMJ Open* 2011; 1:e000181. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000181.

Članek v suplementu:

3. Mugosa A, Cizmovic M, Lakovic T, et al. Accelerating progress on effective tobacco tax policies in Montenegro. *Tobacco Control* 2020; 29:s293-s299.

Izveček:

4. Bricca A, Swithenbank Z, Scott N, et al. 21 Predictors of recruitment in randomised controlled trials of smoking cessation: meta-regression analyses from the IC-SMOKE systematic review project. Abstract competing for the 'doug altman scholarship'. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2019; 24:A52-A53.

Knjiga:

5. Howland J. Preventing Automobile Injury: New Findings From Evaluative Research. Dover, MA: Auburn House Publishing Company 1988:163-96.

Poglavje v knjigi:

6. Nagin D. General deterrence: a review of the empirical evidence. In: Blumstein A, Cohen J, Nagin D, eds. Deterrence and Incapacitation: Estimating the Effects of Criminal Sanctions on Crime Rates. Washington, DC: National Academy of Sciences 1978:95-139.

Elektronski vir:

7. Extraintestinal Complications of IBD. Crohns Colitis Found. <https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-is-ibd/extraintestinal-complications-ibd> (accessed 7 Dec 2022).

g. Izjava avtorjev

Prispevku, namenjenemu za objavo, mora biti priložena 'Izjava avtorjev prispevkov', ki jo najdete na spletni strani Izjava avtorjev ali pa za predlogo zaprosite uredništvo preko elektronske pošte SloJouDD@gmail.com.

Izjavo naj podpišejo vsi avtorji (lastnoročno ali digitalno), izpolnjeno in podpisano izjavo pa priložite članku, ko ga pošiljate uredništvu v recenzijo. Navodila za popolnitev in pošiljanje izjave se nahajajo v predlogi izjave in na spletni strani.

3.0 Oddaja prispevkov

Prispevke pošljite po elektronski pošti na naslov:

SloJouDD@gmail.com

ali na naslov

Uredništvo Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog
Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Prispevku priložite vse potrebne priloge našete v navodilih avtorjem.

4.0 Uredniško delo

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje drugim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke. Popravljen prispevek nato vrnejo avtorjem v pregled. Vsebino prispevka ocenita dva strokovna recenzenta, ki ju avtorji ne poznajo, prav tako strokovna recenzenta nista seznanjena z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Po končanem uredniškem delu dobi avtor svoje delo v pregled, odobritev ter upoštevanje popravkov.

Pred objavo avtor dobi po elektronski pošti v vpogled tudi delovno pdf datoteko s prelomom oblikovanega članka (krtačni odtis), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskovnih napak in pa opozorila na morebiti manjkajoče ali neustrezno postavljene slike ali tabele ali neustrezne sklice na elemente, vsebovane v prispevku. Končna verzija članka lahko oblikovno nekoliko odstopa zaradi morebitne dodatne prilagoditve prelomu.

Odgovor z morebitnimi pripombami je potrebno vrniti v dveh dneh, sicer razumemo, kot da se avtor s popravki in prelomom prispevka strinja.

SLOVENIAN JOURNAL OF DIGESTIVE DISEASES / GASTROENTEROLOG

INSTRUCTIONS TO AUTHORS FOR THE PREPARATION OF PAPERS

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog is an externally peer-reviewed professional journal that is published three to four times a year. The journal publishes research articles, case reports, and professional articles in the field of gastrointestinal diseases and internal medicine, as well as national guidelines.

1.0 General principles

The editors accept contributions that have not yet been published and will not be published elsewhere. Exceptionally, the editors may accept for publication an already published article for which it is useful to reach the target readership (e. g. clinical guidelines and recommendations), whereby the authors must inform the editors of this when submitting the article and ensure the agreement of the editor-in-chief of the journal where the article has already been published.

Research articles and case reports should be written in **English** and must be accompanied by a translation of the title of the article, Abstract and Keywords (such as Izvleček and Ključne besede) in Slovenian. For foreign writers, the Abstract and Keywords will be translated into Slovenian by the editorial office of the magazine.

Professional and overview articles and national guidelines should be written in **Slovenian**, as they are intended for domestic readers. Only the Abstract and Keywords should be translated into English (as Abstract and Keywords).

2.0 Designing the contribution

2.1. Structure of the contribution

General guidelines for writing should follow the guidelines of the British Medical Association (BMJ Journal). Instructions can be found on the BMJ Journals website at <https://authors.bmj.com/>. The font in the paper should be Times New Roman, font size of 12 pt, line spacing of 1.5 and margin width of 2.5 cm. Avoid abbreviations. If they are necessary, they should be listed when they first appear. [Example: Chronic Inflammatory Bowel Disease (IBD)]. We recommend that you use the document 'Gastroenterolog - Article template.docx' to write the paper, which already contains all the settings mentioned above and the basic recommended styles for creating the document, as well as all the required elements of the paper's structure. The template is available on the website with the [Instruction to Authors](#) or you can request a template from the editors via email at SloJouDD@gmail.com.

