

Slovenian Journal of Gastroenterology Gastroenterolog

Volume 30, Number 1, May 2026 / Letnik 30, številka 1, maj 2026



SLOVENIAN ASSOCIATION OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY
SLOVENSKO ZDRUŽENJE ZA GASTROENTEROLOGIJO IN HEPATOLOGIJO



Revija *Gastroenterolog* je strokovno glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo, ki redno izhaja od leta 1997. Od leta 2014 je revija recenzirana, od leta 2024 pa izhaja trikrat letno pod naslovom *Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog*. V tej številki objavljamo 12 člankov.

Smernice Evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy – ESGE*) za odstranjevanje tujkov iz zgornjih prebavil pri odraslih obravnavajo diagnostiko in zdravljenje zaužitih tujkov ter impakcije bolusa hrane v zgornjih prebavilih. Temelj obravnave predstavljata natančna anamneza in klinični pregled z iskanjem znakov morebitnih zapletov. Rentgensko slikanje je uporabno pri radiopacnih tujkih, medtem ko je računalniška tomografija metoda izbora ob sumu na zaplete, kot je perforacija. Smernice jasno opredeljujejo časovno nujnost terapevtske ezofagogastroduodenoskopije (EGD) glede na tip in lokacijo tujka: urgentna EGD (najbolje znotraj dveh ur, najpozneje v šestih urah), nujna EGD (znotraj 24 ur) in nenujna EGD (znotraj 72 ur). Pri nekaterih asimptomatskih bolnikih zadostuje opazovanje. Če nevarnega tujka ni mogoče odstraniti endoskopsko oziroma se ne izloči spontano, sta indicirana kirurški poseg in bolnišnično opazovanje.

Najpogostejši zapleti endoskopsko ultrazvočno vodenih biopsij so perforacija votlega organa, krvavitve, okužba ter akutni pankreatitis po punkciji lezij trebušne slinavke. Skupna pojavnost zapletov je ocenjena na 0–2,5 %, stopnja umrljivosti pa znaša približno 0,1–0,8 %. Med 310 endoskopsko ultrazvočno vodenimi biopsijami, opravljenimi leta 2025, so pri sedmih bolnikih ugotovili zaplete: tri blage akutne pankreatitise in štiri manjše krvavitve.

Kirurgi se vse pogosteje srečujejo s situacijami, v katerih je operacija tehnično izvedljiva, vendar njena klinična in etična upravičenost nista več samoumevni. Odločitev za operacijo tako vse pogosteje presega zgolj presojo tehnične izvedljivosti ter vključuje tudi pre-

sojo sorazmernosti zdravljenja in njegovih ciljev glede na pričakovani funkcionalni izid ter skladnost predlaganega posega in njegovih posledic z bolnikovimi vrednotami in prioriteta. Avtor v prispevku analizira etične dileme ob opuščanju kirurškega zdravljenja ter osvetljuje klinične, komunikacijske, psihološke in kulturne dejavnike, ki vplivajo na takšne odločitve.

Kronična vnetna črevesna bolezen in celiakija sta kronični imunsko pogojeni boleznima prebavil, katerih pojavnost v zadnjih desetletjih narašča. Čeprav se boleznima razlikujeta po sprožilnih dejavnikih, si delita številne genetske, imunske in okoljske značilnosti. Genetske raziskave so razkrile skupne lokuse tveganja, vključene v ključne imunske poti. Na imunski ravni obe boleznima zaznamujeta povečana črevesna prepustnost in disregulacija citokinov, vključno z interferonom gama in interleukinom 21. Epidemiološki podatki kažejo na večje tveganje za pojav celiakije pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo v primerjavi s splošno populacijo. Diagnostika celiakije pri teh bolnikih zahteva posebno previdnost zaradi prekrivanja simptomov, evropske smernice iz leta 2025 pa uvajajo pogojno možnost postavitve diagnoze brez biopsije pri izbranih odraslih z visokimi titri protiteles IgA anti-tTG2.

Strokovni članki obravnavajo sodobne usmeritve pri zdravljenju intrahepatičnega holangiokarcinoma, povezavo med celiakijo in Addisonovo boleznijo ter sodobne koncepte in dileme pri kirurškem zdravljenju kronične vnetne črevesne boleznima.

Med kliničnimi primeri predstavljamo ezofagitis dissecans superficialis, redko benigno bolezen požiralnika, za katero je značilno luščenje površinske plasti sluznice požiralnika, s perindoprilom sprožen intestinalni angioedem, endoskopsko ultrazvočno vodeno drenažo vraničnega abscesa ter transgastrični ERCP s pomočjo endoskopskega ultrazvoka.

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.
urednik

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog

ISSN 1408–2756

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

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

Editor-in-Chief / Odgovorni urednik

Borut Štabuc

Editors / Področni uredniki

Gastrointestinal diseases / Bolezni prebavil: David Drobne, Gregor Novak

Endoscopy / Endoskopija: Samo Plut, Jurij Hanžel

Hepatology / Hepatologija: Blaž Trotovšek, Andrej Hari

Digestive oncology / Digestivna onkologija: Lojze Šmid, Gašper Boltežar

Abdominal surgery / Abdominalna kirurgija: Jan Grosek, Arpad Ivanecz

Abdominal radiology / Abdominalna radiologija: Peter Popovič

Pediatric gastroenterology / Pediatrična gastroenterologija: Matjaž Homan

Pathology / Patologija: Nina Zidar

Technical Editors / Tehnična urednika

David Drobne, Urša Noč

Publisher / Izdajatelj

Zavod Gastroenterolog in

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo

Editorial Board / Uredniški odbor

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

Proofreader / Lektor

Melita Keber Jašović

Desktop publishing and printing / Priprava za tisk in tisk

Studio N, Ljubljana

Editorial office / Naslov uredništva

Zavod Gastroenterolog

Dunajska 106, 1000 Ljubljana

tel.+386 41 769 283

e-mail: editor@slojgastroenterology.com

<https://slojgastroenterology.com>

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.

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.

Slika na naslovnici / Front page picture

Kostel castle. Source: www.slovenia.info. Author: Jošt Gantar

Grad Kostel. Vir: www.slovenia.info. Avtor: Jošt Gantar



Uvodnik	1
Povzetek smernic Evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo za odstranjevanje tujkov iz zgornjih prebavil pri odraslih Summary of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy guidelines for the removal of foreign bodies from the upper gastrointestinal tract in adults <i>Sanjo Finderle</i>	5
Zapleti endoskopsko ultrazvočno vodenih tanko-igelnih punkcij. Pregled literature in naših izkušenj v letu 2025 Complications of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. A review of the literature and our experience in 2025 <i>Jan Drnovšek</i>	10
Etične dileme pri opuščanju kirurškega zdravljenja Ethical dilemmas in abandoning surgical treatment <i>Jan Grosek</i>	17
Povezave med kronično vnetno črevesno boleznijo in celiakijo: pregled patogeneze, diagnostike in klinične obravnave Links between chronic inflammatory bowel disease and celiac disease: a review of pathogenesis, diagnostics and clinical management <i>Andreja Ocepek</i>	38
Personaliziran pristop k neresektabilnemu intrahepatičnemu holangiokarcinomu: vloga lokoregionalnih terapij Personalised approach to unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: the role of locoregional therapies <i>Miriam Karin Mekina, Pavel Vižintin, Peter Popovič</i>	48
Celiakija in Addisonova bolezen Celiac disease and Addison's disease <i>Tanja Šmid, Goran Bokan, Darko Siuka</i>	56
Kirurško zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni: sodobni koncepti in aktualne dileme Surgical Treatment of Chronic Inflammatory Bowel Disease: Contemporary Concepts and Current Dilemmas <i>Jan Grosek, Gregor Norčič, Mirko Omejc, Urška Kogovšek, Jurij Aleš Košir, Aleš Tomažič</i>	61
Perianalna Crohnova bolezen – kako uspešno je v resnici kirurško zdravljenje? Perianal Crohn's disease – how effective is surgical treatment? <i>Jurij Aleš Košir, Jan Grosek</i>	70
Prikaz primera: EUZ omogočen transgastrični ERCP (EUS-directed transgastric ERCP – EDGE) <i>Sanjo Finderle, Jan Drnovšek, Jurij Hanžel, Eva Mislej, Nejc Sever</i>	74

Redek vzrok poškodbe požiralnika - ezofagitis dissecans superficialis. Prikaz primera in pregled literature. Rare cause of esophageal injury - esophagitis dissecans superficialis. Case report and literature overview. <i>Jan Drnovšek</i>	78
Endoscopic Ultrasound-Guided Transgastric Drainage as an Alternative Treatment for Splenic Abscess: A Case Report Endoskopska ultrazvočno vodena transgastrična drenaža kot alternativno zdravljenje vraničnega abscesa: prikaz primera <i>Živa Šubic, Jan Drnovšek, Samo Plut, Aleksandar Gavrič</i>	83
Od zaviralca angiotenzinove konvertaze do ascitesa: s perindoprilom sprožen intestinalni angioedem From Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Ascites: Perindopril-Induced Intestinal Angioedema <i>Anja Rihtaršič</i>	86
Navodila avtorjem	91
Instructions to authors	93



Povzetek smernic Evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo za odstranjevanje tujkov iz zgornjih prebavil pri odraslih

Summary of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy guidelines for the removal of foreign bodies from the upper gastrointestinal tract in adults

Sanjo Finderle*

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

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 5–9

Ključne besede: ezofagogastroduodenoskopija, tujek, impakcija hrane, eozionofilni ezofagitis, ESGE, smernice

Keywords: upper endoscopy, foreign body, food bolus impaction, eosinophilic esophagitis, ESGE, guidelines

POVZETEK

Smernice Evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo (angl. European Society of Gastrointestinal Endoscopy – ESGE) za odstranjevanje tujkov iz zgornjih prebavil pri odraslih obravnavajo diagnostiko in zdravljenje zaužitih tujkov ter impakcije bolusa hrane v zgornjih prebavilih pri odraslih. Pri odraslih je najpogostejša težava impakcija bolusa hrane v požiralniku, ‚pravi‘ tujki so redkejši. Večina tujkov se izloči spontano, pri nekaterih pa je potrebna endoskopska odstranitev. Kirurška odstranitev tujka je redka. Osnova obravnave sta temeljita anamneza in klinični pregled z iskanjem znakov zapletov. Rentgensko slikanje je uporabno pri radiopacnih tujkih. Računalniška tomografija je metoda izbora pri sumu na zaplete

ABSTRACT

The guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) for the removal of foreign bodies from the upper gastrointestinal tract in adults address the diagnosis and treatment of ingested foreign bodies and food bolus impaction. The most common problem is food bolus impaction in the oesophagus, while ‚true‘ foreign bodies are less frequent. Most foreign bodies pass spontaneously, but in some cases endoscopic removal is required. Surgical removal of a foreign body is rare. The basis of management is a thorough medical history and clinical examination, with a search for signs of complications. Plain radiography is useful for radiopaque foreign bodies. Computed tomography is the method of choice when complications (e.g. perforation) are suspected. The guide-

*Sanjo Finderle, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: sanjo.finderle@kclj.si

(npr. perforacija). Smernice jasno opredeljujejo nujnost terapevtske ezofagogastroduodenoskopije (EGD) glede na tip in lokacijo tujka: urgentna EGD (najboljše znotraj dveh ur, najkasneje znotraj šest ur); nujna EGD (znotraj 24 ur), nenujna EGD (znotraj 72 ur). Nekateri asimptomatski pacienti lahko le opazujemo. Če nevarnega tujka ni mogoče odstraniti endoskopsko oz. se le ta ne izloči spontano, je indiciran kirurški poseg in bolnišnično opazovanje.

lines clearly define the urgency of therapeutic esophagogastroduodenoscopy (EGD) based on the type and location of the foreign body: emergent EGD (ideally within 2 hours, at the latest within 6 hours); urgent EGD (within 24 hours); non-urgent EGD (within 72 hours). Some asymptomatic patients can be managed with observation alone. If a dangerous foreign body cannot be removed endoscopically or does not pass spontaneously, surgical intervention and in-hospital observation are indicated.

UVOD

Smernice Evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo (angl. European Society of Gastrointestinal Endoscopy – ESGE) obravnavajo diagnostiko in zdravljenje zaužitih tujkov ter impakcije bolusa hrane v zgornjem prebavnem traktu pri odraslih (1). Sledi kratek pregled najpomembnejših poudarkov teh smernic.

ESGE je pripravilo smernice po pregledu literature. Izbrane članke so ovrednotili po sistemu GRADE (angl. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system), ki loči stopnjo dokazov (npr. visoka, srednja, nizka, zelo nizka) in moč priporočila (močno, šibko). Večina priporočil v teh smernicah temelji na nizki stopnji dokazov, zato avtorji poudarjajo potrebo po klinični presoji in individualizaciji. Kljub nizki stopnji dokazov, pa je moč priporočil večinoma močna (1).

Večino tujkov zaužijejo otroci. Večina njih (okoli 80–90 %) se izloči spontano, približno 10–20 % primerov pa zahteva endoskopsko odstranitev, kirurški poseg je potreben v < 1 % primerov (2). Pri odraslih je impakcija bolusa hrane v požiralniku precej pogostejša kot pravi tujki. Incidenca impakcije hrane je ocenjena na približno 13/100.000 prebivalcev na leto (3).

Odstranjevanje tujkov in bolusa hrane s fleksibilnim endoskopom je sicer uspešno v > 95 % primerov, ob tem pa je tveganje za zaplete 0–5 % (2, 4).

PRIPOROČILA

Neendoskopska priporočila

Smernice priporočajo, da osnovo obravnave predstavlja temeljita anamneza (čas zaužitja, vrsta tujka, simptomi) in usmerjen klinični pregled z oceno splošnega stanja in znakov za zaplete. Večina pacientov s tujkom v požiralniku je simptomatskih, vendar lokacija simptomov ne korelira najboljše z mestom impakcije (4). Ti pacienti so disfagični, požiranje je boleče, boli jih za prsnico ... V primeru nezmožnosti požiranja slin ali tekočine pa gre po navadi za popolno zaporo požiralnika (5). Pacienti imajo lahko tudi respiratorne simptome (dispneja, stridor, ...). Po prehodu tujka skozi požiralnik, postane večina pacientov asimptomatskih, kljub temu pa lahko težave z disfagijo vztrajajo še več ur. Ob pregledu pacienta smo pozorni na morebitne zanke za zaplete kot so npr. perforacija. Najdemo lahko povišano telesno temperaturo, tahikardijo, peritonealno draženje, subkutani emfizem, oteklino vratu (2).

Smernice ne priporočajo rutinske rentgenske (RTG) diagnostike pri pacientih z bolusom hrane, ki ne vsebuje kosti in ki nimajo znakov za zaplete, ker je diagnostični doprinos majhen. Rentgensko slikanje je priporočljivo kadar sumimo, da je oseba zaužila radiopačen tujek oz. vrsta zaužitega tujka ni znana (6). S slikanjem želimo oceniti lokacijo, velikost, izgled in število zaužitih tujkov ter morebitne zaplete (aspiracija, prost zrak v mediasti-

numu oz. trebuhu, subkutani emfizem). Kljub temu so lažno negativni izvidi pogosti – npr. pri bolusu hrane do 87 %, spregledamo lahko tudi ribje/piščančje kosti, tanke kovinske predmete, predmete iz lesa, stekla ali plastike (7).

Smernice priporočajo računalniško tomografijo (angl. Computed tomography – CT) pri vseh pacientih, pri katerih sumimo na perforacijo ali drug zaplet, ki bi lahko zahteval kirurško zdravljenje. Prednosti CT so visoka občutljivost in specifičnost za radiopačne tujke, natančna ocena oblike, velikosti, lokacije in globine tujka in pa natančna ocena prisotnosti eventualnih zapletov (absces, mediastinitis, aortozofagealna fistula, pneumoperitonej, obstrukcija, itd.) (8, 9).

Smernice ne priporočajo RTG požiralnika s peroralnim kontrastom, ker to poveča tveganje za aspiracijo, barij pa tudi prekrije sluznico in tujek, ter oteži ali onemogoči endoskopski pregled (2, 8).

Smernice priporočajo klinično opazovanje brez endoskopije pri asimptomatskih pacientih z zaužitjem majhnih in topih predmetov, ki ležijo v želodcu in so ožji od 2–2,5 cm in krajši od 5–6 cm. Paciente opozorimo na simptome in znake perforacije ali obstrukcije, enkrat tedensko pa naredimo RTG slikanje. Če se tujek iz želodca ne izloči v 3–4 tednih, ga je potrebno odstraniti endoskopsko. Če je le možno, naj bi opazovanje potekalo ambulantno. To priporočilo temelji na tem, da se 80–90 % zau-

žitih tujkov v gastrointestinalnem traktu izloči spontano. Tujki se sicer najpogosteje zaustavijo na mestu anatomskih zožitev (zgornji požiralnikov sfinkter, aortni lok in levi bronh, spodnji požiralnikov sfinkter, pilorus, ileocekalna valuvula in anus). Tujki se najpogosteje izločijo v 4–6 dneh oz. redko v do 4 tednih. Načeloma velja, da tujki debelejši od 2–2,5 cm ne bodo prešli pilorusa oz. ileocekalne valvule; tujki daljši od 5–6 cm pa ne kolena dvanajstnika (4, 10). Baterije in magnetne je ne glede na velikost in število, potrebno odstraniti endoskopsko.

Smernice priporočajo skrbno opazovanje asimptomatskih pacientov, ki so zaužili pakete z drogami. Ne priporočamo endoskopskega odstranjevanja. V primeru suma na razpok paketa (znaki zastrupitve), neizločitev paketa ali znakov obstrukcije je nujna kirurška obravnava (1, 4, 10).

Endoskopska priporočila

Smernice jasno opredeljujejo nujnost terapevtske ezofagogastroduodenoskopije (EGD) glede na tip in lokacijo tujka. Povzetek je prikazan v tabeli 1. Tabela 2 pa prikazuje priporočen čas do endoskopije glede na vrsto tujka in njegovo lokacijo.

Tujki ali hrana v požiralniku morajo biti odstranjeni znotraj 24 ur, saj je tveganje za zaplete (perforacija z/brez mediastinitisa, retrofaringealni absces, aortozofagealna fistula) po 24 urah 14,1-krat

Tabela 1: Razvrstitev pogoltnjenih tujkov

Vrsta	Primeri
Topi predmeti	Okrogli predmeti: kovanec, gumb, igrače Baterije, magneti
Ostri (koničasti) predmeti	Drobni predmeti: igla, zobotrebec, kost, varnostna zaponka, koščki stekla Ostri nepravilni predmeti: delna zobna proteza, rezilo britvice
Dolgi predmeti	Mehki predmeti: vrvica Trdi predmeti: zobna ščetka, jedilni pribor, izvijač, (kemični) svinčnik
Bolus hrane	S kostmi ali brez njih
Drugo	Zavitki prepovedanih drog

Tabela 2. Priporočen čas do endoskopije:

urgentno (zaželeno znotraj dveh ur, najkasneje znotraj šestih ur); nujno (znotraj 24 ur); nenujno (znotraj 72 ur)

Vrsta predmeta	Lokacija	Čas za ukrepanje
Baterija	Požiralnik	Urgentno
	Želodec/tanko črevo	Nujno
Magnet	Požiralnik	Nujno
	Želodec/tanko črevo	Nujno
Oster (koničast) tujek	Požiralnik	Urgentno
	Želodec/tanko črevo	Nujno
Top in majhen tujek < 2–2,5 cm premera	Požiralnik	Nujno
	Želodec/tanko črevo	Nenujno
Top in srednje velik tujek > 2–2,5 cm premera	Požiralnik	Nujno
	Želodec/tanko črevo	Nenujno
Velik tujek > 5–6 cm	Požiralnik	Nujno
	Želodec/tanko črevo	Nujno
Bolus hrane	Požiralnik	Urgentno (nujno, če ni simptomov ali če ni popolne zapore)

večje (11). Pacienti z znaki popolne zapore požiralnika imajo visoko tveganje za aspiracijo, zato potrebujejo EGD znotraj dveh oz. največ šest ur. Zaradi tveganja za perforacijo (35 %) bi morali odstraniti ostre predmete iz požiralnika znotraj dveh ur.

Gumbne baterije v požiralniku predstavljajo tveganje za nekrozo tkiva, perforacijo in nastanek fistule. Te odstranimo znotraj dveh ur. V želodcu je tveganje za opekline majhno, smernice zaradi možnosti ‚razlitja‘ baterije in s tem nastanka nekroze tkiva, kljub temu priporočajo odstranitev v 24 urah. Po prehodu skozi dvanajstnik se večina baterij izloči v 72 urah (2, 4).

Smernice priporočajo, da se bolus hrane, impaktirane hrane previdno potisne v želodec (90 % uspešnost). Preden potisnemo hrano v želodec je priporočeno, da z gastroskopom ocenimo eventualno prisotnost patologije distalno od hrane (zožitev, tumor) Če čutimo pomemben upor, pa je potrebno hrano odstraniti skozi usta, saj s tem

zmanjšamo tveganje za perforacijo. Pri odstranjevanju uporabljamo različna orodja (zanka, klešče, mrežica, košara, ...).

V več kot 75 % primerih impakcije hrane v požiralniku gre za pridruženo bolezensko stanje. Najpogostejše so peptične zožitve (> 50 %) in eozinofilni ezofagitis (cca. 40 %). Redkeje gre za ahalazijo ali ezofagealne spazme (2, 4, 10). Biopsije za eozinofilni ezofagitis lahko vzamemo takoj ali pa ob kontrolni gastroskopiji (12). Ob odsotnosti poškodbe sluznice lahko varno opravimo dilatacijo Schatzkijevega obroča. Ob poškodbi sluznice pacientu predpišemo zaviralec protonske črpalke, dilatacijo pa opravimo čez 2–4 tedne (2).

Smernice priporočajo nujno (znotraj 24 ur) odstranitev ostrih in velikih oz. dolgih tujkov iz želodca ter tudi magnetov in baterij. Nenujna EGD (znotraj 72 ur) je priporočena za odstranitev srednje velikih tujkov iz želodca.

Čeprav veliko ostrih predmetov iz želodca sčasoma preide črevesje brez težav, obstaja tveganje za perforacijo (do 35 %) (4). Smernice zato priporočajo odstranitev teh tujkov, če to lahko naredimo varno (upoštevajoč kdaj je pacient nazadnje jedel hrano in njegovo tveganje za aspiracijo).

Magneti so nevarni, saj lahko povzročijo kompresijsko nekrozo tkiva, fistule, perforacijo ali zaporo, zato jih je potrebno odstraniti (2, 4).

Predmeti širši od 2–2,5 cm praviloma ne preidejo pilorusa zato jih moramo odstraniti endoskopsko. Ravno tako endoskopsko odstranjujemo (znotraj 24 ur) predmete daljše od 5–6 cm. Ti se namreč ponavadi zataknejo v predelu kolena dvanajstnika in lahko v 15–35 % primerov povzročijo perforacijo (2, 4).

Smernice poudarjajo tudi pomembnost zaščite dihalne poti pri pacientih z visokim tveganjem za aspiracijo (nesodelujoč pacient, poln želodec hrane, tujek v proksimalnem delu požiralnika) in preprečevanja poškodbe sluznice požiralnika in žrela pri odstranjevanju ostrih predmetov. Pri tem si pomagamo z vodilno cevjo (angl. Overtube), ki jo natakemo na endoskop. Pri ostrih predmetih naj bo predmet prijeto tako, da ostri del sledi endoskopu (distalno), kar zmanjša tveganje za perforacijo ali raztrganje sluznice. Pri dolgih predmetih je treba predmet prijeto na enem koncu, da se poravnava vzdolž osi lumna; če ga primemo centralno, se postavi prečno in ga ne moremo izvleči skozi sfinkter ali požiralnik (1).

Smernice predvidevajo odpust za večino pacientov, kjer je bilo odstranjevanje tujka uspešno in nezapleteno. Za ostale paciente se odločamo ‚od primera do primera‘. V primeru, da tujka ne moremo odstraniti endoskopsko, je potreben sprejem za opazovanje pri vseh, ki so zaužili ostre predmete ali baterije. Pri ostrih predmetih priporočamo dnevno RTG slikanje, za baterije distalneje od dvanajstnika pa je dovolj RTG slikanje na 3–4 dni. Če endoskopska odstranitev ni uspešna, priporočamo kirurški poseg, zlasti pri dolgih predmetih, ujetih

v dvanajstniku, ali pri nevarnih predmetih, ki so že distalno od Treitzovega ligamenta in ne napredujejo v treh dneh (2, 4).

ZAKLJUČEK

Smernice ESGE za odstranjevanje tujkov iz zgornjih prebavil pri odraslih predstavljajo konsenz o najboljši klinični praksi. Kljub temu je potrebno upoštevati specifično klinično situacijo in sprejeti najboljšo možno odločitev v tistem trenutku. Vsekakor je potrebno pred napotitvijo pacienta na gastrokopijo konzultirati gastroenterologa.

Literatura

1. Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016; 48: 489-96. doi: 10.1055/s-0042-100456.
2. Pfau PR. Removal and management of esophageal foreign bodies. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2014; 16: 32-9. doi: 10.1016/j.tgie.2013.10.004.
3. Longstreth GF, Longstreth KJ, Yao JF. Esophageal food impaction: Epidemiology and therapy. A retrospective, observational study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2001; 53: 193-8. doi: 10.1067/mge.2001.112709.
4. Ikenberry SO, Jue TL, Anderson MA, et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2011; 73: 1085-91. doi: 10.1016/j.gie.2010.11.010.
5. Ciriza C, García L, Suárez P, et al. What predictive parameters best indicate the need for emergent gastrointestinal endoscopy after foreign body ingestion? *J Clin Gastroenterol*. 2000; 31: 23-8. doi: 10.1097/00004836-200007000-00006.
6. Lee JH, Kim HC, Yang DM, et al. What is the role of plain radiography in patients with foreign bodies in the gastrointestinal tract? *Clin Imaging*. 2012; 36: 447-54. doi: 10.1016/j.clinimag.2011.11.017.
7. Liew CJY, Poh ACC, Tan TY. Finding nemo: imaging findings, pitfalls, and complications of ingested fish bones in the alimentary canal. *Emerg Radiol*. 2013; 20: 311-22. doi: 10.1007/s10140-012-1101-9.
8. Marco De Lucas E, Sádaba P, Lastra García-Barón P, et al. Value of helical computed tomography in the management of upper esophageal foreign bodies. *Acta Radiol*. 2004; 45: 369-74. doi: 10.1080/02841850410005516.
9. Young CA, Menias CO, Bhalla S, et al. CT features of esophageal emergencies. *Radiographics*. 2008; 28: 1541-53. doi: 10.1148/rg.286085520.
10. Ambe P, Weber SA, Schauer M, et al. Swallowed foreign bodies in adults. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109: 86-75. doi: 10.3238/arztebl.2012.0869.
11. Loh KS, Tan LK, Smith JD, et al. Complications of foreign bodies in the esophagus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 123: 613-6. doi: 10.1067/mhn.2000.110616.
12. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 679-92; quiz 693. doi: 10.1038/ajg.2013.71.



Zapleti endoskopsko ultrazvočno vodenih tanko-igelnih punkcij. Pregled literature in naših izkušnj v letu 2025

Complications of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. A review of the literature and our experience in 2025

Jan Drnovšek*^{1, 2}

¹ Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

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

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 10–16

Ključne besede: endoskopski ultrazvok, zapleti, pankreatitis, krvavitev, okužba, perforacija

Keywords: endoscopic ultrasound, complications, pancreatitis, bleeding, infection, perforation

POVZETEK

Endoskopsko ultrazvočno vodeni tanko-igelna aspiracija in biopsija sta uveljavljeni diagnostični metodi za vzorčenje tkiv in verifikacijo gastrointestinalnih tumorjev v steni prebavil in priležnih organih. Najpogostejši zapleti vključujejo perforacijo votlega organa, krvavitev, okužbo in akutni pankreatitis po punkciji lezij trebušne slinavke. Perforacije so redke; izpostavljena sta predvsem cervikalni del požiralnika in dvanajstnik. Krvavitve so običajno samoomejujoče in ne zahtevajo dodatnih intervencij. Okužbe in bakteriemija so sicer redki zapleti, a pogostejše pri punkciji cističnih lezij trebušne slinavke in mediastinuma, zato je v teh primerih smiselna periproceduralna antibiotična profilaksa. Akutni pankreatitis je možen zaplet po vzorčenju

ABSTRACT

Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and biopsy are a standard diagnostic technique for sampling and verification of gastrointestinal tumors in the digestive tract wall and adjacent organs. The predominant complications include hollow organ perforation, haemorrhage, infection, and acute pancreatitis following pancreatic lesion puncture. Perforations are uncommon, particularly affecting the cervical oesophagus and duodenum. Haemorrhage is typically self-limited and seldom necessitates further intervention. Infections and bacteraemia are infrequent but occur more frequently after puncturing cystic pancreatic and mediastinal lesions; therefore, periprocedural antibiotic prophylaxis is advisable. Pancreatitis is a potential complication

*asist. dr. Jan Drnovšek, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: jan.drnovsek@kclj.si

pankreatičnih lezij, vendar je v večini primerov blago ali zmerno težko potekajoč. Na splošno velja, da delež zapletov pri punkciji cističnih lezij višji v primerjavi s punkcijo solidnih lezij. Skupna pojavnost zapletov je ocenjena na 0–2,5 %, medtem ko stopnja umrljivosti znaša približno 0,1–0,8 %.

of pancreatic lesion sampling, with most cases being mild or moderate. Complication rates are generally higher for cystic lesion punctures than for solid lesions. The overall complication incidence is estimated at 0–2.5%, and mortality at approximately 0.1–0.8%..

UVOD

Endoskopsko ultrazvočno (EUZ) vodena aspiracija s tanko iglo (*angl. Fine-needle aspiration, FNA*) in biopsija s tanko iglo (*angl. Fine-needle biopsy, FNB*) sta v zadnjih treh desetletjih postali uveljavljeni diagnostični metodi za vzorčenje in verifikacijo intraluminalnih gastrointestinalnih lezij in lezij v priležnih organih kot so trebušna slinavka, vranica, nadledvični žlezi, mediastinum, trebušna votlina in bezgavke (1–4). Številna poročila so dokazala, da je EUZ vodena FNA/FNB visoko diagnostično učinkovita in varna metoda za verifikacijo različnih vrst lezij, kar je privedlo do njene rutinske uporabe (5, 6). Čeprav je incidenca zapletov pri posegu nizka, pa se z njimi srečujejo pogosteje zaradi naraščajočega števila opravljenih preiskav.

Glavni zapleti, povezani z EUZ vodeno FNA in FNB, vključujejo krvavitev, perforacijo, okužbo ter organsko specifične zaplete, kot je akutni pankreatitis po punkciji lezij trebušne slinavke. Čeprav se pogostnost zapletov razlikuje glede na vrsto lezije (bodisi cistična ali solidna), je celokupna pojavnost zapletov ocenjena na približno 0–2,5 % (1, 3, 7–9), medtem ko celokupna stopnja umrljivosti znaša približno 0,1–0,8 % (10, 11). Zapleti pri punkciji cističnih lezij so pogostejši kot pri punkciji solidnih lezij in bezgavk (12–14). Velikost igle pri FNA (19 G, 22G, 25 G) ne vpliva bistveno na pojavnost zapletov (15, 16), hkrati pa imajo tudi novejšje FNB igle primerljiv varnostni profil (7, 8, 17).

PERFORACIJA

Perforacija prebavne cevi, povezana z izvedbo EUZ s FNA ali FNB, je redek zaplet (0,4 %) (18). Zaradi razmeroma rigidne konice linearnega ehoendoskopa je incidenca cervikalne perforacije požiralnika pri EUZ zgornjih prebavil višja kot pri ezofagogastroduodenoskopiji (EGDS) in opisana v 0,03–0,06 % primerov, predvsem pri bolnikih z maligno strukturo požiralnika (19, 20). Perforacija želodca, dvanajstnika in rektuma so bile pri EUZ prav tako opisane pogosteje kot pri EGDS ali kolonoskopiji, kar je lahko posledica večjega premera ehoendoskopa ter dolgotrajnejšega transluminalnega pregledovanja in pozicioniranja ehoendoskopa. Poleg cervikalnega dela požiralnika je povečanemu tveganju za perforacijo izpostavljena tudi stena dvanajstnika (opisana incidenca 0,029–0,86 %) zaradi razmeroma tanke črevesne stene, angulacije kolena dvanajstnika in rigidnosti ehoendoskopa (21, 22).

Metaanaliza iz leta 2011 je poročala o 0,02 % deležu perforacij pri EUZ FNA izmed več kot 10.900 bolnikov (23). Retrospektivna raziskava iz leta 2021, ki je vključevala več kot 4.300 bolnikov, pri katerih je bil opravljen EUZ, je pokazala skupni delež perforacij v 0,05 % (24). V raziskavi iz leta 2020, ki je zajela več kot 13.000 bolnikov, je bil delež perforacije želodca in dvanajstnika 0,06 % in so bile pogostejše pri linearnih ehoendoskopih v primerjavi z radialnimi (25). V isti študiji je bila perforacija požiralnika zabeležena pri 0,02 % vseh EUZ, pri čemer sta se oba dogodka pojavila pri uporabi radialnih ehoendoskopov (25). Nasprotno pa je prospektivna študija iz leta 2009, ki je vključevala več kot 4.800 bolnikov, poročala o stopnji perforacije požiralnika 0,06 %, pri čemer so se vsi pri-

meri pojavili pri uporabi linearnih ehoendoskopov (20). Perforacije, povezane z EUZ, se glede na klinični izhod precej razlikujejo, vendar večina bolnikov popolnoma okreva po endoskopskem ali kirurškem zdravljenju (19, 25).

Sledeči dejavniki so bili neodvisno povezani z večjo stopnjo perforacij pri EUZ: neizkušenos izvajalca, višja starost bolnika, anamneza težavne intubacije požiralnika, prisotnost maligne bolezni požiralnika in osteofitov cervikalne hrbtenice (19, 25–27).

Sledeči dejavniki so bili neodvisno povezani z večjo stopnjo perforacij pri EUZ: neizkušenos izvajalca, višja starost bolnika, anamneza težavne intubacije požiralnika, prisotnost maligne bolezni požiralnika in osteofitov cervikalne hrbtenice (19, 25–27).

KRVAVITEV

Krvavitev kot zaplet EUZ s FNA ali FNB se pojavi v manj kot 2 % preiskav (9, 27). Krvavitev se lahko pojavi v lumen prebavil, intraperitonealno, retroperitonealno ali v samo tarčno strukturo, kot je cista ali parenhimski organ. Klinično se lahko izrazi neposredno (intra- ali periproceduralno) ali zakasnelo po posegu. Ocena dejanske pogostnosti krvavitev, povezanih z EUZ FNA/FNB, je otežena zaradi neenotnih definicij izidov ter relativnega pomanjkanja kakovostnih prospektivnih raziskav. Klinično pomembna krvavitev, ki je po priporočilih Ameriškega združenja za gastrointestinalno endoskopijo (ASGE) opredeljena kot padec hemoglobina > 2 g/dL in/ali prisotnost hematemeze, melene ali hematohezije, je po rutinski EUZ FNA/FNB redka (28). V večini primerov je krvavitev po FNA ali FNB samoomejujoča in ne zahteva endoskopskega ali drugega terapevtskega ukrepanja.

Metaanaliza iz leta 2011 je poročala o 0,13 % deležu krvavitev pri več kot 10.900 bolnikih, pri katerih so izvedli EUZ z FNA (23). Metaanaliza iz leta 2017, ki je vključevala več kot 5.100 bolnikov po EUZ FNA cističnih sprememb trebušne sli-

navke, pa je poročala o 0,69 % stopnji krvavitev (29). Obe analizi sta v izračun vključili vse oblike krvavitev, vključno z blagimi in samoomejujočimi se krvavitvami. Navedene stopnje so potrdile tudi novejša raziskava. Tako je retrospektivna raziskava iz leta 2020 pri več kot 1.600 bolnikih poročala o tveganju za klinično pomembno krvavitev v višini 0,18 % po rutinski EUZ s FNA/FNB (26). Naslednja retrospektivna raziskava je pri več kot 3.000 posegih poročala o stopnji krvavitev 0,13 % po rutinski FNA, pri čemer so bili vsi dogodki opredeljeni kot blagi in zato brez jasnega kliničnega pomena (25).

Število vbodov niti premer uporabljene igle po razpoložljivih podatkih nista povezana s višjo incidenco krvavitve po FNA ali FNB (29). Večja pojavnost krvavitev je bila opisana pri bolnikih, ki so prejeli antiagregacijska in/ali antikoagulantna zdravila (30–32), pri bolnikih, ki so prejeli profilaktične odmerke nizkomolekularnega heparina (33), pri posegih v spodnjem delu prebavil v primerjavi z zgornjimi prebavili (34), ter pri vstavitvi radiopacnih (fiducialnih) označevalcev za načrtovanje radioterapije pri raku trebušne slinavke (35, 36). Poleg tega je bila EUZ vodena biopsija jeter povezana s pojavom krvavitve in/ali subkapsularnega hematoma pri 0,6–0,9 % bolnikov (37, 38). V skladu z aktualnimi priporočili ameriškega in evropskega združenja za endoskopijo se EUZ z FNA/FNB uvršča med posege z visokim tveganjem za krvavitev, zato ga je pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulantna ali antitrombotična zdravila, priporočljivo izvajati le po skrbni presoji tako indikacije za poseg kot tudi indikacije za antikoagulantno zdravljenje oziroma po ustrezni pripravi na poseg (39, 40).

BAKTERIEMIJA IN OKUŽBE

Prehodna bakteriemija pri EUZ FNA/FNB je v treh ločenih prospektivnih raziskavah znašala med 0 % in 5,8 % (41–43). V nobeni izmed teh raziskav pri bolnikih ni prišlo do razvoja sepse, niti bakteriemija ni vplivala na nadaljnji klinični izid bolezni. Zaradi slednjega je klinični pomen bakteriemije,

povezane z diagnostičnim EUZ, vprašljiv in primerljiv standardni EGDS (43). Razpoložljivi podatki prav tako ne kažejo višje incidence bakteriemijske pri EUZ punkciji rektalnih in perirektalnih solidnih lezij v primerjavi z lezijami v zgornjih prebavilih (44).

Antibiotična profilaksa pri EUZ FNB solidnih lezij zgornjih prebavil ni potrebna (45).

Vzorčenje cističnih sprememb trebušne slinavke in mediastinuma je povezano z nekoliko večjim tveganjem za simptomatsko okužbo v primerjavi z vzorčenjem solidnih lezij. Metaanaliza iz leta 2017, ki je vključevala 40 raziskav in 5.124 bolnikov, pri katerih so opravili EUZ FNA cističnih lezij trebušne slinavke, je poročala o 0,4 % incidenci okužb (29). Novejši podatki iz randomizirane kontrolirane raziskave iz leta 2020, ki je vključevala 226 bolnikov z EUZ FNA cističnih sprememb trebušne slinavke, so pokazali 0,4 % delež okužb cist v skupini z antibiotično profilakso in 0,9 % delež v skupini s placebom (45). Nadaljnja metaanaliza iz leta 2021, ki je vključevala šest raziskav ter skupno 1.683 bolnikov, je pokazala podobne rezultate: stopnja okužb je znašala 0,4 % pri bolnikih, ki so ob FNA cističnih sprememb trebušne slinavke prejeli antibiotik in 0,9 % pri tistih brez antibiotične profilakse (razmerje obojestransko 0,54; 95-odstotni interval zaupanja 0,16–1,82) (46).

Pred odločitvijo za EUZ FNA cistične lezije mediastinuma se moramo tako endoskopisti kot bolniki zavedati morebitnih zapletov, vključno s potencialno smrtnim mediastinitisom (47). Če je EUZ FNA indicirana, je vsekakor indicirana antibiotična profilaksa (48).

PANKREATITIS

Pankreatitis predstavlja možen zaplet po FNA ali FNB pankreatičnega vodov, cističnih sprememb ali solidnih tumorjev trebušne slinavke. Metaanaliza iz leta 2017, ki je zajela več kot 5.100 bolnikov po EUZ vodeni FNA/FNB cističnih lezij trebušne

slinavke, je poročala o skupni incidenci pankreatitisa v 0,92 % (29). Metaanaliza iz leta 2011 je poročala o pankreatitisu v 0,44 % pri več kot 8.200 bolnikih, pri katerih je bila izvedena FNA/FNB katerekoli pankreatične lezije (23). Pomembno je poudariti, da je bil klinični potek pankreatitisa v 91,7 % primerov opredeljen kot blag ali zmerno težko potekajoč (23). Dve novejši raziskavi sta poročali o pojavnosti pankreatitisa po FNA v 0,32 % oziroma 0,44 % primerov (24, 25).

Nekateri podatki nakazujejo, da je tveganje za pankreatitis večje pri bolnikih, pri katerih z EUZ vstavimo radioplačne (fiducialne) označevalce za namen stereotaktičnega obsevanja raka trebušne slinavke, kjer lahko incidenca pankreatitisa doseže do 3,1 % (49).

Z dokazi podprtih podatkov glede uporabe nesteroidnih protivnetnih zdravil za preprečevanje pankreatitisa po EUZ FNA/FNB v primerjavi z endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP) zaradi nizke pojavnosti zapleta nimamo na voljo. Domnevno, a ne dokazano, poveča tveganje za nastanek pankreatitisa pri FNA/FNB prehod igle preko glavnega pankreatičnega voda.

ZASEJANJE TUMORSKIH CELIC VZDOLŽ BIOPSIJSKEGA KANALA

Ker EUZ FNA ali FNB pogosto vključujeta vzorčenje malignih ali premalignih lezij, obstaja možnost zasejanja tumorskih celic vzdolž biopsijskega kanala igle v peritonealno votlino. Ta možen zaplet je bil doslej opisan predvsem v obliki posameznih primerov, zato je točno oceno težko vrednotiti (11).

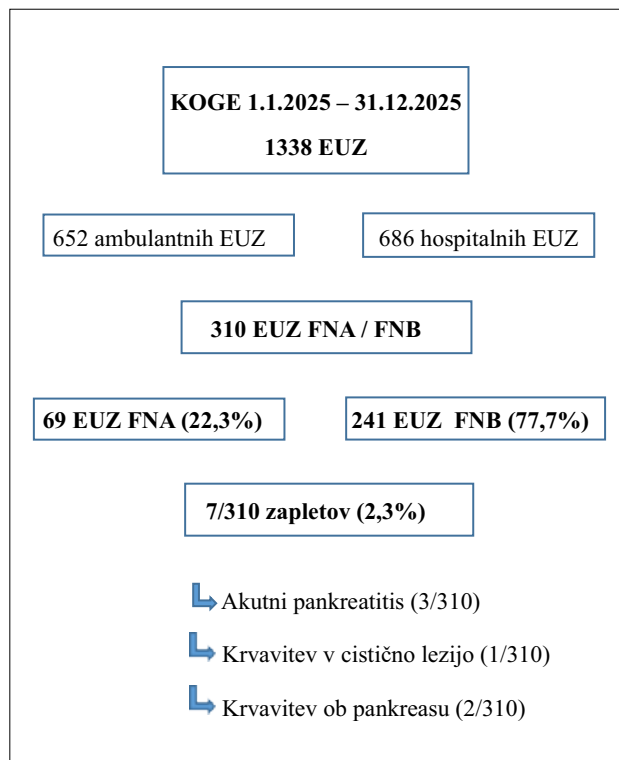
Zasejanje tumorskih celic vzdolž kanala igle je bilo opisano pri različnih tarčnih lezijah, vključno z rakom trebušne slinavke in mediastinalno limfadenopatijo, pri uporabi igel različnih premerov ter tudi že po enem samem vbodu (11). Čas do prepoznavanja tega zapleta je zelo variabilen in lahko sega od nekaj dni do več mesecev (11).

Anatomska lokalizacija vzorčene lezije lahko teoretično vpliva na tveganje za zasejanje. Na primer, transduodenalno vzorčenje lezij v področju glave trebušne slinavke običajno nima kliničnih posledic, če je področje igelnega kanala kasneje odstranjeno v okviru cefalične pankreatikoduodenektomije. Nasprotno pa lahko transperitonealno vzorčenje lezij v telesu ali repu trebušne slinavke ali pri hilarnem oziroma intrahepatičnem holangiokarcinomu teoretično poveča tveganje za zasejanje tumorskih celic.

NAŠE IZKUŠNJE

V preučevanem obdobju smo od 1. januarja do 31. decembra 2025 na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani (KOGЕ) skupno opravili 1.338 EUZ preiskav, od tega 652 pri ambulantnih in 686 pri hospitalnih bolnikih. Skupno smo opravili 310 EUZ vodenih punkcij, od teh večinoma (259) pri bolnikih, hospitaliziranih na KOGЕ, 51 bolnikov je bilo na EUZ vodeno punkcijo napotenih iz drugih ustanov. Pri 69 bolnikih smo opravili EUZ FNA cističnih lezij (22,3 %), pri 241 bolnikih pa EUZ FNB solidnih lezij (77,7 %) (Tabela 1). Celokupni delež zapletov po EUZ vodenih FNA in FNB smo zabeležili pri sedmih bolnikih (2,3 %). Akutni pankreatitis po posegu se je razvil pri treh bolnikih (0,97 %), od teh smo pri dveh bolnikih napravili EUZ FNB solidne lezije trebušne slinavke in pri enem bolniku EUZ FNA cistične lezije trebušne slinavke. V vseh treh primerih je klinično šlo za blag potek pankreatitisa. Krvavitev v cistično lezijo smo beležili pri eni bolnici po EUZ FNA (0,32 %). Zaplet je bil prepoznan med posegom, v nadaljnjem poteku kratkotrajne hospitalizacije ni prišlo do upada vrednosti hemoglobina, potrebe po transfuziji ali drugih intervencijah. Pri dveh bolnikih (0,65 %) smo ob EUZ FNB zabeležili majhen hematoma ob pankreasu, ki je bil klinično nepomemben in prav tako ni zahteval dodatnega ukrepanja. Bolnika sta bila odpuščena dan po posegu. Pri eni bolnici (0,32 %) je ob EUZ FNB prišlo do intraluminalne krvavitve v lumen preba-

Tabela 1: Pregled opravljenih EUZ FNA in FNB ter zapletov na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani v letu 2025.



*KOGЕ – Klinični oddelek za gastroenterologijo
UKC Ljubljana
EUZ – endoskopski ultrazvok
FNA – angl. fine needle aspiration
FNB – angl. fine needle biopsy

vil na mestu punkcije, krvavitev se je spontano ustavila, endoskopska hemostaza ali transfuzija ni bila potrebna. Perforacije ali klinično pomembne okužbe nismo zabeležili. Zapletov s smrtnim izidom po EUZ FNA ali FNB ni bilo.

ZAKLJUČEK

Endoskopski ultrazvok z FNA/ FNB je uveljavljen učinkovit in varen diagnostični postopek. Čeprav je s preiskavo povezanih več možnih zapletov, je njihova skupna pojavnost nizka. Endoskopisti, ki izvajamo EUZ vodene posege, moramo biti z njimi seznanjeni ter prepoznati dejavniki tveganja za njihov nastanek.

Literatura

1. Iwashita T, Yasuda I, Tsurumi H, Goto N, Nakashima M, Doi S, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for splenic tumor: a case series. *Endoscopy* 2009; 41: 179-82.
2. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2047-60.
3. Yasuda I, Goto N, Tsurumi H, Nakashima M, Doi S, Iwashita T, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for diagnosis of lymphoproliferative disorders: feasibility of immunohistological, flow cytometric, and cytogenetic assessments. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 397-404.
4. Catalano MF, Rosenblatt ML, Chak A, Sivak MV, Scheiman J, Gress F. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses of unknown origin. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2559-65.
5. Krishna NB, LaBundy JL, Saripalli S, Safdar R, Agarwal B. Diagnostic value of EUS-FNA in patients suspected of having pancreatic cancer with a focal lesion on CT scan/MRI but without obstructive jaundice. *Pancreas* 2009; 38: 625-30.
6. Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer* 2016; 19: 3-14.
7. de Moura DTH, McCarty TR, Jirapinyo P, Ribeiro IB, Flumignan VK, Najdawai F, et al. EUS-guided fine-needle biopsy sampling versus FNA in the diagnosis of subepithelial lesions: a large multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 108-119.e3.
8. Cheng B, Zhang Y, Chen Q, Sun B, Deng Z, Shan H, et al. Analysis of fine-needle biopsy vs fine-needle aspiration in diagnosis of pancreatic and abdominal masses: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1314-21.
9. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Matsuda S, et al. Rarity of severe bleeding and perforation in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for submucosal tumors. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2634-8.
10. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Lehman GA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 243-50. doi:10.1016/s0016-510(97)70266-9
11. Mizuide M, Ryozaawa S, Fujita A, Ogawa T, Katsuda H, Suzuki M, et al. Complications of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: a narrative review. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10: 964.
12. Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112: 1087-95.
13. O'Toole D, Palazzo L, Arotçarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, et al. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 470-4.
14. Masson E. Frequency and significance of acute intracystic hemorrhage during EUS-FNA of cystic lesions of the pancreas. *EM-Consulte*. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/503737>.
15. Siddiqui UD, Rossi F, Rosenthal LS, Padda MS, Murali-Dharan V, Aslanian HR. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective randomized trial comparing 22-gauge and 25-gauge needles. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1093-7.
16. Song TJ, Kim JH, Lee SS, Eum JB, Moon SH, Park DH, et al. Prospective randomized controlled trial of EUS-guided FNA using 22G and 19G needles. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1739-45.
17. Levine I, Trindade AJ. Endoscopic ultrasound fine needle aspiration vs fine needle biopsy for pancreatic masses, subepithelial lesions, and lymph nodes. *World J Gastroenterol* 2021 Jul 14; 27 (26): 4194-4207.
18. Jenssen C, Alvarez-Sánchez MV, Napoleon B, Faiss S. Diagnostic endoscopic ultrasonography: assessment of safety and prevention of complications. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4659-76.
19. Fockens P, van Dullemen HM, Tytgat GN. Early complications of endoscopic ultrasonography: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 652-6.
20. Polkowski M, Larghi A, Weynand B, Boustière C, Giovannini M, Pujol B, et al. Cervical esophageal perforation during EUS: a national survey. *Endoscopy* 2001; 33: 933-6.
21. Erickson RA. Complications of endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007; 17: 55-73.
22. Lachter J. Fatal complications of endoscopic ultrasonography: a look at 18 cases. *Endoscopy* 2007; 39: 747-50.
23. Wang KX, Ben QW, Jin ZD, Du YQ, Zou DW, Liao Z, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 283-90.
24. Razik R, James PD, Khan R, Maxwell C, Ruan Y, Forbes N, et al. Risk of adverse events associated with upper and lower endoscopic ultrasound: a population-based cohort study. *Endosc Int Open* 2021; 9: E1427-34.
25. Marchetti G, Ricardo VD, Ardengh AO, de Almeida AF, Taglieri E, Micelli-Neto O, et al. Adverse events and mortality: comparative analysis between diagnostic and interventional endoscopic ultrasound. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 995-1001.
26. Khan U, Abunassar M, Chatterjee A, James PD. Advanced endoscopy trainee involvement early in EUS training may be associated with increased risk of adverse events. *J Can Assoc Gastroenterol* 2020; 3: 83-90.
27. Mortensen MB, Frstrup C, Holm FS, Pless T, Durup J, Ainsworth AP, et al. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2005; 37: 146-53.
28. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 446-54.
29. Zhu H, Jiang F, Zhu J, Du Y, Jin Z, Li Z. Morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA for pancreatic cystic lesions: systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2017; 29: 667-75.
30. Inoue T, Okumura F, Sano H, Kobayashi Y, Ishii N, Suzuki Y, et al. Bleeding risk of EUS-guided FNA in patients on antithrombotic therapy. *Dig Endosc* 2017; 29: 91-6.
31. Kawakubo K, Yane K, Eto K, Ishiwatari H, Ehira N, Haba S, et al. Bleeding risk after EUS-FNA in patients receiving antithrombotic agents. *Gut Liver* 2018; 12: 353-9.
32. Nagata N, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Watanabe K, Akiyama J, et al. GI bleeding and thromboembolic events in patients using anticoagulants. *Gut* 2018; 67: 1805-12.
33. Vu KF, Chang F, Doig L, Meenan J. Safety and cellular yield of EUS-guided FNA or trucut biopsy in patients taking antithrombotic agents. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 808-13.
34. Levy MJ, Abu Dayyeh BK, Fujii LL, Boardman LA, Clain JE, Iyer PG, et al. Adverse events following lower gastrointestinal EUS-FNA. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 676-85.
35. Park WG, Yan BM, Schellenberg D, Kim J, Chang DT, Koong A, et al. EUS-guided gold fiducial insertion for pancreatic cancer radiotherapy. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 513-18.
36. Dhadham GC, Hoffe S, Harris CL, Klapman JB. EUS-guided fiducial marker placement without fluoroscopy. *Endosc Int Open* 2016; 4: E378-82.
37. Nieto J, Khaleel H, Challita Y, Jimenez M, Baron TH, Walters L, et al. EUS-guided core liver biopsy using a novel needle. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 469-75.

38. Diehl DL, Johal AS, Khara HS, Stavropoulos SN, Al-Haddad M, Ramesh J, et al. EUS-guided liver biopsy: multicenter experience. *Endosc Int Open* 2015; 3: E210-15.
39. Polkowski M, Larghi A, Weynand B, Boustière C, Giovannini M, Pujol B, et al. ESGE guideline on EUS-guided sampling. *Endoscopy* 2012; 44: 190-206.
40. Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1060-70.
41. Levy MJ, Norton ID, Wiersema MJ, Schwartz DA, Clain JE, Vazquez-Sequeiros E, et al. Risk of bacteremia and infectious complications in EUS-FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 672-8.
42. Barawi M, Gottlieb K, Cunha B, Portis M, Gress F. Incidence of bacteremia with EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 189-92.
43. Janssen J, König K, Knop-Hammad V, Johanns W, Greiner L. Frequency of bacteremia after linear EUS. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 339-44.
44. Levy MJ, Norton ID, Clain JE, Enders FB, Gleeson F, Limburg PJ, et al. Bacteremia and complications with EUS-FNA of rectal lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 684-9.
45. Colán-Hernández J, Sendino O, Loras C, Pardo A, Gornals JB, Concepción M, et al. Antibiotic prophylaxis is not required for EUS-FNA of pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2020; 158: 1642-1649. e1.
46. Palomera-Tejeda E, Shah H, Attar BM, Bhurwal A, Vohra I, Mutneja HR. Antibiotics do not prevent infectious complications of EUS-FNA of pancreatic cysts. *Pancreas* 2021; 50: 667-72.
47. Diehl DL, Cheruvattath R, Facktor MA, Go BD. Infection after EUS-guided aspiration of mediastinal cysts. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 338-40.
48. ASGE Standards of Practice Committee, Khashab MA, Chithadi KV, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 81-9.
49. Choi JH, Seo DW, Park DH, Lee SK, Kim MH. Fiducial placement for stereotactic body radiation therapy under EUS guidance. *Gut Liver* 2014; 8: 88-93.



Etične dileme pri opuščanju kirurškega zdravljenja

Ethical dilemmas in abandoning surgical treatment

Jan Grosek* ^{1,2}

¹ Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

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

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 17–37

Ključne besede: kirurška etika; sorazmernost zdravljenja; prekomerno zdravljenje; krhkost; kirurška identiteta; moralna stiska

Keywords: surgical ethics; proportionality of treatment; overtreatment; frailty; surgical identity; moral distress

POVZETEK

Napredek kirurgije, anesteziologije, intenzivne medicine in perioperativne oskrbe je v zadnjih desetletjih omogočil, da je vedno več bolnikov sposobnih tudi za najbolj zahtevne operativne posege. Posledično se kirurgi vse pogosteje srečujemo s situacijami, v katerih je operacija tehnično izvedljiva, vendar njena klinična in etična upravičenost nista več samoumevni. Odločitev za operacijo vedno pogosteje namreč presega zgolj presojo tehnične izvedljivosti, temveč postane (bi morala postati) tudi presoja sorazmernosti zdravljenja in ciljev le-tega na osnovi pričakovanega funkcionalnega izida ter skladnosti predlaganega posega ter njegovih posledic z bolnikovimi vrednotami in prioritetaми.

Namen prispevka je analizirati etične dileme pri opuščanju kirurškega zdravljenja ter osvetliti klini-

ABSTRACT

Advances in surgery, anaesthesiology, intensive care medicine, and perioperative care over recent decades have enabled an increasing number of patients to undergo even the most complex surgical procedures. Consequently, surgeons are increasingly confronted with situations in which an operation is technically feasible, yet its clinical and ethical justification cannot be assumed. The decision to operate, therefore, extends beyond a mere assessment of technical feasibility and should also involve an evaluation of the proportionality of treatment and its goals, based on the expected functional outcome and the extent to which the proposed intervention and its consequences align with the patient's values and priorities.

The aim of this paper is to analyse the ethical dilemmas surrounding the withholding of surgical treat-

* Izr. prof. dr. Jan Grosek, dr. med., svet.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

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

E-pošta: Jan.grosek@kclj.si

čne, komunikacijske, psihološke in kulturne dejavnike, ki vplivajo na takšno odločitev. Prispevek obravnava dve medsebojno povezani razsežnosti problema. Prva zadeva bolnika in sicer upoštevanje prognoze bolezni, pričakovanega funkcionalnega izida, stopnje krhkosti, kognitivnega statusa pa tudi kumulativnega bremena zdravljenja pri nekaterih bolnikih. Druga zadeva kirurga, in sicer njegovo poklicno identiteto, miselne modele odločanja in nekatere druge ključne dejavnike, ki lahko vplivajo na njegovo odločanje. Izpostavljene so nekatere pomembnejše klinične situacije, v katerih je tveganje za prekomerno zdravljenje in/ali zdravljenje, neskladno z bolnikovimi cilji, največje. Odločitev, da operacije ne izvedemo, ni ne poraz pa tudi ne nasprotje aktivnega zdravljenja. V določenih okoliščinah je to njegova najbolj odgovorna in etično utemeljena oblika.

UVOD

Kirurgija ima v medicini posebno mesto. Operacija je neposreden poseg v telo, ki lahko bistveno spremeni anatomijo, fiziologijo in posledično nadaljnji potek življenja. Prav zato ima kirurgija posebno simbolno in moralno težo. V poklicni in širši družbeni percepciji kirurg pogosto ni razumljen le kot zdravnik, temveč kot tisti, ki odpravi problem in bolnika reši bolezni. Ta zgodovinska vloga kirurgije je oblikovala strokovno samozavest vede same kot tudi posameznih kirurgov, pa tudi pričakovanja bolnikov, njihovih svojcev in nenazadnje drugih zdravnikov, ne-kirurgov (1–3).

V zadnjih desetletjih se je področje kirurškega odločanja bistveno spremenilo. Napredek minimalno invazivnih tehnik, anesteziologije, intenzivne terapije, perioperativne optimizacije ter boljše multimodalne obravnave je omogočil izvajanje velikih in tehnično kompleksnih posegov pri bolnikih, ki bi bili v preteklosti ocenjeni kot neoperabilni in/ali nesposobni za operacijo. Poleg tega se je spremenila kirurška populacija. Bolniki so vedno starejši, pogosto imajo eno ali več pridruženih

ment and to highlight the clinical, communicative, psychological, and cultural factors that influence such decisions. The paper addresses two interrelated dimensions of the problem. The first concerns the patient, including consideration of disease prognosis, expected functional outcome, degree of frailty, cognitive status, and, in some patients, the cumulative burden of treatment. The second concerns the surgeon, specifically their professional identity, decision-making frameworks, and other key factors that may shape clinical judgement. Particular emphasis is placed on serious clinical situations in which the risk of overtreatment and/or treatment misaligned with the patient's goals is greatest. The decision not to proceed with surgery is neither a defeat nor the opposite of active treatment. In certain circumstances, it represents the most responsible and ethically justified course of action.

bolezni, njihova fiziološka rezerva je izrazito zmanjšana. Pogosto je potrebno odločitev o operaciji sprejeti pri bolnikih, ki imajo razširjeno, neozdravljivo maligno bolezen, pa tudi pri tistih, ki so bili zaradi zapletov v kratkem času velikokrat operirani. Kirurg je vedno pogosteje postavljen pred dilemo, ali je določen poseg smiseln, čeprav ga je sposoben tehnično korektno opraviti (4).

Sodobna kirurška etika zato ne more več temeljiti zgolj na preprostem modelu ‚bolezen–poseg–rešitev‘. Kadar je bolnik izrazito krhek, kadar gre za omejeno prognozo, visoko verjetnost pooperativne odvisnosti od drugih, večkratne predhodne operacije ali bolezni, ki je ni več mogoče obravnavati kot popravljivo ‚izolirano okvaro‘, se pokaže, da tehnična izvedljivost ni nujno dovolj za etično utemeljitev posega. V takšnih primerih je potrebno ločiti tehnični, kirurški uspeh od življenjskega uspeha, kirurško izvedbo od bolnikove koristi (2).

Kirurgija je lahko tehnično brezhibna, anatomsko učinkovita in onkološko korektna, pa vendar ne vodi do rezultata, ki bi ga bolnik štel za sprejemljivega. Operacija lahko podaljša življenje, vendar pa

so posledice za operiranega bolnika visoke: pride lahko do trajne izgube samostojnosti, kognitivnega upada, dolgotrajnega bivanja v bolnišnici in potrebe po trajnem bivanju v domu starejših. Kljub tehnično brezhibni, ‚uspešni‘ operaciji, ki akutno sicer odpravi določen kirurški problem, lahko ta vodi do funkcionalnega upada, iz katerega se bolnik ne vrne v zanj sprejemljivo življenje. V takšnih primerih kirurški uspeh ni nujno enak bolnikovemu uspehu. Žal to ni več obrobna ali izjemna situacija, ampak vse pogostejša realnost sodobne kirurgije. Kirurgi se moramo zavedati, da odločitev, da se pri bolniku za operacijo ne odločimo, ne pomeni, da smo bolnika ‚zapustili‘. Nasprotno, pomeni zelo aktivno, klinično zahtevno in etično dosledno obliko zdravljenja. Gre za preusmeritev od intervencijske logike k simptomatskemu zdravljenju, paliativnemu pristopu, oskrbi, usmerjeni v cilje bolnika oziroma k skrbno nadzorovani zadržanosti. Včasih je ravno odločitev proti operaciji tista, ki najbolj dosledno varuje bolnikove vrednote, zmanjšuje verjetnost nesorazmerne bremena in preprečuje zdravljenje, ki ni skladno z bolnikovimi pričakovanji. Zaradi tega je odločitev ne operirati pogosto mnogo težja od odločitve za operacijo. Operacija sledi notranji logiki stroke, (ne)pisani klinični doktrini in pogosto tudi pričakovanjem okolice. Zadržanost pa zahteva refleksijo, komunikacijo in pripravljenost, da se tehnični potencial podredi etičnemu smislu. Etične dileme pri opuščanju operacije niso le posledica bolnikove bolezni. So tudi posledica načina, kako kirurgi mislijo, kako so socializirani in v kakšnem sistemu delujejo.

TEMELJNI ETIČNI OKVIR KIRURŠKEGA ODLOČANJA

Avtonomija: od formalnega soglasja k smiselnemu odločanju

V kirurški etiki se avtonomija pogosto najprej pojavi v obliki informiranega soglasja. Toda če avtonomijo razumemo zgolj kot podpis na soglasju, kot formalno potrditev, da je bolnik ‚seznanjen s

tveganji‘, jo radikalno zožimo. Pri velikih kirurških posegih je resnična avtonomija dosežena šele tedaj, ko bolnik ne razume le tehničnega opisa posega, temveč tudi njegove verjetne posledice za svoje nadaljnje življenje. Bolnik lahko povsem korektno razume, da bo imel resekcijo, stomo ali dolgotrajnejšo operacijo, pa še vedno ne razume, kaj to pomeni za zmožnost vrnitve domov, za tveganje kognitivnega upada, institucionalizacije ali za možnost nadaljnjega onkološkega zdravljenja. Prav v tej razliki med razumevanjem posega in razumevanjem izida se skriva največja šibkost klasično razumljenega kirurškega soglasja. Sodobni komunikacijski modeli so nastali prav kot odgovor na to vrzel. ‚Best Case/Worst Case‘ okvir ni pomemben zato, ker kirurga uči bolj ‚empatičnega‘ pogovora z bolnikom, ampak zato, ker strukturira pogovor okoli življenjskih scenarijev in ne zgolj tehničnih opisov kirurškega posega. Bolnik ne izbira med anastomozo in stomo kot tehničnima možnostma, ampak med različnimi prihodnostmi: med najboljšim možnim, najslabšim možnim in najverjetnejšim izidom. To omogoča bolj resnično avtonomijo, ker bolnik odloča v prostoru pomenov, ne le v prostoru tehničnih informacij. V tem kontekstu je pomembno poudariti še eno stvar: avtonomija ne pomeni, da zdravnik bolnika pusti samega s seznamom možnosti. V situacijah resne bolezni bolniki ne potrebujejo le informacij, temveč tudi strokovno interpretacijo. Kirurg ima dolžnost, da ne pove le, kaj je mogoče, ampak tudi, kaj je glede na izražene cilje verjetno najbolj smiselno. Če bolniku največ pomeni ohranitev samostojnosti in izogibanje dolgotrajni odvisnosti od intenzivnega zdravljenja, je etično primerno, da kirurg to izrecno poveže s svojim priporočilom. Takšno priporočilo ne krši avtonomije; nasprotno, pomaga jo uresničiti. Avtonomija v kirurgiji je tudi časovno dinamična. Soglasje pred posegom ne more avtomatično urejati vseh poznejših odločitev, če se klinična realnost radikalno spremeni. Bolnik, ki je pristal na visoko tvegan poseg v upanju na okrevanje, ni nujno pristal tudi na neomejeno pooperativno eskalacijo v primeru, da se verjetnost sprejemljivega izida dramatično zmanjša. Zato moramo

kirurško avtonomijo razumeti kot proces in ne kot enkratni dogodek. Ta točka je osrednja tudi pri razumevanju t. i. kirurškega dogovora o vztrajanju pri zdravljenju (angl. surgical buy-in) in etičnih konfliktov po zapletih (5).

Dobrodelnost: korist kot širši pojem

Načelo dobrodelnosti v kirurški etiki zahteva, da kirurg predlaga zdravljenje, ki verjetno koristi bolniku. Toda koristi ni mogoče več razumeti preprosto kot tehnični uspeh posega ali golo podaljšanje preživetja. V sodobni kirurgiji mora korist vključevati tudi kakovost življenja, funkcionalni status, kognitivno integriteto, možnost bivanja doma in morebitne druge širše življenjske cilje bolnika. Pri nekaterih bolnikih je največja korist dejansko daljše življenje, drugim pa morda največ pomeni zmanjšanje/odsotnost bolečine, ohranjena samostojnost ali kaj drugega. Literatura, ki obravnava pomen krhkosti, je pri tem posebej pomembna, ker opozarja, da korist ni enaka za vse bolnike. Krhkost predstavlja zmanjšano fiziološko rezervo in večjo ranljivost za stresne dogodke, kar pomeni, da lahko isti poseg za različne bolnike pomeni povsem različne poti okrevanja. Pri čilem bolniku je obsežna operacija lahko jasna pot do izboljšanja. Nasprotno pa pri krhkem bolniku pogosto vodi v dolgotrajno okrevanje brez povrnitve sprejemljivega življenja. Dobrodelnost zato ni vprašanje, ali operacija 'deluje' v abstraktnem smislu, temveč ali bo verjetno ustvarila tisto obliko koristi, ki je za konkretnega bolnika pomembna (5).

Neškodovanje: tehnična in življenjska funkcionalna škoda

Kirurgija ne more obstajati brez nadzorovane škode. Vsak poseg pomeni fiziološki stres, bolečino, možnost zapletov in obdobje okrevanja. Zato neškodovanja ni mogoče razumeti kot absolutno prepoved škode, ampak kot zahtevo, da škoda ne preseže verjetne koristi. Pri tem pa je ključno, da škodo razumemo dovolj široko. Tradicionalni kirurški pogled škodo praviloma omeji na tehnične

zaplete. Vendar je pri sodobnih etičnih dilemah veliko pomembnejša tudi t. i. življenjsko-funkcionalna škoda: trajna izguba samostojnosti, dolgotrajna institucionalizacija, kognitivni upad, neizhodnost iz pooperativne verige reintervencij ali življenje, ki ga bolnik ne bi štel za vrednega bremena, ki ga je prinesla operacija.

Ta razlika med tehnično in življenjsko-funkcionalno škodo je pri etiki opuščanja zdravljenja osrednja. Operacija je lahko tehnično korektna in brez večjih neposrednih zapletov, pa vendar škodljiva, če so posledica za bolnika takšne, ki ji sam ne bi izbral oziroma jih pred operacijo ocenil kot zanj sprejemljiv izid (5).

Pravičnost: individualizacija namesto avtomatizma

Pravičnost v kirurški etiki pomeni več kot odsotnost diskriminacije. Res je, da kronološka starost sama po sebi ne sme biti zadosten razlog za omejevanje zdravljenja. Toda pravičnost hkrati ne pomeni, da je vsaka tehnično izvedljiva operacija pravična ponudba vsakemu bolniku. Pravičnost zahteva individualizirano presojo verjetne koristi in bremena. Krhkost kot koncept je pri tem posebej uporabna, ker premakne fokus s starosti kot abstraktne kategorije in se osredini na fiziološko rezervo, ranljivost in pričakovani izid. Pravičnost torej ne podpira neomejene intervencije, ampak pošteno, bolniku prilagojeno in klinično natančno odločanje (5).

SORAZMERNOST ZDRAVLJENJA IN OMEJEVANJE INTERVENCIJ

Sorazmernost kot praktični etični kriterij

Koncept sorazmernosti je v kirurgiji pogosto najbolj uporaben etični kriterij, ki zelo natančno opredeli realnost kliničnega odločanja. Je bolj primeren kot na primer pojem nesmiselnega zdravljenja (angl. futility). Malo posegov je popolnoma brez učinka. Veliko pogosteje je problem v tem, da

je pričakovana korist omejena, kratkotrajna ali za bolnika napačne vrste. Sorazmernost zato ne sprahuje, ali poseg deluje v absolutnem smislu, ampak ali verjetna korist upravičuje verjetno breme.

V klinični praksi je koristno sorazmernost razdeliti na več ravni. Tehnična sorazmernost pomeni, ali je poseg izvedljiv z razumno verjetnostjo, da doseže svoj neposredni kirurški cilj. Klinična sorazmernost pomeni, ali bo doseženi tehnični cilj verjetno spremenil širši potek bolezni. Funkcionalna sorazmernost pomeni, ali bo bolnik po posegu verjetno dosegel zanj sprejemljivo raven samostojnosti in okrevanja. Vrednostna sorazmernost pa pomeni, ali je pričakovani izid sploh skladen z bolnikovimi prioritetami. Kirurgija je lahko tehnično sorazmerna, a vrednostno povsem zgrešena. Prav ta razlika je jedro sodobnih etičnih dilem (5).

Prekomerno zdravljenje (*angl. overtreatment*)

Prekomerno zdravljenje v kirurgiji praviloma ni posledica ene same očitne napake. Pogosteje je rezultat verige posamezno razumljivih, skupaj pa nesorazmernih odločitev. Operacija je tehnično možna, klinična situacija urgentna ali čustveno obremenjena, družina želi ‚narediti vse‘, bolnišnica je organizirana za intervencijo, kirurg ima možnost in sistem favorizira ukrepanje. V takem okolju lahko do prekomernega zdravljenja pride brez slabe namere, slabe tehnike in celo brez zavedanja, da se dogaja kaj posebej nenavadnega. Študije opozarjajo prav na to, da kirurgi kot razloge za takšno zdravljenje navajajo tudi zunanje dejavnike: družinske zahteve, sistemski pritisk in organizacijske okoliščine (5).

V kirurgiji je prekomerno zdravljenje še posebej problematično zaradi nepovratnosti. Ko je poseg izveden, ga ni mogoče ‚vzeti nazaj‘. Zato mora biti odločitev za poseg zlasti v mejnih primerih bistveno bolj premišljena kot pa tam, kjer je možno zdravljenje lažje zmanjšati, prekiniti ali obrniti njegov potek.

Zdravljenje, ki ni skladno z bolnikovimi cilji (*angl. goal-discordant treatment*)

Ta pojem je v kirurgiji posebej uporaben, ker omogoča natančno poimenovanje problema: operacija ni preveč le zato, ker je velika, ampak zato, ker vodi k rezultatu, ki ga bolnik ne želi ali ga ne bi štel za sprejemljivega. Če bolnik daje prednost življenju doma, prepoznavanju svojcev, ohranjanju kognitivne jasnosti ali izogibanju dolgotrajni popolni odvisnosti od drugih, je operacija, ki visoko verjetno vodi prav v nasprotni rezultat, neskladna s cilji bolnika, tudi če je tehnično perfektno izvedena.

Zato je v kirurški etiki ključnega pomena, da kirurg že pred posegom ugotovi, kaj za bolnika pomeni ‚slab izid‘. Če tega ne stori, obstaja veliko tveganje, da bo kirurška ekipa uspeh definirala po svojih merilih, bolnik pa po svojih. To neskladje je pogosto skrito do trenutka, ko se pooperativni potek zaplete in postane jasno, da sta kirurg in bolnik govorila o različnih stvareh (5).

Opustitev in odtegnitev zdravljenja (*angl. withholding in withdrawing*)

Čeprav se v klinični praksi opustitev in odtegnitev zdravljenja pogosto doživljata različno, je njuno etično jedro enako: ali zdravljenje še vedno služi bolnikovi koristi. Ne začeti operacije in pozneje omejiti pooperativno agresivno zdravljenje sta psihološko različni, vendar moralno primerljivi odločitvi. Pri obeh gre za vprašanje sorazmernosti. V kirurgiji je to še posebej pomembno, ker se odločanje ne konča v trenutku operacije. Če se pooperativni potek radikalno odmakne od predvidenega in verjetnost sprejemljivega izida močno pade, morata biti lečeči kirurg in celotna ekipa pripravljena ponovno presoјati smisel nadaljnjega zdravljenja. Če tega ni, se pooperativna eskalacija zlahka spremeni v avtomatizem (5, 6).

BOLNIK:

klinični konteksti kirurškega odločanja

Prognoza bolezni kot biološka in življenjsko-funkcionalna kategorija

Pri presoji operacije je pojem prognoze pogosto uporabljen preveč ozko. Klinično in etično relevantna prognoza je vedno dvojna. Je biološka in življenjsko-funkcionalna. Biološka prognoza zadeva pričakovano preživetje, verjetnost napredovanja bolezni, uspeh onkološkega zdravljenja ali možnost odprave akutnega problema. Življenjsko-funkcionalna prognoza pa zadeva potek življenja po posegu: stopnjo samostojnosti, možnost bivanja doma, rehabilitacijski potencial, verjetnost institucionalizacije, kognitivni potek in splošno življenjsko kakovost. Kirurgija lahko izboljša biološko prognozo in hkrati poslabša življenjsko-funkcionalno. To ni redka, ampak zelo tipična etična dilema pri krhkih, zelo starih ali onkološko obremenjenih bolnikih. Če presojamo samo prvo dimenzijo, lahko operacijo zlahka priporočimo. Če vključimo drugo, se sklep lahko spremeni. Zato je življenjsko-funkcionalna prognoza nujen del kirurške etike (2–4, 7).

Funkcionalni izid

Funkcionalni izid je eden najpomembnejših, a pogosto podcenjenih izidov sodobne kirurgije. Za številne bolnike ni ključno vprašanje, ali bodo preživeli operacijo, ampak ali bodo po njej še hodili, živeli doma, prepoznali bližnje, skrbeli zase ali komunicirali na način, ki jim je pomemben. Če kirurg presoja le mortaliteto in morbiditeto, spregleda tisti del rezultata, ki je bolniku pogosto najbolj pomemben.

Funkcionalni izid je zato pri visoko tveganem odločanju treba obravnavati kot primarni, ne sekundarni izid. Pri nekaterih bolnikih je lahko podaljšanje življenja brez ohranitve določene funkcionalne ravni zanje nesprejemljivo (2–4, 7).

Krhkost

Krhkost je v sodobni perioperativni medicini ključen koncept. Opredeľjuje jo zmanjšana fiziološka rezerva in povečana ranljivost za neugodne izide. Krhkost ni le prognostični podatek. Je opozorilo, da lahko ista operacija za različne bolnike pomeni povsem različne posledice. Za kirurško etiko je to odločilno. Pri krhkem bolniku se verjetnost, da bo poseg sprožil niz zapletov, dolgotrajno okrevanje in funkcionalni propad, izrazito poveča. To pomeni, da tehnična izvedljivost nikoli ne sme avtomatično pomeniti, da bomo nekega bolnika operirali. Zastaviti si moramo vprašanje, ali bo bolnik po operaciji sploh še lahko dosegel stanje, ki ga sam šteje za sprejemljivo (4).

Kognitivni status

Kognitivna upad bolnika pomembno vpliva na kirurško odločanje na dveh ravneh. Na prvi ravni vpliva na izid. Pri bolnikih, pri katerih je pred operacijo prisoten bolj ali manj izražen kognitivni upad, lahko utemeljeno pričakujemo večjo verjetnost pooperativnega delirija, trajnejšega funkcionalnega upada, težjega sodelovanja pri rehabilitaciji in pa tudi odpusta v domsko oskrbo. Na drugi ravni vpliva tudi na samo odločanje, saj izpostavlja vprašanje sposobnosti odločanja samega bolnika. Pomembno je, da demence ali kognitivne motnje ne zamenjamo avtomatično z nesposobnostjo odločanja. Ta je namreč specifična za vsako konkretno odločitev in lahko ostane prisotna tudi pri blagem ali zmernem kognitivnem upadom. Kadar pa ni, je etično odločanje odvisno od najboljšega približka bolnikovim prej izraženim vrednotam in najboljšemu interesu. Prav v takih primerih mora kirurg zelo jasno in argumentirano pojasniti, da neoperiranje ni opustitev oskrbe, ampak včasih njena najprimernejša oblika (2, 6, 8).

KLINIČNE SITUACIJE Z IZRAZITIMI ETIČNIMI DILEMAMI

Etične dileme pri opuščanju kirurškega zdravljenja se ne pojavljajo enakomerno v vseh kliničnih okoliščinah. Obstajajo določene skupine bolnikov in določeni klinični konteksti, v katerih se vprašanje smiselnosti operacije zaostri do te mere, da tehnična presoja sama po sebi nikakor ne zadošča. V teh situacijah je kirurško odločanje nujno večplastno: upoštevati mora življenjsko-funkcionalno prognozo bolezni, verjetnost okrevanja pa tudi bolnikove cilje v povezavi s pričakovanim bremenom kirurškega posega. Ključno namreč ni, ali je operacija možna, temveč, ali je za bolnika resnično smiselna. Posebna težavnost teh kliničnih situacij izhaja iz dejstva, da so pogosto moralno zavajajoče. Na eni strani imamo diagnozo, bolezensko stanje, za katero obstaja jasno kirurško zdravljenje. Odločitev za poseg se intuitivno zdi upravičena. Na drugi strani pa so vključeni dejavniki, ki močno zmanjšujejo verjetnost, da bo odprava tega problema bolniku prinesla izid, ki ga je mogoče šteti za resnično korist. To je osrednja dilema sodobne kirurške etike: kirurški problem je pogosto tehnično jasen, njegov pomen za človeka kot celoto pa bistveno manj (2–4, 7).

Napredovala maligna bolezen

Pri bolnikih z napredovalo maligno boleznijo je kirurško odločanje pogosto umeščeno v enega najbolj občutljivih prostorov sodobne medicine: med legitimno željo po lajšanju simptomov in nevarnostjo, da kirurški poseg predvsem podaljša proces zdravljenja brez resnične koristi za bolnika. Pri teh bolnikih operacija pogosto ni več kurativna v klasičnem smislu, lahko pa ostaja tehnično izvedljiva in klinično vabljiva, zlasti kadar obstaja jasno opredeljen lokalni problem (obstrukcija, perforacija, krvavitev, ...).

Prav zato so te situacije etično zahtevne. Kirurgija v napredovali maligni bolezni je lahko povsem upravičena, kadar bolniku realno olajša simptome,

izboljša kakovost življenja ali omogoči prehod v bolj znosno in manj obremenjujočo obliko oskrbe. To je mogoče, kadar je verjetnost simptomatskega izboljšanja razumno velika in kadar poseg ne nosi nesorazmerno velikega bremena. Problem pa nastane, ko operacija sicer uspešno ‚reši‘ lokalni problem, vendar širšega poteka bolezni ne spremeni, bolnika pa izpostavi dolgotrajnemu okrevanju, novi hospitalizaciji, zapletom, dodatnim intervencijam in morda izgubi možnosti za preostanek časa, ki bi ga sicer preživel zunaj bolnišnice, v krogu najbližjih.

V tej skupini bolnikov je zato bistvenega pomena zelo natančna opredelitev cilja posega. Eden najpogostejših vzrokov za etično neustrezno kirurško odločitev ni nujno napačna tehnična indikacija, temveč nejasen ali slabo artikuliran cilj zdravljenja. Če se kirurgija izvaja brez jasnega odgovora na vprašanje, kaj želimo z njo doseči, se tveganje za prekomerno zdravljenje izrazito poveča. Cilj posega mora biti poimenovan konkretno. Ali želimo zmanjšati bolečino? Omogočiti peroralni vnos hrane? Odpraviti vir krvavitve? Omogočiti odpust domov? Ustvariti časovno okno za paliativno sistemsko zdravljenje? Ali pa v resnici operiramo predvsem zato, ker je tehnični problem ‚rešljiv‘, ne da bi bilo jasno, kako bo ta rešitev izboljšala bolnikovo življenje?

Prav v tej točki je ključno razlikovati med anatomsko korekcijo in življenjsko koristjo. Pri napredovali maligni bolezni odprava ene lokalne motnje pogosto ne pomeni izboljšanja celotnega kliničnega poteka. Tumorska biologija, sistemska obremenjenost, kaheksija, zmanjšana fiziološka rezerva in omejena pričakovana življenjska doba lahko povzročijo, da je operacija kljub tehnični uspešnosti za bolnika življenjska-funkcionalno neuspešna. To je posebej očitno takrat, ko se bolnik po kirurškem posegu ne vrne več domov, ne zmore nadaljnega onkološkega zdravljenja in preostanek časa preživi v pooperativnem okrevanju ali reševanju zapletov posega.

Pri teh bolnikih je zato nujno, da kirurgija ni razumljena kot avtomatično ‚aktivnejša‘ in zato nujno boljša oblika zdravljenja kot neoperativna ali paliativna oskrba. Neoperativni pristop ni pasivnost. V določenih primerih je lahko bolj dosledno usmerjen v bolnikovo dobro kot agresiven operativni poseg. Zlasti takrat, kadar je verjetnost, da bo kirurški poseg predvsem podaljšal obdobje bolnikove odvisnosti velika, mora kirurg jasno prepoznati, da je aktivna odločitev proti operaciji lahko etično bolj odgovorna od odločitve za poseg.