2.2. Prepare and submit contributions with the following items:

- a. Accompanying letter,
- b. Cover, home page,
- c. Extract,
- d. The main text,
- e. Tables and figures,
- f. References,
- g. Authors' statement.

a. Accompanying letter

Briefly explain the **topic** of your paper in the cover letter. You also write here if the work has already been published in partial form at a professional meeting. In the case of contributions dealing with research on humans or animals, the appropriate consent of the competent committee or institution must be stated in the chapter Methods, that the research is ethically acceptable by the principles of the Declaration of Helsinki or other important documents dealing with the ethics of biomedical research.

b. Cover/The Title page

The Cover/Title page should contain a **Slovenian and English title**. The main message of the article should be evident from the title. List all **authors** with their academic and professional titles and the full address of the institution where each author comes from and where the work was created. The **leading author** is placed last and is separated by the word 'and'. As a rule, the **first author** is one, but if there are two, the names of

both first authors should be underlined. In this case, the note 'both authors equally contributed' should also be added to the title page. As a rule, **correspondence** is bound to the lead author. Exceptionally, it can be linked to the first author. The title page should clearly state to which author the correspondence will be attached (i. e. who will be the corresponding author). In addition to the academic and professional title and the full address of the institution from which the corresponding author comes, also indicate his e-mail address, to which the authors can contact, if necessary, regarding additional questions related to the contribution.

c. Extract

Write the **main message of the article** in the abstract. It should be written simply, in well-understood language. It should be written in such a way that it can be understood by a wide range of readers. Research articles should have a structured abstract. Other articles (case reports, national guidelines) should have an unstructured abstract.

– Instructions for structured extract:

It can contain up to 250 words. Abbreviations are undesirable and prohibited in the Conclusions subsection. In the subsection Abstract, mention only the new findings. The Abstract has the following chapters: Background, Aim, Material and Methods, Results, Conclusions, and Keywords. The Abstract and Keywords must be translated into Slovenian. The translation should be accurate.

Structured extract chapters:

Background:

Describe the problem the work addresses. Explain what is unknown in the field of work. You list the dilemmas your work tackles.

Aim:

Describe the purpose of the work, i. e. what you are trying to clarify or examine in your article and it is directly linked to the Background chapter.

Material and Methods:

Describe the methods you used in your article. This chapter should be kept short, as the careful reader can read them later in the article.

Results:

Give this chapter the most space. Give results that are relevant to understanding the main message of the article. Write the results exactly (average value with standard deviation or confidence interval, median value with interquartile range ...). Add statistical significance or confidence interval values.

Conclusions:

Briefly state the main message and conclusion of your article. You write only those conclusions that come from your results. Abbreviations are prohibited in this section.

Keywords:

Enter 4-7 keywords (do not use words that are in the title, as search engines already automatically recognize them).

– Instructions for unstructured extract:

The unstructured abstract should contain up to 250 words. Do not divide the unstructured extract into subsections; write it as a unified text. In this short text, try to describe your main findings or the message of your article. The abstract must be translated into Slovenian. In the end, you list keywords in English and Slovenian.

d. Main text:

The main text of **research articles** should **have the following chapters**: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. The authors can create subchapters within these chapters at their judgement if this achieves greater transparency.

The structure of other articles (case studies, national guidelines, etc.) is **not prescribed** and the writer can adapt it according to their needs in the way that is most suitable for a specific article.

Research paper chapters:

Introduction:

Explain the problem the article is addressing. Note that this is for readers with a lot of prior knowledge, so there is no need to explain what we expect our readers to know well. Present the latest findings from the literature and any shortcomings. At the end of the introduction, in a separate paragraph, explain the purpose of your work.

Materials and Methods:

You describe in detail the methods and the patients studied. We recommend dividing the article into sub-chapters, as this makes the article much easier to read. Describe statistical methods. You describe and properly cite the permissions of the ethics committee. Describe the characteristics of the research design, the sample you are studying (e. g. randomization, double-blind trial, cross-over testing, placebo testing, etc.), standard values for tests, and temporal relationship (prospective, retrospective study).

Results:

Describe accurately and analyse with appropriate statistical tests. It is desirable to display as many results as possible in the form of tables and figures. Tables and figures should, if possible, not contain abbreviations. They can be in colour, as they will be so easily visible in electronic form. Also, note that the printed version will be black and white. Insert tables and figures in the text of the paper in a meaningful way – number them separately in order, each table and figure must be referred to in the text. Each table and figure should have a title in Slovenian and English.

Discussion:

Contains comments on all your results. Compare your results with the literature and try to explain any differences between your results and those of others. In the last paragraph, you summarize the main message and indicate further ways of exploring your research problem.

e. Tables and figures

Tables and figures should be made in such a way that the reader can understand them without reading the entire article. If possible, they should be without abbreviations. If abbreviations are really necessary, they should be explained at the foot of the table or figure.