Dodatna posebnost napredovale maligne bolezni je simbolni pomen kirurgije. Tako bolniki kot svojci pogosto operacijo razumejo kot ‚nekaj konkretnega‘, kot dokaz, da medicina še ni odnehala. To lahko ustvarja močan psihološki pritisk v smeri intervencije. Prav zato mora kirurg še posebej jasno ločiti med medicinsko možnostjo in medicinsko smiselnostjo. Včasih je največja strokovna in etična odgovornost prav v tem, da kirurg bolniku (in svojcem) pojasni, da je nadaljnji kirurški poseg sicer mogoč, vendar verjetno ne bo ustvaril koristi, ki bi odtehtala njegovo ceno.

Sodobna kirurška etika v onkologiji zato zahteva, da se pri vsakem bolniku z napredovalo maligno boleznijo vprašamo ne le, ali obstaja kirurška rešitev za lokalni problem, ampak ali je ta rešitev v skladu s celotno življenjsko situacijo bolnika. Šele če je odgovor pritrdilen, je poseg etično upravičen. Če pa operacija predvsem podaljša proces zdravljenja brez realne simptomatske ali funkcionalne koristi, postane njena etična upravičenost resno vprašljiva (2–4, 7, 9, 10).

Zelo stari ali krhki bolniki

Pri zelo starih ali krhkih bolnikih se etične dileme kirurškega odločanja pogosto pojavijo z največjo intenzivnostjo, ker prav v tej skupini najlažje zdrsnemo v dve nasprotni, a enako problematični skrajnosti. Prva je starizem: poenostavljena in pavšalna predstava, da je visoka starost sama po sebi razlog proti operaciji. Druga pa je nasprotna poeno-

stavitev: trditev, da starost ‚ni pomembna‘ in da jo je treba v celoti prezreti, češ da je pomembna samo tehnična operabilnost. Obe stališči sta strokovno in etično neustrezni. Kronološka starost sama po sebi ne pove dovolj o fiziološki rezervi, kognitivni zmožnosti, funkcionalnem statusu ali verjetnosti okrevanja. Dva bolnika enake starosti lahko imata popolnoma različno sposobnost prenesti operativni stres. Eden je lahko funkcionalno neodvisen, brez izrazite krhkosti, z dobro kognitivno funkcijo in z visoko verjetnostjo okrevanja. Drugi je lahko že pred posegom izrazito krhek, odvisen od pomoči pri osnovnih dnevnih aktivnostih, z več komorbidnostmi, zmanjšano prehransko rezervo in omejeno sposobnostjo rehabilitacije. Če odločanje temelji samo na starosti, zanemari to odločilno razliko. Po drugi strani pa je prav tako napaka, če starost in z njo povezane spremembe fiziološke rezerve v celoti ignoriramo in bolnika obravnavamo, kot da so vse kirurške možnosti zanj enako realne kot za mnogo mlajšega, krepkega človeka. V tej skupini bolnikov je zato osrednjega pomena koncept krhkosti, ki je opredeljena kot stanje zmanjšane fiziološke rezerve, zaradi česar bolnik težje prenese stres velike operacije, anestezije in seveda morebitnih zapletov po posegu. Krhek bolnik lahko operacijo preživi, a nikoli več ne doseže stopnje samostojnosti, ki jo je imel pred posegom. Prav zato je pri zelo starih in krhkih bolnikih vprašanje funkcionalnega izida pogosto pomembnejše od vprašanja samega preživetja. Pri teh bolnikih mora kirurg v pogovor z bolnikom in svojci nujno vključiti konkretna vprašanja, ki pogosto ostanejo v klinični praksi premalo izrečena. Kakšna je verjetnost, da se bo bolnik po posegu vrnil domov oziroma bo potreboval dolgotrajno institucionalno oskrbo? Kakšna je nevarnost pooperativnega delirija, kognitivnega upada ali izgube zmožnosti za samostojno hranjenje, oblačenje ali gibanje? Kateri izidi bi za bolnika pomenili še sprejemljivo življenje in kateri bi zanj pomenili previsoko ceno, tudi če bi bolezen kirurško obvladali?

Ravno pri tej skupini bolnikov se z največjo jasnostjo pokaže razlika med ‚operabilnim‘ in ‚primernim za operacijo‘. Tehnično zmožnost je

mogoče ugotoviti relativno hitro. Mnogo težje pa je pošteno oceniti, ali bo operacija pri konkretnem bolniku vodila v življenje, ki ga bo sam še prepoznal kot svojega. Če tega vprašanja ne odpremo, obstaja velika nevarnost, da bo kirurgija postala oblika prekomernega zdravljenja, ki temelji zgolj na tehnični izvedljivosti nekega posega. Pomembno je tudi poudariti, da odločitev proti operaciji pri zelo starem in/ali krhkem bolniku nikakor ne pomeni avtomatično ‚manjvredne‘ medicine. Nasprotno, pogosto pomeni bolj realistično, bolj ciljno usmerjeno in manj škodljivo obliko zdravljenja. Zato se je potrebno izogibati moralno zavajajoči delitvi na ‚aktivno‘ operacijo in ‚pasivno‘ neoperiranje. Aktivna medicinska skrb lahko v tej skupini pomeni odlično simptomatsko zdravljenje, skrbno lajšanje bolečine, preprečevanje delirija, podporo hranjenju, družinsko usmerjeno komunikacijo in paliativni pristop, ki bolje sledi bolnikovim prioriteta kot operativna intervencija.

Sodobna kirurška etika pri zelo starih in/ali krhkih bolnikih torej zahteva individualizirano presojo, ki je mnogo širša kot zgolj odločanje na osnovi standardne operativne indikacije. Ni dovolj, da ugotovimo, da je poseg možen in ali je bil tehnično ustrezno izveden. Potrebno se je vprašati kakšni sta bolnikova fiziološka rezerva in funkcionalno izhodišče in kakšni njegovi življenjski cilji. Zgolj tako lahko sprejmemo etično zrelo odločitev (2–4, 7).

Bolniki po številnih operacijah

Pri bolnikih po več zaporednih operacijah njihova problematika ni nujno povezana s starostjo, kognitivnim upadom ali napredovalo sistemsko boleznijo, temveč s kumulativnim bremenom zdravljenja. V tej skupini je osrednja težava pogosto ta, da nobena posamezna operacija sama po sebi ni nujno neustrezna, toda seštevek zaporednih intervencij postopoma vodi v klinično in etično povsem drugačen položaj, kot je obstajal na začetku zdravljenja.

Vsako naslednjo operacijo praviloma izvajamo v slabših pogojih. Poleg tega se z vsako novo inter-

vencijo običajno zmanjšuje tudi verjetnost popolne povrnitve v prejšnje stanje. Bolnik morda ostaja tehnično operabilen, vendar se z vsako naslednjo operacijo zmanjšuje verjetnost, da bo iz celotnega procesa izšel v zanj sprejemljiv način življenja. Ravno zato ni dovolj, da vsako novo operacijo ocenjujemo izolirano. Potrebno je presojati kumulativni pomen celotnega zdravljenja.

Pri teh bolnikih je ena največjih etičnih nevarnosti logika že vložene napore (angl. sunk cost). Ker je bilo v bolnika že veliko vložene – operacij, časa, intenzivne terapije, napore ekipe, družinske energije – se nadaljevanje zdravljenja zdi skoraj moralna dolžnost. Ustavitev procesa lahko sproža občutek, da bi bilo vse prejšnje delo ‚zaman‘, da bi priznali neuspeh ali da bi obupali tik pred morebitnim preobratom. Toda ta logika je etično nevarna, ker pretekli vložek sam po sebi ne ustvarja sedanje indikacije. Vsaka nova odločitev mora biti presojana na novo, neodvisno od tega, koliko posegov je bilo že izvedenih.

Pri teh bolnikih se pogosto razkrije razlika med zdravljenjem problema in nadaljevanjem procesa. Dodatna operacija lahko tehnično naslavlja novo fistulo, nov absces, novo perforacijo ali drugo posledico prejšnjih intervencij. Toda vprašanje je, ali še vedno zdravimo bolezen na način, ki bolniku verjetno koristi, ali pa predvsem naslavljam posledice že vzpostavljenega terapevtskega cikla. Če je verjetnost, da bo naslednja intervencija vodila k sprejemljivemu okrevanju, majhna, medtem ko je verjetnost nadaljnjih zapletov visoka, se je etično povsem legitimno (celo potrebno) vprašati, ali nadaljujemo zaradi bolnikove koristi ali predvsem zaradi težavnosti, da bi proces prekinili.

Tudi psihološki pritisk na kirurga je tu še posebej velik. Zaporedne operacije lahko pogosto ustvarijo močno osebno identifikacijo kirurga z bolnikom in z zdravljenjem. Vsaka nova intervencija lahko pomeni tudi poskus ‚popraviti‘ rezultat prejšnje, kar dodatno oteži zadržano presojo. Zato je pri večkrat operiranih bolnikih še posebej pomembna

multidisciplinarna razprava, v katero so vključeni strokovnjaki, ki niso neposredno čustveno in tehnično vpeti v celoten kirurški potek.

Odločitev proti nadaljnji operaciji v tej skupini zato ni izraz odnehanja, temveč pogosto izraz najvišje profesionalne treznosti. Pomeni sposobnost priznati, da se je verjetnost sprejemljive koristi zmanjšala do te mere, da dodatna intervencija ne predstavlja več razumne poti za tega bolnika. Kirurgija, ki tega ne zna prepoznati, tvega, da se iz zdravljenja spremeni v samo-ohranitveni proces intervencije (9, 11).

Bolniki s kognitivnim upadom

Pri bolnikih s kognitivnim upadom se klinična in etična vprašanja srečajo z veliko ostrino, ker se v isti situaciji združujejo problemi prognoze, sposobnosti odločanja, komunikacije s svojci in verjetnosti popolnega funkcionalnega upada po operaciji. Ta skupina bolnikov pogosto predstavlja eno najbolj občutljivejših področij sodobne kirurške etike, saj operacija lahko tehnično reši akutni problem, hkrati pa močno poveča verjetnost trajne dezorientacije, dolgotrajne institucionalizacije in/ali popolne odvisnosti od drugih.

Prva etična posebnost pri teh bolnikih je, da tehnični uspeh posega pogosto ne pomeni življenjskega uspeha. Bolnik z napredovalo demenco ali pomembno kognitivno motnjo lahko po operaciji preživi, vendar izgubi tisto raven orientacije, rutine ali stika z bližnjimi, ki je predstavljala njegovo zadnjo preostalo kvaliteto življenja. Pri teh bolnikih je tveganje pooperativnega delirija posebej veliko, posledice česar so dolgoročno lahko dolgotrajne in funkcionalno uničujoče. Zato kirurška odločitev ne sme temeljiti le na vprašanju, ali bo akutni kirurški problem tehnično saniran, ampak tudi na vprašanju, kakšen bo verjeten vpliv posega na preostalo kognitivno in življenjsko stabilnost bolnika.

Druga posebnost je vprašanje sposobnosti odločanja o sebi. Pri bolnikih s kognitivnim upadom ni

dovolj, da diagnozo demence ali kognitivne motnje razumemo kot avtomatično izgubo avtonomije. Sposobnost odločanja je specifična za konkretno odločitev in mora biti skrbno ocenjena. Vendar v številnih primerih, zlasti pri napredovali prizadetosti, bolnik ni več sposoben samostojno razumeti celotnega obsega odločanja. Takrat se kirurška etika premakne v področje odločanja po načelu najboljšega interesa in po možnosti s pomočjo prej izraženih bolnikovih vrednot.

To odpira tretjo, pogosto najtežjo raven: komunikacijo s svojci. Družina lahko odločitev proti operaciji zelo težko sprejme, ker se neoperiranje intuitivno zdi kot ‚odnehati‘. Svojci lahko čutijo moralno dolžnost, da ‚dovolijo vse možnosti‘, ker bi se sicer bali, da so bolnika zapustili. Prav zato mora kirurg v tej skupini še posebej jasno poimenovati razliko med opustitvijo posega in aktivno, dostojanstveno, simptomatsko oskrbo. Neoperiranje ni enako ne-zdravljenju. Lahko pomeni bolj realistično, manj škodljivo in bolj ciljno usmerjeno zdravljenje, ki bolje varuje preostalo dostojanstvo in dobrobit bolnika kot invazivni poseg.

Pomembno je tudi, da kirurg pri pogovoru s svojci ne uporablja samo tehničnega jezika, ampak jezik ciljev. Vprašanje ne sme biti le, ali je možno ‚rešiti‘ perforacijo, obstrukcijo ali ishemijo, ampak kaj bo to pomenilo za bolnikovo nadaljnje življenje. Bo po operaciji sploh obstajala realna možnost vrnitve v prejšnje stanje? Bo bolnik še lahko sodeloval v odnosih, ki so mu bili pomembni? Če teh vprašanj ne odpremo, obstaja veliko tveganje, da bo odločitev temeljila predvsem na zmožnosti tehnične izvedbe operacije, ne pa na resničnem najboljšem interesu bolnika.

Pri teh bolnikih je torej kirurška etika neločljivo povezana z etiko dostojanstva. Cilj ni le sanirati anatomskega problem ali podaljšanje življenja. Potrebna je iskrena presoja, ali bo zdravljenje ohranilo ali popolnoma porušilo tisto raven človekove celovitosti, ki je še prisotna. V določenih primerih je zato odločitev ne operirati najbolj dosledna oblika spoštovanja bolnika (6, 8).

Visoko tvegana onkološka kirurgija pri starejših bolnikih

Visoko tvegana onkološka kirurgija pri zelo starih bolnikih bolj in bolj predstavlja velik problem. Tipičen primer so na primer veliki abdominalni posegi, še posebej pri boleznih, kjer operacija pomeni eno najbolj obremenjujočih oblik zdravljenja, kot je na primer rak glave trebušne slinavke. V takih primerih starost sama po sebi ne sme odločati, hkrati pa tehnična resektabilnost nikakor ne sme biti prevladujoče merilo za odločitev o izvedbi kirurškega posega.

Visoko tvegana onkološka operacija pri zelo starih bolnikih pogosto vsebuje močno simbolno logiko. Tumor je tehnično odstranljiv, operacija obstaja kot standardizirana možnost, zdravljenje je umeščeno v logiko kurativnega ali življenjsko podaljševalnega pristopa. To ustvarja močan vtis, da neponudba operacije pomeni prikrajšanje bolnika za možnost zdravljenja. Toda tak vtis je lahko zavajajoč, če ne vključimo širšega konteksta. Ključno vprašanje ni samo, ali je tumor mogoče resecirati, ampak ali je mogoče utemeljeno pričakovati, da bo bolnik po operaciji dosegel dovolj dobro funkcionalno stanje in bo poseg zanj pomenil resnično korist.

Pri teh bolnikih je zato treba sistematično odgovoriti na več vprašanj. Kakšna je verjetnost, da bo bolnik po operaciji sploh zmožgal nadaljnje onkološko zdravljenje, da bo lahko odpuščen domov in ne bo trajno izgubil samostojnosti? Kakšna je njegova osebna predstava o sprejemljivem življenju, oziroma, ali je pripravljen sprejeti možnost, da bo tehnično uspešna operacija pomenila dolgo okrevanje brez vrnitve v prejšnje življenje?

V tej skupini je nevarnost prekomernega zdravljenja še posebej velika. Operacija je namreč praviloma umeščena v visoko specializirano, tehnološko dovršeno in strokovno zelo ambiciozno okolje. V takem okolju lahko tehnična možnost hitro dobi moralni sijaj. Bolnik in družina lahko razumeta ponudbo operacije kot dokaz, da „še obstaja možnost“, kirurg

pa lahko tehnično izvedljivost intuitivno poveže s strokovno dolžnostjo, da poseg ponudi.

Tovrstni primeri so ključni za sodobno kirurško etiko. Zelo jasno namreč pokažejo, da tehnična zmožnost in etična smiselnost nista isto. Kirurgija lahko pri starejšem onkološkem bolniku predstavlja pravo možnost zdravljenja, lahko pa tudi obliko zelo sofisticiranega prekomernega zdravljenja, če pričakovani življenjski in funkcionalni izid ne odtehtata bremena posega. Ni dovolj le odgovor na vprašanje, ali lahko operacijo tehnično korektno uspešno izvedemo. Potrebno se je vprašati, ali bo ta operacija verjetno ustvarila primerno kvaliteto življenja, da jo lahko mirne vesti priporočimo (2–4, 7).

Urgentna kirurgija pri zelo starih in/ali krhkih bolnikih

Urgentna kirurgija zelo nazorno razkrije notranjo težko dilemo kirurške stroke med kulturo neposrednega ukrepanja in potrebo po etični zadržanosti. Pri bolniku, s perforacijo, peritonitisom, črevesno ishemijo, masivno krvavitvijo ali drugim akutnim kirurškim stanjem, celoten klinični okvir močno favorizira takojšnjo intervencijo. Časovni pritisk, organizacijska logika urgentne kirurške obravnave in kulturni refleksi „rešiti akutni problem“ ustvarjajo situacijo, v kateri se neoperativna odločitev lahko zdi skoraj nesprejemljiva. Toda prav pri zelo starih in/ali krhkih bolnikih z zelo omejeno rezervo je lahko urgentna operacija hkrati tehnično nujna in življenjsko-funkcionalno uničujoča.

To ne pomeni, da urgentne kirurgije ne smemo ponuditi. Pomeni pa, da tudi odločitev v kontekstu nujnega kirurškega ni izvzeta iz etične presoje. Pri teh bolnikih nujna operacija sicer odpravi akutni problem, pogosto pa hkrati sproži niz dogodkov, iz katerih bolnik ne doseže več zanj sprejemljivega življenja. Operacija v takem primeru ne vodi v okrevanje, temveč predvsem v dolgotrajno intenzivno zdravljenje, dodatne posege in funkcionalni propad.

V kontekstu nujnih stanj je pogosto (pre)malo časa za pogovor. Kadar je časa malo, je skušnjava, da bi odločitev zreducirali na tehnično vprašanje, še večja. Toda prav v takih situacijah mora kirurg, kolikor je to mogoče, vztrajati pri širšem vprašanju ciljev zdravljenja. Če je bolnik še sposoben sodelovati, mora biti pogovor čim bolj neposredno usmerjen v bistvo: kaj bi zanj pomenil sprejemljiv izid, kaj pa izid, ki bi ga štel za previsoko ceno. Če bolnik tega ne zmore, mora kirurg s svojci ali zastopniki čim hitreje razčistiti, ali bi bil bolnik glede na svoje vrednote pripravljen sprejeti veliko verjetnost (dolgo)trajne pooperativne odvisnosti ali ne.

Ravno v urgentni kirurgiji je tudi nevarnost pristranskosti v prid ukrepanju (angl. action bias) največja. Ko je bolnik kritično ogrožen, se vsaka zadržanost lahko zdi kot pasivnost, vsaka operacija pa kot moralno pravilna oblika delovanja. Toda to je lahko zavajajoče. Kirurgija, ki v resnici nima razumne verjetnosti, da bo bolnika vrnila v zanj sprejemljivo stanje, ni nujno etično superiorna neoperativni odločitvi zgolj zato, ker je bolj aktivna. V določenih primerih je lahko ravno urgentna odločitev proti operaciji najtežja in hkrati najbolj odgovorna oblika medicinske presoje.

Prav v urgentni kirurgiji se zato z največjo jasnostjo pokaže, ali je sodobna kirurgija sposobna preseči svojo lastno refleksno usmerjenost v akcijo. Če zna tudi v časovnem pritisku razlikovati med možno in smiselno intervencijo, je etično zrela. Če pa urgentnost sama po sebi izbriše prostor za presojo ciljev, potem tehnična kultura prevlada nad moralno (2–4, 7).

KIRURG: psihologija, kultura in struktura odločanja

Kirurško odločanje se v klinični kulturi pogosto prikazuje kot izraz racionalne presoje, ki temelji na objektivnih podatkih, strokovnih smernicah, operativni izvedljivosti in verjetnosti zapletov. Tak opis je delno pravilen, vendar je v svojem bistvu nepopoln. Kirurg nikoli ne odloča v vakuumu. Odloča v

konkretnem institucionalnem, kulturnem in psihološkem okolju in lahko v časovni stiski. Poleg tega se odloča tudi pod vplivom lastnih izkušenj, strokovne socializacije, poklicne identitete, pričakovanj kolegov, družinskih zahtev in notranje predstave o tem, kaj pomeni biti ‚dober kirurg‘. Zato kirurške odločitve nikakor niso le neposredna posledica suhoparnih medicinskih podatkov. So tudi rezultat načina mišljenja, neformalnih pravil stroke, organizacije dela in implicitnih norm, ki določajo, kaj se zdi v določenem trenutku skoraj samoumevno.

Prav v tem je posebnost kirurške etike. Kirurg ni samo tisti, ki interpretira bolezen, temveč tudi tisti, ki v določeni meri uteleša intervencijsko možnost medicine. Njegova prisotnost v kliničnem procesu pogosto pomeni, da je nekaj ‚mogoče narediti‘, in že sama ta možnost spremeni ton odločanja. Medtem ko je v nekaterih nekirurških disciplinah zadržanost lahko privzet odgovor na negotovost, je v kirurgiji privzet odgovor pogosto usmerjen v vprašanje, kako ukrepati. To seveda ni naključje, temveč del zgodovinskega jedra kirurške profesije. Toda ravno zato je psihologija in kultura kirurškega odločanja nujna tema etične refleksije. Če želimo razumeti, zakaj so določeni posegi v mejnih situacijah ponujeni, zakaj se zdravljenje po zapletu pogosto težko omeji in zakaj se določene oblike prekomernega zdravljenja ponavljajo kljub dobri namenom, moramo razumeti ne le bolnika, temveč tudi kirurga kot odločevalca.

Hkrati se je potrebno zavedati, da kirurško odločanje ni enkraten dogodek. Redko gre za eno samo izbiro med ‚operirati‘ in ‚ne operirati‘. Pogosteje gre za zaporedje mikroodločitev: ali narediti dodatno diagnostiko, vključiti druge stroke, in se lotiti (visoko tveganega) posega. Gre za težke dileme, ali po zapletu reoperirati, ali oziroma kako dolgo vztrajati z intenzivnim zdravljenjem in kdaj v procesu odločanja (če sploh) ponuditi možnost vključitve paliativnega zdravljenja. Vsaka od teh odločitev je na videz ločena, v resnici pa pogosto del iste smeri. Zato kirurško odločanje ni samo vprašanje indikacije, ampak tudi vprašanje procesov, ki oblikujejo indikacijo (12).

V nadaljevanju so obravnavani ključni koncepti, ki pomagajo razložiti, zakaj se kirurške odločitve v težkih situacijah pogosto razvijejo v smer intervencije tudi tedaj, ko je korist vprašljiva .

Model popravi (*angl. fix-it*)

Ta model predstavlja enega najvplivnejših konceptov sodobne literature o kirurškem odločanju, ker zelo natančno opiše osnovni miselni okvir, skozi katerega kirurgi in bolniki pogosto razumejo bolezen. V tem modelu bolezen predstavimo kot omejeno, popravljivo motnjo, operacijo pa kot tehnični poseg, ki to motnjo odpravi in s tem obnovi normalno stanje. Logika je preprosta in zelo dobro deluje v številnih klasičnih kirurških stanjih, kjer je res mogoče relativno jasno povezati anatomske problem in kirurško rešitev. Problem nastane, ko isti model nekritično uporabimo v (naj)bolj kompleksnih kliničnih situacijah.

Takrat bolezen namreč pogosto ni več ločena ,okvara', ki jo je mogoče enostavno popraviti. Je del širšega procesa telesnega, funkcionalnega, onkološkega ali kognitivnega upada. V takih okoliščinah operacija morda res lahko odpravi lokalni anatomske problem, ne more pa nujno obnoviti celostnega življenjskega ravnotežja. Prav zato ta model postane etično nevaren: ustvarja vtis, da odprava lokalne motnje pomeni tudi vrnitev bolnika v boljše stanje kot celoto, čeprav to v resnici pogosto ni verjetno.

V klinični praksi se to kaže na več načinov. Prvi je jezik. Kirurg in pogosto tudi drugi zdravniki bolezen opisujejo v izrazih, ki poudarjajo izoliran problem: ,tole je treba odstraniti', ,tukaj je zapora', ,to moramo sanirati' in podobno. Tak jezik je tehnično razumljiv, vendar lahko zabriše dejstvo, da problem ni zgolj v enem organu, temveč v celotnem bolnikovem stanju. Drugi način je struktura pogovora z bolnikom. Če je pogovor organiziran okrog tehničnega problema in njegove tehnične rešitve, se zdi operacija skoraj samoumevna. Bolnik pogosto ne izbira med različnimi prihodnostmi, temveč med

,popravkom' in ,ne-popravkom', pri čemer se zdi drugo skoraj absurdno, kot da bi kirurg obupal nad bolnikom. Tretji način pa je notranja miselna argumentacija kirurga. Če kirurg bolezen razume kot popravljiv problem, je zadržanost težje upravičiti, saj se zdi, da obstaja jasna možnost, ki je nismo pripravljene uporabiti.

Ta model je zato posebej problematičen pri bolnikih, pri katerih normalnosti ni več mogoče obnoviti. To vključuje krhke starostnike, bolnike s hudo napredovalo maligno boleznijo, bolnike po več zaporednih operacijah, bolnike z napredovalim kognitivnim upadom in zelo stare in/ali krhke bolnike, ki potrebujejo nujno kirurško zdravljenje. Pri teh bolnikih operacija lahko ,popravi' en segment bolezni, ne da bi spremenila širši življenjski tok v pozitivno smer. Takrat model ne deluje več kot koristna klinična orientacija, ampak kot nevarna poenostavitev.

Iz etičnega vidika je to pomembno zato, ker ta model ni le način, kako kirurg razmišlja, ampak tudi način, kako bolnik razume, kaj mu je ponujeno. Ko bolniku rečemo, da obstaja nekaj, kar ,lahko popravimo', ustvarimo močan nezavedni pritisk v smer privolitve. Operacija se zdi racionalna, edina sprejemljiva, neoperiranje pa odraz tega, da smo nad bolnikom obupali. Odločitev za operacijo, ki kljub korektni izvedbi z veliko verjetnostjo bolniku ne bo omogočila življenja, ki ga sam nima za sprejemljivega, etično verjetno ni smiselno.

Zato je v kontekstu sodobne kirurške etike potrebno stremeti ne k odpravi tega modela, temveč k njegovi omejitvi na tista področja, kjer je res primeren. Kadar normalnosti ni več mogoče obnoviti, mora kirurg zavestno razširiti okvir razmišljanja. Namesto vprašanja ,kaj lahko popravimo' mora postaviti vprašanje ,kaj bo popravek verjetno pomenil za življenje tega človeka'. Šele ta premik od anatomskega k življenjskemu okviru omogoča etično zrelo odločanje (12).

Kirurški entuziazem

Kirurški entuziazem označuje težnjo, da kirurg zaradi strokovne identitete, tehnične samozavesti, izkušenosti in kulture intervencije operacijo spontano doživlja kot privilegirano ali skoraj samoumevno obliko odgovornega zdravljenja. Ta pojav ni nujno izraz egoizma, ambicije ali moralne površnosti. Nasprotno, pogosto izhaja iz najboljših namenov: iz pripravljenosti prevzeti odgovornost, iz vere v učinkovitost kirurgije, iz osebne predanosti bolniku in iz notranje logike poklica, v katerem je dejanje pogosto sinonim za pomoč. Prav zato je kirurški entuziazem tako pomemben in hkrati tako težko prepoznaven. Ker je povezan z vrlinami stroke, ga lahko kirurg sam težje prepozna kot lastno pristranskost.

V svoji najbolj legitimni obliki je kirurški entuziazem tisto, kar kirurgiji omogoča odločnost v akutnih situacijah, tehnično ambicioznost, razvoj novih metod in pripravljenost prevzeti zahtevne primere. Brez te energije bi bila kirurgija zagotovo bolj previdna, a tudi manj učinkovita in manj inovativna. Problem nastane, ko ista energija začne delovati tudi v mejnih situacijah, kjer bi bila primernejša večja zadržanost. Takrat se operacija lahko predstavi kot ‚aktivnejša‘, ‚resnejša‘, ‚bolj prava‘ oblika zdravljenja, medtem ko se neoperativni pristop zdi manj odločen, bojzljiv ali celo manj strokoven kot priznanje poraza.

Kirurški entuziazem se v praksi pogosto pokaže kot razširjanje indikacij v sivih conah. To ne pomeni nujno zavestne agresivnosti, temveč subtilnejše pojave: pretirano optimistično interpretacijo verjetnosti dobrega izida, manjši poudarek na življenjsko-funkcionalnem bremenu zdravljenja, večjo pripravljenost tvegati v imenu morebitne koristi ali večjo težnjo, da se tehnična izvedljivost hitro prevede v priporočilo. Pri tem ne gre za to, da kirurg ne pozna tveganj. Pogosto jih zelo dobro pozna. Gre za to, da je njegova poklicna kultura naravnana k temu, da tveganje razume kot sprejemljivo ceno intervencije, če le še obstaja realna možnost uspeha.

Etika kirurškega entuziazma zato ne zahteva, da kirurg postane zadržan, boječ ali defenziven. Zahteva pa, da zna razlikovati med situacijami, kjer je aktivna intervencijska drža res v bolnikovo korist, in situacijami, kjer je ista drža predvsem produkt poklicne socializacije. Najpomembnejši korektiv kirurškemu entuziazmu je razprava o ciljnih zdravljenja. Ko kirurg pogovor strukturira okoli vprašanja, kaj želi bolnik doseči, in okoli scenarijev po posegu, postane mnogo težje, da bi sama intervencija delovala kot samozadostno dobro.

V tem smislu je kirurški entuziazem lahko tako vir odličnosti, lahko pa tudi vodi v prekomerno zdravljenje. Vprašanje ni, ali ga je treba odpraviti, temveč ali ga kirurg prepozna kot del lastnega odločanja. Če ostane neviden, lahko tiho oblikuje priporočila. Če pa je reflektiran, se lahko preoblikuje v bolj zrelo obliko kirurške energije: v zavzetost za bolnikovo dobro, ne pa nujno za poseg kot tak (2, 3, 7).

Kirurški dogovor o vztrajanju pri zdravljenju (*angl. surgical buy-in*)

Gre za enega najpomembnejših konceptov za razumevanje etičnih dilem v visoko tveganem kirurškem zdravljenju. Opisuje implicitno ali včasih deloma eksplicitno pričakovanje, da bo bolnik z odločitvijo za velik poseg sprejel tudi tisto pooperativno zdravljenje, ki bo morda potrebno za preživetje po zapletu ali težkem okrevanju. Gre za neke vrste neizrečeno pogodbo med kirurgom in bolnikom: kirurg se zaveže, da bo bolnika operiral in ga skušal ‚pripeljati skozi‘, bolnik pa implicitno pristane, da bo sprejel tudi precej agresivno pooperativno podporo (z reševanjem zapletov in brezštevilnimi ponovnimi operacijami), če bo ta potrebna.

Ta koncept je etično izjemno pomemben, ker pojasni, zakaj je v kirurški praksi omejevanje zdravljenja po zapletih pogosto tako težko. Če kirurg poseg razume kot skupni projekt, ki predpostavlja pripravljenost vztrajati tudi ob težavah, lahko kasnejša odločitev za omejitev intenzivne terapije ali za ne-reoperiranje deluje kot kršitev dogovora. To lahko

ustvari zelo močno notranjo in medosebno napestost: kirurg ima občutek, da je dolžan nadaljevati, bolnik ali svojci pa lahko menijo, da so meje sprejemljivega zdravljenja že presežene, in obratno.

Ključna težava tega modela je v tem, da je pogosto preslabo artikuliran. Kirurg in bolnik morda mislita, da sta se dogovorila o isti stvari, v resnici pa razume meta obseg medsebojne ‚pogodbe‘ različno. Bolnik lahko pristane na visoko tvegano operacijo, ker želi ozdravitev, priložnost za okrevanje, vendar to ne pomeni nujno, da pristaja tudi na dolgotrajno ventilacijo, več ponovnih operacij, trajno umetno hranjenje ali mesece bivanja na intenzivni terapiji brez realne možnosti sprejemljivega okrevanja. Če tega neskladja ne razjasnimo pred posegom, se pooperativni zaplet ne spremeni le v klinično težavo, ampak tudi v moralni in komunikacijski konflikt.

Posebej pomembno je, da to ni zgolj komunikacijski problem, ampak razkriva globljo strukturo kirurške kulture. Kirurg, ki prevzema veliko operativno tveganje, pogosto čuti zelo močno osebno odgovornost za izid. Ta občutek odgovornosti je lahko etično dragocen, ker spodbuja zavzetost in lojalnost bolniku. Hkrati pa lahko vodi v težko sprejemanje poznejših omejitev zdravljenja. Če kirurg operacijo dojema kot projekt, za katerega je prevzel moralno odgovornost, potem je ustavitev procesa psihološko zredno zahtevna.

Za sodobno kirurško etiko iz tega sledi pomemben praktični sklep: pri velikih, visoko tveganjih operacijah ni dovolj razpravljati samo o tveganju smrti in zapletov. Nujno je treba odpreti tudi vprašanje, kakšno pooperativno zdravljenje je za bolnika še sprejemljivo, kakšen izid bi zanj pomenil preveliko ceno in kako bi želel, da se odloča, če bi se pooperativni potek dramatično odmaknil od pričakovanega (1, 13, 14).

Klinični zagon in kultura reševanja (*angl. clinical momentum in rescue culture*)

Klinični zagon pomeni, da po začetku diagnostično-terapevtske verige nadaljevanje zdravljenja postane

skoraj samoumevno. Ne zato, ker bi bil vsak naslednji korak nujno posebej močno utemeljen, temveč zato, ker je enkrat že ustvarjen tok, ki ga je težko prekiniti. V kirurškem okolju je to posebej očitno. Opravljena diagnostika vodi v kirurški konzilij, konzilij v operacijo, operacija v intenzivno zdravljenje, zaplet v reoperacijo, dodatna reoperacija v nadaljnjo intenzivno zdravljenje in tako naprej. Vsak posamezen korak je lahko racionalen. Problem pa nastane, ko nihče več ne presoja celotne poti, temveč le še upravlja naslednjo logično posledico prejšnjega koraka.

Klinični zagon je močan zato, ker deluje na več ravneh. Na organizacijski ravni ga podpira infrastruktura: ko je bolnik že v sistemu intenzivnega kirurškega zdravljenja, se nadaljevanje zdi bolj naravno kot zaustavitev. Na psihološki ravni ga podpira logika že vloženega navora (*angl. sunk cost*): ker smo že veliko vložili, se zdi ustavitev skoraj kot izguba vsega preteklega navora. Na komunikacijski ravni pa ga podpira dejstvo, da je veliko lažje govoriti o ‚naslednjem koraku‘ kot na novo odpreti vprašanje celotnega smisla zdravljenja.

S tem je tesno povezana tudi kultura reševanja. Reševanje bolnika iz zapleta je osrednja moralna in profesionalna vrednota kirurgije. Ta kultura ima pomembne pozitivne vidike: krepi odgovornost, vztrajnost in zavzetost. Toda v določenem trenutku lahko ista kultura postane etično problematična, če cilj ni več bolnikova korist, temveč predvsem ohranjanje imperativa, da se ‚ne odneha‘. Reševanje zaradi bolnika in reševanje zaradi same dolžnosti reševanja nista vedno ista stvar.

Prav zaradi tega se najbolj jasno razkrije, zakaj je omejevanje zdravljenja po kirurških zapletih tako zahtevno. Problem ni v pomanjkanju informacij, ampak v tem, da je nadaljevanje zdravljenja kulturno in organizacijsko lažje od njegove ustavitve. Zato sodobna kirurška etika potrebuje mehanizme, ki omogočajo zavestno zaustavitev tega toka: strukturirane premore za ponovno presojo, zgodnje multidisciplinarne konzilije, časovno omejene terapevtske poskuse in pogovore o mejah sprejem-

ljivega zdravljenja še preden se klinični zagon popolnoma utrdi.

Kognitivne miselne bližnjice in pristranskosti

Kirurgi odločajo v razmerah, ki močno favorizirajo uporabo kognitivnih miselnih bližnjic. Časovni pritisk, negotovost, nepopolne informacije, čustvena obremenjenost in velika odgovornost ustvarjajo pogoje, v katerih je uporaba miselnih bližnjic k ukrepanju neizogibna. To samo po sebi ni znak slabe medicine, ampak normalna značilnost človeškega odločanja pod pritiskom. Problem nastane, kadar ostanejo te bližnjice neprepoznane in sistematično usmerjajo odločitve v smer, ki ni nujno najboljša za bolnika.

Ena najpomembnejših je pristranskost v prid ukrepanju (angl. action bias). V negotovih in urgentnih situacijah se ukrepanje intuitivno zdi moralno bolj sprejemljivo kot zadržanost. Operacija je ‚nekaj narediti‘, neoperiranje pa lahko deluje kot pasivnost, četudi bi bilo za bolnika bolj smiselno. Prav tako pomembna je optimistična pristranskost (angl. optimism bias). Kirurg lahko zaradi lastne usposobljenosti, izkušenj in identifikacije z uspešnimi primeri verjetnost dobrega izida oceni bolj optimistično, kot je realno utemeljeno. Tretja je pristranskost dostopnosti (angl. availability bias), pri kateri si kirurg lažje prikljče v spomin uspešne, impresivne primere težkih operacij in zato nezavedno preceni, kako verjetni so dobri izidi tudi pri novem bolniku. Četrta pa je pristranskost zaradi že vložene napore (angl. sunk cost bias), pri kateri pretekli napor poveča pripravljenost za nadaljnje poseganje, čeprav pretekli vložek sam po sebi ne govori nič o sedanjosti koristnosti dodatnega zdravljenja (11, 12).

Sistem in organizacija

Kirurško odločanje ni zgolj produkt posameznikove presoje ampak tudi produkt sistema. Urgentna diagnostika, razpoložljivost operacijske dvorane, kultura

terciarnega centra, pričakovanja kolegov, organizacijska struktura kirurške intenzivne terapije in širša bolnišnična logika ustvarjajo okolje, v katerem je intervencija pogosto privzeta pot. V takem sistemu se operacija ne pojavi le kot ena od možnosti, temveč kot organizacijsko najbolj naravna možnost.

To je posebej pomembno v mejnih primerih. Ko je bolnik enkrat ‚na kirurški poti‘, je odstopanje od te poti težje, ne le psihološko, temveč tudi organizacijsko. Sistem je naravnano na izvedbo posega, manj pa na strukturirano legitimacijo zadržanosti. Če želimo etično zrelo kirurgijo, zato ni dovolj, da imamo reflektirane kirurge. Potrebujemo tudi sistem, ki podpira možnost, da kirurg po tehtnem premisleku ne operira, ne da bi s tem deloval, kot da se je odpovedal svoji strokovni vlogi.

Tak sistem vključuje več stvari: zgodnjo multidisciplinarno presojo, legitimno vključitev paliativne oskrbe, prostor za etične konzultacije, organizacijsko podporo za pogovore o ciljnih zdravljenja ter kulturo, v kateri je mogoče izraziti dvom brez stigmatizacije. Kirurgija, ki je tehnično vrhunska, a sistemsko ne dopušča premišljene zadržanosti, ostaja etično krhka. Dobra kirurgija zato ni le lastnost posameznika, temveč tudi lastnost institucije (8, 9, 15).

Kirurška identiteta

Kirurška identiteta je osrednji, a pogosto premalo obravnavani del kirurške etike. Kirurg ne deluje v praznem prostoru, temveč kot pripadnik poklicne kulture, ki ga je dolga leta oblikovala v zelo specifično profesionalno osebnost. Ta kultura visoko vrednoti odločnost, tehnično spretnost, hitrost presoje, zbranost v krizi, vzdržljivost, pripravljenost prevzeti odgovornost in zmožnost ukrepati tam, kjer drugi morda omahujejo. Takšna identiteta je za dobrega kirurga nujna. Brez tega bi kirurgija izgubila velik del svoje učinkovitosti, samozavesti in sposobnosti delovati v življenjsko ogrožajočih situacijah.

Vendar pa ima to tudi svojo etično ceno. Če je poklicna samopodoba premočno vezana na deja-

nje, lahko zadržanost začne delovati kot manj legitimna oblika strokovnosti. Če je biti dober kirurg povezano predvsem s tem, da „nekaj narediš“, potem odločitev ne operirati ne predstavlja le klinične presoje, temveč identitetni izziv. Prav zato so odločitve o opušcanju operacije pogosto težke ne samo zaradi negotove prognoze, temveč tudi zaradi tega, ker posegajo v jedro kirurškega jaza (2, 7, 8, 12).

Kirurška identiteta je etično pomembna zato, ker oblikuje vprašanje, kaj kirurg dojema kot odgovornost, pogum in profesionalni uspeh. Če želimo razumeti, zakaj je v sodobni kirurgiji včasih lažje operirati kot neoperirati, je potrebno razumeti tudi, kako si kirurg predstavlja samega sebe v tej vlogi.

Kirurg kot reševalec

Lik kirurga kot reševalca je močan, simbolno bogat in v mnogih pogledih povsem legitimen. Pogosto kirurg res neposredno prepreči smrt ali težko invalidnost. Reši perforacijo, ustavi krvavitev, odstrani tumor in podobno. Ta realnost je oblikovala kulturo, v kateri je kirurška identiteta tesno povezana z idejo aktivnega reševanja.

Toda vse to ima tudi svojo drugo stran. Če je kirurgova profesionalna samopodoba premočno zgrajena okoli vloge reševalca, potem je odločitev neoperirati doživeta kot nekaj manj aktivnega, manj pogumnega ali celo kot umik. V takem okviru lahko neoperiranje deluje skoraj kot moralni primanjkljaj, čeprav je v določenih okoliščinah najbolj odgovorna odločitev. Prav zato je v sodobni kirurgiji ena od najpomembnejših nalog preoblikovati razumevanje tega, kaj pomeni „rešiti“ bolnika. Včasih ga rešimo z operacijo. Drugič pa ga pred nesorazmernim zdravljenjem rešimo prav s tem, da ga ne operiramo.

Kirurg kot reševalec je torej legitimna figura le, če pojem reševanja ostane vezan na bolnikovo dobro in ne zgolj na intervencijo. Če se reševanje zoži na tehnično odpravo problema ne glede na širši življenjski izid, postane etično nezadostno (2, 5, 7, 8, 12).

Osebna odgovornost in doživljanje zapletov

Ena najbolj značilnih lastnosti kirurške identitete je močan občutek osebne odgovornosti. Kirurgi pogosto doživljajo odločitev za poseg kot dejanje, za katerega so osebno odgovorni, in zaplet kot nekaj, kar ni le klinična komplikacija, temveč tudi preizkus njihove strokovnosti in integritete. Ta občutek odgovornosti je v mnogih pogledih plemenit. Povečuje zavzetost, preprečuje površnost in krepi zvestobo bolniku. Hkrati pa lahko prav zaradi svoje intenzivnosti oteži etično zadržanost po zapletu.

Če kirurg pooperativni zaplet doživlja kot nekaj, kar je deloma „njegova“ napaka ali vsaj „njegov“ problem, ki ga naj reši, se lahko nova intervencija začne nezavedno oblikovati ne le kot pomoč bolniku, temveč tudi kot popravljanje lastnega občutka neuspeha. To ni nujno zavestno. Ravno zato je pomembno. Ko se notranja potreba po popravljanju preplete z nadaljnjim zdravljenjem bolnika, lahko postane težje prepoznati trenutek, ko dodatna intervencija bolniku ne prinaša več koristi.

Ta dinamika pojasnjuje, zakaj je pri zapletih pogosto tako težko zaustaviti verigo zdravljenja. Problem ni samo v klinični negotovosti ali sistemski inerciji, temveč tudi v osebni moralni teži, ki jo kirurg pripisuje rezultatu. Zato je refleksija o osebni odgovornosti in doživljanju zapletov nujni del sodobne kirurške etike. Ne zato, da bi zmanjšali odgovornost, ampak da bi preprečili, da bi postala vir nesorazmernega zdravljenja.

MENTORSTVO IN JEZIK STROKE

Kirurška identiteta se ne oblikuje skozi formalna predavanja o profesionalizmu, temveč predvsem skozi zgled. Mlad kirurg se ne nauči le tehnike operiranja, temveč tudi to, kako mentor govori o bolnikih, kako vrednoti dvom, kako opisuje omejitve medicine, kako reagira na neuspeh in kako argumentira odločitve, da nekega posega ne bo izvedel. Prav zato ima mentorstvo v kirurški etiki posebno težo.

Če je v kulturi oddelka cenjena predvsem tehnična drznost, ‚herojsko reševanje‘ in neomajna akcija, bo zadržanost zlahka delovala kot nekaj manj strokovnega. Če mentor nikoli ne pokaže, da je mogoče z veliko integriteto in jasnostjo bolniku priporočiti neoperativno pot, mlad kirurg ne bo razvil notranjega modela, da je to legitimna oblika odličnosti.

Pomemben del tega je jezik. Izrazi, kot so ‚treba je nekaj narediti‘, ‚če ne operiramo, ne naredimo nič‘, ‚to je njegova edina prava možnost‘, ali ‚moramo še poskusiti‘, niso nevtralni. S svojim notranjim vrednotenjem usmerjajo razmišljanje v smer, da je dejanje skoraj samoumevno moralno boljše od zadržanosti. Če želimo etično bolj zrelo kirurgijo, moramo preoblikovati tudi ta jezik. Neoperiranje ne sme biti opisano kot ‚nič‘, če v resnici pomeni kompleksno odločitev za drugačno in pogosto bolj ustrezno oskrbo (2, 7, 8, 12).

PROFESIONALNA ZRELOST

Najgloblji znak kirurške zrelosti ni le tehnična odličnost, temveč sposobnost ostati dober kirurg tudi takrat, ko se odločiš, da ne boš operiral. To je morda ena najpomembnejših notranjih transformacij, ki jih sodobna kirurgija potrebuje. Če je identiteta zgrajena zgolj okoli posega, bo neoperiranje vedno zvenelo kot primanjkljaj. Če pa je identiteta zgrajena okoli bolnikove koristi, lahko neoperiranje postane vrhunec poklicne modrosti.

Takšna zrelost ne pomeni manj odločnosti. Nasprotno, pogosto zahteva več odločnosti kot operacija. Zahteva, da kirurg zdrži pritisk družine, organizacijsko inercijo, lastno potrebo po ukrepanju in kulturni refleks stroke, ki privilegira intervencijo. Zahteva tudi pripravljenost, da svojo strokovno avtoriteto uporabi ne za to, da upraviči poseg, ampak da pojasni mejo, kjer poseg verjetno ne služi več bolniku.

Prav v tem smislu je profesionalna zrelost kirurga neločljivo povezana z etiko omejevanja zdravljenja.

Dober kirurg ni zgolj tisti, ki obvlada težaven poseg, ampak tudi tisti, ki zna pravočasno prepoznati, da tehnična možnost ni več enaka medicinski indikaciji (2, 7, 8, 12).

MORALNA STISKA

Moralna stiska je eden najpomembnejših, a pogosto premalo sistematično obravnavanih pojavov sodobne kirurške etike. Nastane, kadar klinik zazna, da zdravljenje ne služi več smiselnemu cilju ali bolnikovim vrednotam, vendar tega zaradi različnih pritiskov ne more uresničiti. V kirurškem okolju je ta pojav posebej izrazit, ker so odločitve težke, hierarhije močne, kultura akcije izrazita, posledice pa neposredne in pogosto nepovratne. Kirurška moralna stiska pogosto nastaja postopoma: skozi vsakodnevno sodelovanje pri zdravljenjih, ki se zdijo vse manj smiselna; opazovanje, kako se bolnik po več intervencijah ne približuje več sprejemljivemu okrevanju; skozi občutek, da sistem nadaljuje zdravljenje zato, ker ga je težko ustaviti, ne zato, ker mu kdo še resno pripisuje razumno korist. Moralna stiska v kirurškem okolju najpogosteje nastaja iz neskladja med cilji zdravljenja in dejanskim zdravljenjem. Ko klinik zazna, da zdravljenje verjetno ne vodi več k izidu, ki bi bil za bolnika smiseln, pa se vseeno nadaljuje, se ustvari jedro moralne napetosti. To se pogosto dogaja v pooperativnem obdobju po velikih zapletih, pri večkrat operiranih bolnikih, pri napredovali maligni bolezni ali pri zelo starih in/ali krhkih bolnikih. Drug pomemben vir so nesoglasja in napetosti med sodelavci. Različni člani ekipe lahko enako situacijo razumejo drugače. Nekdo vidi tehnično možnost dodatne intervencije, drugi pa visoko verjetnost trajne organske podpore brez sprejemljivega okrevanja. Medicinska sestra dnevno opazuje trpljenje bolnika in čuti, da nadaljnje zdravljenje ne prinaša več smisla, vendar nima odločevalske moči. Specializant zazna nesorazmernost, a je hierarhično v podrejenem položaju. Vse to ustvarja stanje, v katerem moralna stiska ni le individualna, ampak skupna, ekipna. Tretji vir so družinski pritiski. Svojci pogosto delujejo iz ljube-

zni, strahu, občutka dolžnosti ali nepopolnega razumevanja prognoze. Zahteva, da se ‚naredi vse‘, se lahko zdi moralno pravilna. Toda za ekipo lahko pomeni nadaljevanje zdravljenja, ki ga člani doživljajo kot neskladnega z bolnikovimi vrednotami. V takšnih okoliščinah je moralna stiska pogosto neposredno povezana s slabo ali pozno komunikacijo o ciljnih zdravljenja. Četrty vir pa je institucionalna kultura. Če sistem privilegira intenzivnost zdravljenja, če dvom ni dobrodošel, če je paliativna oskrba vključena pozno ali stigmatizirano in če ni struktur za etično razpravo, potem moralna stiska ni izjema, ampak pričakovana posledica organizacije dela. Moralna stiska ni znak osebne neodpornosti ali psihološke krhkosti. Pogosto je prav nasprotno: znak ohranjene moralne občutljivosti. Zdravnik ali medicinska sestra, ki sploh ne čuti notranje napetosti, kadar sodeluje pri zdravljenju, za katerega meni, da bolniku verjetno ne koristi več, bi bila etično mnogo bolj problematična kot nekdo, ki to napetost občuti intenzivno. Problem nastane, ko institucija ali kultura stroke moralno stisko prevede v individualni psihološki problem. Če takšnemu posamezniku sporoča, da mora le ‚postati bolj odporen‘ ali ‚se naučiti distancirati‘, s tem spregleda dejstvo, da je stiska pogosto razumen odziv na nerazumno ali slabo strukturirano zdravljenje. V takšnih okoliščinah je moralna stiska odraz sistema, ne osebna pomanjkljivost posameznika. To pomeni, da jo moramo obravnavati podobno kot druge klinične znake: ne kot napako, temveč kot pokazatelj, da je nekaj v procesu odločanja, komunikacije ali organizacije etično problematično. Kjer je moralna stiska pogosta, je potrebno ugotoviti, kaj v sistemu rutinsko povzroča takšno izkušnjo. Moralna stiska ima pomembne osebne, timske in profesionalne posledice. Na individualni ravni je povezana z izgorelostjo, emocionalno izčrpanostjo, občutkom nemoči, ciničnostjo in zmanjšanim občutkom, da posameznik najde smisel pri opravljanju svojega dela. Če se stiska kronično kopiči, ne vodi le v slabo počutje, ampak lahko spremeni način, kako posameznik doživlja svoj poklic. Zdravnik ali medicinska sestra lahko začneta izgubljati zaupanje v

sistem, v lastno moralno presojo in v smisel strokovne zavezanosti. Na timski ravni moralna stiska spodkopava komunikacijo. Pojavi se umik iz težkih pogovorov, prikrit konflikt, zmanjšana pripravljenost izreči pomislek in včasih tudi tiha normalizacija zdravljenja, za katerega nihče več zares ne verjame, da je smiselno. To postopoma spreminja kulturo oddelka. Kar je bilo sprva doživeto kot izjemna etična težava, postane nekaj običajnega, skoraj samoumevnega. To je posebej nevarno, saj pomeni postopno erozijo moralne občutljivosti stroke. Na ravni stroke pa kronična moralna stiska ogroža samo idejo kirurške integritete. Poklic, ki svoje člane sistematično postavlja v položaj, kjer morajo delovati proti lastni najboljši etični presoji, dolgoročno izgublja moralno verodostojnost. Zato je moralna stiska pomembna ne le zaradi dobrobiti zaposlenih, ampak zaradi kakovosti medicine same. Zmanjševanje moralne stiske zahteva več kot individualno odpornost. Potreben je institucionalni odziv. Prvi korak je zgodnejša in boljša komunikacija o ciljnih zdravljenja. Čim prej so cilji in meje zdravljenja jasno opredeljeni, tem manjša je verjetnost, da bo kasnejši kooperativni potek zdrsnil v kaotično eskalacijo brez skupnega razumevanja smisla. Poleg tega težke kirurške odločitve ne smejo ostati le med kirurgom in družino bolnika. Multidisciplinarna razprava ne pomeni le več informacij, temveč tudi razpršitev odgovornosti in bolj uravnoteženo presojo. Tretji korak je organizacijska kultura, ki dovoljuje dvom. Kjer je dvom razumljen kot šibkost, bo moralna stiska ostala neizrečena. Kjer je mogoče izreči, da zdravljenje morda ni več v bolnikovo korist, ne da bi bil kdo za izrečeno stigmatiziran, je verjetnost bolj etično zrelih odločitev večja. Četrty korak pa je izobraževanje. Kirurška identiteta mora že med usposabljanjem vključevati tudi etiko zadržanosti, ne le tehnike posega. Mlad kirurg mora videti, da odločitev ne operirati ni znak manjvrednosti, ampak v določenih primerih znak najvišje strokovne odgovornosti. Brez tega bo moralna stiska ostala skoraj neizogibna posledica razkoraka med kulturo dejanja in realnostjo omejene koristi (2, 16–18).

V tem smislu je institucionalni odziv na moralno stisko hkrati odziv na sodobno kirurško etiko kot celoto. Če sistem podpira samo izvedbo posega, ne pa tudi legitimnosti njegove opustitve, potem ne ustvarja le bolj utrujenih klinikov, temveč tudi slabše etične odločitve.

ZAKLJUČEK

Sodobna kirurgija se pri več in več bolnikih (žal) vse manj sooča z vprašanjem, ali je poseg tehnično mogoč, in vse bolj z vprašanjem, ali je poseg za konkretnega bolnika še smiseln. Prav v tem premiku od tehnične izvedljivosti k etični upravičenosti se skriva ena najpomembnejših sprememb sodobne kirurške prakse. Napredek stroke je ustvaril izjemne možnosti zdravljenja, vendar je hkrati razkril tudi njihovo mejo: dejstvo, da zmožnost intervenirati sama po sebi še ne določa, kdaj je treba intervenirati. V tem smislu se sodobna kirurška etika ne oblikuje na robu kirurgije, temveč v njenem samem središču.

Temeljna ugotovitev tega prispevka je, da odločitev ne operirati ni sinonim za terapevtski umik, pasivnost ali pomanjkanje strokovne ambicije. Nasprotno, v številnih kliničnih okoliščinah je lahko prav takšna odločitev najbolj zrela, odgovorna in predvsem strokovno dosledna oblika zdravljenja. Kirurg, ki se zavestno odloči proti posegu, ker presodi, da operacija verjetno ne bo prinesla bolniku sprejemljive koristi, ne opušta medicine. Izvaja jo v eni njenih najzahtevnejših oblik: kot razumno omejevanje moči v korist človeka, ki mu je ta moč namenjena.

Takšna odločitev zahteva več kot le klinično znanje. Zahteva sposobnost, da kirurg hkrati vidi bolezen in človeka, anatomijo in življenjsko-funkcionalno prognozo, tehnični uspeh in življenjski izid. Zahteva razumevanje, da je mogoče rešiti anatomski problem, ne da bi s tem rešili bolnikovo življenje, ki je zanj pomembno. Zahteva tudi priznanje, da so funkcionalni izid, kognitivna integriteta, možnost bivanja doma, ohranjeno dostojanstvo in

skladnost z bolnikovimi cilji enako pomembni kot perioperativno preživetje ali tehnična dovršenost posega. Kirurgija, ki teh razsežnosti ne vključuje, tvega, da postane tehnično odlična, vendar etično osiromašena.

Etične dileme pri opuščanju kirurškega zdravljenja so vedno dvostranske. Po eni strani zadevajo bolnika: njegovo prognozo, fiziološko rezervo, funkcionalno izhodišče, kognitivni status, kumulativno breme zdravljenja in osebne vrednote. Po drugi strani pa zadevajo kirurga samega: njegov način mišljenja, poklicno identiteto, kulturne norme stroke, odnos do zapletov, notranjo potrebo po popravljanju in težnjo, da bi medicinsko moč uporabljal kot odgovor tudi tam, kjer je bolj primeren drugačen pristop. Zato etike opuščanja operacije ni mogoče razumeti le kot vprašanje bolnikovega stanja. Je tudi vprašanje kirurške samorefleksije.

Posebej pomembno je spoznanje, da se v sodobni kirurgiji ne moremo več zadovoljiti z ozko definicijo uspeha. Če uspeh pomeni zgolj izveden poseg, sanirano patologijo ali podaljšano preživetje, obstaja tveganje, da bomo spregledali tisti del izida, ki je za bolnika najbolj odločilen. Uspeh mora zato vključevati tudi vprašanje, ali je bolnik po zdravljenju dosegel življenje, ki ga še lahko prepozna kot svojega. V tej razširjeni definiciji uspeha se kirurška etika neposredno sreča s klinično kakovostjo.

Iz vsega navedenega sledi tudi pomemben premislek o prihodnosti kirurške stroke. Če želi kirurgija ostati ne le tehnično napredna, temveč tudi moralno zrela disciplina, mora sistematično razvijati štiri sposobnosti. Prva je sposobnost boljšega pogovora z bolnikom, zlasti o ciljih zdravljenja, sprejemljivih in nesprejemljivih izidih ter realnih scenarijih po posegu. Druga je sposobnost multidisciplinarnih presoje, v kateri kirurški pogled ni edini, temveč je dopolnjen s perspektivo anesteziologije, intenzivne medicine, onkologije, geriatrije in paliativne oskrbe. Tretja je sposobnost prepoznavanja lastnih kognitivnih in kulturnih pristran-

skosti. Četrta pa je sposobnost oblikovanja takšne poklicne identitete, v kateri je tudi odločitev proti operaciji prepoznana kot legitimna in včasih najvišja oblika strokovnosti.

V tem smislu se zdi, da je ena največjih nalog sodobne kirurgije prav preoblikovanje njenega notranjega pojmovanja poguma. Klasični kirurški pogum je bil pogum posega: zmožnost odločnega ukrepanja v težkih razmerah. Ta pogum ostaja nujen. Toda sodobna kirurgija potrebuje še drugo vrsto poguma: pogum zadržanosti. Pogum, da se upremo organizacijski in kulturni inerciji intervencije. Pogum, da bolniku in svojem pošteno povemo, da operacija verjetno ne bo dosegla tistega, kar si od nje želijo. Pogum, da priznamo meje medicine, ne da bi s tem zmanjšali svojo strokovno odgovornost. In pogum, da ostanemo dobri kirurgi tudi takrat, ko se odločimo, da ne bomo operirali.

Nazadnje ta razprava odpira tudi širše vprašanje smisla medicine. Medicina ni zgolj disciplina zmožnosti, temveč disciplina presoje. Njena etična moč ni le v tem, da lahko nekaj naredi, temveč da zna razlikovati med tistim, kar je mogoče, in tistim, kar je dobro. V kirurgiji je to razlikovanje posebej zahtevno, ker so posegi pogosto spektakularni, rezultati merljivi, kultura akcije močna, alternativne poti pa manj vidne.

Če želi sodobna kirurgija ostati velika stroka, ne sme biti velika le v tehnični odličnosti, širini svojih možnosti in pogumu posega. Velika mora biti tudi v zmožnosti omejiti lastno moč, kadar ta ne služi več bolniku. Njena veličina se ne meri le v tem, kaj zmore narediti, temveč tudi v tem, čemur se zna odpovedati. V tej sposobnosti razločevanja med možno in smiselno intervencijo se skriva njena najgloblja strokovna in moralna zrelost.

Literatura

1. Schwarze ML, Bradley CT, Brasel KJ. Surgical „buy-in”: the contractual relationship between surgeons and patients that influences decisions regarding life-supporting therapy. *Crit Care Med.* 2010; 38 (3): 843-8.
2. Taylor LJ, Nabozny MJ, Steffens NM, Tucholka JL, Brasel KJ, Johnson SK, et al. A Framework to Improve Surgeon Communication in High-Stakes Surgical Decisions: Best Case/Worst Case. *JAMA Surg.* 2017; 152 (6): 531-8.
3. Schwarze ML, Kruser JM, Clapp JT. Innovations in Surgical Communication 2-Focus on the Goals of Surgery. *JAMA Surg.* 2023; 158 (10): 994-6.
4. Kim DH, Rockwood K. Frailty in Older Adults. *N Engl J Med.* 2024; 391 (6): 538-48.
5. Teays W. Beauchamp and Childress: Principles of Biomedical Ethics. 2025. p. 115-27.
6. Ackermann RJ. Withholding and withdrawing life-sustaining treatment. *Am Fam Physician.* 2000; 62 (7): 1555-60, 62, 64.
7. Schwarze ML, Taylor LJ, Arnold RM, Littell RD. Innovations in Surgical Communication 5-When Surgery Is a Bad Idea, Focus on the Goals. *JAMA Surg.* 2025; 160 (7): 719-20.
8. Shinkunas LA, Klipowicz CJ, Carlisle EM. Shared decision making in surgery: a scoping review of patient and surgeon preferences. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020; 20 (1): 190.
9. Zaza SI, Zimmermann CJ, Taylor LJ, Kalbfell EL, Stalter L, Brasel K, et al. Factors Associated With Provision of Nonbeneficial Surgery: A National Survey of Surgeons. *Ann Surg.* 2023; 277 (3): 405-11.
10. Bernot M. Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji. 2023.
11. Nabozny MJ, Kruser JM, Steffens NM, Brasel KJ, Campbell TC, Gaines ME, et al. Constructing High-stakes Surgical Decisions: It's Better to Die Trying. *Ann Surg.* 2016; 263 (1): 64-70.
12. Kruser JM, Pecanac KE, Brasel KJ, Cooper Z, Steffens NM, McKneally MF, et al. „And I think that we can fix it”: mental models used in high-risk surgical decision making. *Ann Surg.* 2015; 261 (4): 678-84.
13. Schwarze ML, Redmann AJ, Alexander GC, Brasel KJ. Surgeons expect patients to buy-in to postoperative life support preoperatively: results of a national survey. *Crit Care Med.* 2013; 41 (1): 1-8.
14. Nabozny MJ, Kruser JM, Steffens NM, Pecanac KE, Brasel KJ, Chittenden EH, et al. Patient-reported Limitations to Surgical Buy-in: A Qualitative Study of Patients Facing High-risk Surgery. *Ann Surg.* 2017; 265 (1): 97-102.
15. Wu A, Bradley SE, Vitous CA, Millis MA, Suwanabol PA. „It's Traumatic for All of Us”: A Qualitative Analysis of Providers Caring for Seriously Ill Veterans With Surgical Conditions. *Ann Surg Open.* 2024; 5 (4): e518.
16. Dzung E, Colaianni A, Roland M, Levine D, Kelly MP, Barclay S, et al. Moral Distress Amongst American Physician Trainees Regarding Futile Treatments at the End of Life: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med.* 2016; 31 (1): 93-9.
17. Brender TD, Axelrod JK, Weiss Goitandia S, Batten JN, Dzung EW. Clinicians' Perceptions About Institutional Factors in Moral Distress Related to Potentially Nonbeneficial Treatments. *JAMA Netw Open.* 2025; 8 (6): e2516089.
18. Orgambidez A, Borrego Y, Alcalde FJ, Durán A. Moral Distress and Emotional Exhaustion in Healthcare Professionals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel).* 2025; 13 (4).



Povezave med kronično vnetno črevesno boleznijo in celiakijo: pregled patogeneze, diagnostike in klinične obravnave

Links between chronic inflammatory bowel disease and celiac disease: a review of pathogenesis, diagnostics and clinical management

Andreja Ocepek*^{1,2}

¹ Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija

² Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor, Slovenija

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 38–47

Ključne besede: črevesna prepustnost, citokini, transkriptomika, mikrobiom, celjenje sluznice, brezglutenska dieta.

Keywords: intestinal permeability, cytokines, transcriptomics, microbiome, mucosal healing, gluten-free diet.

IZVLEČEK

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) in celiakija sta kronični imunsko pogojeni boleznici prebavil, katerih razširjenost v zadnjih desetletjih narašča. Čeprav se boleznici razlikujeta po sprožilnih dejavnikih, celiakija nastane kot odziv na prehranski gluten, KVČB pa je imunsko posredovana reakcija na črevesni mikrobiom, si delita številne genetske, imunske in okoljske stične točke. Genetske študije so razkrile skupne lokuse tveganja, ki so vključeni v ključne imunske poti. Na imunski ravni obe boleznici zaznamujeta povečana črevesna prepustnost in disregulacija citoki-

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) and celiac disease are chronic immune-mediated gastrointestinal disorders, but they are distinct in their underlying causes. Celiac disease is triggered by an abnormal immune response to dietary gluten. In contrast, IBD is characterised by an immune-mediated reaction to the gut microbiota. Despite these differing triggers, the disorders share numerous genetic, immunological, and environmental overlaps. Genetic studies have identified shared risk loci involved in key immune pathways. At the immunological level, both are characterised by increased

* Andreja Ocepek

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

Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor, Slovenija

E-pošta: andreja.ocepek@uke-mb.si

nov, vključno z interferonom-gama in interleukinom-21. Nedavne transkriptomske analize so izpostavile skupne molekularne poti, vključno z zmanjšano ekspresijo dolgih ne-kodirajočih ribonukleinskih kislin (RNK), kot je HNF1A-AS1. Epidemiološki podatki kažejo na višje tveganje za pojav celiakije pri bolnikih s KVČB v primerjavi s splošno populacijo, zlasti pri tistih s Crohnovo boleznijo in pojavom v otroštvu. Diagnostika celiakije pri bolnikih s KVČB zahteva previdnost zaradi prekrivanja simptomov, pri čemer evropske smernice iz leta 2025 uvajajo pogojno možnost postavitve diagnoze brez biopsije pri izbranih odraslih z visokimi titri protiteles IgA anti-tTG2. Zdravljenje temelji na strogi brezglutenski dieti, ki pri bolnikih s KVČB zahteva individualiziran pristop. Sledenje vključuje redno spremljanje titrov protiteles in oceno celjenja sluznice, kar je ključni cilj za zmanjšanje tveganja za dolgoročne zaplete.

intestinal permeability and cytokine dysregulation, including interferon-gamma and interleukin-21. Recent transcriptomic analyses have highlighted shared molecular pathways, including downregulation of long non-coding RNAs such as HNF1A-AS1. Epidemiological data indicate a higher risk of celiac disease in patients with IBD compared to the general population, especially among individuals with Crohn's disease and paediatric-onset cases. Diagnosing celiac disease in IBD patients requires caution due to overlapping clinical presentations. Notably, the 2025 European guidelines introduce a conditional non-biopsy diagnostic approach for selected adults with high IgA anti-tTG2 antibody titers. Management relies on a strict gluten-free diet, which must be individualised for patients with coexisting IBD. Long-term follow-up requires regular monitoring of antibody titers and assessment of mucosal healing. This remains a primary therapeutic goal to reduce the risk of long-term complications.

UVOD

Celiakija in kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) predstavljata naraščajoče zdravstveno breme v sodobni gastroenterologiji. Obe stanji sta opredeljeni kot kronični vnetni bolezni prebavil, ki nastaneta zaradi kompleksnega prepleta genetske predispozicije in okoljskih sprožilcev ter vodita do izgube imunske tolerance v črevesni sluznici [1, 2].

V zadnjem obdobju so strokovnjaki opazili vse pogostejše sočasno pojavljanje obeh bolezni pri istem bolniku, kar sproža vprašanja o skupni patogenezi in potrebi po prilagojenih diagnostičnih ter terapevtskih strategijah [3, 4]. Razumevanje teh povezav je ključno za gastroenterologe, saj se klinični sliki celiakije in KVČB pogosto prekrivata. Pri obeh stanjih osebe zbolijo z drisko, trebušnimi bolečinami, malabsorpcijskimi pojavi in izvenčrevesnimi manifestacijami, kar lahko otežuje postavitve pravilne diagnoze ali vodi v neustrezne obravnave trdovratnih simptomov [5, 6].

KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN

Kronična vnetna črevesna bolezen je skupni termin za ulcerozni kolitis (UK) in Crohnovo bolezen (CB), ki ju zaznamuje idiopatsko, ponavljajoče se vnetje prebavil. UK prizadene sluznico debelega črevesa in danke v obliki zveznega vnetja, ki sega od danke proksimalno, medtem ko se CB lahko pojavi kjerkoli vzdolž celotne prebavne poti, vnetje je značilno transmuralno in ima segmentni vzorec prizadetosti [7].

KVČB velja za posledico neustreznega imunskega odziva na črevesni mikrobiom pri genetsko dovzetnih posameznikih. Patofiziološko vključuje disregulacijo regulacijskih T-celic (Treg), povečano izločanje provnetnih citokinov (dejavnik tumorske nekroze (TNF)- α , interleukin (IL)-6, IL-12, IL-23) ter okvaro epitelne pregrade, ki vodi do povečane prepustnosti za luminalne antigene [8, 9]. Klinično se KVČB kaže z driskami (pogosto krvavimi, kaj bolj značilno pri UK), trebušnimi krči, hujšanjem

in številnimi izvenčrevesnimi manifestacijami, ki prizadenejo sklepe, kožo, oči in jetra. Pojavnost in razširjenost KVČB sta še vedno v porastu v industrijskih državah zahodnega sveta, vse pogosteje pa se pojavljata tudi v državah v razvoju [10].

CELIAKIJA

Celiakija je sistemska imunsko pogojena bolezen, ki nastane kot odziv na zaužitje glutena pri genetsko predisponiranih osebah, in sicer tistih s haplotipoma HLA-DQ2 ali HLA-DQ8 [1, 2]. Gluten je skupni izraz za prolaminska zrna v pšenici (gliadini), rži (sekalini) in ječmenu (hordeini) in je antigen, ki sproži vnetni odgovor. Ta privede do značilne atrofije črevesnih resic, hiperplazije kript in povečanega števila intraepitelnih limfocitov (IEL) v tankem črevesu, kar je morfološko razvrščeno po Marshovi klasifikaciji [11].

Bolezen prizadene približno 1 % splošne populacije, pojavnost pa narašča za okrog 7,5 % letno. Haplotipa HLA-DQ2 in HLA-DQ8 sta nujna, a ne zadostna pogoja za razvoj bolezni, tudi ne-HLA geni in okoljski dejavniki igrajo pomembno dopolnilno vlogo [12]. Klinična prezentacija celiakije se je v zadnjih desetletjih bistveno spremenila: poleg klasičnih malabsorpcijskih simptomov s steatorejo, hujšanjem in drisko so vse pogostejše neklasične oblike, ki vključujejo anemijo, osteoporozo, neplodnost, nevrološke težave (ataksija, periferna nevropatija) in kronično utrujenost. Pogosta je tudi asimptomatska oziroma tiha oblika celiakije [5, 6].

Osnova zdravljenja ostaja stroga doživljenjska brezglutenska dieta (BGD). Neupoštevanje diete lahko pripelje do vztrajnega vnetja sluznice in povečanega tveganja za dolgoročne zaplete, vključno z osteoporozo, neplodnostjo in limfoproliferativnimi boleznimi tankega črevesa [11, 12].

SKUPNA PATOGENEZA CELIAKIJE IN KVČB

Genetske stične točke

KVČB in celiakija si delita pomemben del genetske arhitekture. Asociacijske študije celotnega genoma (ang. Genome Wide Assosiation Studies ali GWAS) so razkrile skupne genetske lokuse, med katerimi so statistično najbolj izraženi geni PTPN2, IL18RAP, TAGAP in PUS10 [13,14]. Gen PTPN2 (ang. protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2) kodira regulatorni encim, ki modulira citokinsko signalizacijo in integriteto epitelne pregrade. Različice tega gena so povezane s povečano občutljivostjo za vnetno bolezen črevesja in celiakijo [13]. Podobno IL18RAP (receptor za IL-18) vpliva na prirojeni imunski odziv in osi Th1-signalizacije, ki so skupne obema boleznima.

Mendelova randomizacijska analiza je potrdila dvo-smerno vzročno zvezo med KVČB in celiakijo, kar kaže, da ni le pogostejšega sočasnega pojavljanja naključnega izvora, temveč, da obstajajo skupne biološke poti, ki predisponirajo posameznika k razvoju obeh bolezni [15–17]. Vloga tako imenovanih inflamatomov, multiproteinskih kompleksov, ki aktivirajo IL-1 β in IL-18, je bila prav tako prepoznana kot skupni mehanizem vnetne aktivacije pri obeh boleznih [9].

Imunski mehanizmi in epitelna pregrada

Na imunski ravni obe stanji zaznamuje kronično vnetje sluznice, posredovano s T-celicami pomagal-kami tipa 1 (ang. T helper 1 ali Th1). Pri obeh boleznih opazimo disregulacijo citokinov, zlasti interferona-gama (IFN- γ) in IL-21, ter prekomerno aktivacijo efektorskih T-celic ob okrnjeni aktivnosti regulacijskih T-celic [8, 18]. Ključna skupna stična točka je okvara epitelne pregrade, ki omogoča vstop antigenov (glutena pri celiakiji oziroma bakterijskih komponent pri KVČB) v lamino proprijo, kar vzdržuje kronični vnetni odgovor.

Molekularna transkriptomika je razkrila, da so določene dolge nekodirajoče RNA (ang. long non-coding ali lncRNA), zlasti HNF1A-AS1, zmanjšane pri vseh treh bolezenskih stanjih, UK, CB in celiakiji [14]. Ta lncRNA uravnava delovanje jetrnega dejavnika HNF1A, ki je vpleten v metabolizem enterocitov in regeneracijo epitelija. Njena znižana ekspresija je neposredno povezana s težjimi poškodbami sluznice ter slabšim odzivom na zdravljenje.

Receptor NKG2D na citotoksičnih limfocitih T in naravnih celicah ubijalkah (ang. natural killer cells ali NK) je bil prepoznan kot skupni mediator epitelne poškodbe pri celiakiji (kjer ga aktivirajo stresni ligandi na enterocitih, inducirani z glutenom) in pri KVČB [19]. Ta skupni efektorski mehanizem delno pojasnjuje naraščajočo incidenco sočasnega pojavljanja obeh bolezní.

Vloga mikrobioma

Črevesni mikrobiom igra ključno vlogo pri modulaciji imunskega odziva v črevesju in pri patogenezi obeh bolezní. Pri bolnikih s KVČB in celiakijo je dokumentirana disbioza, ki vključuje zmanjšanje koristnih bakterij (rodovi *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*) ter povečanje potencialno patogenih sevov [10, 20]. Bakterijski encimi in njihovi metaboliti (kratekoverižne maščobne kisline, sekundarni žolčni pigmenti) vplivajo na vzdržnost epitelne pregrade in modulacijo imunskega odziva [18].

Posebno vlogo igrajo bakterijski metaboliti pri razgradnji glutena. Nekatere bakterije (npr. *Lactobacillus* spp.) vsebujejo encime, ki cepijo prolaminska zrna in zmanjšajo njihovo imunogenost, medtem ko bakterijski produkti (npr. lipopolisaharidi) prek Toll-ov podobnih receptorjev (TLR-4) spodbujajo vnetje v črevesni sluznici [8, 21]. Disbioza je tako vzrok kot posledica vnetja in ustvarja začaran krog, ki ga je pri bolnikih z obema boleznima težko prekiniti. Vloga probiotikov pri preprečevanju ali moduliranju obeh bolezní je predmet intenzivnega raziskovanja [21, 22].

Vitamin D in skupne presnovne poti

Vitamin D igra pleiotropno imunomodulatorsko vlogo, ki sega dlje od regulacije presnove kalcija. Receptorji za vitamin D so prisotni na večini imunskih celic, vključno z dendritičnimi celicami, makrofagi in T-limfociti, kjer vitamin D zavira pro-vnetne citokine in spodbuja toleranco [23, 24]. Pri celiakiji pomanjkanje vitamina D nastane kot posledica malabsorpcije v prizadetem tankem črevesu, kar je eno najpogostejših pomanjkanj mikrohranil pri teh bolnikih. Pri KVČB je pomanjkanje vitamina D pogosto in je neposredno povezano z aktivnostjo bolezní [23].

Pri bolnikih s sočasno KVČB in celiakijo je zato pomanjkanje vitamina D posebno pogosto in izrazito ter zahteva sistematično merjenje in nadomeščanje. Epidemiološke analize so pokazale, da je nizka raven vitamina D dejavnik tveganja za poslabšanje obeh bolezní in razvoj izvenčrevesnih zapletov, zlasti kostnih [23].

Hematološke spremembe

Sočasna prisotnost celiakije in KVČB vpliva tudi na krvne parametre. Kronično vnetje pri obeh boleznih je povezano z reaktivno trombocitozo, povišanimi vrednostmi fibrinogena in C-reaktivnega proteina, kar povečuje protrombotično tveganje [25]. Anemija je pogosta pri obeh boleznih in nastane kot posledica malabsorpcije železa in vitamina B12, kroničnega vnetja in/ali povečanih izgub ob krvavitvah iz črevesja. Prepoznavanje in zdravljenje anemije je ključni del celovite obravnave teh bolnikov.

Epidemiološka razmerja med KVČB in celiakijo

Številne populacijske in klinične študije so potrdile statistično značilno povečano tveganje za celiakijo pri bolnikih s KVČB in obratno. Sistemska metaanaliza in meta-regresija vključuje 11 študij z več kot 80.000 bolniki s KVČB. Ugotovili so, da imajo

bolniki s KVČB skoraj štirikrat večje tveganje za celiakijo v primerjavi z zdravimi kontrolami [4].

Izraelska nacionalna kohortna študija epi-IIRN, ki je zajela tako otroke kot odrasle, je pokazala, da je celiakija trikrat pogostejša pri bolnikih s KVČB, pri čemer je diagnoza celiakije v 76 % primerov prehitela diagnozo KVČB [26]. To nakazuje, da celiakija morda pospeši razvoj KVČB, vsaj pri podskupini bolnikov. Nordijska kohortna študija na osnovi populacijskih registrov je prav tako potrdila statistično značilno dvosmerno verjetnost, bolniki s celiakijo so imeli večje tveganje za kasnejši razvoj KVČB, zlasti CB [27].

Razširjenost sočasnega pojavljanja je nekoliko drugačna pri otrocih in odraslih ter se razlikuje med posameznimi podtipi KVČB. Britanska analiza je ugotovila, da so otroci s sočasno celiakijo in KVČB diagnosticirani pri nižji starosti in imajo pogosteje bolj agresiven potek KVČB ter potrebujejo hitrejšo stopnjevanje terapije [28, 29]. Ameriška multicentrična analiza Cheung et al. je opisala, da so otroci s serološko pozitivnostjo za celiakijo in KVČB pogosteje imeli CB s prizadetostjo tankega črevesa [30].

Fenomenološka analiza skupine Shah et al. pri odraslih je pokazala, da bolniki s sočasno KVČB in celiakijo pogosteje potrebujejo biološko zdravljenje v primerjavi s tistimi z le eno boleznijo [3]. Študija Tse et al. je potrdila, da je sočasno pojavljanje obeh bolezni povezano z bolj zapletenim potekom in zahtevnejšo terapevtsko obravnavo [31]. Madžarska populacijska analiza je pokazala, da je razširjenost KVČB pri bolnikih s celiakijo 4,74 %, kar je znatno višje od splošne populacije [32].

Sonnenberg in Genta sta v ameriški populacijski primerjalni analizi ugotovila pozitivno korelacijo med diagnostično pojavnostjo obeh bolezni v endoskopski praksi [33]. Zingone et al. so v obsežnem preglednem članku definirali, kateri bolniki imajo statistično utemeljeno indikacijo za aktivno iskanje celiakije v kontekstu KVČB in sorodnih stanj [6].

DIAGNOSTIKA CELIAKIJE PRI BOLNIKI S KVČB

Kdaj pomisliti na celiakijo pri bolniku s KVČB?

Prekrivanje simptomov med celiakijo in KVČB, zlasti CB tankega črevesa, je pogosta diagnostična past. Klinični znaki, ki morajo vzbuditi sum na sočasno celiakijo pri bolniku s KVČB, so:

- trdovratni prebavni simptomi kljub dobremu nadzoru KVČB (driska, napenjanje, bolečine),
- nepojasnjena anemija (zlasti sideropenično ali kombinirano),
- osteopenija ali osteoporoza pri mlajšem bolniku,
- nepojasnjena izguba telesne mase ali podhranjenost,
- povišani jetrni encimi brez jasne etiologije,
- prisotnost sočasnih imunsko pogojenih bolezni (tiroiditis, sladkorna bolezen tipa 1),
- pozitivna družinska anamneza za celiakijo,
- pojav KVČB v otroštvu (višja prevalenca celiakije).

Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom s CB tankega črevesa, saj se histološke spremembe (kriptna hiperplazija, povečano število IEL) lahko prekrivajo s celiakijo [6, 12].

Serološka diagnostika

Smernice Evropskega združenja za preučevanje celiakije (ang. European Society for the Study of Coeliac Disease ali EScCD) iz leta 2025 ohranjajo serološko testiranje kot prvi korak v diagnostiki celiakije. Zlati standard ostaja določanje IgA anti-tkivne transglutaminaze 2 (IgA anti-tTG2) ob sočasnem merjenju celokupnega IgA. Potrebna je namreč izključitev selektivnega pomanjkanja IgA, saj ga je pri bolnikih s KVČB mogoče pričakovati v 2–3 % [12, 34].

Pri bolnikih s pomanjkanjem IgA je treba izmeriti IgG anti-tTG2 ali IgG protiteles proti deamidiranemu gliadinskemu peptidu (DGP-IgG). Pri mejnih vrednostih IgA anti-tTG2 (1–10x zgornje normalne vrednosti ali ZNV) je priporočljiva nadaljnja potr-

ditev z IgA endomizijskimi protitelesi (EMA) [12]. Multicentrična prospektivna študija Bi.A.CeD je potrdila, da titri IgA anti-tTG2 ≥ 10 x ZNV z visoko verjetnostjo napovedujejo atrofijo resic in imajo diagnostično vrednost za potrditev celiakije brez potrebe po biopsiji [34].

Kritično za bolnike s KVČB je, da mora serološko testiranje potekati, ko je bolnik na prehrani, ki vsebuje gluten. Predhodna ali sočasna dieta z nizko vsebnostjo glutena (npr. ki so jo bolniki samoiniciativno uvedli za lajšanje simptomov) lažno znižuje titer protiteles in povzroča lažno negativne izvide. To je anamnestično potrebno preveriti pri vsakem bolniku s sumom na celiakijo [7, 12].

Ne-biopsijski pristop pri odraslih

Ena najpomembnejših novosti smernic ESsCD 2025 je pogojno priporočilo za postavitve diagnoze celiakije pri odraslih brez obvezne intestinalne biopsije v izbranih primerih [12]. To priporočilo je usklajeno s podobnim pristopom pri otrocih, ki ga uveljavljajo smernice ESPGHAN iz leta 2020 [35].