Tables:

Each table should have its title, which you write above the table. If the table needs notes, write them at the foot of the table. Tables are inserted into the text of the article and are marked by type, according to the order of appearance in the text (Slovene articles: Tabela 1, Tabela 2, ...; English articles: Table 1, Table 2, Table 3 ...). Tables should be formatted as tables in a text editor (e. g. via the Insert Table option). You can also download them from Excel as a table. It is important that you DO NOT download them as an image, as in this case, we cannot format them. In addition to the Slovenian table title, Slovenian articles should also have an English translation of the table title (so that foreigners can understand it). English articles do not need a translation of the title of the table into Slovenian.

Figures:

Attach images as separate files. Images should be in high resolution format (e. g. .jpg or .tif in 300 dpi resolution). In the text, indicate where a particular image should appear. You do this by stating the serial number of the image in parentheses at the desired place in the text (Slovene articles: Slika 1, Slika 2 ...; English articles: Figure 1, Figure 2 ...). Each image needs a caption (title and brief description). Write the text for each picture in this chapter for each picture separately. In addition to the Slovenian text accompanying the picture, Slovenian articles should also have an English translation of the text accompanying the picture (so that foreigners can understand it). English articles do not need a translation of the text accompanying the picture into Slovenian.

f. References:

Any citation of the claim or findings of others must be supported by a reference, which is referred to in the text by a sequential Arabic number in parentheses. For citations, use the BMJ reference style. Detailed instructions and citation examples can be found on their 'BMJ Author Hub' website at the following link: <https://authors.bmj.com/writing-and-formatting/formatting-your-paper/>. We recommend using a literature citation tool (e.g.: Zotero, Mendeley, EndNote ...), as this way the possibility of error is smaller. Use the BMJ style in the citation tool. Before submitting the paper, please check manually if the citations are by the BMJ instructions. When citing, please cite the first three authors. Add 'et al.' at the end if there are more authors.

Some examples of correct citations (more on the BMJ website):

Article published in a printed magazine:

1. Koziol-Mclain J, Brand D, Morgan D, et al. Measuring injury risk factors: question reliability in a statewide sample. *Inj Prev* 2000; 6:148-50.

Article published in the online version of the magazine (which has not yet been published in print):

2. Dark P, Dunn G, Chadwick P, et al. The clinical diagnostic accuracy of rapid detection of healthcare-associated bloodstream infection in intensive care using multi-pathogen real-time PCR technology. *BMJ Open* 2011; 1:e000181. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000181.

Article in the supplement:

3. Mugosa A, Cizmovic M, Lakovic T, et al. Accelerating progress on effective tobacco tax policies in Montenegro. *Tobacco Control* 2020; 29:s293-s299.

Extract:

4. Bricca A, Swithenbank Z, Scott N, et al. 21 Predictors of recruitment in randomized controlled trials of smoking cessation: meta-regression analysis from the IC-SMOKE systematic review project. Abstract competing for the 'Doug Altman scholarship'. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2019; 24: A52-A53.

Book:

5. Howland J. Preventing Automobile Injury: New Findings from Evaluative Research. Dover, MA: Auburn House Publishing Company 1988:163-96.

Book Chapter:

6. Nagin D. General deterrence: a review of the empirical evidence. In: Blumstein A, Cohen J, Nagin D, eds. Deterrence and Incapacitation: Estimating the Effects of Criminal Sanctions on Crime Rates. Washington, DC: National Academy of Sciences 1978:95-139.

Electronic resource:

7. Extraintestinal Complications of IBD. Crohn's Colitis Found. <https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-is-ibd/extraintestinal-complications-ibd> (accessed 7 Dec 2022).

g. Authors' statement

The contribution intended for publication must be accompanied by the 'Statement of the authors of the contribution', which can be found on the website Declaration of Authors or you can ask the editors for a template via email SloJouDD@gmail.com. The statement should be signed by all authors (by hand or digitally), and the completed and signed statement should be attached to the article when you send it to the editors for review. Instructions for completing and sending the declaration can be found in the declaration template and on the website.

3.0 Submission of contributions

Send contributions by e-mail to:

SloJouDD@gmail.com

or to the address:

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog editorial office, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia.

Attach all the necessary attachments listed in the instructions to the authors of the paper.

4.0 Editorial work

The editor-in-chief reviews each submitted contribution and decides on inclusion in the editorial process. Contributions included in the editorial process are forwarded to other members of the editorial board, who take care of technical and stylistic corrections. The revised paper is then returned to the authors for review. The content of the paper is evaluated by two expert reviewers who are unknown to the authors, and the expert reviewers are also not aware of the identity of the authors. The contribution is also reviewed by proofreaders for the Slovenian and English languages. After finishing the editorial work, the author gets his work reviewed, approved and corrections taken into account. Before publication, the author also receives a working pdf file with a break of the designed article (brush print) by e-mail, but at this stage, we only take into account corrections of typographical errors and warnings about possible missing or inappropriately placed images or tables or inappropriate references to elements contained in the paper. The final version of the article may deviate slightly due to possible additional adjustments to the fold. The answer with any comments must be returned within two days, otherwise, it will be understood that the author agrees with the corrections and breaks in the paper.