Kriteriji za ne-biopsijski pristop pri odraslih v skladu s smernicami ESsCD 2025:

- titri IgA anti-tTG2 ≥ 10 -kratnik ZNV v dveh neodvisnih vzorcih seruma,
- starost bolnika pod 45 let,
- odsotnost alarmantnih simptomov (krvavitev iz prebavil, disfagija, hitro hujšanje, sum na malignom),
- ustrezna raven celokupnega IgA (izključeno pomanjkanje IgA),
- bolnik je seznanjen in se strinja z ne-biopsijskim pristopom [12].

Pri bolnikih s KVČB je treba ne-biopsijskemu pristopu pristopiti še z večjo previdnostjo. Alarmantni simptomi so pri KVČB pogostejši (npr. krvavitev je pogost simptom bolezni), kar v večini primerov usmerja v biopsijski pristop. Prav tako je endoskopijska pogosto indicirana pri aktivni KVČB, kar omogoča hkratno vzorčenje sluznice dvanajstnika [12].

Biopsija tankega črevesa

Biopsija tankega črevesa ostaja zlati standard za potrditev diagnoze celiakije in je obvezna, kadar kriteriji za ne-biopsijski pristop niso izpolnjeni, ali kadar obstaja diagnostična negotovost. Protokol po smernicah ESsCD 2025 zahteva:

- vsaj 4 biopsije iz distalnega dela dvanajstnika (pars descendens),
- vsaj 2 biopsiji iz bulbosa dvanajstnika (pars superior), ki je pri odraslih pogosto prizadet,
- ustrezno orientacijo vzorcev za histološko vrednotenje [12].

Pri bolnikih s KVČB, zlasti s CB, je treba histološke izvide (atrofija resic, povečano število IEL – Marsh 2 ali 3) vedno interpretirati v kontekstu serologije, da se izključi granulomatozna bolezen dvanajstnika v sklopu CB, ki lahko posnema histološko sliko celiakije. Sočasno pozitivna serologija za celiakijo v tem primeru zahteva kompleksno klinično presojo in morebitno genetsko testiranje [7, 12].

Genetsko testiranje HLA-DQ2/8

Tipizacija HLA-DQ2 in HLA-DQ8 ima visoko negativno napovedno vrednost ($> 99\%$) in je dragocena za izključitev celiakije v primeru diagnostično neskladnih izvidov [12]. Praktična indikacija pri bolnikih s KVČB vključuje:

- bolnike, ki so že na brezglutenski dieti pred diagnostičnim postopkom (tipizacija HLA ne zahteva glutenske obremenitve),
- neskladje med serologijo in histologijo,
- presejanje pri sorodnikih prvega reda bolnikov s celiakijo, ki imajo sočasno KVČB,
- diferencialno diagnozo med refraktarno celiakijo in CB dvanajstnika.

ZDRAVLJENJE CELIAKIJE PRI BOLNIKI S KVČB

Brezglutenska dieta kot temeljni terapevtski ukrep

Osnova zdravljenja celiakije ostaja stroga in doživiljska BGD. Ta zahteva popolno izključitev pšenice, ječmena, rži in njihovih derivatov iz prehrane. Bolnike je treba naučiti prepoznavanja skritih virov glutena v predelanih živilih, zdravilih in prehranskih dopolnilih. BGD mora biti uvedena le po potrjeni diagnozi celiakije. Samoiniciativna BGD pred diagnostiko oteži ali onemogoči natančno serološko in histološko vrednotenje [7, 36].

Pri bolnikih s sočasno KVČB in celiakijo je uvedba BGD posebno zahtevna iz več razlogov:

- obe bolezni sta pogosto povezani s prehransko omejenostjo, podhranjenostjo in strahom pred hrano,
- BGD sama po sebi je nutritivno tvegana (pomanjkanje vlaknin, mikrohranil, povišan glikemični indeks brezglutenskih nadomestkov),
- aktivna KVČB povečuje podhranjenost in malabsorpcijo mikrohranil ne glede na prehrano,
- nekateri bolniki imajo sočasno sindrom razdražljivega črevesa (SRČ), kar zahteva individualni prehranski načrt.

Vsi bolniki s sočasno KVČB in celiakijo morajo imeti celovito klinično prehransko obravnavo in biti napoteni k specializiranemu kliničnemu dietetiku z izkušnjami pri obeh boleznih [37]. Imeti morajo redno ocenjevanje prehranskega stanja in po potrebi ustrezno nadomeščanje mikrohranil.

Prehranska dopolnila in mikrohranila

Bolniki s sočasno KVČB in celiakijo so pogosteje ogroženi za pomanjkanje naslednjih mikrohranil: železo (malabsorpcija v dvanajstniku in jejunumu, krvavitev iz črevesja), folna kislina, vitamini B12 in D, kalcij, cink, baker in selen. Priporočeno je

rutinsko presejanje za pomanjkanje teh snovi ob postavitvi diagnoze in med sledenjem [23, 37].

Čisti oves večina bolnikov s celiakijo v splošnem dobro prenaša, vendar je pri bolnikih s KVČB potrebna dodatna previdnost zaradi možne individualne intolerance na avenin in tveganja navzkrižne glutenske kontaminacije. Dopolnitev z ovsom se priporoča le po stabilizaciji bolezni in pod nadzorom kliničnega dietetika [12].

Dieta z nizko vsebnostjo FODMAP

Pri bolnikih s trdovratnimi gastrointestinalnimi simptomi kljub strogi BGD in dobri kontroli KVČB je treba upoštevati sočasni sindrom razdražljivega črevesa ali intoleranco na fermentabilne oligosaharide, disaharide, monosaharide in poliole ali FODMAP. V tem primeru je individualiziran prehranski pristop z začasno dieto z nizko vsebnostjo FODMAP pod nadzorom kliničnega dietetika utemeljen in učinkovit [36].

Zdravljenje KVČB ob sočasni celiakiji

Sočasna prisotnost celiakije pri bolnikih s KVČB zahteva individualiziran pristop k zdravljenju KVČB. Glede na podatke iz literature je pri teh bolnikih pogosteje potrebno hitrejše stopnjevanje terapije, zgodnejša uvedba imunomodulatorjev ali bioloških zdravil, saj sama BGD ne zadostuje za nadzor črevesnega vnetja [28, 31]. Biološka zdravila, ki se uporabljajo pri KVČB (anti-TNF, anti-IL-12/23, anti-integrinska protitelesa), niso kontraindicirani pri sočasni celiakiji, se ne vpletajo v absorpcijo glutena in ne vplivajo na potek celiakije.

CELJENJE SLUZNICE IN SLEDENJE

Celjenje sluznice pri sočasni celiakiji in KVČB

Celjenje sluznice (ang. mucosal healing) je pri sočasni celiakiji in KVČB kompleksen in pogosto dolgotrajnejši proces kot pri posamezni bolezni. Po uvedbi stroge BGD normalizacija arhitekture sluznice dvanajstnika pri odraslih s celiakijo traja od 6 do 24 mesecev, pri nekaterih pa celo tri leta ali dlje. Histološke študije kažejo, da se sluznica popolnoma zaceli le pri 57-76 % odraslih bolnikov ob upoštevanju BGD, pri preostalih pa ostaja povečano število IEL [11, 12].

Pri bolnikih s sočasno KVČB regeneracijo sluznice otežujejo skupne genetske in imunske poti. Zmanjšana ekspresija lncRNA HNF1A-AS1 pri vseh treh stanjih (UK, CB in celiakija) je neposredno povezana s težjimi poškodbami sluznice in slabšim odzivom na zdravljenje [14]. Povečana črevesna prepustnost in nenehna disregulacija citokinov vzdržujeta kronično vnetje in upočasnjujeta celjenje, kar zahteva aktivno in dolgotrajno sledenje.

Sledenje

Sledenje bolnikov s celiakijo in KVČB mora biti sistematično in multidisciplinarno. Priporočena shema po smernicah EScCD 2025 in priporočilih britanskega gastroenterološkega združenja (ang. British Society for Gastroenterology ali BSG):

- **ob postavitvi diagnoze:** krvna slika, IgA anti-tTG2, celokupni IgA, status železa, vitamin B12, folna kislina, vitamin D, kalcij, ščitnični hormoni, pregled kliničnega dietetika, meritev mineralne kostne gostote pri bolnikih z osteopenijo/osteoporozo ali ob dolgotrajnem neupoštevanju BGD,
- **po 3 mesecih:** klinična ocena adherence BGD, pregled kliničnega dietetika, ponovna serologija (IgA anti-tTG2) za oceno odziva na dieto,

- **po 6 in 12 mesecih:** ponovitev krvnih parametrov, ocena simptomov, opredelitev morebitnih prehranskih pomanjkanj,
- **letno sledenje:** serologija, krvna slika, mikrohranila, pri sočasni KVČB multidisciplinarno usklajevanje za nadzor aktivnosti obeh bolezni [7, 12].

Kontrolna biopsija in indikacije zanjo

Rutinska kontrolna biopsija dvanajstnika ni obvezna za vse bolnike s celiakijo, ki odgovorijo na BGD in nimajo simptomov [12]. Indikacije za kontrolno biopsijo pri bolnikih s sočasno KVČB vključujejo:

- bolnike, starejše od 40 let, z izhodiščno hudo atrofijo resic (Marsh 3b/3c),
- sum na neodzivno celiakijo kljub strogi BGD,
- vztrajanje visokih titrov IgA anti-tTG2 po 12–24 mesecih BGD,
- sum na refraktarno celiakijo tipa II ali na limfom tankega črevesa,
- diagnostična negotovost glede ločitve med aktivno CB dvanajstnika in neodzivno celiakijo.

Preventivni ukrepi in cepljenje

Bolniki s celiakijo imajo pogosto hiposplenizem, ki je klinično podcenjen zaplet. Pri sočasni KVČB se svetuje delovanje vranice oceniti z določanjem Howell-Jolly telesc v krvnem razmazu. Bolnike s hiposplenizmom je priporočljivo cepiti proti pnevmokoku, Haemophilus influenzae tip b in meningokokom, skupaj z rednimi poživitvenimi odmerki po sprejetih nacionalnih cepilnih shemah [12, 35]. Redno merjenje mineralne kostne gostote in ustrezno nadomeščanje vitamina D ter kalcija sta standardni del sledenja.

ZAKLJUČEK

Povezava med KVČB in celiakijo je klinično in patobiološko relevantna ter temelji na dokazanih skupnih genetskih predispozicijah, imunoloških mehanizmi in okoljskih dejavnikih, ki vodijo do okvare črevesne pregrade. Epidemiološki dokazi in Mendelove randomizacijske analize o dvo-smerni vzročni zvezi so dovolj trdni, da utemeljijo aktivno iskanje primerov celiakije pri bolnikih s KVČB, zlasti pri tistih z netipičnimi ali vztrajnimi simptomi, CB tankega črevesa, pojavom boleznih v otroštvu in sočasnimi drugimi imunsko pogojenimi stanji [4, 26, 27].

Smernice ESsCD 2025 prinašajo pomembno novost v obliki pogojno priporočene diagnostike brez biopsije pri izbranih odraslih z visokimi titri IgA anti-tTG2, kar bo v klinični praksi poenostavilo diagnostični postopek pri določeni podskupini bolnikov. Pri bolnikih s KVČB ostaja biopsija v večini primerov prednostna metoda, saj prisotnost alarmantnih simptomov, kompleksnost diferencialne diagnoze in potrebna endoskopija nudijo priložnost za hkratno vzorčenje [12, 34].

Integriran multidisciplinaren pristop, ki vključuje gastroenterologa, kliničnega dietetika, po potrebi hematologa, endokrinologa in revmatologa, je ključen za uspešno obvladovanje obeh boleznih, preprečevanje dolgoročnih zapletov in izboljšanje kakovosti življenja teh bolnikov. Prihodnje raziskave bi morale biti usmerjene v razvoj specifičnih biomarkerjev za razlikovanje med aktivnostjo KVČB in neodzivno celiakijo, v vlogo mikrobiomske terapije pri modularanju skupnih patogenih poti ter v iskanje novih tarč zdravljenja, ki bi bile učinkovite pri obeh boleznih hkrati [9, 14, 20].

Reference

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan; 62 (1): 43-2. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346.
2. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019 Jun; 7 (5): 583-613. doi:10.1177/2050640619844125.
3. Shah A, Walker M, Burger D, et al. Link Between Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2019 Aug; 53 (7): 514-22. doi:10.1097/MCG.0000000000001033.
4. Pinto-Sanchez MI, Seiler CL, Santesso N, et al. Association Between Inflammatory Bowel Diseases and Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020 Sep; 159 (3): 884-903.e31. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.016.
5. Spijkerman M, Tan IL, Kolkman JJ, et al. A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease – A cohort study in the Netherlands. *Digestive and Liver Disease*. 2016 May; 48 (5): 499-505. doi:10.1016/j.dld.2016.01.006.
6. Zingone F, Bai JC, Cellier C, et al. Celiac Disease–Related Conditions: Who to Test? *Gastroenterology*. 2024 Jun; 167 (1): 64-78. doi:10.1053/j.gastro.2024.02.044.
7. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014 Aug; 63 (8): 1210-28. doi:10.1136/gutjnl-2013-306578.
8. Barbara G, Barbaro MR, Fuschi D, et al. Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Front Nutr*. 2021 Sep 13; 8. doi:10.3389/fnut.2021.718356.
9. Scalavino V, Piccinno E, Giannelli G, et al. Inflammasomes in Intestinal Disease: Mechanisms of Activation and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2024 Dec 4; 25 (23): 13058. doi:10.3390/ijms252313058.
10. Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2018 Dec 10; 4 (2): 293-305. doi:10.1038/s41564-018-0306-4.
11. Doyle JB, Silvester J, Ludvigsson JF, et al. Advances in the pathophysiology, diagnosis, and management of celiac disease. *BMJ*. 2025 Oct 15; 391: e081353. doi:10.1136/bmj-2024-081353.
12. Al Toma A, Zingone F, Branchi F, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease 2025 Updated Guidelines on the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Adults. Part I: Diagnostic Approach. *United European Gastroenterol J*. 2025 Dec 26; 13 (10): 1855-86. doi:10.1002/ueg2.70119.
13. Bellomo C, Furone F, Rotondo R, et al. Role of Protein Tyrosine Phosphatases in Inflammatory Bowel Disease, Celiac Disease and Diabetes: Focus on the Intestinal Mucosa. *Cells*. 2024 Nov 29; 13 (23): 1981. doi:10.3390/cells13231981.
14. Braun T, Sosnovski KE, Amir A, et al. Mucosal transcriptomics highlight lncRNAs implicated in ulcerative colitis, Crohn's disease, and celiac disease. *JCI Insight*. 2023 Jul 24; 8 (14). doi:10.1172/jci.insight.170181.
15. A G, Sun C, Shan Y, et al. Bidirectional causal link between inflammatory bowel disease and celiac disease: A two-sample mendelian randomization analysis. *Front Genet*. 2022 Sep 20; 13. doi:10.3389/fgene.2022.993492.
16. Yuan S, Kim JH, Xu P, et al. Causal association between celiac disease and inflammatory bowel disease: A two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023 Jan 4; 13. doi:10.3389/fimmu.2022.1057253.

17. Yuan S, Jiang F, Chen J, et al. Phenome-wide Mendelian randomization analysis reveals multiple health comorbidities of coeliac disease. *EBioMedicine*. 2024 Mar; 101: 105033. doi:10.1016/j.ebiom.2024.105033.
18. Gasaly N, de Vos P, Hermoso MA. Impact of Bacterial Metabolites on Gut Barrier Function and Host Immunity: A Focus on Bacterial Metabolism and Its Relevance for Intestinal Inflammation. *Front Immunol*. 2021 May 26; 12. doi:10.3389/fimmu.2021.658354.
19. Wei L, Xiang Z, Zou Y. The Role of NKG2D and Its Ligands in Autoimmune Diseases: New Targets for Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 16; (24): 17545. doi:10.3390/ijms242417545.
20. Ullah H, Arbab S, Chang C, et al. Gut microbiota therapy in gastrointestinal diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2025 Feb 26; 13. doi:10.3389/fcell.2025.1514636.
21. Serena G, Fasano A. Use of Probiotics to Prevent Celiac Disease and IBD in Pediatrics. In: 2018. p. 69-81. doi:10.1007/5584_2018_317.
22. Chowdhury SR, Dey A, Gautam MK, et al. Immune-mediated Bowel Disease: Role of Intestinal Parasites and Gut Microbiome. *Curr Pharm Des*. 2024 Dec; 30 (40): 3164-74. doi:10.2174/0113816128326270240816075025.
23. Infantino C, Francavilla R, Vella A, et al. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2022 Dec 3; 14 (23): 5154. doi:10.3390/nu14235154.
24. Vincenzi F, Smirne C, Tonello S, et al. The Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2026 Jan 5; 27 (1): 555. doi:10.3390/ijms27010555.
25. Szakács Z, Csiszár B, Kenyeres P, et al. Haemorrhological and haemostatic alterations in coeliac disease and inflammatory bowel disease in comparison with non-coeliac, non-IBD subjects (HERMES): a case-control study protocol. *BMJ Open*. 2019 Mar 23; 9 (3): e026315. doi:10.1136/bmjopen-2018-026315.
26. Kori M, Zamir Y, Yermiyahu SO, et al. The Association of Inflammatory Bowel Disease with Coeliac Disease and Coeliac Autoimmunity in Children and Adults: A Nationwide Study from the epi-IIRN. *J Crohns Colitis*. 2023 May 3; 17 (5): 700-5. doi:10.1093/ecco-jcc/ijac176.
27. Mårild K, Söderling J, Lebowl B, et al. Association of Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2022 Sep; 117 (9): 1471-81. doi:10.14309/ajg.0000000000001834.
28. Bakewell C, Ashton JJ, Vadgama B, et al. Prevalence and clinical characteristics of children with coexisting coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child*. 2025 Oct; 110 (10): 800-4. doi:10.1136/archdischild-2025-328470.
29. Bramuzzo M, Lionetti P, Miele E, et al. Phenotype and Natural History of Children with Coexistent Inflammatory Bowel Disease and Celiac Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Nov 15; 27 (12): 1881-8. doi:10.1093/ibd/izaa360.
30. Cheung T, de Zoeten EF, Hoffenberg EJ, et al. Characteristics of Children With Inflammatory Bowel Disease and Coexisting Celiac Disease Seropositivity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Dec 19; 75 (6): 737-42. doi:10.1097/MPG.0000000000003613.
31. Tse CS, Deepak P, De La Fuente J, et al. Phenotype and Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease with Co-existent Celiac Disease. *J Crohns Colitis*. 2018 Jul 30; 12 (8): 973-80. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy061.
32. Kocsis D, Tóth Z, Csontos ÁA, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among coeliac disease patients in a Hungarian coeliac centre. *BMC Gastroenterol*. 2015 Dec 19; 15 (1): 141. doi:10.1186/s12876-015-0370-7.
33. Sonnenberg A, Genta RM. Case-control study of the concurrence of coeliac disease with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023 May 2; 57 (9): 988-92. doi:10.1111/apt.17408.
34. Ciacci C, Bai JC, Holmes G, et al. Serum anti-tissue transglutaminase IgA and prediction of duodenal villous atrophy in adults with suspected coeliac disease without IgA deficiency (Bi.A.CeD): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Nov; 8 (11): 1005-14. doi:10.1016/S2468-1253(23)00205-4.
35. Husby S, Koletzko S, Korponay Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan; 70 (1): 141-56. doi:10.1097/MPG.0000000000002497.
36. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2023 Jan; 118 (1): 59-76. doi:10.14309/ajg.0000000000002075.
37. Roncoroni L, Gori R, Elli L, et al. Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022 Feb 10; 14 (4): 751. doi:10.3390/nu14040751.



Personaliziran pristop k neresektabilnemu intrahepatičnemu holangiokarcinomu: vloga lokoregionalnih terapij

Personalised approach to unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: the role of locoregional therapies

Miriam Karin Mekina¹, Pavel Vižintin¹, Peter Popovič^{1, 2}

¹ Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 48–55

Ključne besede: intrahepatični holangiokarcinom, zdravljenje, perkutana ablacija, transarterijska kemoembolizacija, transarterijska radioembolizacija

Keywords: intrahepatic cholangiocarcinoma, treatment, percutaneous ablation, transarterial chemoembolization, transarterial radioembolization

POVZETEK

Intrahepatični holangiokarcinom je drugi najpogostejši primarni rak jeter, njegova pojavnost po svetu narašča. Prispevek obravnava vlogo lokoregionalnih metod zdravljenja neresektabilnega intrahepatičnega holangiokarcinoma, s poudarkom na transarterijski radioembolizaciji, transarterijski kemoembolizaciji in perkutani ablaciji. Lokoregionalne metode so postale nepogrešljiv del multidisciplinarnega zdravljenja neresektabilnega intrahepatičnega holangiokarcinoma. Izkušnje iz prospektivnih študij kažejo, da so te metode pri ustrezno izbranih bolnikih varne in dosegajo preživetje, ki presega sistemske terapije. Kljub temu ostaja ključna omejitev tega področja pomanjkanje randomiziranih študij, ki bi primerjala lokoregionalne metode med seboj in s sistemskim zdravljenjem. Izbor bolnikov ostaja ključen, pri čemer

ABSTRACT

Intrahepatic cholangiocarcinoma is the second most common primary liver cancer, and its incidence is increasing worldwide. This article discusses the role of locoregional methods of treatment for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma, with emphasis on transarterial radioembolization, transarterial chemoembolization, and percutaneous ablation. Locoregional methods have become an indispensable part of the multidisciplinary treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. Experience from prospective studies shows that these methods are safe in appropriately selected patients and achieve survival rates that exceed those of systemic therapies. However, a key limitation in this field remains the lack of randomised studies comparing locoregional methods with each other and with systemic therapy. Patient selection

* prof. dr. Peter Popovič, dr. med.

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: peter.popovic@kclj.si

dejavniki, kot so jetrna funkcija, tumorsko breme, institucionalne izkušnje, zmožnosti in molekularni profil, pomembno vplivajo na terapevtske odločitve. Trenutne raziskave so usmerjene v raziskovanje kombiniranih pristopov s sistemskimi terapijami. Ker se področje obravnave intrahepatičnega holangiokarcinoma hitro razvija, je multidisciplinarni pristop ključnega pomena za prilagajanje strategij zdravljenja in izboljšanje izidov pri bolnikih z neresektabilno boleznijo, brez ekstrahepatične razširitve in pri bolnikih ob izčrpanih sistemskih možnostih ter pri tistih, ki sistemskega zdravljenja ne prenašajo.

UVOD

Intrahepatični holangiokarcinom (iCCA) je redk in agresiven primarni jetrni malignom, ki izvira iz intrahepatičnih žolčnih vodov in predstavlja 20–25 % vseh holangiokarcinomov. Predstavlja drugi najpogostejši primarni jetrni rak za jetrnoceličnim karcinomom, pri čemer njegova incidenca narašča (1). Kirurška resekcija ostaja edina potencialno kurativna možnost, s 5-letnim preživetjem med 25 in 40 %. Po resekciji je bila poročana mediana preživetja 53 mesecev, kadar je bilo zdravljenje dopolnjeno z adjuvantnim kapecitabinom (2, 3). Zaradi pozne diagnoze je za kurativno resekcijo primernih manj kot 17 % bolnikov (1, 2). Kombinacija gemcitabina in cisplatina v kombinaciji z zaviralcem imunskih kontrolnih točk ostaja standardna prva linija zdravljenja pri napredovali in neresektabilni bolezni, s poročano mediano celokupnega preživetja 12,8 mesecev, objektivnim odgovorom na zdravljenje 26,7 % in mediano preživetja brez napredovanja bolezni (*progression-free survival*, *PFS*) od 7,5 mesecev (1,4). Slabši izidi zdravljenja so spodbudili razvoj multimodalnih in kombiniranih terapevtskih pristopov. Med njimi se kot potencialne možnosti uveljavljajo lokoregionalne metode, vključno s transarterijsko kemoembolizacijo (TACE), transarterijsko radioembolizacijo (TARE) in perkutanimi ablacijskimi tehnikami. (5, 6, 7) Kljub obetavnim rezultatom njihovo uporabo

remains crucial, with factors such as liver function, tumour burden, institutional experience, capabilities, and molecular profile significantly influencing therapeutic decisions. Current research is focused on exploring combination approaches with systemic therapies. As the field of intrahepatic cholangiocarcinoma is rapidly evolving, a multidisciplinary approach is essential to tailor treatment strategies and improve outcomes in patients with unresectable disease without extrahepatic extension, in patients with exhausted systemic options, and in patients who are intolerant to systemic therapy.

omejuje omejen obseg dokazov ter nejasno opredeljeni kriteriji izbora bolnikov. Vloga lokoregionalnih terapij v smernicah evropskega združenja za bolezni jeter (*European Association for the Study of the Liver, EASL*) iz leta 2023 ostaja nejasno opredeljena, pri čemer je raven priporočil za njihovo uporabo nizka (8).

Namen tega prispevka je opredeliti vlogo ter ovrednotiti klinične izide lokoregionalnih terapevtskih pristopov pri bolnikih z neresektabilnim intrahepatičnim holangiokarcinomom (ICCA).

LOKOREGIONALNO ZDRAVLJENJE

Biološka utemeljitev za lokoregionalne metode zdravljenj pri iCCA izhaja iz dejstva, da pri > 70 % bolnikov smrt nastopi zaradi napredovale jetrne bolezni, ne pa oddaljenih zasevkov (1, 5, 8). Dokazi kažejo, da lokalni nadzor bolezni neposredno vpliva na preživetje. Kljub temu se mednarodna priporočila razlikujejo: EASL in Nacionalna mreža za celovito obravnavo raka (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) uvrščata intraarterialne lokoregionalne metode med sprejemljive možnosti primarnega zdravljenja pri bolnikih z boleznijo, omejeno na jetra, medtem ko Evropsko združenje za medicinsko onkologijo (European Society for Medical Oncology – ESMO) in Ameriško združenje za raziskave bolezni jeter

Tabela 1. Mednarodna priporočila za zdravljenje neresektabilnih iCC

Smernice	Perkutana ablacija	TACE	TARE
EASL-ILCA	Pri neresektabilnih bolnikih s solitarno lezijo < 2 cm	Alternativa pri izbranih bolnikih z neresektabilno boleznijo	Alternativa pri izbranih bolnikih z neresektabilno boleznijo
ESMO	iCCA < 3 cm, pri bolnikih s kontraindikacijami za kirurško zdravljenje	po sistemske kemoterapiji, brez ekstrahepatične razširitve	po sistemske kemoterapiji, brez ekstrahepatične razširitve
NCCN	Manjši solitarni tumorji < 3 cm (ponovitev ali primarni), alternativa kirurški resekciji, zlasti pri bolnikih z visokim tveganjem.	Izbrani bolniki z ekstrahepatično razširitvijo (bezgavke v hilusu ≤ 3 cm ali ≤ 5 pljučnih nodusov, vsak ≤ 1 cm), samostojno ali v kombinaciji s sistemske kemoterapijo, z namenom podaljšanja preživetja ali zmanjšanja tumorja do operabilnosti	personalizirana dozimetrija/radiacijska segmentektomija s ciljno dozo ≥ 205 Gy na tumor lahko izboljša izide.
Francoske smernice	pri bolnikih s kontraindikacijami za kirurško zdravljenje, z manjšimi tumorji ≤ 3 cm	v kombinaciji s sistemske kemoterapijo, brez ekstrahepatične razširitve	v kombinaciji s sistemske kemoterapijo, brez ekstrahepatične razširitve

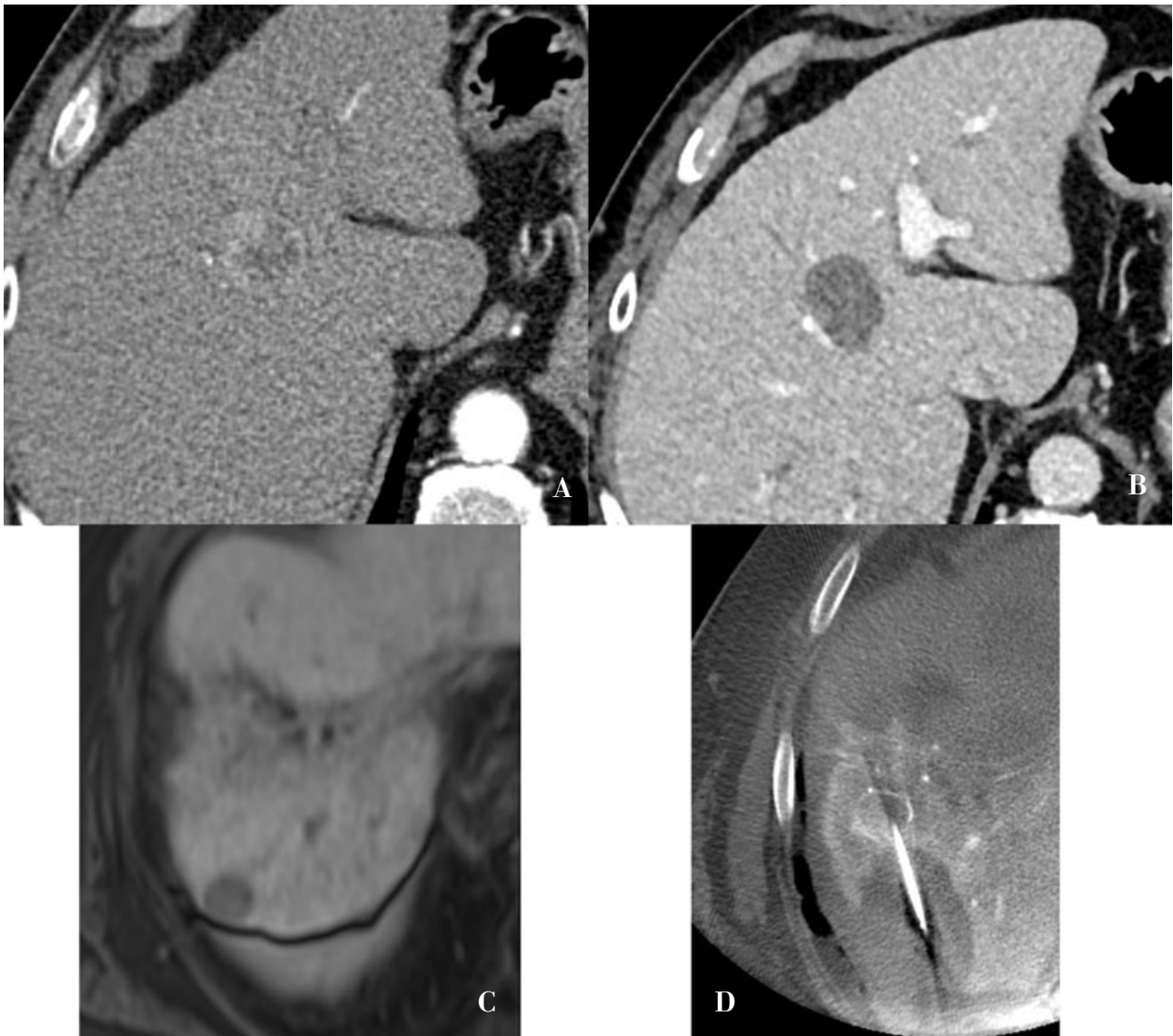
(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) zavzemata bolj zadržano stališče in dajeta prednost sistemske terapiji (tabela 1) (1, 8, 9) (Tabela 1). Ker enoten pristop in potek zdravljenja za vse bolnike z iCCA ne obstaja, ostaja multidisciplinarni konzilij osrednje telo odločanja. Pri izbiri modalitete so ključni parametri jetrne funkcije, obseg in morfolologija tumorja, molekularni profil ter institucionalne izkušnje in zmožnosti. Najboljša dokazna podlaga za lokoregionalno zdravljenje izhaja iz njegove kombinirane uporabe s sistemske terapijo pri bolnikih z neresektabilno boleznijo, brez ekstrahepatične razširitve (4). Poleg tega je lokoregionalni pristop utemeljen tudi pri bolnikih z napredovanjem jetrne bolezni ob izčrpanih sistemske možnostih ter pri tistih, ki sistemskega zdravljenja ne prenašajo.

ZGODNJI ŠTADIJ

Na podlagi EASL priporočil je perkutana ablacija (radiofrekvenčna ali mikrovalovna) tehnično izvedljiva in varna pri bolnikih s solitarnimi iCCA velikosti do 2 cm (8). Perkutana ablacija je indicirana pri bolnikih, ki niso kandidati za kirurško resekcijo zaradi pridruženih bolezni ali lege tumorja

(Slika 1). Retrospektivne študije so poročale o mediani celokupnega preživetja po ablaciji med 25 in 30 mesecev in mediano preživetja brez ponovitve bolezni (recurrence-free survival – RFS) med 7,5 in 9,5 mesecev, kar je primerljivo s rezultati kirurške resekcije (5, 7, 8, 9). Meta-analiza 20 raziskav (N = 917) je pokazala, da je po termalni ablaciji intrahepatičnega holangiokarcinoma enoletno preživetje znašalo 82,4 %, triletno 42,1 % in petletno 28,5 %, pri čemer je bila pogostost resnih zapletov nizka, 5,7 %. Rezultati preživetja so primerljivi s kirurško resekcijo, stopnja zapletov je pri ablaciji nižja 5,7 % proti 22 % (7). Kljub obetavnim izidom, rezultati bazirajo večinoma na retrospektivnih manjših študijah, zato so potrebne nadaljnje primerjalne in prospektivne študije, da se lahko ablacija uvrsti kot standardna alternativa kirurški resekciji pri zelo zgodnjem iCCA, velikosti do 3 cm.

Ablativna radiacijska segmentektomija dosega tumorske doze nad 190 Gy, s stopnjo objektivnega odgovora na zdravljenje 94 % in mediano preživetja do 72 mesecev pri zgodnji stopnji bolezni. TARE kot most do presaditve jeter omogoča 5-letno preživetje 57 % od časa uvrstitve na čakalni



Slika 1. Intrahepatični holangiokarcinom (iCCA).

75-letni moški z anamnezo arterijske hipertenzije (AH), periferne arterijske okluzivne bolezni (PAOB), kronične ledvične bolezni (KLB) stopnje 3 in epilepsije.

(A) CT junija 2018 je pokazal 3 cm velik intrahepatični holangiokarcinom.

(B) Kontrolni CT oktobra 2018 je po zdravljenju z mikrovalovno ablacijo (MWA) pokazal kompleten odgovor.

(C) Junija 2021 je bil ugotovljen progres bolezni z novo lezijo v VII. segmentu jeter.

(D) Opravljena je bila ponovna MWA junija 2021, kontrolni CTCT med posegom potrди kompletni odgovor.

Bolnik je oktobra 2021 umrl zaradi srčnega zastoja. Celokupno preživetje je 40 mesecev.

seznam za presaditev. Najboljši izidi so opaženi pri tumorski obremenitvi pod 25 %, ohranjeni jetrni funkciji, dobrem splošnem stanju bolnika ter personalizirani dozimetriji, ki zagotavlja ≥ 205 Gy na tumor (10).

NAPREDOVALI ŠTADIJ

Konvencionalna transarterijska kemoembolizacija (cTACE) je poseg intervencijske onkologije, pri katerem se selektivno v hepatično arterijo aplicira lipiodol skupaj s kemoterapevtikom. Najpogosteje uporabljeni kemoterapevtiki so cisplatin, oksaliplatin, doksorubicin, mitomicin in 5-fluorouracil. je

Slika 2. Intrahepatični holangiokarcinom (iCCA). 49-letna bolnica z lezijo velikosti 7 cm.

Sistemska zdravljenje (ST) 1. reda od marca 2023: gemcitabin, cisplatin in durvalumab; TARE avgust 2023; TACE marec 2024; ST 2. reda: ivosidenib od decembra 2024; september 2024-peritonealni zasevki (stabilna bolezen ob zadnji kontroli december 2025); september 2025 progres v jetrih (14 mm, ob zadnji kontroli 17 mm-progres); ST 3. reda: FOLFOX od januarja 2026.

Celokupno preživetje od začetka zdravljenja: 36 mesecev.

A) Izhodiščni CT (marec 2023).

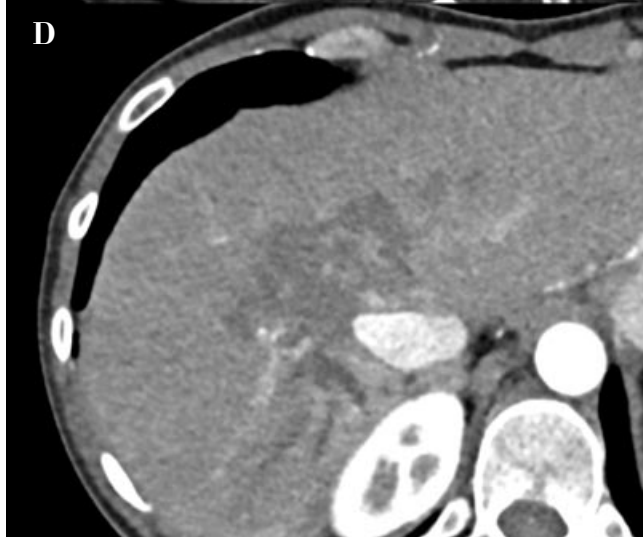
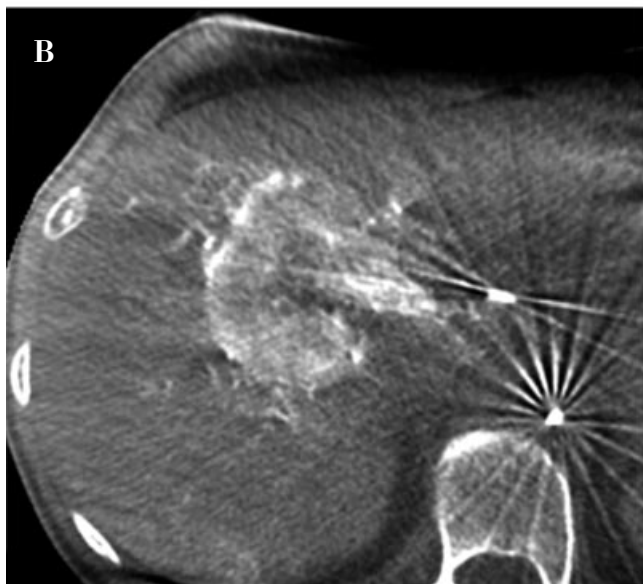
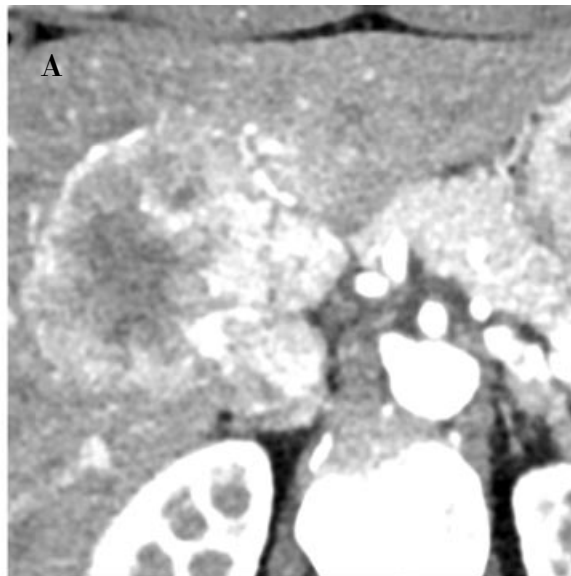
B) Kontrolni CT junij 2023 stabilna bolezen.

Indiciran TARE. CBCT med TARE (avgust 2023) potrdi hipervaskularno lezijo.

C) Kontrolni CT pokaže delni odgovor, z rezidualno periferno prekrvavitvijo; indiciran TACE (januar 2024).

D) Kontrolni CT (marec 2025) pokaže dober delni odgovor po mRECIST kriterijih.

E) Kontrolni CT (december 2025) pokaže dober delni odgovor tarčne lezije ter progres ob tračni leziji premera 17 mm (september 2025 14 mm).



novejši pristop, pri katerem se namesto lipiodola uporabljajo kemoterapevtik-sproščujoče mikrosfere, ki kemoterapevtik sproščajo bolj kontrolirano. Tako DEM-TACE omogoča bolj predvidljivo dostavo zdravila in potencialno manj sistemskih toksičnih učinkov (Slika 2).

Rezultati TACE so bili zbrani iz 21 študij s 1.594 bolniki (večina z iCCA), uporabljeni pa so bili različni kemoterapevtiki: najpogosteje cisplatin, nato gemcitabin. Po TACE so imeli bolniki mediano celotnega preživetja (OS) 11,7 mesecev in mediano preživetje brez ponovitve bolezni (recurrence-free survival - RFS) 4 mesece (4). V kombinaciji s sistemsko terapijo se preživetje podaljša za dodatnih 2–12 mesecev (5, 9, 11).

Med majem 2011 in decembrom 2019 je bilo 16 bolnikov (4 moški, 12 žensk; povprečna starost $66,4 \pm 16,7$ let) zdravljenih z DEMDOX TACE. Pri petih bolnikih je bila pred TACE izvedena resekcija jeter, dvanajst bolnikov pa je prejelo sistemsko kemoterapijo. Šest bolnikov je imelo ekstrahepatično bolezen (pri petih bolnikih so bile prisotne patološke bezgavke, pri enem pa osamljena pljučna metastaza). DEMDOX TACE je bila izvedena s superselektivno kateterizacijo hranilnih arterij, sledila je embolizacija z mikrosferami, naloženimi z 50–100 mg doksorubicina. V vseh primerih je bila med kemoembolizacijo uporabljena CBCT tehnologija. Odziv tumorja je bil ocenjen po kriterijih mRECIST. Skupno je bilo izvedenih 36 posegov (povprečno 2,3 na bolnika, razpon 1–6). Neželene dogodki so se pojavili pri 24 posegih (67 %) in so bili stopnje 2 (52,7 %, 19 posegov) in stopnje 3 (8,3 %, 5 posegov). Povprečno preživetje po DEMDOX TACE je bilo 18,6 mesecev (razpon 1,6–54,4 mesecev), z enoletnim in dvoletnim preživetjem 69 % oziroma 25 %. Bolniki z ekstrahepatično boleznijo so imeli krajše povprečno preživetje po TACE (6,8 mesecev) v primerjavi s tistimi brez ekstrahepatične bolezni (25,7 mesecev). Povprečno preživetje od trenutka postavitve primarne diagnoze je bilo 30,0 mesecev (razpon 2,4–65 mesecev). Od leta 2019 pri bolnikih s neresektabilnim

iCCA izvajamo večinoma TARE. Analiza rezultatov poteka in bomo poročali naknadno.

Uvedba personalizirane dozimetrije je v primerjavi z zgodnejšimi protokoli pomembno izboljšala učinkovitost, varnost in delež kompletnega odgovora na zdravljenje s itrij-90 (Y-90). NCCN trenutno priporoč dozo > 205 Gy na tumor oziroma ablativno radiacijsko segmentektomijo s Y90, kadar je to izvedljivo (10, 11, 12). Zgodnje retrospektivne študije so pokazale široko raznolikost rezultatov zdravljenja: objektivni odgovor na zdravljenje (ORR) 0–36 %, OS 8,7–32,3 meseca, kar je posledica različne selekcije bolnikov, različne dozimetrije in predhodnega ali kombiniranega sistemskega zdravljenja (12, 13, 14). Metaanaliza Coccozza et al. iz leta 2024 (27 študij, N = 1.365) je poročala o mOS 15,8 mesecev po TARE, pri čemer so predhodno nezdravljeni bolniki imeli boljše preživetja (19,7 proti 12,2 mesecev; $p < 0,001$) (13). Učinkovit downstaging do kirurške resekcije je bil možen v različnih deležih bolnikov (3–54 %); povprečno preživetje teh bolnikov je bilo daljše 34,8 mesecev (1-, 2- in 3-letno preživetje 100 %, 87 % in 64 %). Približno 45,7 % bolnikov je imelo neželene učinke, vendar so bili le pri 5,9 % bolnikov resni (13). Podatki iz prospektivnega registra RESiN (N = 89) pri večinoma predhodno zdravljenih bolnikih so pokazali podobno mOS 14,0 mesecev, ORR 34 % in nizko stopnjo resnih nezaželenih učinkov (< 11 %) (15, 16). V raziskavah, kjer so izvajali radiacijsko segmentektomijo (ablativna TARE), povprečna velikost tumorja 7,3 cm, so poročali o boljših rezultatih zdravljenja: pri 44 % bolnikov so dosegli popolni odgovor na zdravljenje in pri 50 % bolnikov delni odgovor na zdravljenje (mRECIST), 3-letnem preživetju 59 % ter downstagingom do kirurške resekcije pri 21 % bolnikov (17).

Učinkovitost sočasnega kombiniranega zdravljenja so poročali v prospektivni študiji MISPHEC (faza II, N = 41), v kateri so bolniki z neresektabilnim iCCA brez predhodne kemoterapije prejeli Y-90 TARE v kombinaciji z gemcitabin-cisplatinom (16). Selektivna radioembolizacija z Yttrij 90

mikrosferami () je bila sočasno dodana v prvem ciklusu kemoterapije pri bolnikih z unilobarno boleznijo. Če je bil tumor bilobaren, je bila druga TARE terapija izvedena v tretjem ciklusu kemoterapije. Dosežen je bil ORR pri 39 % bolnikov po kriterijih RECIST 1.1, mPFS 14 mesecev in mOS 22 mesecev (15). Pri 20 % bolnikov je kombinirana terapija omogočila uspešen downstaging in kirurško resekcijo. V primerjavi s TARE, pri bolnikih zdravljenih s sistemskim zdravljenjem le pri 4 % dosežemo downstaging do resekcije (14). Vlogo TARE v neoadjuvantnem zdravljenju pri resektabilnih iCCA se raziskuje v SIROCHO študiji (Clinical trials.gov Identifier: NCT05265208) (14). Dodatna analiza, ki je primerjala MISPHEC študijo s rezultati prospektivnih študij sistemskega zdravljenja ABC-01/02, ABC-03, BINGO in PRODIGE 38 AMEBICA, je pokazala statistično značilno prednost kombiniranega zdravljenja: mOS 21,7 proti 15,9 mesecev (HR 0,59; $p = 0,049$) in mPFS 14,3 proti 8,4 mesecev (5, 13). Ti rezultati potrjujejo boljše preživetje po TARE pri bolnikih brez predhodnega zdravljenja, kar poudarja pomen skrbne selekcije kandidatov glede na tumorsko breme, jetrno funkcijo, ekstrahepatično bolezen in splošno zdravstveno stanje. Bolniki, ki so prejeli TARE v kombinaciji s sočasno sistemsko terapijo, so dosegli boljše preživetje in daljši čas brez napredovanja bolezni, kar potrjuje potencial koristi kombiniranega pristopa (13, 14, 16). Visoka učinkovitost TARE je lahko posledica boljšega lokalnega nadzora nad tumorjem, stimulacije tumorsko specifičnih imunskih odzivov preko sproščanja tumorskih antigenov ter višje stopnje downstaginga do kirurške resekcije (13, 14). Podatki o kombiniranem zdravljenju TARE z imunoterapijo so še omejeni, kar odpira prostor za nadaljnje raziskave.

Real-SIRTCCA je največja študija, ki je primerjala takrat prvo linijo kemoterapije (gemcitabin/cisplatin) za napredovali intrahepatični holangiokarcinom v kombinaciji s TARE ali brez njega v realnem kliničnem okolju. Dodatek TARE k prvi liniji kemoterapije je izboljšalo mPFS (10,8 mesecev proti 5,5 meseca), mOS (22,5 mesecev proti 15,1

meseca), ORR (58,3 % proti 28,5 %) in stopnje downstaginga do kirurške resekcije (18,7 % proti 8,8 %) v primerjavi s samo kemoterapijo. (14).

Dodatna prednost TARE je sočasna hipertrofija bodočega preostanka jeter (FLR), običajno v obdobju 3–6 mesecev. Ta koncept, imenovan ‚radiacijska lobektomija‘, lahko omogoči kasnejšo kirurško resekcijo. V retrospektivni študiji bolnikov z začetno neresektabilnimi jetrnimi malignomi, med katerimi je bilo 23 % intrahepatičnih holangiokarcinomov (iCCA), so po neoadjuvantni radiacijski lobektomiji R0 resekcijo dosegli v 96 % primerov, mediane celokupnega preživetja pa so znašale 37,6 meseca. Stopnja odpovedi jeter po hepatektomiji je bila 3 %. Obsežna ali popolna tumorska nekroza je bila ugotovljena v 76 % kirurških preparatov (18).

TACE & TARE

Izbira med TACE in TARE pri neresektabilnem iCCA je predmet razprave, saj so preživetja primerljive. Rezultati potrjujejo nekoliko boljše preživetje po TARE pri bolnikih brez predhodnega zdravljenja, kar poudarja pomen skrbne selekcije kandidatov glede na tumorsko breme, jetrno funkcijo, ekstrahepatično bolezen in splošno zdravstveno stanje. Bolniki, ki so prejeli TARE v kombinaciji s sočasno sistemsko terapijo, so dosegli boljše preživetje in daljši čas brez napredovanja bolezni, kar potrjuje potencial koristi kombiniranega pristopa (13, 14, 16). TARE je tudi povezana z nižjo incidenco neželenih učinkov v primerjavi s TACE. Neželeni učinki po TARE nastopijo pri 45,7 % bolnikov, pri čemer so le pri 5,9 % resni (12). Resni zapleti so definirani kot klinično pomembni zapleti stopnje \geq III po Clavien-Dindo klasifikacija. Čeprav so resni zapleti redki, obstaja tveganje za sevalno inducirano jetrno in pljučno bolezen ter netarčno embolizacijo v prebavilih, kar poudarja pomen skrbne selekcije bolnikov, temeljitega predproceduralnega načrtovanja in doslednega spremljanja po posegu.

ZAKLJUČEK

Lokoregionalne metode so se pri skrbno izbranih bolnikih z neresektabilnim intrahepatičnim holangiokarcinomom izkazale za varne in v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem prispevajo k boljšemu preživetju, zlasti pri bolezni, omejeni na jetra. Uporabne so tudi pri bolnikih z omejenimi možnostmi sistemskega zdravljenja ali kontraindikacijami zanj. Trenutno ni dokazov iz randomiziranih raziskav, ki bi potrdili superiornost posameznih tehnik ali njihovo prednost pred sistemskim zdravljenjem. Multidisciplinarni konzilij ostaja ključen pri izbiri zdravljenja, pri čemer odločitev temelji na jetrni funkciji, obsegu bolezni, molekularnih značilnostih ter izkušnjah centra.

Literatura

1. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023; 34: 127-140. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
2. Moris D, Palta M, Kim C, Allen PJ, Morse MA, Lidsky ME. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: an overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73: 198-222. DOI: 10.3322/caac.21759.
3. Primrose, J.N.; Fox, R.P.; Palmer, D.H.; Malik, H.Z.; Prasad, R.; Mirza, D.; Anthony, A.; Corrie, P.; Falk, S.; Finch-Jones, M.; et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): A randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 663-673. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X.
4. Oh DY, He AR, Bouattour M, et al. Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9: 694-704. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00095-5.
5. Pallas D, Campani C., Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrié N, Seror O, Nault J.C. Radiological Loco-Regional Treatments for Cholangiocarcinoma: A Systematic Review of the Literature. *Liver International.* 2026; 46: e70585. DOI: 10.1111/liv.70585.
6. Auer TA, Colletini F, Segger L, et al. Interventional treatment strategies in intrahepatic cholangiocarcinoma and perspectives for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 2655. DOI: 10.3390/cancers 15092655.
7. Kim GH, Kim PH, Kim JH, Kim PN, Won HJ, Shin YM, Choi SH. Thermal ablation in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2022; 32: 1205-1215. DOI: 10.1007/s00330-021-08216-x
8. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology.* 2023; 79: 181-208. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.010.
9. O'Donnell, C.D.J.; Majeed, U.; Rutenberg, M.S.; Croome, K.P.; Poruk, K.E.; Toskich, B.; Jin, Z. Advancements in Locoregional Therapies for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Curr. Oncol.* 2025, 32, 82. DOI: 10.3390/curroncol32020082.
10. Nadeem A, Zahra SA, Kundu A, Kalyan A, Borja-Cacho D, Dietch Z, Kulik L, Gordon AC, Lewandowski RJ. Yttrium-90 Transarterial Radioembolization for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Comprehensive Review. *J Gastrointest Cancer.* 2026 Jan 26; 57 (1): 25. DOI: 10.1007/s12029-026-01398-x.
11. Vogl T J, Hillebrand A, Bielfeldt J, et al. Long-Term Outcomes of Transarterial Chemoembolization for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Overall Survival and Tumor Response. *Cureus* 2026; 18 (1): DOI: 10.7759/cureus.101629.
12. Scharzt DA, Porter M, Scharzt E, Kallas J, Gupta A, Butani D, Cantos A. Transarterial yttrium-90 radioembolization for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2022; 33: 679-686. DOI: 10.1016/j.jvir.2022.02.016.
13. Cocozza MA, Dajti E, Braccischi L, et al. Survival after transarterial radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis and meta-regression. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2024; 47: 1313-1324. doi: 10.1007/s00270-024-03825-7. DOI: 10.1007/s00270-024-03825-7.
14. Adamus N, Edeline J, Henriques J, et al. First-line chemotherapy with selective internal radiation therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: The French ACABi GERCOR PRONOBIL cohort. *JHEP Reports.* 2025; 7: 101279. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101279.
15. Robinson TJ, Du L, Matsuoka L, Sze DY, Kennedy AS, Gandhi RT, et al. Survival and toxicities after yttrium-90 transarterial radioembolization of cholangiocarcinoma in the RESiN registry. *J Vasc Interv Radiol.* 2023; 34: 694-701. DOI: 10.1016/j.jvir.2022.10.042.
16. Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, Farge O, Tougeron D, Baumgaertner I, et al. Radioembolization plus chemotherapy for first-line treatment of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6: 51. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3702.
17. Paz-Fumagalli, R.; Core, J.; Padula, C.; Montazeri, S.; McKinney, J.; Frey, G.; Devic, Z.; Lewis, A.; Ritchie, C.; Mody, K.; et al. Safety and initial efficacy of ablative radioembolization for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget.* 2021; 12: 2075-2088. DOI: 10.18632/oncotarget. 28060.
18. Ahmed, A.; Stauffer, J. A.; LeGout, J. D.; Burns, J.; Croome, K.; Paz-Fumagalli, R.; Frey, G.; Toskich, B. The use of neoadjuvant lobar radioembolization prior to major hepatic resection for malignancy results in a low rate of post hepatectomy liver failure. *J Gastrointest. Oncol.* 2021; 12: 751-761. DOI: 10.21037/jgo-20-507.



Celiakija in Addisonova bolezen

Celiac disease and Addison's disease

Tanja Šmid¹, Goran Bokan^{2, 3}, Darko Siuka^{*4, 5}

¹ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Klinika za gastroenterologijo in hepatologijo, Univerzitetni klinični center Republike Srbske, Banja Luka, Bosna in Hercegovina

³ Univerza v Banji Luki, Medicinska fakulteta, Banja Luka, Bosna in Hercegovina

⁴ Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

⁵ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 56–60

Ključne besede: celiakija, primarna adrenalna insuficienca, Addisonova bolezen, HLA antigeni

Keywords: celiac disease, primary adrenal insufficiency, Addison's disease, HLA antigens

IZVLEČEK

Raziskave kažejo, da imajo bolniki s celiakijo 11-krat večje tveganje za Addisonovo bolezen. Povezava je posledica skupnega genetskega ozadja, predvsem haplotipov HLA-DQ2 in HLA-DQ8, ki bistveno povečata tveganje za avtoimunske bolezni. Celiakija in Addisonova bolezen se skupaj pojavljata tudi v okviru avtoimunskega poliglandularnega sindroma tipa 2. Klinični sliki obeh bolezni se pogosto prekrivata (utrujenost, izguba telesne mase, bolečina v trebuhu, slabost), zato je za pravočasno diagnozo ključno, da se zavedamo možnosti pridružene Addisonove bolezni pri bolnikih s celiakijo.

ABSTRACT

Research shows that patients with celiac disease have an 11-fold increased risk of Addison's disease. This association results from a shared genetic background, particularly the HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes, which increase the risk of developing an autoimmune disease. Celiac disease and Addison's disease also occur together in the context of autoimmune polyglandular syndrome type 2. The clinical symptoms of both diseases overlap: fatigue, weight loss, abdominal pain, nausea, etc. Therefore, clinicians should remain alert to the possibility of Addison's disease in patients with celiac disease to facilitate timely diagnosis.

* Doc. dr. Darko Siuka dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
E-pošta: darko.siuka@kelj.si

UVOD

Celiakija je kronična, sistemska avtoimunska bolezen, pri kateri pride do imunske reakcije na gluten pri genetsko dovzetnih posameznikih. Bolezen prizadene približno 1 % svetovnega prebivalstva. Primarno je prizadeto tanko črevo. Tipična klinična slika celiakije, ki je sicer redka, vključuje kronično drisko, izgubo telesne mase in pri otrocih zastoj v rasti. Pogostejši znaki bolezni so pomanjkanje železa, občutek napihnjenosti, kronična utrujenost, glavobol, bolečina v trebuhu in osteoporoza. Postavitve diagnoze je sestavljena iz serološkega testiranja (meritev koncentracije avtoprotiteles proti tkivni transglutaminazi in antiendomizijskih protiteles) in gastrokopije z biopsijo dvanajstnika. Za celiakijo značilne patohistološke najdbe so intraepitelni limfociti, hiperplazija kript in vilusna atrofija. Diagnoza je potrjena v primeru pozitivne serologije in biopsije duodenuma. Skrbna postavitve diagnoze je pomembna, saj je zdravljenje celiakije doživljenjska brezglutenska dieta (1, 2, 3).

Adrenalna insuficienca je stanje, pri katerem nadledvični žlezi ne proizvedeta zadostne količine steroidnih hormonov, predvsem kortizola. Addisonova bolezen (AD, *angl. Addison's disease*) je oblika primarne adrenalne insuficience, ki nastane zaradi avtoimunskega uničenja skorje nadledvične žleze. Prevalenca AD v splošni populaciji je ocenjena na 1 na 10.000. Bolezen se običajno manifestira med 20. in 50. letom. Klinična slika vključuje nenamerno izgubo telesne mase, izgubo apetita, posturalno hipotenzijo, kronično utrujenost, bolečine v mišicah, bolečino v trebuhu. Najbolj specifičen znak AD je hiperpigmentacija kože in sluznic, ki je posledica stimulacije melanocitov s strani visoke serumske koncentracije beta-lipotropina. Ta nastane iz enake prekurzorske molekule kot ACTH, ki se sprošča iz hipofize zaradi pomanjkanja kortizola. Laboratorijsko pri večini najdemo hiponatremijo (84 %), lahko tudi povišan TSH (52 %), redkeje hiperkaliemijo (34 %). Ob nepojasnjeni hiponatremiji je zato pomembno posumiti na adrenalno insuficienco. Diagnozo

postavimo preko merjenja serumskega jutranjega kortizola in ACTH ter z ACTH stimulacijskim testom. Pri primarni insuficienci iščemo tudi pomanjkanje mineralokortikoidov, kar preverjamo preko nivoja renina in aldosterona. Avtoimunske etiologije adrenalne insuficience potrdimo s testiranjem na protitelesa proti 21-hidroksilazi. Presejanje na protitelesa proti 21-hidroksilazi lahko razkrije posameznike s povečanim tveganjem za razvoj bolezni leta preden se pojavijo klinični znaki. Zdravljenje adrenalne insuficience temelji na nadomeščanju glukokortikoidov in mineralokortikoidov (4).

Avtoimunske bolezni se rade pojavljajo skupaj (poliavtoimunost), pri čemer prisotnost ene avtoimunske bolezni znatno poveča tveganje za razvoj drugih. Celiakija in AD si delita skupen genetski in imunološki izvor, vendar je njuna klinična povezanost v praksi premalo prepoznana. Klinična slika AD je pogosto nespecifična in se lahko prekriva s simptomi celiakije, kar vodi do zamikov pri postavitvi diagnoze. Nepravočasno prepoznavanje AD prinaša tveganje za razvoj življenjsko ogrožajoče adrenalne krize, medtem ko zgodnja diagnoza znatno izboljša izid in kakovost življenja bolnika. Čeprav je absolutna prevalenca AD nizka, je relativno tveganje za njen razvoj pri bolnikih s celiakijo večkrat povečano. Poznavanje te povezave je klinično pomembno za gastroenterologe, endokrinologe in zdravnike na primarni ravni zdravstvenega varstva, zlasti pri bolnikih s perzistentnimi ali nepojasnjenimi simptomi (5).

Cilj prispevka je predstaviti skupno etiološko in genetsko osnovo celiakije in AD, analizirati njuno medsebojno povezanost ter podati praktične smerice za klinično prepoznavanje AD pri bolnikih s celiakijo. Delo je strukturirano tako, da zajema prikaz etiologije in patofiziologije obeh bolezni, analizo njune povezanosti in praktičen pristop k bolniku.

ETIOLOGIJA CELIAKIJE IN ADDISONOVE BOLEZNI

Za razvoj celiakije je ključna kombinacija genetske nagnjenosti in okoljskega dejavnika – izpostavljenost glutenu (2). Za razvoj AD je prav tako pomembna genetska nagnjenost. Predpostavlja se, da določeni okoljski dejavniki sprožijo začetek avtoimune kaskade, ki pripelje do uničenja skorje nadledvičnice pri genetsko dovzetnem posamezniku. Okoljskih dejavnikov danes še ne poznamo, omenja se s stresom povezane duševne motnje, virusne okužbe in določena zdravila (4).

V raziskavi na švedskih dvojčkih je bila izračunana dednost (*angl. heritability*) AD približno 97 %. Dednost v tem primeru pomeni delež razlike v tveganju za razvoj AD v populaciji, ki ga je mogoče pripisati genetskim razlikam med posamezniki. Skoraj vsa razlika v tveganju za razvoj bolezni v populaciji je torej razložljiva z genetiko, ne z okoljskimi dejavniki (6). Za primerjavo je dednost celiakije v raziskavi na italijanskih dvojčkih ocenjena na 87 %, če se za ocenjeno prevalenco bolezni v populaciji upošteva 1 % (7). Če ima oseba sorodnika prvega kolena s celiakijo, ima 10–15 % tveganje za razvoj bolezni, pri monozigotnih dvojčkih je skladnost do 75 % (2).

Ocenjujejo, da HLA (humani levkocitni antigen, *angl. human leukocyte antigen*) geni prispevajo do 40 % genetskega tveganja za razvoj celiakije (2). Prav tako so ključni za genetsko nagnjenost pri AD (4). HLA kompleks je lociran na 6. kromosomu v regiji 6p21 in vsebuje več kot 200 genov, ki jih razvrščamo v skupine I, II in III. Dedovanje je kodominantno, kar pomeni, da se izražata oba alela (3). Geni HLA skupine II (DP, DQ, DR) kodirajo glikoproteine, ki so izraženi na površini antigen predstavitevnih celic (APC). Njihova naloga je, da vežejo peptide in jih predstavijo CD4⁺ T celicam ter tako sprožijo imunski odziv. V primeru celiakije HLA-DQ z visoko afiniteto veže deamidiran gluten – gliadin (3). Podobno v primeru AD veže antigene skorje nadledvične žleze, npr. 21-hidroksilazao (4).

Avtoantigene nato predstavi T celicam in s tem sproži imunsko kaskado. HLA-DQ je heterodimerni glikoprotein, sestavljen iz alfa in beta verige. Gen HLA-DQA1 kodira alfa verigo, gen HLA-DQB1 pa beta verigo. Skoraj 100 % bolnikov s celiakijo ima določene variante HLA II genov HLA-DQA1 in HLA-DQB1. Približno 90 % jih je HLA-DQ2.5 pozitivnih, zato je ta heterodimer kategoriziran kot visokorizičen, nižjerizični so HLA-DQ8, HLA-DQ2.2 in HLA-DQ7.5 (3). Pomembno je poudariti, da zgolj nosilstvo omenjenih alelov ni dovolj za razvoj bolezni, saj je do 40 % splošne populacije HLA-DQ2 ali HLA-DQ8 pozitivnih, medtem ko je prevalenca celiakije ocenjena na približno 1 %. Nasprotno odsotnost HLA-DQ2 in HLA-DQ8 izključi celiakijo z več kot 99 % negativno napovedno vrednostjo (1). Prisotnost omenjenih haplotipov tudi močno poveča tveganje za AD, kombinacija HLA-DR3-DQ2 in HLA-DR4-DQ8 30-kratno poveča tveganje za razvoj AD (4).

Preostanek genetskega tveganja prispevajo druge, ne-HLA povezane regije v genomu. Danes poznamo več kot 40 ne-HLA lokusov, povezanih s celiakijo. Gre za gene, ki so povezani z regulacijo imunskega sistema. Nosilstvo posameznega gena predstavlja majhno povečanje tveganja za bolezen, skupek večih tovrstnih genov pri posamezniku je odgovoren za pomembno povečanje nagnjenosti k bolezni in variabilnost fenotipa (2). Ti geni niso specifični za celiakijo, ampak povečajo tveganje za razvoj večih avtoimunskih bolezni, med drugim tudi AD (4).

POVEZAVA MED CELIAKIJO IN ADDISONOVO BOLEZNIJO

Raziskave kažejo, da imajo bolniki s celiakijo bistveno večje tveganje za razvoj AD v primerjavi s splošno populacijo. Študija na švedskem registru je pokazala, da je tveganje za AD pri bolnikih s celiakijo 11,4-krat večje (95 % interval zaupanja 4,4–29,6). Absolutno tveganje za AD je bilo nizko (0,25 % pri osebah s celiakijo in 0,02 % v splošni populaciji) (5). Bolniki z AD pa imajo v 5 % tudi celiakijo (4).

Sopojav obeh boleznij je posledica skupnega genetskega ozadja, zlasti genov HLA-DQ2 (ki je tesno povezan z regijo DR3) in HLA-DQ8 (ki je tesno povezan z regijo DR4). Poznamo tudi več SNP (enonukleotidni polimorfizem, *angl. single nucleotide polymorphism*) v ne-HLA genih, vključenih v regulacijo imunskega sistema, ki povečajo tveganje za razvoj številnih avtoimunih boleznij, med njimi tudi celiakije in AD (8).

Obe bolezni se lahko pojavljata kot del avtoimunskih poliglandularnih sindromov (APS), kjer se hkrati pojavi več endokrinih motenj, najpogosteje v sklopu APS tipa 2 (imenovan tudi Schmidtov sindrom). Osrednji stebri tega sindroma so AD, avtoimunska bolezen ščitnice in sladkorna bolezen tipa 1, lahko pa se pojavljajo tudi celiakija, prezgodnja odpoved jajčnikov, avtoimuni gastritis, vitiligo, alopecija (9).

Selektivno pomanjkanje IgA protiteles se je glede na določene raziskave (10) izkazalo kot potencialen biomarker za povečano tveganje za razvoj AD pri bolnikih s celiakijo.

VPLIV BREZGLUTENSKE DIETE NA RAZVOJ PRIDRUŽENIH AVTOIMUNSKIH BOLEZNI

Ventura et. al. je v raziskavi na pediatrični populaciji dokazal, da so pridružene avtoimunske bolezni pri bolnikih s celiakijo pogostejše pri tistih, ki so bili višje starosti ob postavitvi diagnoze celiakije in torej dlje izpostavljeni glutenu. Pri tistih z diagnozo celiakije postavljeno pred 2. letom je bila incidenca avtoimunskih boleznij primerljiva z zdravimi kontrolami. Iz tega izhaja predpostavka, da stroga brezglutenska dieta morda deluje protektivno pri preprečevanju razvoja avtoimunskih boleznij (11). Predpostavki nasprotujejo rezultati raziskave Sategna Guidetti et. al. na odrasli populaciji, v kateri niso dokazali povezave med trajanjem izpostavljenosti glutenu in diagnozo pridružene avtoimune bolezni. Avtorji so hipotetizirali, da je morda protektiven učinek brezglutenske diete prisoten samo v prvih letih življenja (12). Kasneje se

je v raziskavi Cosnes et. al. ponovno kazal protektiven učinek brezglutenske diete. V omenjeni raziskavi so imeli večje tveganje za razvoj avtoimunske bolezni bolniki s pozitivno družinsko anamnezo za avtoimunske bolezni in tisti z diagnozo celiakije, postavljeno v otroštvu ali zgodnji odrasli dobi (13). Naj poudarimo, da se zgoraj navedene raziskave niso omejile na povezavo med AD in celiakijo, ampak so preiskovali pojav vseh avtoimunskih boleznij pri bolnikih s celiakijo.

Brezglutenska dieta je nedvomno ključna za bolnike s celiakijo z vidika izboljšanja simptomov, normalizacije črevesne sluznice in preprečevanja s celiakijo povezanih zapletov (1). Zmanjšanje tveganja za razvoj pridruženih avtoimunskih boleznij lahko vidimo kot možno dodatno korist.

PRISTOP K BOLNIKU

Trenutno ni smernic za rutinsko presejanje bolnikov s celiakijo na AD. Za bolnike z AD pa priporočajo, da ob diagnozi presejejo na sočasno prisotnost celiakije.

Pri bolnikih s celiakijo je smotrno, da zdravnik posumi na sočasno prisotnost AD v okoliščinah, ki jih prikazuje tabela 1.

Zgodnja diagnoza adrenalne insuficience je ključnega pomena, saj bistveno izboljša kakovost življenja in prepreči življenjsko nevarno adrenalno krizo.

Posebna pozornost je potrebna tudi pri bližnjih sorodnikih bolnika, ocenjuje se, da ima 1 od 7 sorodnikov prvega kolena bolnika z avtoimunsko boleznijo tudi neprepoznano avtoimunsko bolezen (14).

ZAKLJUČEK

Bolniki s celiakijo imajo dokazano povečano tveganje za Addisonovo bolezen. Sopojav obeh boleznij si lahko razložimo s skupnim genetskim ozadjem. Trenutno ni smernic za rutinsko presejanje na Addisonovo bolezen pri bolnikih s celiakijo.

Tabela 1. Pregled kliničnih indikacij za sum na Addisonovo bolezen (AD) pri bolnikih s celiakijo.

Kategorija	Indikacije za sum na Addisonovo bolezen (AD) pri bolniku s celiakijo
Splošni simptomi	Nepojasnjena utrujenost in splošna oslabelost, ki vztrajata kljub strogi brezglutenski dieti.
Gastrointestinalni status	Nepojasnjena izguba telesne teže, slabost in bolečine v trebuhu, ki jih ni mogoče pripisati aktivni celiakiji ali prekrškom ali nekomplianci z brezglutensko dieto.
Dermatološki znaki	Hiperpigmentacija kože (zlasti na mestih, izpostavljenih soncu, in na mestih trenja: členki, dlani, komolci).
Laboratorijski izvidi	Nepojasnjena hiponatriemija ali hiperkaliemija.
Kardiovaskularni Presnovni znaki	Ortostatska hipotenzija in epizode hipoglikemije.
Anamneza in komorbidnosti	Prisotnost drugih avtoimunskih bolezni (ščitnica, sladkorna bolezen tipa 1, avtoimunski gastritis, prezgodnja odpoved jajčnikov) pri bolniku ali sorodnikih (APS tip 2).
Imunološki status	Selektivno pomanjkanje IgA protiteles* (opomba: omejeno število dokazov).

Pomembno je, da se zavedamo možnosti pridružene Addisonove bolezni pri bolnikih s celiakijo ter da ob pojavu značilnih simptomov in znakov nanjo posummimo. S pravočasno diagnozo izboljšamo kvaliteto življenja bolnika in preprečimo razvoj življenjsko ogrožajoče adrenalne krize.

Literatura

- Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018 Jan 6; 391 (10115): 70-81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28760445.
- Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022 Jun 25; 399 (10344): 2413-2426. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35691302.
- Espino L, Núñez C. The HLA complex and coeliac disease. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2021; 358: 47-83. doi: 10.1016/bs.iremb.2020.09.009. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33707057.
- Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2021 Feb 13; 397 (10274): 613-629. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33484633.
- Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of primary adrenal insufficiency in patients with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep; 92 (9): 3595-8. doi: 10.1210/je.2007-0960. Epub 2007 Jun 26. PMID: 17595243.
- Skov J, Höjjer J, Magnusson PKE, Ludvigsson JF, Kämpe O, Bensing S. Heritability of Addison's disease and prevalence of associated autoimmunity in a cohort of 112,100 Swedish twins. *Endocrine*. 2017 Dec; 58 (3): 521-527. doi: 10.1007/s12020-017-1441-z. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29039147; PMCID: PMC5693969.
- Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, Paparo F, D'Alfonso S, Giordano M, Sferlazzas C, Magazzù G, Momigliano-Richiardi P, Greco L, Stazi MA. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut*. 2006 Jun; 55 (6): 803-8. doi: 10.1136/gut.2005.083964. Epub 2005 Dec 14. PMID: 16354797; PMCID: PMC1856233.
- Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev*. 2018 Dec; 17 (12): 1169-1175. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.013. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30316996.
- Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest*. 2019 Dec; 42 (12): 1407-1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31321757.
- Heneghan MA, McHugh P, Stevens FM, McCarthy CF. Addison's disease and selective IgA deficiency in two coeliac patients. *Scand J Gastroenterol*. 1997 May; 32 (5): 509-11. doi: 10.3109/00365529709025090. PMID: 9175216.
- Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 1999 Aug; 117 (2): 297-303. doi: 10.1053/gast.1999.0029900297. PMID: 10419909.
- Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut*. 2001 Oct; 49 (4): 502-5. doi: 10.1136/gut.49.4.502. PMID: 11559646; PMCID: PMC1728461.
- Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J, Hugot JP, Ginies JL, Dabadie A, Mouterde O, Allez M, Nion-Larmurier I; Groupe D'Etude et de Recherche Sur la Maladie Coeliaque. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul; 6 (7): 753-8. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.022. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18255352.
- Kahaly GJ, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity. *Dig Dis*. 2015; 33 (2): 155-161. doi: 10.1159/000369535. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25925917.



Kirurško zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni: sodobni koncepti in aktualne dileme

Surgical Treatment of Chronic Inflammatory Bowel Disease: Contemporary Concepts and Current Dilemmas

Jan Grosek*, Gregor Norčič, Mirko Omejc, Urška Kogovšek, Jurij Aleš Košir, Aleš Tomažič

*Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 61–69

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, kirurgija, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, ileocekalna resekcija, IPAA, apendektomija, Kono-S anastomoza, strikturoplastika, mezenterij, akutni hudi ulcerozni kolitis, perioperativna optimizacija.

Keywords: inflammatory bowel disease, surgery, Crohn's disease, ulcerative colitis, ileocaecal resection, IPAA, appendectomy, Kono-S anastomosis, strictureplasty, mesentery, acute severe ulcerative colitis, perioperative optimisation.

POVZETEK

Kirurško zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) je dobra alternativa in ne zadnje sredstvo po izčrpanju farmakoloških možnosti. Pri Crohnovi bolezni so se potrdile določene prednosti zgodnje ileocekalne resekcije pred biološko terapijo pri omejeni nepenetrantni bolezni. Še vedno je kontraindicirano narediti pouch bolnikom s Crohnovo boleznijo, z možno izjemo pri skrbno izbranih bolnikih z izolirano prizadetostjo le debelega črevesa v specializiranih centrih. Z uporabo Kono-S anastomoze naj bi bilo manj kirurških ponovitev bolezni, vendar pa je za dokončno umestitev te metode rekonstrukcije zaenkrat še premalo trdnih dokazov. Koncept razširjene mezenterialne resekcije je teoretično relativno dobro utemeljen, kliničnih dokazov,

ABSTRACT

Surgical treatment of inflammatory bowel disease (IBD) is an essential part of the therapeutic strategy. It is not merely a last resort after exhausting medical options. In Crohn's disease, early ileocecal resection is beneficial compared to biological therapy when the disease is limited and non-penetrating. Ileal pouch-anal anastomosis is contraindicated in Crohn's disease, except perhaps in carefully selected patients with isolated colonic involvement treated in specialised centres. The use of Kono-S anastomosis appears to be linked to lower surgical recurrence rates. However, robust evidence to definitively establish its role is still lacking. The concept of extended mesenteric resection is theoretically sound, but there is insufficient clinical evidence to

* Izr. prof. dr. Jan Grosek, dr. med., svet.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: Jan.grosek@kclj.si

ki bi to metodo potrdili, pa (zaenkrat) ni. Rutinska prekinitvev bioloških zdravil pred operacijo ni indicirana – ključni dejavniki tveganja so kortikosteroidi, sepsa in podhranjenost. Pri ulceroznem kolitisu ileorektalna anastomoza predstavlja legitimno alternativo IPAA pri mladih bolnicah z neprizadetim rektumom, še zlasti tistih, ki imajo željo po zanositvi. Raziskava ACCURE je potrdila, da dobiti apendektomije pri UC niso le hipotetične, temveč da gre za poseg z dokazano kratkoročno učinkovitostjo pri izbranih bolnikih. Pri akutnem hudem zagonu ulceroznega kolitisa (ASUC) je potrebno v odločanje glede ustreznega zdravljenja že od samega začetka vključiti kirurga. To ni le formalna zahteva kot taka, temveč klinična nujnost – stopnjevanje reševalnih terapij pri bolniku, ki ne bo odgovoril na konzervativno zdravljenje, vodi do prepozne operacije in povečuje tveganje za pooperativne zaplete.

KLJUČNI SODOBNI KONCEPTI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA KVČB

Kirurško zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) je dobra alternativa in ne zadnje sredstvo po izčrpanju farmakoloških možnosti. Čas kirurške intervencije je prav tako pomemben kot njena tehnična izvedba. Pretirano odlaganje operacije pri bolniku, kjer je medikamentozna terapija neuspešna, vodi v podhranjenost, sepso in stranske učinke zaradi steroidov, kar poveča tveganje za pooperativne zaplete. Nepogrešljiva je predoperativna optimizacija: zdravljenje sepse, perkutana drenaža abscesov, korekcija anemije, izboljšanje prehranskega stanja in postopno zmanjševanje kortikosteroidov so pogosto mnogo pomembnejši za izid operacije kot katerikoli intraoperativni tehnični dejavnik. Multidisciplinarna ekipa – kirurg, gastroenterolog, interventni radiolog, nutricionist, ... je ključna za zagotovitev varnega in uspešnega zdravljenja KVČB (1).

a Kirurgija Crohnove bolezni temelji na načelu varčevanja s črevesom (*angl. bowel-sparing*): Bolezni ne moremo pozdraviti kirurško, hkrati pa se je potrebno zavedati, da bodo

support it. Routine discontinuation of biologics before surgery is not indicated. The main risk factors for postoperative complications are corticosteroids, sepsis, and malnutrition. In ulcerative colitis, ileorectal anastomosis is a valid alternative to IPAA in young women with an unaffected rectum, especially those wishing to conceive. The ACCURE trial has confirmed the benefits of appendectomy in UC, demonstrating its short-term efficacy in selected patients. In acute severe ulcerative colitis, surgical involvement in treatment decisions is essential from the outset. This is not just a formality, but a clinical necessity. Escalating rescue therapies in a patient who will not respond to conservative treatment delays surgery and increases the risk of postoperative complications.

nekateri bolniki potrebovali več kot eno samo operacijo. Zaradi tega pri operaciji odstranimo le toliko tankega črevesa, kot je nujno potrebno, kadar je to možno, pa se odločamo tudi za različne tehnike strikturoplastike. Pooperativna strategija mora biti načrtovana že pred posegom: endoskopsko sledenje v 6–12 mesecih po resekciji ter pravočasna pooperativna medikamentozna profilaksa sta ključni sestavini sodobnega kirurškega pristopa Crohnovi bolezni (1–5).

b Zelo pomembna je tudi proktološka terapija. Eden od petih bolnikov s Crohnovo boleznijo namreč razvije perianalno bolezen v 10 letih, od teh pa dve tretjini potrebuje kirurško proktološko obravnavo (manjši perianalni poseg), dobrih 6 % teh bolnikov pa potrebuje večjo abdominalno operacijo (6).

Seton je najpogostejša metoda za kontinuirano drenažo fistul bolnikov s perianalno Crohnovo boleznijo. Pri kompleksnih fistulah ali fistulah z abscesom ga je potrebno namestiti pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja. Opti-

malni čas njegove odstranitve po uvedbi biološke terapije ni jasno določen. V raziskavi ACCENT II so setone odstranili v dveh tednih po začetku indukcijske terapije z infliksimabom. V 14. tednu je 69 % bolnikov doseglo odgovor (> 50 % zmanjšanje števila drenirajočih fistul), v 31 % pa odgovora bilo. Pri bolnikih na vzdrževalni terapiji so opazali odgovor pri 46 % bolnikov v 54. tednu. Kombinacija setona z infliksimabom zmanjša stopnjo ponovitve fistul (44 % vs 79 % brez setona), podaljša pa tudi sam čas do ponovitve (13,5 vs 3,6 mesecev) (7). Nasprotno je manjša prospektivna raziskava (21 bolnikov) pokazala, da so bile pri 85 % bolnikov fistule v 12 tednih asimptomatske (odsotnost izcedka, vnetja), v primeru, da so setone pustili na mestu skozi celotno indukcijsko fazo infliksimaba. V klinični praksi setone odstranimo na podlagi kliničnega ali radiološkega odgovora, ne glede na časovni interval, razen v primerih, ko se odločimo za dolgoročno kontrolo bolezni s setoni in te pustimo na mestu, saj uspešno razrešujejo vnetje in vzdržujejo solidno kakovost življenja (7, 8).

- c Kirurgija ulceroznega kolitisa je potencialno kurativna, vendar pa je lahko cena z vidika zdravjem povezane kakovosti življenja visoka, zato odločitev za operacijo (in njeno vrsto) ni enostavna. Potreben je izrazito individualen pristop, kjer pri pogovoru bolnikom predstavimo prednosti in slabosti tako restorativnega kot nerestorativnega pristopa (pouch proti stalni ileostomi, pouch proti ileorektoanastomozii). Upoštevati je potrebno želje in pričakovanja bolnikov, starost ter morebitne pridružene bolezni, pri mladih bolnicah pa tudi izraženo željo po zanositvi. Restorativna proktokolektomija z ileo-pouch-analno anastomozo (IPAA) je zlati standard, vendarle pa se je za ta poseg potrebno odločiti tehtno. Pri starejših bolnikih in pri tistih z okrnjeno kontinenco je potrebno bolnikom predlagati končno ileostomo. Bolnicam z željo po zanositvi, ki imajo neprizadet rektum, pa lahko ponudimo tudi

kolektomijo z ileorektoanastomozo. Pri akutnem hudem zagonu ulceroznega kolitisa (ASUC) je potrebno v odločanje glede ustreznega zdravljenja že od samega začetka vključiti kirurga. To ni le formalna zahteva kot taka – temveč klinična nujnost – stopnjevanje reševalnih terapij pri bolniku, ki ne odgovori na konzervativno zdravljenje, vodi do prepozne operacije in povečuje tveganje za pooperativne zaplete. Totalna kolektomija s terminalno ileostomo je pri sistemsko prizadetem bolniku najvarnejša odločitev, ki omogoča ustrezno okrevanje bolnika in kasnejšo, premišljeno odločitev glede dokončne kirurške oskrbe (9–12).

DILEME KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA KVČB

Apendektomija pri ulceroznem kolitisu: terapevtska možnost ali še vedno le raziskovalni koncept?

Slepič ni rudimentaren organ brez funkcije, temveč aktiven del črevesnega imunskega sistema, hkrati pa deluje tudi kot ‚varno zatočišče‘ za komenzalne bakterije, ki po antibiotičnem zdravljenju ali driski rekolonizirajo debelo črevo. Pri bolnikih z UC je lahko slepič vir imunološke homeostaze ali pa – ob disbiotičnem okolju – preko aberantnih imunskih odzivov vzdržuje kronično vnetje (13–15). Že leta 2001 so Andersson in sodelavci v obsežni populacijski analizi pokazali, da apendektomija statistično značilno zmanjša incidenco UC, a le kadar je bila izvedena za apendicitis ali mezenterialni limfadenitis, ne pa tudi za druga stanja. To nakazuje, da ključno vlogo igra imunski ‚reset‘ ob akutnem vnetju in ne zgolj anatomska odstranitev slepiča kot takega (16).

Opazovalni podatki o vplivu apendektomije na potek že razvite bolezni so nekonsistentni. Sistematični pregled z metaanalizo iz leta 2023 (30 študij, 118.733 bolnikov) je pokazal, da apendektomija, ki je bila narejena, preden so bolnikom postavili diagnozo UC, zmanjša tveganje za kasnejšo kolekto-

mijo, hkrati pa se poveča tveganje za vznik displazij visoke stopnje ter kolorektalnega karcinoma (17). Slednje je najverjetneje posledica dejstva, da so posamezni bolniki različno dolgo izpostavljeni bolezni. Bolniki z blažjo obliko bolezni ohranijo kolon dlje in so zato tudi dalj časa izpostavljeni karcinogenemu potencialu vnetja pri UC (18). To so potrdili tudi Izutani in sodelavci v japonski retrospektivni raziskavi, v kateri je bila incidenca karcinoma primerljiva med skupinama, je pa bil čas od diagnoze UC do razvoja karcinoma v skupini z apendektomijo statistično značilno daljši (19). Do nasprotnih ugotovitev so prišli Parian in sodelavci. Rezultati njihove raziskave namreč kažejo na povešano tveganje za kolektomijo pri apendektomiziranih bolnikih, pri čemer avtorji poudarjajo, da je populacija UC heterogena, učinek apendektomije pa verjetno odvisen od časovne umestitve, obsega bolezni in morda tudi genetskega profila bolnika (20).

Prelomnico predstavlja randomizirana raziskava ACCURE (21), v katero so bili vključeni bolniki z UC v klinični in endoskopski remisiji brez naprednih zdravil z vsaj enim poslabšanjem v predhodnih 12 mesecih. Bolniki so bili naključno razporejeni v skupino z laparoskopsko apendektomijo ob standardni terapiji ali v kontrolno skupino. Bolniki, pri katerih je bila narejena apendektomija, so imeli statistično značilno nižjo stopnjo kliničnih ponovitev v 12 mesecih in izboljšano kakovost življenja z malo resnimi neželenimi učinki. Petletna analiza nizozemske kohorte ACCURE je potrdila trajnost učinka: statistično značilno manj bolnikov v skupini z apendektomijo je potrebovalo stopnjevanje na napredna zdravila (8,8 % vs 25,3 %), ob tem pa je bila kolektomija potrebna pri vsega treh bolnikih (vsi iz kontrolne skupine). Prav tako ni bilo povešanega tveganja za razvoj neoplazije v času sledenja (22). Dodatna, histopatološka analiza pri vključenih bolnikih je pokazala, da je aktivno apendikularno vnetje prisotno pri 55 % bolnikov z UC v klinični remisiji, kar nakazuje, da bi histopatološki status slepiča v bodoče lahko postal biomarker za izbiro ustreznih bolnikov (23). Post-hoc analiza je dodatno pokazala, da imajo mlajši bol-

niki statistično značilni boljši izid po apendektomiji, kar je skladno z epidemiološkimi podatki o starostno pogojenem zaščitnem učinku (24).

Sklenemo lahko, da dobrobiti apendektomije pri UC niso le hipotetične, temveč da gre očitno za poseg z dokazano učinkovitostjo pri izbranih bolnikih. Podatki iz do sedaj objavljenih raziskav potrjujejo upravičenost tega posega za bolnike z blago do zmerno aktivnim UC s ponavljajočimi se poslabšanji in aktivnim apendikularnim vnetjem ob kolonoskopiji, ki ne prejemajo naprednih zdravil. Gre za skupino bolnikov, ki jo je neposredno obravnavala raziskava ACCURE, medtem ko za bolnike na naprednih zdravilih, z napredovalo ali refraktarno boleznijo ter tudi za bolnike s kontraindikacijami za operacijo dokazov ni. ECCO smernice apendektomije zaenkrat ne uvrščajo med standardne kirurške možnosti zdravljenja UC (9). Odprta ostajajo vprašanja glede selekcije bolnikov na podlagi histopatoloških in endoskopskih biomarkerjev, glede dolgoročnega onkološkega tveganja kot tudi glede umestitve apendektomije v terapevtski algoritem napram stopnjevanju bioloških zdravil.

Pouch pri Crohnovi bolezni: absolutna kontraindikacija ali strogo selekcionirana možnost?

Uveljavljeno stališče je, da je IPAA pri Crohnovi bolezni kontraindiciran. Utemeljeno je na dolgotrajnih kliničnih izkušnjah, ki so jih objektivizirali tudi Pellina s sodelavci v svoji metaanalizi. Njihovi podatki jasno kažejo, da imajo bolniki s Crohnovo boleznijo v primerjavi z bolniki z UC petkrat višje tveganje za odpoved poucha, šestkrat višje tveganje za fistule in dvakrat višje tveganje za striktore – pri čemer je tveganje pri naknadni diagnozi Crohnove bolezni po IPAA za domnevni UC še bistveno višje kot pri IPAA, ki ga naredimo bolnikom z že znano CB (25). Razlikovati je potrebno tri različne klinične situacije; IPAA pri bolnikih s CB; IPAA pri bolnikih z UC, kjer naknadno diagnosticiramo CB (,de nuovo' Crohnova bolezen); IPAA pri bolnikih z UC, kjer se razvije Crohnovi bolezni podobna pri-

zadetost poucha (26, 27). Lightner in sod. so v sistematičnem pregledu pokazali, da je celokupna stopnja odpovedi poucha pri bolnikih z znano predhodno diagnozo Crohnove bolezni 15 % – višja kot pri UC, a bistveno nižja, kot bi pričakovali ob absolutni kontraindikaciji, pri čemer so bili funkcionalni izidi ohranjenih pouchev primerljivi z UC (28). Aviran in sod. so v seriji bolnikov CB, pri katerih je bila narejena IPAA (n = 46, mediano sledenje 93 mesecev) pokazali, da je pri 48 % bolnikov prišlo do pooperativne ponovitve bolezni poucha, toda stopnja dejanske odpovedi poucha je bila le 9 %, večina bolnikov pa je ohranila odlično kontinenco (86 %). Nižja starost ob operaciji in kratko trajanje bolezni sta bila neodvisna dejavnika tveganja za pooperativne fistule (29).

Pri bolnikih s perianalno boleznijo, prizadetostjo tankega črevesa, penetrantnim fenotipom kot tudi pri starejših bolnikih je IPAA odsvetovan, ne glede na želje bolnika. Pri indeterminiranem kolitisu ga lahko naredimo oziroma ponudimo bolniku kot možen način kirurškega zdravljenja, hkrati pa se moramo zavedati in bolnika ustrezno seznaniti, da je stopnja pooperativnih zapletov višja, medtem ko je delež odpovedi poucha (angl. pouch failure) primerljiv z UC (30).

Posebno pozornost je potrebno nameniti tudi dejstvu, da je pri bolnikih z UC, ki smo jim naredili IPAA, diagnoza ‚de novo‘ CB lahko pogosto napačna. Nizozemska retrospektivna analiza je namreč pokazala, da je bila dejanska histološka potrditev CD pri teh bolnikih prisotna le v 20 % primerov. Napačna diagnoza seveda vodi k eskalaciji imunosupresivnega zdravljenja, ki ni indicirano, in zamujenemu času, v katerem bi bila potrebno kirurško zdravljenje (31).

Sklenemo lahko, da je IPAA pri CB možna izbira, vendar pri skrbno izbranih bolnikih z izolirano prizadetostjo le debelega črevesa v specializiranih centrih. Le tako lahko pričakujemo rezultate, ki so primerljivi z IPAA pri bolnikih z UC. Ob tem pa se je potrebno zavedati bistveno višjega tveganja za

pooperativne zaplete ter dejstva, da ponovitev bolezni v pouchu pri skoraj polovici bolnikov ni enaka odpovedi poucha.

Primarna ileocekalna resekcija pri omejeni obliki terminalnega ileitisa pri Crohnovi bolezni: kdaj ima prednost pred biološkim zdravljenjem?

V randomizirano raziskavo LIRIC (angl. *Laparoscopic Ileocaecal Resection versus Infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease*) so bili vključeni bolniki z nepenetrantno, omejeno ileocekalno boleznijo (prizadet segment ≤ 40 cm), ki niso odgovorili na vsaj tri mesece standardne medikamentozne terapije. Rezultati so pokazali, da laparoskopiska ileocekalna resekcija glede kakovosti življenja po 12 mesecih ni inferiorna infliksimabu, ob tem je bil delež resnih neželenih učinkov primerljiv, hkrati pa je bilo kirurško zdravljenje tudi stroškovno bolj učinkovito (2). Še več, kasnejši dolgoročni rezultati so potrdili, da je v tej skupini bolnikov operacija celo superiorna nasproti medikamentoznemu zdravljenju. Stevens in sod. so v svoji raziskavi namreč pokazali, da 74 % operiranih bolnikov ni potrebovalo dodatnega biološkega zdravljenja, medtem ko je 48 % bolnikov iz infliksimabove skupine potrebovalo kirurški poseg med več kot petletnim opazovanjem (3). Iz dolgoročneje, desetletne analize je razvidno, da je stopnja remisije brez medikamentoznega zdravljenja 35, 8 % v kirurški skupini v primerjavi s 13, 2 % v skupini z infliksimabom, pri čemer je ta učinek izrazito starostno pogojen – pri 20-letnem bolniku je bila razlika v 10-letni remisiji v korist kirurgije 30-odstotna, pri starejših pa bistveno manjša (4).

Klinična posledica teh podatkov je jasna: za bolnika z omejeno, pretežno terminalno ilealno, nepenetrantno Crohnovo boleznijo, ki ni odgovoril na ustaljeno medikamentozo terapijo, ni več samoumevno, da mora pred operacijo ‚izčrpati‘ vse biološke možnosti. ECCO smernice zgodnji laparoskopski resekciji pri tej skupini bolnikov izrecno

pripisujejo status enakovredne alternative zdravljenju z napredno terapijo. Operacija torej ni (več) druga oziroma zadnja možnost, temveč možnost, ki jo je potrebno ponuditi bolniku že na začetku (1). Potrebno pa se je zavedati omejitev tega pristopa. Crohnovi bolniki z obsežno penetrantno komponento, napredovalo boleznijo ali obsežno prizadetostjo tankega črevesa za takšen način zdravljenja niso primerni.

Ileorektalna anastomoza pri ulceroznem kolitisu: pozabljen alternativna ali ponovno aktualna možnost rekonstrukcije prebavne cevi?

IPAA ostaja zlati standard pri primernih bolnikih z UC po proktokolektomiji (9). Hkrati pa se je potrebno zavedati tudi tveganj ter funkcionalnih posledic tega posega, zaradi česar je v zadnjem obdobju ponovno več govora o totalni kolektomiji in ileorektoanastomozi. Al-Rashedy in sod. so v sistematičnem pregledu 20 študij, v katere je bilo vključenih 2.538 bolnikov pokazali, da ima IRA v primerjavi z IPAA nižje stopnje perioperativnih zapletov in boljšo črevesno funkcijo, pri čemer je bila spolna funkcija primerljiva med posegoma (10). Še podrobneje so dolgoročno tveganja opredelili Orchard in sod. v svojem delu, in ti rezultati so lahko zelo dobra podlaga pri pogovoru z bolnikom pred operacijo. V svoji raziskavi so pokazali, da je desetletno tveganje za karcinom rektuma po IRA 2,8 % (po 20 letih naraste na mediano 7,3 % in eksponentno narašča po 10.–15. letu), stopnja odpovedi IRA pa je po 10 letih 21 % (11). Klinično najpomembnejša prednost IRA je pomembno bolj ugoden vpliv na plodnost: IPAA poveča tveganje za neplodnost pri ženskah skoraj štirikrat, medtem ko IRA to tveganje bistveno zmanjša – kar jo uvršča med ključne možnosti pri mladih bolnicah z reproduktivnimi načrti in le blago prizadetim rektumom. Žal pa je bolnikov, ki bi imeli le blago prizadet rektum relativno malo (12). IRA je torej možnost izbire pri skrbno izbranih bolnikih, ki pa morajo biti jasno seznanjeni s tveganjem možne kasnejše ‚odpovedi‘ anastomoze in potrebo po doživetnem endoskopskim sledenjem rektuma.

Kono-S anastomoza: novi zlati standard ali obetavna tehnika brez dokončne potrditve?

Kono-S anastomoza (*antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis*) je bila prvotno opisana leta 2003 kot možen odgovor na uveljavljeno anastomozo stran-s-stranjo med končnim ileumom ter koloanom pri ileocekalnih resekcijah s pomočjo endoskopskega linearnega spenjalnika. Pri slednjih je posledica načina rekonstrukcije namreč t. i. mezenterični ‚slepi žep‘, izpostavljen stazi, ki je pri Crohnovi bolezni pogosto prvo mesto endoskopske ponovitve. Kono-S tehnika to odpravi z antimezenterično orientacijo, ročnim šivanjem in vključitvijo t. i. ‚podpornega stebra‘, ki domnevno zmanjšuje lokalno mehanično in vnetno obremenitev anastomoze (32).

Metaanaliza Lina in sod. (15 študij, 1.501 bolnikov) je pokazala mejno statistično značilno nižjo endoskopsko ponovitev in statistično zelo značilno nižjo kirurško ponovitev ter nižjo stopnjo dehiscenc ileokolične anastomoze (33). Tudi metaanaliza Cathomas in sod. (12 študij, 820 bolnikov) je potrdila nizke stopnje kirurške ponovitve (3,9 %) in dehiscence anastomoze (2,9 %), medtem ko metaanaliza Wanga in sod. ni potrdila bistvenih razlik, kar so avtorji pripisali metodološki heterogenosti vključenih študij (34, 35). Kritična pomanjkljivost vseh metaanaliz je, da večina vključenih podatkov izhaja iz nerandomiziranih serij specializiranih centrov.

Randomizirana raziskava SuPREMe-CD je pokazala statistično značilno zmanjšanje endoskopske in kirurške ponovitve v korist Kono-S (36). Multicentrična randomizirana raziskava Trencheva in sod. pa v preliminarnih podatkih ni dokazala statistično pomembnih razlik med obema tehnikama (37). Nekatere dileme zaenkrat ostajajo nerazrešene, in sicer; kakšna je učna krivulja in predvsem ponovljivost spodbudnih rezultatov izven specializiranih centrov; ali so domnevno boljši rezultati posledica mehanični lastnosti anastomoze ali, nasprotno, le boljše selekcije bolnikov in/ali trenutnega pomanjkanja dolgoročnih podatkov kirurške ponovitve po 5 ali 10 letih.

Prekinitev biološkega zdravljenja pred operacijo: ali sploh, kdaj in pri katerih zdravilih?

Rutinska prekinitev bioloških zdravil pred operacijo pri bolnikih s KVČB je bila dolgo uveljavljena praksa, ki je temeljila na razumni, a slabo dokumentirani skrbi pred povečanim tveganjem za pooperativne zaplete. Sodobne ECCO smernice so ta pristop opustile: objavljene raziskave niso dosledno pokazale, da sama predoperativna serumska prisotnost zaviralcev TNF- α , vedolizumaba ali ustekinumaba pri sicer dobro optimiziranem bolniku poveča tveganje za dehiscenco anastomoze ali druge splošne infekcijske zaplete. Bistveno bolj robustni napovedni dejavniki zapletov so kortikosteroidi, sepsa, podhranjenost in slabo splošno stanje – in prav nanje mora biti osredotočena predoperativna optimizacija. Za vedolizumab je tveganje še manjše glede na njegovo črevesno selektivnost in omejeno sistemsko imunosupresijo; za ustekinumab je podatkov manj, a obstoječi ne kažejo na sistemsko povišano tveganja. Nasprotno velja za zaviralce JAK – tofacitinib, upadacitinib in filgotinib so sistemski imunosupresivi z dokumentiranim tveganjem za oportunistične okužbe; pri tofacitinibu je bilo posebej izpostavljeno tveganje za trombozo in srčno-žilne zaplete. Pri elektivnih posegih je za vse zaviralce JAK priporočena večja previdnost in v praksi pogosto prekinitev pred operacijo. Pri elektivnem posegu je smiselno termin operacije uskladiti s prekinitivjo terapije (zaradi zelo kratkega razpolovnega časa je dovolj cca tri dni pred posegom), medtem ko pri urgentni operaciji tak odlog ni možen in jemanje zdravila ne sme biti razlog za odlog operacije (1).

Obseg mezenterialne resekcije pri Crohnovi bolezni

Mezenterij so dolgo razumeli zgolj kot anatomsko oporo za črevesje, brez lastne patofiziološke vloge. Niz publikacij Coffeyja in sod. je ta pogled spremenil, saj so mezenterij opredelili kot funkcionalno aktiven organ z imunološkim, endokrinim in vnetnim potencialom, ki pri Crohnovi bolezni kaže spe-

cifične spremembe – hipertrofijo maščobnega tkiva (*angl. creeping fat*), kronično vnetno infiltracijo in fibrozo, ki domnevno aktivno prispevajo k razvoju bolezni in k ponovitvi v predelu anastomoze. Na osnovi tega je bil utemeljen koncept t. i. razširjene mezenterialne resekcije (*angl. extended mesenteric excision, EME*) z namenom zmanjšanja kirurške ponovitve. Tri sočasne metaanalize iz leta 2025 so ocenile razpoložljive dokaze z delno nasprotujočimi zaključki. Vaghiri in sod. so v metaanalizi petih študij z 4.358 bolniki pokazali statistično značilno nižjo kirurško ponovitev pri EME, brez povečanja obolevnosti (38). Pompeu in sod. so prišli do primerljivih zaključkov glede kirurške ponovitve in dolgoročne prognoze, niso pa dokazali statistično značilnih razlik v endoskopski ponovitvi (39). Nasprotno pa Mostafa in sod. v svoji raziskavi statistično pomembnih razlik pri bolnikih z EME oziroma brez nje niso dokazali (40).

Tudi randomizirana raziskava SPICY ni dokazala razlike v endoskopski ponovitvi po 6 mesecih, je pa sledenje prekratko za oceno kirurške ponovitve, ki se pri Crohnovi bolezni pojavi kasneje (41). Težava raziskav je izrazita heterogenost, saj ni standardizirane definicije obsega resekcije, vključeni bolniki se fenotipsko bistveno razlikujejo med posameznimi študijami, pooperativna profilaksa ni konsistentno standardizirana, večina analiz pa ima sledenje le 6–18 mesecev. Razširjena mezenterialna resekcija zaenkrat torej ne more biti razglašena za novi standard kirurške obravnave Crohnovih bolnikov, zagotovo pa je to raziskovalno področje konceptualno utemeljeno. Za dokončno opredelitev pomena te kirurške tehnike bo potrebno vključevanje (bolj) homogenih skupin bolnikov v prihodnje raziskave ter dolgoročno sledenje z analizo rezultatov.

Strikturoplastika ali resekcija pri fibrostenozi pri Crohnovi bolezni?

Do 70 % bolnikov s Crohnovo boleznijo v poteku bolezni razvije fibrostenozi strikturo, ki so eden najpogostejših razlogov za kirurški poseg, pri

katerih se lahko odločimo za resekcijo obolelega dela črevesa, strikturoplastiko ali tudi kombinacijo obojega (42). Metaanaliza Butta in sod. (12 študij, 1.026 bolnikov) je pokazala, da je pri strikturoplastiki večja verjetnost ponovitve bolezni v primerjavi z resekcijo, do ponovitve pride tudi hitreje hkrati pa so kirurški zapleti primerljivi. Na osnovi rezultatov so avtorji te raziskave zaključili, da je strikturoplastika indicirana le pri bolnikih z visokim tveganjem za sindrom kratkega črevesa (5). ECCO smernice so indikacije opredelile nekoliko širše, in sicer strikturoplastiko priporočajo pri večkratnih strikturah tankega črevesa brez aktivne sepe ali suma na malignost ter tudi pri bolnikih s predhodnimi obsežnimi resekcijami. Resekcijsko zdravljenje pa ostaja metoda izbire pri lokalizirani bolezni, sumu na malignost, perforaciji, abscesu ali fistuli ob strikturi, in tudi pri izrazito aktivni vnetni komponenti (1). Obstaja več različnih vrst strikturoplastik, npr Heineke-Mikulicz za kratke strikture (< 10 cm), Finney za strikture do 25 cm, ter izoperistaltična strikturoplastika stran-s-stranjo po Michelassiju za obsežno difuzno bolezen (43). Potrebno je ločiti različne vrste striktur, in sicer pretežno fibrotično strikturo, mešano fibrotično-vnetno strikturo in tudi pretežno vnetno strikturo ali funkcionalni spazem. Pri prvi je potrebno bolnika brez odlašanja operirati, druga dopušča kratko predoperativno optimizacijo z biološkim zdravlilom z namenom zmanjšanja vnetne komponente, zadnja pa se odziva na biološko ali kortikosteroidno terapijo (44).

ZAKLJUČEK

Kirurgija ostaja nepogrešljiva pri zdravljenju bolnikov s KVČB. Sodobne ECCO smernice jo opredeljujejo kot ključen del strategije zdravljenja, ne kot zadnje sredstvo po izčrpanju farmakoloških možnosti. Restorativna proktokolektomija z IPAA pri ulceroznem kolitisu in laparoskopiska ileocekalna resekcija pri omejeni nepenetrantni Crohnovi bolezni predstavljata uveljavljeni klinični praksi z dobro dokumentiranimi izidi. Še vedno pa je nekaj odprtih vprašanj, na katera zaenkrat

nimamo dokončnih odgovorov, kot so vloga apendektomije v terapevtskem algoritmu ulceroznega kolitisa, optimalna selekcija bolnikov za IPAA pri Crohnovi bolezni ter tudi pomena Kono-S anastomoze in razširjene mezenterialne resekcije pri preprečevanju kirurške ponovitve. Odgovore na ta vprašanja bodo morda prinesle randomizirane raziskave, v katere pa bodo morale biti vključene homogene skupine bolnikov, operiranih s standardiziranimi tehnikami, in kjer bodo poleg kratkoročnih rezultatov pomembni zlasti dolgoročni.

Literatura

1. Adamina M, Minozzi S, Warusavitarne J, Buskens CJ, Chaparro M, Verstockt B, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2024; 18 (10): 1556-82.
2. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2 (11): 785-92.
3. Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, Buskens CJ, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIR/C trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5 (10): 900-7.
4. Oldenburg L, Haanappel AEG, Ali M, Bosman C, Buskens CJ, Ponsioen CY, et al. Ileocaecal resection versus infliximab for ileal Crohn's disease: retrospective 10-year follow-up of the LIR/C trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2026; 11 (4): 314-22.
5. Butt WT, Ryan É J, Boland MR, McCarthy EM, Omorogbe J, Hazel K, et al. Strictureplasty versus bowel resection for the surgical management of fibrostenotic Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2020; 35 (4): 705-17.
6. Tsai L, McCurdy JD, Ma C, Jairath V, Singh S. Epidemiology and Natural History of Perianal Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2022; 28 (10): 1477-84.
7. Gaertner WB, Burgess PL, Davids JS, Lightner AL, Shogan BD, Sun MY, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum*. 2022; 65 (8): 964-85.
8. Medawar E, Chaudhary H, Zoughlami A, Ekhdoura M, Safih W, Gupta S, et al. Systematic Review of Published Guidelines: Recommendations for Exams Under Anaesthesia, Seton Insertion and Timing of Seton Removal for Perianal and Rectovaginal Fistulising Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2026; 63 (7): 932-44.
9. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022; 16 (2): 179-89.
10. Al-Rashedy M, Mukherjee T, Askari A, Gurjar S. A systematic review of outcomes and quality of life after ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Arab J Gastroenterol*. 2023; 24 (2): 79-84.
11. Orchard MR, Saracino A, Hooper J, Shabbir J. Ileorectal anastomosis in ulcerative colitis: what do surgeons and patients need to know? A systematic literature review. *Ann R Coll Surg Engl*. 2025; 107 (3): 174-9.

12. Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead NS. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2011; 26 (11): 1365-74.
13. Kooij IA, Sahami S, Meijer SL, Buskens CJ, Te Velde AA. The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clin Exp Immunol.* 2016; 186 (1): 1-9.
14. Agrawal M, Allin KH, Mehandru S, Faith J, Jess T, Colombel JF. The appendix and ulcerative colitis – an unsolved connection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023; 20 (9): 615-24.
15. Collard MK, Tourneur-Marsille J, Uzzan M, Albuquerque M, Roy M, Dumay A, et al. The Appendix Orchestrates T-Cell Mediated Immunosurveillance in Colitis-Associated Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2023; 15 (3): 665-87.
16. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2001; 344 (11): 808-14.
17. Welsh S, Sam Z, Seenan JP, Nicholson GA. The Role of Appendectomy in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2023; 29 (4): 633-46.
18. Stellingwerf ME, de Koning MA, Pinkney T, Bemelman WA, D'Haens GR, Buskens CJ. The Risk of Colectomy and Colorectal Cancer After Appendectomy in Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2019; 13 (3): 309-18.
19. Izutani Y, Ogino T, Fujii M, Sekido Y, Miyoshi N, Uemura M, et al. Appendectomy Mitigates Ulcerative Colitis Activity and Delays Colorectal Cancer Onset: A Retrospective Cohort Study. *Anticancer Res.* 2025; 45 (5): 2205-14.
20. Parian A, Limketkai B, Koh J, Brant SR, Bitton A, Cho JH, et al. Appendectomy does not decrease the risk of future colectomy in UC: results from a large cohort and meta-analysis. *Gut.* 2017; 66 (8): 1390-7.
21. Appendectomy plus standard medical therapy versus standard medical therapy alone for maintenance of remission in ulcerative colitis (ACCURE): a pragmatic, open-label, international, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2025; 10 (6): 550-61.
22. Van Dijk I, Visser E, D'Haens G, Bemelman W, Buskens CJ, AUMC. OP34 Long-term outcomes after appendectomy for maintenance of remission in ulcerative colitis: Five-year NL-results from the ACCURE randomized controlled trial. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2026; 20 (Supplement_1).
23. Visser E, Danielsson D, Heuthorst L, D'Haens GR, Bemelman WA, Buskens CJ, et al. Histopathological Findings of Appendix Specimens in Quiescent Ulcerative Colitis: Correlations With Clinical Outcomes in the ACCURE Trial. *United European Gastroenterol J.* 2026; 14 (1): e70177.
24. Visser E, Pinkney TD, Heuthorst L, D'Haens GR, Bemelman WA, Buskens CJ. Predictors of maintained remission at one year following appendectomy in ulcerative colitis: post-hoc analysis of the ACCURE trial. *Br J Surg.* 2025; 112 (7).
25. Pellino G, Vinci D, Signoriello G, Kontovounisios C, Canonico S, Selvaggi F, et al. Long-Term Bowel Function and Fate of the Ileal Pouch After Restorative Proctocolectomy in Patients With Crohn's Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis and Meta-regression. *J Crohns Colitis.* 2020; 14 (3): 418-27.
26. Connelly TM, Lincango E, Holubar SD. Crohn's of the Pouch: Now What? *Clin Colon Rectal Surg.* 2022; 35 (6): 475-86.
27. Fadel MG, Geropoulos G, Warren OJ, Mills SC, Tekkis PP, Celentano V, et al. Risks Factors Associated with the Development of Crohn's Disease After Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis.* 2023; 17 (9): 1537-48.
28. Lightner AL, Jia X, Zaghiyan K, Fleshner PR. IPAA in Known Preoperative Crohn's Disease: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum.* 2021; 64 (3): 355-64.
29. Aviran E, Assaf D, Zaghiyan K, Fleshner P. Long-term Outcomes and Factors Predicting Outcome of IPAA When Used Intentionally for Well-Defined Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum.* 2023; 66 (5): 700-6.
30. Emile SH, Gilshtein H, Wexner SD. Outcome of Ileal Pouch-anal Anastomosis in Patients With Indeterminate Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2020; 14 (7): 1010-20.
31. Reijntjes M, de Jong D, Wessels E, Goetgebuer R, Bemelman W, Ponsioen C, et al. Crohn's Disease of the Ileoanal Pouch: A High Rate of Potential Overdiagnoses. *Inflamm Bowel Dis.* 2024; 30 (10): 1635-41.
32. Kono T, Ashida T, Ebisawa Y, Chisato N, Okamoto K, Katsuno H, et al. A new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis: surgical prevention of anastomotic recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54 (5): 586-92.
33. Lin W, Lemke M, Ghuman A, Phang PT, Brown CJ, Raval MJ, et al. Effect of Kono-S anastomosis on reducing postoperative recurrence rates in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2024; 28 (1): 127.
34. Cathomas M, Saad B, Taha-Mehlitz S, Vankayalapati DK, Ghazal NE, Mourad MM, et al. Safety and effectivity of Kono-S anastomosis in Crohn's patients: a stematic review and Meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2024; 409 (1): 227.
35. Wang ZZ, Zhao CH, Shen H, Dai GP. Impact of different anastomosis methods on post-recurrence after intestinal resection for Crohn's disease: A meta-analysis. *World J Gastrointest Surg.* 2024; 16 (4): 1165-75.
36. Luglio G, Rispo A, Imperatore N, Giglio MC, Amendola A, Tropeano FP, et al. Surgical Prevention of Anastomotic Recurrence by Excluding Mesentery in Crohn's Disease: The SuPREMe-CD Study - A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg.* 2020; 272 (2): 210-7.
37. Trencheva K, Kienle P, Luglio G, D'Hoore A, Spinelli A, Fleming S, et al. OP16 Postoperative endoscopic recurrence after ileocecal resection for Crohn's disease with Kono-S or side-to-side functional end anastomosis: 12-18 months follow-up results from a Multicenter Prospective Randomized Trial. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2025; 19 (Supplement_1): i32-i3.
38. Vaghiri S, Alipouriani A, Knoefel WT, Kessler H, Prassas D. Extended mesenteric resection reduces the rate of surgical recurrence in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2025; 40 (1): 51.
39. Pompeu BF, Marcolin P, Marques F, da Rocha Soares GA, ALC ES, D'Andrea Pigossi B, et al. Extended versus limited mesenteric excision in bowel resection for Crohn's disease: a meta-analysis and systematic review. *Tech Coloproctol.* 2025; 29 (1): 80.
40. Mostafa OES, Zaman S, Malik M, Kumar P, Kumar L, Akingboye A, et al. Clinical outcomes of conventional versus extended mesenteric resection in limited ileo-colonic Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2025; 40 (1): 144.
41. Van der Does de Willebois EML, Bellato V, Duijvestein M, van der Bilt JDW, van Dongen K, Spinelli A, et al. Effect of mesenteric sparing or extended resection in primary ileocolic resection for Crohn's disease on postoperative endoscopic recurrence (SPICY): an international, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9 (9): 793-801.
42. Yoo JH, Holubar S, Rieder F. Fibrostenotic strictures in Crohn's disease. *Intest Res.* 2020; 18 (4): 379-401.
43. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2007; 50 (11): 1968-86.
44. Lowenfeld L, Michelassi F. Managing Strictureing Crohn's Disease: Resect? Strictureplasty? Dilate? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2021; 31 (8): 881-9.



Perianalna Crohnova bolezen – kako uspešno je v resnici kirurško zdravljenje?

Perianal Crohn's disease – how effective is surgical treatment?

Jurij Aleš Košir*, Jan Grosek

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana,

Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 70–73

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, kirurgija, Crohnova bolezen, perianalne fistule

Keywords: inflammatory bowel disease, surgery, Crohn's disease, perianal fistula

IZVLEČEK

Perianalna Crohnova bolezen predstavlja enega izmed hujših fenotipov Crohnove bolezni, ki pri zadane do tretjino bolnikov in pomembno vpliva na njihovo kakovost življenja. Kljub napredku z biološkimi in imunosupresivnimi zdravili je kirurško zdravljenje še vedno temelj zdravljenja perianalnih fistul pri Crohnovi bolezni, še posebej v primeru pridruženih ognjokov ali ponavljajočih fistul. Kirurško zdravljenje lahko učinkovito umiri perianalno sepso in izboljša težave, vendar dolgoročno fistule pogosto vztrajajo, še posebej v primeru kompleksnega poteka fistule ali pridruženega proktitisa. Poleg pogostih recidivov fistul se pasti kirurškega zdravljenja skrivajo tudi s tveganjem za inkontinenco ter potrebo po konstrukciji stome. Za doseg dobrih rezultatov zdravljenja je nujno sodelovanje med gastroenterologi in kirurgi.

ABSTRACT

Perianal Crohn's disease is one of the most severe and disabling phenotypes of Crohn's disease, affecting up to one-third of patients and significantly impairing their quality of life. Despite substantial advances in biologic and immunosuppressive therapies, surgical intervention remains a cornerstone in the management of perianal fistulizing disease, particularly in cases complicated by abscess formation or refractory fistulas. Although surgery can effectively control sepsis and provide symptomatic relief, long-term fistula healing remains challenging, especially in patients with complex fistulas and active proctitis. Not only is the effectiveness of surgical treatment limited by high recurrence rates, but also by the risk of incontinence or need for stoma creation. Multidisciplinary management involving gastroenterologists and colorectal surgeons is essential to optimise outcomes.

*Jurij Aleš Košir

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: jurij.ales.kosir@kclj.si

UVOD

Crohnova bolezen lahko prizadane katerikoli del prebavne poti in pogosto prizadane tudi perianalni predel. Do tretjina bolnikov razvije perianalne ognjke in/ali fistule, slednje lahko spremljajo bolnike vse življenje in pomembno krnijo njihovo kakovost življenja (1). V 8,6 % je perianalna fistula celo prva manifestacija Crohnove bolezni (2). Perianalne fistule so povezane z agresivnejšo obliko bolezni, ki zahteva zdravljenje z biološkimi zdravili, več kot 90 % bolnikov pa ima vsaj eno operacijo (1). Kljub številnim operacijam, ki so na voljo za zdravljenje fistul, se fistule pogosto ponavljajo ali celo slabšajo (1). Bolniki imajo zaradi bolezenskega procesa kot tudi zaradi operativnega zdravljenja velikokrat težave z inkontinenco, v nekaterih primerih pa stanje zahteva prokterotomijo in konstrukcijo stalne stome (3).

OSNOVNI PRINCIPI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA PERIANALNIH FISTUL PRI CROHNOVE BOLEZNI

Obravnava bolnikov s perianalnimi fistulami zahteva pregled pri proktologu, ki mora temeljito pregledati perianalni predel in klinično oceniti potek fistule z vsemi njihovimi možnimi ustji in kraki, ki jih klinično lahko zazna. Pomembna je ocena notranjega ustja fistule in višine, kje fistula prečka sfinkter, saj je ta podatek eden glavnih, ki nas vodi pri izbiri operacije. V proktološki ambulanti napravimo proktoskopijo, s katero ocenimo prisotnost proktitisa, ki negativno vpliva na izid kirurškega zdravljenja. Z izjemo preprostih in zelo povrhnje potekajočih fistul si vse fistule zaslužijo slikovno diagnostiko, ki obsega MRI medenice ali endoanalni ultrazvok. Slikovne preiskave nam lahko omogočijo podatke o razvejanosti fistul in morebitnih dodatnih abscesnih kolekcijah.

O vrsti kirurškega zdravljenja se odločimo skupaj z bolnikom glede na simptomatiko fistule, morebitni pridruženi inkontinenci za blato in glede na dosedanje operacije v perianalnem predelu. Asimptomatske fistule ne potrebujejo kirurškega

zdravljenja, saj operacije lahko vodijo v različne zaplete, vključno z nastankom simptomov, ki jih fistula povzroči.

Zaradi visokega tveganja za ponovitev fistule po operativnem zdravljenju je nujno, da je bolnik optimalno pripravljen na operacijo. Poleg prekinitve kajenja, ureditve prehranskega stanja in pridruženih kroničnih bolezni, to pomeni tudi umiritev proktitisa z medikamentozno terapijo ter umiritev perianalne sepse z drenažo preko setona.

Drenaža perianalnega ognjka

Osnovno zdravljenje perianalnega ognjka je s kirurško drenažo in toaletno. Če gre za prvo epizodo perianalne sepse, tudi ob že znani Crohnovi bolezni, je prisotna dilema, ali vstaviti seton ali ne. Vstavitve setona bo namreč zagotovila razvoj fistule, ki bo locirana po poteku setona. Brez setona je možno, da se rana po drenaži ognjka zaceli brez fistule, vendar je prav tako možno, da pride do ponovitve ognjka zaradi vztrajajoče komunikacije s svetlino črevesa.

Vstavitve setona

Vstavitve setona skozi fistulo je najpogostejši ukrep, ki ga kirurgi napravimo pri perianalnih fistulah. Seton služi izboljšanju drenaže iz fistule in preprečevanju ponovnih ognjokov ali nastanku novih krakov fistule. Vendar setoni sami po sebi povzročajo neudobje ali bolečine ter lahko celo povečajo iztok iz fistule oziroma na ta način napravijo fistulo bolj simptomatsko. Pri vsakem bolniku je potrebno napraviti dolgoročni načrt zdravljenja. Zatezni setoni niso proporočljivi, saj povzročajo dodatne bolečine in inkontinenco (4, 5). Zdravljenje s setoni izkoriščamo na tri načine:

- a Premostitveno zdravljenje do dokončnega operativnega posega za zaporo fistule. Seton omogoča boljšo drenažo skozi fistulo in preprečuje rezidualno perianalno sepso, s čimer se lahko izboljša uspešnost zapore fistule.

- b Začasna dodatna drenaža fistule do odstranitve setona. Nekatere fistule se po odstranitvi setona same zaprejo, še posebej po pričetku zdravljenja z biološkimi zdravili. Optimalni čas odstranitve setona ni jasen, največkrat priporočamo odstranitev setona v 2-8 tednih po pričetku zdravljenja z biološkimi zdravili pod pogojem, da ni več proktitisa (4, 6). Daljši časovni intervali odstranitve setona so povezani z epitelizacijo fistule in domnevnim slabšim uspehom spontanega zaprtja po odstranitvi setona. Vendar pa je zgodnejša odstranitev povezana s ponovitvami ognjokov v 70 % ter ponovitvami fistule v 80 % v 10 letih (1, 6, 7).
- c Dolgotrajna paliacija s setonom. Ta način zdravljenja ima mesto pri bolnikih s fistulami, pri katerih zapora fistule z drugimi načini ni možna. Velikokrat gre za bolnike z dejavniki tveganja za vztrajanje fistul kot so številne neuspešne operacije fistul v preteklosti, ponavljajoče perianalne sepse, stenoza analnega kanala z brazgotinasto razobličnim perianalnim predelom. Ta način zdravljenja je lahko uspešen, še posebej v primeru odsotnosti večjih težav s strani setona in fistule.

Fistulotomija

Pomeni prekinitev vseh tkiv do fistule (*angl. lay open*). Je enostaven poseg priporočen za nizko ležeče fistule, pri katerih bi prekinili le manjši del sfinktra. Uporaben je za površinske, intersfinkterne in nizko ležeče transsfinkterne fistule. Od vseh posegov za zaporo fistule je najbolj uspešen (80–100 %), vendar moramo pri izbiri bolnikov upoštevati možnost poslabšanja kontinence za blato (8). Na žalost so fistule pri Crohnovi bolezni večinoma bolj kompleksne in se fistulotomij le redko poslužujemo.

Sfinkter ohranjajoči posegi za zaporo fistule

Posegov za dokončno zaporo fistul z ohranitvijo sfinktra je veliko, kar kaže na odsotnost posega z veliko uspešnostjo, ki bi postal zlati standard. Po priporočilih sta še najbolj uveljavljena operacija LIFT (*angl. ligature of intersphincteric fistula tract*) ter endorektalni reženj (*angl. endorectal advancement flap*) (4, 5). Uspešnost obeh posegov je približno 60 % (4, 5, 9). Video asistirana zapora fistule (*angl. video-assisted anal fistula treatment, VAAFT*) ali laserska ablacija fistule (*angl. laser ablation of fistula tract*) se lahko uporabljata za zaporo fistul, vendar so potrebne nadaljnje raziskave za potrditev primerljivost teh posegov v primerjavi z že uveljavljenimi (4). Priporočila Evropskega združenja za Crohnovo bolezen in kolitis so proti uporabi fistulnih čepov, saj študije niso pokazale višje uspešnosti posega v primerjavi le z odstranitvijo setona (4). Priporočila prav tako odsvetujejo uporabo fibrinskega lepila kot samostojnega posega (4, 5). Vlogo matičnih celic pri zdravljenju perianalnih fistul se še vedno raziskuje, vendar zadnja randomizirana raziskava ADMIRE II ni pokazala njihove superiornosti od placeba, kar je vodilo k umaknitvi preparate iz evropskega tržišča (10).

Konstrukcija stome

V najbolj trdovratnih primerih se odločimo za konstrukcijo stome, kar lahko napravimo le kot konstrukcijo ileostome ali kolostome na zanki ali pa kot konstrukcijo stalne kolostome v primeru prokterektomije. Konstrukcija stome na zanki ima namen diverzije blata, s čimer se zmanjša iztok iz fistul in s tem izboljša simptomatika. Stoma na zanki izboljša simptomatiko v 64 %, vendar je kasneje le 17 % bolnikov imelo uspešno vzpostavljeno kontinuiteto prebavne cevi (3). Prokterektomija odstrani bolezenski proces, vendar predstavlja najbolj invazivno operacijo od vseh omenjenih in bolnika obsodi na stalno stomo. Celjenje rane na presredku po prokterektomiji neredko traja več mesecev (4).

RAZPRAVA

Perianalne fistule pri Crohnovi bolezni so lahko zelo raznolike, razpon sega od asimptomatskih fistul, ki ne zahtevajo operacije, do kompleksnih fistul, ki zahtevajo proktotomijo in stalno stomo. Multicentrična randomizirana raziskava PISA je proučevala tri uveljavljene strategije zdravljenja – v eni skupini so bolniki imeli odstranjen seton 6 tednov po pričetku zdravljenja z biološkimi zdravili, v drugi skupini so imeli seton odstranjen po letu dni, v tretji skupini pa so imeli napravljeno kirurško zaporo fistule 8–12 tednov po pričetku zdravljenja z biološkimi zdravili z operacijo LIFT ali z endorektalnim režnjem, pri operaciji je bil seton odstranjen (8). Raziskava je bila predčasno prekinjena, saj je imela druga skupina, bistveno več dodatnih intervencij (8). Izsledki raziskave so, da dolgotrajno zdravljenje samo s setonom ni superiorno, temveč celo inferiorno ostalima načinoma zdravljenja (8).

Vedno, ko se v stroki pojavijo nove metode zdravljenja, je potrebna previdnost pri interpretaciji rezultatov. Enako pri uvajanju novih metod zdravljenja perianalnih fistul ugotavljamo tipičen vzorec, ki se ponavlja – prvi rezultati so zelo dobri, morda celo boljši od konkurenčnih metod zdravljenja, vendar kasnejše raziskave iz drugih centrov ne uspejo reproducirati istih rezultatov. Ali bodo nove metode zdravljenja fistul imele boljše rezultate kot že uveljavljene metode bomo tako še videli v prihajajočih rezultatih raziskav.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje perianalnih fistul pri Crohnovi bolezni mora biti ukrojeno posameznemu bolniku, vsekar pa je nujna interdisciplinarna obravnava. Uveljavljeni kirurški posegi so vstavitve setona, fistulotomija, operacija LIFT ter konstrukcija endorektalnega režnja. Fistule pogosto bolnike dolgoročno spremljajo, nekateri bolniki pa trpijo tudi zaradi težav z inkontinenco ali pa so primorani živeti s stomo.

Literatura

1. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County. *Minnesota Gastroenterol.* 2002; 122 (4): 875-880. doi: 10.1053/gast.2002.32362.
2. Munster LJ, Mönnink GLE, van Dieren S, et al. Fistulizing perianal disease as a first manifestation of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2024; 13 (16): 4734. doi: 10.3390/jcm13164734.
3. Singh S, Ding NS, Mathis KL, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42 (7): 783-792. doi: 10.1111/apt.13356.
4. Adamina M, Minozzi S, Warusavitarne J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. *J Crohn's Colitis* 2024; 18 (10): 1556-1582. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae089.
5. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis* 2018; 12 (1): 1-16. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx061. PMID: 28498901.
6. Faucheron JL, Saint-Marc O, Guibert L, et al. Long-term seton drainage for high anal fistulas in Crohn's disease—a sphincter-saving operation? *Dis Colon Rectum* 1996; 39 (2): 208-211. doi: 10.1007/BF02068077.
7. Williams JG, MacLeod CA, Rothenberger DA, et al. Seton treatment of high anal fistulae. *Br J Surg* 1991; 78 (10): 1159-1161. doi: 10.1002/bjs.1800781004
8. Wasmann KA, de Groof EJ, Stellingwerf ME, et al. Treatment of perianal fistulas in Crohn's disease, seton versus anti-TNF versus surgical closure following anti-TNF [PISA]: a randomised controlled trial. *J Crohn's Colitis* 2020; 14 (8): 1049-1056. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa004
9. Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2010; 53 (4): 486-495. doi: 10.1007/DCR.0b013e 3181ce8b01.
10. Colombel JF, Garcia Olmo D, Chen ST, et al. Darvadstrocel in Patients With Crohn's Disease With Complex Perianal Fistulas: The ADMIRE CD II Phase 3 Randomized Trial. *Gastroenterology* 2026; S0016-5085(26)00024-7. doi: 10.1053/j.gastro. 2025. 12.033.
11. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BC, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125 (5): 1508-1530. doi: 10.1016/j.gastro. 2003. 8. 2025.



Prikaz primera: EUZ omogočen transgastrični ERCP

EUS-directed transgastric ERCP – EDGE)

Sanjo Finderle*, Jan Drnovšek, Jurij Hanžel, Eva Mislej, Nejc Sever

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

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 74–77

Ključne besede: želodčni obvod, Roux-en-Y, EUZ, EDGE, LAMS, ERCP, endoskopski ultrazvok, endoskopija

Keywords: gastric bypass, EUS, EDGE, LAMS, ERCP, endoscopic ultrasound, endoscopy

POVZETEK

Bolniki z bariatričnim Roux-en-Y želodčnim obvodom (angl. Roux-en-Y Gastric Bypass – RYGBP) zaradi spremenjene anatomije predstavljajo izziv za endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP). Z endoskopskim ultrazvokom (EUZ) omogočen transgastrični ERCP (angl. EUS-directed transgastric ERCP – EDGE) se uveljavlja kot učinkovita alternativa standardnim pristopom, kot sta enteroskopsko asistiran ERCP (EA-ERCP) in laparoskopsko asistiran ERCP (LA-ERCP). Pri EDGE posegu z EUZ ustvarimo začasno povezavo med želodčnim krnom oz. jejunalno vijugo in izključnim delom želodca s samoraztezno kovinsko opornico za približanje svetline votlih organov (angl. lumen-apposing metal stent – LAMS). Povezava nam omogoči, da opravimo ERCP praktično enako, kot pri bolnikih z normalno anatomijo. Dosedanje raziskave so pokazale, da ima poseg visoko tehnično uspešnost in sprejemljivo tveganje za zaplete.

ABSTRACT

The management of patients with bariatric Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP) remains a significant challenge in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), primarily due to surgically altered anatomy. Endoscopic ultrasound (EUS)-directed transgastric ERCP (EDGE) has emerged as a key alternative to enteroscopy-assisted (EA-ERCP) and laparoscopy-assisted (LA-ERCP) approaches. In EDGE, a temporary fistula is created between the gastric pouch or the jejunal loop and the excluded stomach under EUS guidance, typically using a lumen-apposing metal stent (LAMS), allowing a standard duodenoscope to access the second part of the duodenum and the pancreaticobiliary system. Studies report high technical success and acceptable rates of adverse events.

* Sanjo Finderle, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: sanjo.finderle@kclj.si

V nadaljevanju sledi prikaz primera prvega tovrstnega posega, ki smo ga izvedli na KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana.

This article describes the first EDGE procedure performed at the Department of Gastroenterology, UMC Ljubljana.+

UVOD

Roux-en-Y želodčni obvod (angl. Roux-en-Y Gastric Bypass – RYGBP) je ena izmed vrst bariatričnih operacij, ki jih uporabljamo pri bolnikih s prekomerno telesno maso. Spremenjena anatomija po posegu otežuje endoskopski dostop do pankreatikobiliarnega sistema. Pri približno tretjini bolnikov po RYGBP se razvijejo žolčni kamni, del teh bolnikov (5,3 %) potrebuje terapevtsko endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP) (1, 2). Standardna pristopa do ERCP in laparoskopsko asistiran ERCP (LA-ERCP) (3). Oba posega sta tehnično in časovno zahtevna. Pri EA-ERCP imamo zaradi dolge poti do papile, odsotnosti stranske optike in manjšega števila ustreznih pripomočkov za kanilacijo in odstranjevanje kamnov, slabši tehnični uspeh. LA-ERCP je tehnično uspešnejša metoda. Laparoskopski dostop do želodca sicer prinaša dodatna tveganja, potrebno je tudi usklajevanje s kirurško in anesteziološko ekipo. Smiselno je predvsem, če sočasno opravimo tudi holecistektomijo (4, 5).

Z endoskopskim ultrazvokom (EUZ) omogočen transgastrični ERCP (angl. EUS-directed transgastric ERCP – EDGE) so prvič opisali leta 2014 kot metodo za izvedbo ERCP pri bolnikih s spremenjeno anatomijo po RYGBP (6). Pri tej tehniki naredimo med jejunumom ali želodčnim žepom in izključenim delom želodca anastomozo pod EUZ nadzorom z vstavitvijo kovinske opornice za približanje svetline (angl. Lumen-apposing metal stent – LAMS). Nato z duodenoskopom skozi LAMS vstopimo D2 dvanajstnika in opravimo ERCP. Raziskave kažejo, da gre za varen poseg, z visokim tehničnim uspehom. Po zaključenih intervencijah na pankreatikobiliarnem sistemu se LAMS odstrani. Običajno pride do spontanega zaprtja fistule, v nasprotnem primeru lahko fistulo zapremo s pomočjo koagulacije z argonsko plazmo, klipi ali endoskopskim šivanjem (7).

PRIKAZ PRIMERA

68-letni bolnik po dveh bariatričnih operacijah: leta 2017 je imel napravljen t. i. omega obvod (angl. One Anastomosis Gastric Bypass – OAGBP), leta 2023 pa zaradi ulkusa na anastomozi konverzijo v RYGBP. V preteklosti je že imel opravljeno holecistektomijo.

Oktober 2025 smo ga pregledali v ambulanti KO za abdominalno kirurgijo UKC Ljubljana zaradi MR in CT vidne simptomatske holedoholitiaz. Njegovo dokumentacijo smo septembra 2025 obravnavali na Hepatopankreatikobiliarnem konziliju UKCL, ki je predlagal poskus endoskopske razrešitve holedoholitiaz. Glede na odsotnost holangitisa smo se odločili za dvostopenjski EDGE poseg. Z EUZ smo si prikazali želodec, ga zbodli z 19G aspiracijsko iglo skozi jejunalno vijugo in s kontrastnim sredstvom (KS) ter diaskopijo potrdili ustrezno lego. Skozi iglo smo želodec dodatno izpolnili z mešanico 0,9 % NaCl, KS in metilenskega modrila ter brez zapletov vstavili LAMS (Hot AXIOS, Boston Scientific, dimenzija 20x10 mm). Poseg smo opravili v globoki sedaciji. Drugo stopnjo posega z ERCP smo predvideli čez približno tri tedne, da bi zmanjšali tveganje za zdrs LAMS-a in s tem prosto perforacijo.

Šest dni po posegu je bil bolnik pregledan v urgentni ambulanti KO za abdominalno kirurgijo zaradi bolečin v zgornjem delu trebuha, mrzlice in povišane telesne temperature do 38,5 °C. Beležili smo patološki hepatogram (bilirubin 35/22 µmol/L, aminotransferazi in holestatska encima so bili zmerno povišani), vnetni kazalci so bili še sorazmerno nizki. Nujni CT trebuha s KS s sočasnimi peroralnim KS ni pokazal zapletov po vstavitvi LAMS-a, vidna je bila že znana holedoholitiaz. Uvedli smo amoksicilin s klavulansko kislino. Sprejeli smo ga na KO za abdominalno kirurgijo.

Zaradi razvoja holangitisa smo se odločili za predčasni ERCP. V izogib zdrsa LAMS-a smo ga pričvrstili na steno jejunuma s Stentfix OTSC (OVESCO Endoscopy AG) sistemom. Nato smo z duodenoskopom vstopili v drugi del dvanajstnika. Papila major je imela normalen izgled. Žolčevod smo kanilirali s pomočjo sfinkterotoma in žice. Diaskopija je prikazala razširjen hepatoholedohus in centralne intrahepatalne žolčne vode z večimi polnitvenimi defekti. Opravili smo endoskopsko biliarno sfinkterotomijo in balonsko sfinkteroplastiko do 12 mm. Z ekstrakcijskim balonom smo nato odstranili številne muljaste kamne. Na kontrolnem slikanju je bil žolčevod prazen, odtok motnega žolča je bil primeren. Žolčnik se ni prikazal zaradi stanja po holecistektomiji. Takojšnjih zapletov nismo beležili.

Dan po posegu so bili v laboratorijskih izvidih vidni močno povišani vnetni kazalci (CRP 166 mg/L, prokalcitonin 9,14 µg/L), ki so v nadaljevanju hospitalizacije upadli. Bolnik je bil ves čas asimptomatski, hemodinamsko stabilen. Beležili smo tudi upad vseh vrednosti hepatograma. Čez tri dni je bil bolnik odpuščen domov.

Pri bolniku v kratkem načrtujemo kontrolni ERCP in odstranitev LAMS-a.

RAZPRAVA

Glede na poročila iz literature postaja EDGE metoda (slika 1) izbira pri bolnikih z RYGBP, ki potrebujejo ERCP.

Meta-analiza, ki je primerjala učinkovitost in varnost treh tehnik, je pokazala, da je bil EA-ERCP najmanj učinkovit, s skupno stopnjo uspeha 87,3 %, kanilacijo žolčnega voda 74,7 % in terapevtskim uspehom 69,1 %. Nasprotno sta EDGE in LA-ERCP dosegla statistično značilno višjo stopnjo uspeha (EDGE: 97,9 %, LA-ERCP: 99,1 %) in primerljivo uspešnost kanilacije ter terapevtskih posegov (8). Nedavna mrežna meta-analiza je pokazala, da ima EDGE boljšo tehnično uspešnost v primerjavi z EA-ERCP (razmerje obetov (OR): 4,5; $p < 0,001$), primerljivo uspeš-

nost z LA-ERCP (OR: 0,8; $p = 0,704$) ter statistično značilno krajši čas posega kot EA-ERCP (povprečna razlika: -31 min; 95 % interval zaupanja (IZ): -40,7 do -21,2; $p < 0,001$) in LA-ERCP (povprečna razlika: -78,1 min, 95 % IZ: -104,9 do -51,4, $p < 0,001$) (9).

EDGE je učinkovit in varen. Vendar ima, kot vsi invazivni EUZ in ERCP posegi, določena tveganje za zaplete. Med poročanimi neželenimi dogodki obeh posegov so: zdrs LAMS-a (15–16 %), krvavitev (6–7 %), perforacija (2–4 %) in post-ERCP pankreatitis (PEP) (2 %) (10, 9, 6). Večino teh dogodkov je mogoče zdraviti konzervativno ali z endoskopskimi ukrepi. Kirurški poseg je redko potreben.

Vztrajanje fistule je možen zaplet po odstranitvi LAMS-a vstavljenega med EDGE. Še vedno poteka razprava o najbolj primernem načinu obravnave. Klinični pomen fistule ni povsem jasen. V večini primerov ne pride do ponovnega porasta telesne teže. Po navadi pride do spontanega zaprtja fistule, nekateri bolniki pa potrebujejo intervencijo. Keane s sod. je poročal, da so trajno fistulo odkrili pri 25 % bolnikov, pri katerih so opravili objektivne preiskave za dokaz fistule (11). Dejavniki, ki prispevajo nastanku tega zapleta so: velikost LAMS-a, čas trajanja vstavitve LAMS-a, predvidevanje spontanega zapiranja fistule, bolnikova sposobnost celjenja in pridružene bolezni. Lokacija vstavitve LAMS-a in trajanja ERCP nimata pomembnega vpliva na nastanek trajne fistule (12). Zdravljenje je podobno zapiranju fistule po odstranitvi LAMS drugje in vključuje: koagulacijo z argonsko plazmo, endoskopsko šivanje ter namestitev kovinskih sponk (13).

Po EDGE posegu lahko pride do porasta telesne mase. Zaenkrat ni povsem jasen razlog zanj, saj do tega ne pride pri vseh pacientih. Najverjetneje se zaradi ponovne vzpostavitve ‚naravne anatomije‘ delno odpravi učinek malabsorpcije, ki jo povzroči želodčni obvod (14). Morda pa pacienti po odstranitvi holedoholitaze, zaradi odsotnosti biliarne bolečine, lahko zaužijejo več hrane. Pri eni izmed raziskav je tako prišlo pri 63 pacientih (36,6 %) do

porasta telesne mase povprečno za 5,4 kg (6). Porast telesne mase je sicer bil pogostejši pri pacientih s perzistentno fistulo. Druge raziskave pa raziskave pa kažejo, da po EDGE posegu pri večini pacientov ne pride do pomembnega porasta telesne mase, pri nekaterih pa celo pride do njene izgube (7, 11, 15).

ZAKLJUČEK

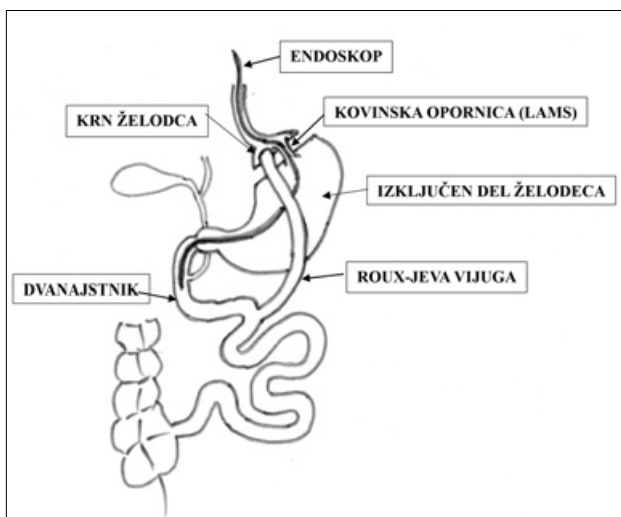
EDGE je učinkovit endoskopski poseg pri bolnikih po RYGBP, ki potrebujejo ERCP. Opisali smo prvi primer, ki smo ga opravili na KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana. Po našem vedenju gre tudi za prvi tovrstni poseg v Sloveniji.

ZAHVALA

Iskreno se želimo zahvaliti vsem našim endoskopskim medicinskim sestram oz. tehnikom in radiološkim inženirkam za njihovo sodelovanje in strokovno delo. Naprednih endoskopskih terapevtskih posegov ne bi mogli izvajati tudi brez podpore abdominalnih in interventnih radiologinj/radiologov ter abdominalnih kirurginj/kirurgov.

Še posebej pa se zahvaljujemo endoskopskim sestram in inženirkam, ki so sodelovale pri prvem EDGE posegu na KOGE: Monika Lazar, Helena Pajnič, Marjetka Marc, Zdenka Drnovšek, Anja Železnik, Klara Rihtar, Meliha Korač.

Shematski prikaz EDGE metode



Literatura

- Nagem RG, Lázaro-da-Silva A, de Oliveira I Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, et al. Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Am J Gastroenterol.* 1991; 86: 1000-5. RM, et al. Gallstone-related complications after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012; 11: 630-5. doi: 10.1016/s1499-3872(12)60236-7.
- Banerjee N, Parepally M, Byrne TK, et al. Systematic review of transgastric ERCP in Roux-en-Y gastric bypass patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2017; 13: 1236-42. doi: 10.1016/j.soard.2017.02.005.
- Skinner M, Popa D, Neumann H, et al. ERCP with the over-tube-assisted enteroscopy technique: a systematic review. *Endoscopy.* 2014; 46: 560-72. doi: 10.1055/s-0034-1365698.
- Inamdar S, Slattery E, Sejpal DV, et al. Systematic review and meta-analysis of single-balloon enteroscopy-assisted ERCP in patients with surgically altered GI anatomy. *Gastrointest Endosc.* 2015; 82: 9-19. doi: 10.1016/j.gie.2015.02.013.
- Kedia P, Shah-Khan S, Tyberg A, et al. Endoscopic ultrasound-directed transgastric ERCP (EDGE): A multicenter US study on long-term follow-up and fistula closure. *Endosc Int Open.* 2023; 11: E529-37. doi: 10.1055/a-2057-5984.
- Tyberg A, Nieto J, Salgado S, et al. Endoscopic Ultrasound (EUS)-Directed Transgastric Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography or EUS: Mid-Term Analysis of an Emerging Procedure. *Clin Endosc.* 2017; 50: 18-90. doi: 10.5946/ce.2016.030.
- Gkolfakis P, Papaefthymiou A, Facciorusso A, et al. Comparison between Enteroscopy-, Laparoscopy- and Endoscopic Ultrasound-Assisted Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography in Patients with Surgically Altered Anatomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life.* 2022; 12: 1646. doi: 10.3390/life12101646.
- Gangwani MK, Aziz M, Haghbin H, et al. Comparing EUS-directed Transgastric ERCP (EDGE) Versus Laparoscopic-Assisted ERCP Versus Enteroscopic ERCP: A Network Meta-analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2024; 58: 110. doi: 10.1097/MCG.0000000000001949.
- Dhindsa BS, Dhaliwal A, Mohan BP, et al. EDGE in Roux-en-Y gastric bypass: How does it compare to laparoscopy-assisted and balloon enteroscopy ERCP: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2020; 08: E163-71. doi: 10.1055/a-10674411.
- Keane MG, Higa JT, La Selva D, et al. Suturing a 20-mm lumen-apposing metal stent allows for safe same-session EUS-directed transgastric intervention in patients with Roux-en-Y gastric bypass anatomy: a multicenter study (with video). *Gastrointest Endosc.* 2023; 97: 29-9. doi: 10.1016/j.gie.2022.10.004.
- Eskilsen S, Sagatelian M, Nietert PJ, et al. Systematic review of technical factors associated with persistent fistula after EUS-directed transgastric ERCP in patients with Roux-en-Y gastric bypass. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2025; 102: 652-61. doi: 10.1016/j.gie.2025.03.1331.
- Chhabra P, On W, Paranandi B, et al. Initial United Kingdom experience of endoscopic ultrasound-directed transgastric endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2022; 26: 318-24. doi: 10.14701/ahbps.22-019.
- Eskilsen S, Sagatelian M, Nietert PJ, et al. Systematic review of technical factors associated with persistent fistula after EUS-directed transgastric ERCP in patients with Roux-en-Y gastric bypass. *Gastrointest Endosc.* 2025; 102: 652-61. doi: 10.1016/j.gie.2025.03.1331.
- Kedia P, Tarnasky PR, Nieto J, et al. EUS-directed Transgastric ERCP (EDGE) Versus Laparoscopy-assisted ERCP (LA-ERCP) for Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) Anatomy: A Multicenter Early Comparative Experience of Clinical Outcomes. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2019; 53: 304. doi: 10.1097/MCG.0000000000001037.



Redek vzrok poškodbe požiralnika - *ezofagitis dissecans superficialis*. Prikaz primera in pregled literature.

Rare cause of esophageal injury - *esophagitis dissecans superficialis*. Case report and literature overview.

Jan Drnovšek* ^{1, 2}

¹ Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana;

² Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 78–82

Ključne besede: ezofagitis, bolezní požiralnika, endoskopija

Keywords: Oesophagitis, oesophageal diseases, endoscopy

POVZETEK

Ezofagitis dissecans superficialis je redka, benigna bolezen požiralnika, za katero je značilno odluščenje površinske plasti sluznice požiralnika. Bolezen je pogosto asimptomatska, zato postavitve diagnoze temelji na značilni endoskopski sliki. Najpogosteje se pojavlja pri starejših bolnikih, zlasti pri polimorbidnih osebah z večtirno terapijo. Nastanek bolezni ostaja nepojasnen. V literaturi so opisane povezave z uporabo določenih zdravil, avtoimunskimi buloznimi dermatozami, kajenjem ter mehanskimi ali kemičnimi poškodbami požiralnika, čeprav jasen vzrok v večini primerov ni znan. Klinični simptomi so redki in vključujejo disfagijo, odinofagijo, zgago, slabost, bruhanje in krvavitev iz zgornjih prebavil. Kljub izrazitemu endoskop-

ABSTRACT

Oesophagitis dissecans superficialis is a rare, benign oesophageal disorder characterised by desquamation of the superficial oesophageal mucosa. The condition is frequently clinically silent; therefore, diagnosis relies primarily on its characteristic endoscopic appearance. It predominantly affects older patients, particularly those with multiple comorbidities receiving polypharmacotherapy, although its pathogenesis remains unclear. Associations have been reported with certain medications, autoimmune bullous dermatoses, smoking, and mechanical or chemical injury of the oesophagus. Clinical manifestations are uncommon and may include dysphagia, odynophagia, heartburn, nausea, vomiting, and upper gastrointestinal bleeding. Despite its occasionally

*asist. dr. Jan Drnovšek, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: jan.drnovsek@kclj.si

skemu videzu je prognoza ugodna; ob ukinitvi sprožilnega dejavnika in zavrtju želodčne kisline praviloma pride do popolne ozdravitve.

striking endoscopic appearance, oesophagitis dissecans superficialis has a favourable prognosis. Withdrawal of precipitating factors combined with gastric acid suppression therapy usually results in complete clinical and endoscopic remission.

UVOD

Ezofagitis dissecans superficialis (EDS) je redka, benigna bolezen požiralnika, za katero je značilno odluščanje površinske plasti sluznice požiralnika (1, 2). Postavitev diagnoze temelji prvenstveno na značilni endoskopski sliki, saj je bolezen pogosto klinično nema, histopatološke spremembe pa so praviloma nespecifične (3). Kljub občasno izrazitemu in dramatičnemu endoskopskemu videzu je potek bolezni večinoma ugoden, saj po odstranitvi sprožilnega dejavnika praviloma pride do popolne zacelitve sluznice brez trajnih poškodb ali zapletov (4).

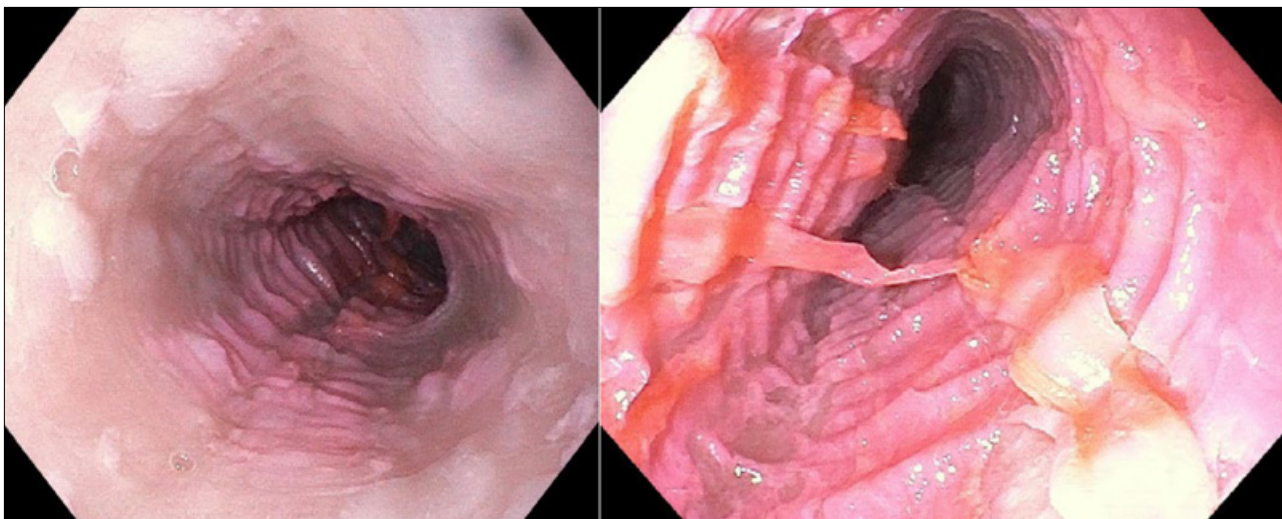
EDS se najpogosteje pojavlja pri starejših bolnikih, zlasti pri polimorbidnih osebah, ki prejemajo več zdravil, vendar točen patogenetski mehanizem nastanka bolezni ostaja nepojasnen (5). Čeprav je bolezen praviloma asimptomatska, jo lahko občasno spremljajo disfagija, slabost, hematemeza, bruhanje, retrosternalna bolečina ter odinofagija (4). Endoskopsko najdemo posamezne ali multiple luščiče fragmente sluznice požiralnika, ki zajemajo segment požiralnika ali njegovo celotno dolžino (5). Pri nastanku bolezni so v literaturi opisane povezave z uporabo določenih zdravil, predvsem bisfosfonatov in nesteroidnih protivnetnih zdravil, z avtoimunskimi buloznimi dermatozami, intenzivnem kajenjem ter mehanskimi ali kemičnimi poškodbami, kot so uživanje zelo vročih hranil, izpostavljenost kemičnim dražilnim sredstvom in nazogastrična intubacija (6). Kljub temu nastanek v večini primerov ostaja nepojasnen, histopatološke značilnosti EDS pa niso jasno definirane (2).

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Pri 59-letni bolnici z aritmogeno dilatativno kardiomiopatijo smo v sklopu priprav pred predvidenim zdravljenjem s transplantacijo srca opravili ezofagogastroduodenoskopijo (EGDS). S strani zgornjih prebavil je bila gospa povsem asimptomatska. Zdravila se je zaradi sladkorne bolezni tipa 2, arterijske hipertenzije, imela znano prilagoditveno motnjo, kronično ledvično bolezen III. stopnje in blago letetno hipotirozo. V medicinski dokumentaciji ni bilo zabeleženih morebitnih kožnih buloznih sprememb. V redni terapiji je prejemala rivaroksaban, meksilentin, bisoprolol, amiodaron, spironolakton, furosemid, sertralin, diazepam, metformin, rosuvastatin, pantoprazol in levotiroksin. Predhodno je opravila tudi računalniško tomografijo prsnih organov (CT) s kontrastnim sredstvom, ki ni prikazal bolezenskih sprememb vzdolž požiralnika. Ob endoskopskem pregledu je bila sluznica proksimalnega požiralnika v odseku 15 cm pokrita z odluščeniimi plaki, spodaj ležeča plast je bila intaktna. V okolici ni bilo erozij ali ulkusov, prav tako ni bilo znakov akutne ali nedavne krvavitve, znakov ishemije ali neoplastičnega procesa. Znakov morebitnega glivičnega (soor) ezofagitisa ni bilo. Sluznica distalnega požiralnika je bila makroskopsko normalna. Glede na endoskopski izgled smo postavili sum na povrhnji disekantni ezofagitis (slika 1). Odvzeli smo biopsije iz področja prizadete sluznice požiralnika za histopatološko preiskavo, ki je potrdila endoskopsko diagnozo. Svetovali smo nadaljevanje zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Sprožilni dejavnik, ki je pri bolnici privedel do poškodbe sluznice požiralnika, ni povsem jasn, verjetno je šlo za večfaktorsko etiologijo. Možni

Slika 1: Endoskopska slika prikazuje segmentno prizadetost požiralnika s plaki odlučene, belkaste sluznice, spodaj ležeča plast je intaktna. Spremembe so jasno ločene od preostale, neprizadete sluznice in zlahka odstranljive.



dejavniki tveganja bi bili osnovno bolezensko stanje, številne pridružene bolezni in polifarmakoterapija. Bolnica je prejela več zdravil, ki so v literaturi sporadično opisani kot možni vzroki nastanka povrhnjega disekantnega ezofagitisa (direktni oralni antikoagulant, benzodiazepini in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina).

PREGLED LITERATURE

Ezofagitis dissecans superficialis je redka, benigna bolezen požiralnika nejasne etiologije in patogenetskega mehanizma (1, 2, 4). Čeprav je večina bolnikov asimptomatskih, se pri drugih lahko pojavijo simptomi, kot so epigastrična in retrosternalna bolečina, disfagija, odinofagija, hematemeza, abdominalna bolečina, slabost in bruhanje (7–11). Opisani so tudi primeri, ko bolniki izkašljejejo ali izbruhajo velike fragmente odlučene ezofagealne sluznice (5). EDS se pogosteje pojavlja pri starejših, kronično bolnih bolnikih, ki prejema več vrst zdravil ter se pogosteje pojavlja pri bolnikih s kardiološkimi stanji kot so okvare srčnih zaklopk, aritmije in kongestivno srčno popuščanje (9). Nastanek bolezni je povezan z uporabo določenih zdravil, kajenjem in avtoimunskimi boleznimi, vendar v številnih primerih jasnega sprožilnega dejavnika ni moč opredeliti. Med avtoimunskimi boleznimi, ki so lahko povezane z nastankom, so celiakija, pem-

figus vulgaris, bulozni pemfigoid in lupus (12–14). Ena izmed študij je pokazala, da do 77 % bolnikov z EDS jemlje pet ali več zdravil (9). K zdravilom, za katera je znano, da lahko povzročajo poškodbo požiralnika, sodijo nesteroidna protivnetna zdravila, bisfosfonati in preparati železa (15–17). K drugim zdravilom, ki so bila prav tako povezana z nastankom takšnih poškodb, sodijo selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), metotreksat, klindamicin, benzodiazepini in opiat (5, 18–20). Tudi prejemanje direktnih oralnih antikoagulantov, predvsem dabigatrana, redkeje tudi rivaroksabana, apiksabana in edoksana lahko vodi v nastanek povrhnjega disekantnega ezofagitisa (21–23). V literaturi so opisane možne povezave med nastankom EDS in uporabo psihoaktivnih učinkovin, zlasti selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ter atipičnih antipsihotikov. Retrospektivna študija klinike Mayo je ugotovila, da je 73 % bolnikov z EDS prejelo psihoaktivna zdravila (5). Čeprav klinična uporabnost te povezave ostaja nejasna, pa poudarja pomen natančnega pregleda terapije pri obravnavi bolnika z EDS (9).

EDS se najpogosteje pojavlja v distalni in srednji tretjini požiralnika, lahko pa prizadane njegovo celotno dolžino (9). Endoskopsko je za bolezen

značilno luščenje površinskih trakov skvamozne sluznice, ki se kažejo stolpci odluščene sluznice, opisane z izgledom ‚darilnega papirja, *angl. gift wrap paper*‘ (7). Odluščeni plaki se lahko pojavljajo tudi v obliki nagubanih, ločenih večjih fragmentov, ki jih spremlja lokalna krvavitev (13). Odluščena sluznica običajno meji na ohranjeno, zdravo sluznico in jo je mogoče zlahka odstraniti (19). Makroskopsko lahko beli plaki ali membrane imitirajo glivični ezofagitis, pri čemer so obloge pri EDS bolj difuzne in imajo gladek videz, v nasprotju z grobo površino pri kandidiozi (2, 24, 25). Hart in sodelavci so predlagali tri endoskopska merila za postavitev diagnoze EDS:

1. trak ali trakovi odluščene ezofagealne sluznice > 2 cm,
2. normalna sluznica požiralnika pod odluščeno plastjo, in
3. odsotnost razjed ali krhkosti neposredno ob priležni sluznici (5).

Histopatološke značilnosti EDS so praviloma nespecifične. Patognomonične najdbe vključujejo parakeratozo in intraepitelijsko razslojevanje (7). Pogosto je prisoten dvobarvni videz, pri katerem so globlje plasti ploščatega epitelija videti normalne in so včasih popolnoma ločene od površine. Stopnja vnetnega infiltrata je različna, v nekaterih primerih pa vnetne reakcije sploh ni (5, 7, 26).

Obsežna retrospektivna študija, ki je vključevala 21.497 ezofagogastroduodenoskopij, je poročala o incidenci EDS v višini 0,03 % (27). Nizka pojavnost v kombinaciji s pogosto kontaminacijo biopsij z bakterijami in glivami prispeva k pogosti napačni diagnozi in podcenjeni pojavnosti EDS (2, 24, 25).

Zaenkrat ni standardiziranega protokola zdravljenja, saj je potek bolezni v večini primerov ugoden, brez dolgoročnih zapletov (7). Uporaba zaviralcev protonske črpalke predvsem zmanjšuje nadaljnjo poškodbo sluznice, ne pa osnovnega vzroka bolezni (8, 28). Zdravljenje EDS je odvisno od resnosti simptomov in prepoznanih možnih sprožilnih dejavnikov. Pomembno je prepoznati morebiten

sprožilec in ga ukiniti. Luščenje sluznice je običajno prehodno in redko povzroči trajno poškodbo požiralnika (7). Pri avtoimunsko pogojenih oblikah EDS so lahko učinkoviti kortikosteroidi; Jaben in sodelavci so opisali idiopatski primer EDS z dobrim odzivom na zdravljenje s steroidi (25). Nekateri avtorji priporočajo kontrolni endoskopski pregled za oceno celjenja po osmih tednih, vendar za to rutinsko prakso zaenkrat ne obstaja dovolj dokazov (25). Kljub različnim terapevtskim pristopom je odziv na zdravljenje lahko različen, vendar je dolgoročen klinični izid te bolezni praviloma ugoden (2, 7, 29).

ZAKLJUČEK

Ezofagitis dissecans superficialis je redka, benigna bolezen, za katero je značilna odluščena sluznica požiralnika. Diagnozo postavimo na podlagi značilnega endoskopskega videza, histopatološki izvid je lahko nespecifičen. Zdravljenje je simptomatsko in usmerjeno v prepoznavo vzrokov, ki lahko privedejo do nastanka bolezni. Dolgoročen izid bolezni je ugoden.

Viri in literatura

1. Braunberger T, Hawkes JE, Clarke JT, et al. Esophagitis dissecans superficialis endoscopically induced in a patient with pemphigus vulgaris and gastrointestinal complaints. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 948-50.
2. De S, Williams G. Esophagitis dissecans superficialis: a case report and literature review. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 563-4.
3. Brownschidle SS, Ganguly EK, Wilcox RL. Identification of esophagitis dissecans superficialis by endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: e79-80.
4. Qasim A, Jyala A, Ghazanfar H, et al. Esophagitis dissecans superficialis: unveiling the enigmatic entity of esophageal mucosal sloughing. *Cureus* 2023; 15: e43549.
5. Hart PA, Romano RC, Moreira RK, et al. Esophagitis dissecans superficialis: clinical, endoscopic, and histologic features. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2049-57.
6. Then EO, Grantham T, Lopez M, et al. Esophagitis dissecans superficialis secondary to hair dye ingestion: case report and literature review. *Clin Pract* 2021; 11: 185-9.
7. Carmack SW, Vemulapalli R, Spechler SJ, et al. Esophagitis dissecans superficialis (“sloughing esophagitis”): a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1789-94.
8. Patil R, Sunkara T, Ona MA, et al. Fungal esophagitis presenting with esophagitis dissecans superficialis: cause or concurrence? *Gastroenterol Res* 2016;9:108-10.
9. Purdy JK, Appelman HD, McKenna BJ. Sloughing esophagitis is associated with chronic debilitation and medications that injure the esophageal mucosa. *Mod Pathol* 2012; 25: 767-75.

10. Albert DM, Ally MR, Moawad FJ. The sloughing esophagus: a report of five cases. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1816-7.
11. Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000; 22: 237-49.
12. Hage-Nassar G, Rotterdam H, Frank D, et al. Esophagitis dissecans superficialis associated with celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 140-1.
13. Hokama A, Yamamoto YI, Taira K, et al. Esophagitis dissecans superficialis and autoimmune bullous dermatoses: a review. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2: 252-6.
14. Yogarajah M, Sivasambu B, Jaffe EA. Bullous systemic lupus erythematosus associated with esophagitis dissecans superficialis. *Case Rep Rheumatol* 2015; 2015: 930683.
15. Lamine H, Bochra B, Mouna M, et al. Esophagitis dissecans superficialis due to severe nonsteroidal anti-inflammatory drugs toxicity. *Presse Med* 2018; 47: 695-7.
16. Hokama A, Ihama Y, Nakamoto M, et al. Esophagitis dissecans superficialis associated with bisphosphonates. *Endoscopy* 2007; 39: E91.
17. Nasir UM, Rodgers B, Panchal D, et al. Ferrous sulfate-induced esophageal injury leading to esophagitis dissecans superficialis. *Case Rep Gastroenterol* 2020;14:172-7.
18. Abbass K, Haveman L, Gertner E. Esophagitis dissecans superficialis due to severe methotrexate toxicity. *Endoscopy* 2014; 46: E99-100.
19. Silva JR, Pinho R, Ponte A, et al. Esophagitis dissecans superficialis associated with severe clindamycin toxicity. *J Gastrointest Liver Dis* 2014; 23: 363.
20. Iwamuro M, Kawano S, Otsuka M. Drug-induced mucosal alterations observed during esophagogastroduodenoscopy. *World J Gastroenterol* 2024; 30: 2220-32.
21. Araki T, Hayashi K, Sonoda Y, et al. Dabigatran-induced esophagitis with full circumferential blue pigmentation. *DEN Open* 2024; 4: e271.
22. Cuadros Martínez M, Froilán Torres C, Gonzalo Bada N. Symptomatic exfoliative esophagitis induced by dabigatran. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110: 743-4.
23. Lin S, Wang Y, Zhang L, et al. Dabigatran must be used carefully: literature review and recommendations for management of adverse events. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 1527-33.
24. Zaher EA, Patel P, Zaher D, et al. Esophagitis dissecans superficialis: a case report. *Cureus* 2023; 15: e43549.
25. Rokkam VR, Aggarwal A, Taleban S. Esophagitis dissecans superficialis: malign appearance of a benign pathology. *Cureus* 2020; 12: e8475.
26. Senyondo G, Khan A, Malik F, et al. Esophagitis dissecans superficialis: a frequently missed and rarely reported diagnosis. *Cureus* 2022; 14: e21647.
27. Fiani E, Guisset F, Fontanges Q, et al. Esophagitis dissecans superficialis: a case series of 7 patients and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2017; 80: 371-5.
28. Moawad FJ, Appleman HD. Sloughing esophagitis: a spectacular histologic and endoscopic disease without a uniform clinical correlation. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1380: 178-82.
29. Erven D, Gevers TJG, Spaetgens B, et al. Esophagitis dissecans superficialis in a frail older patient: questioning its benign nature. *Clin Case Rep* 2025; 13: e70685.



Endoscopic Ultrasound-Guided Transgastric Drainage as an Alternative Treatment for Splenic Abscess: A Case Report

Endoskopska ultrazvočno vodena transgastrična drenaža kot alternativno zdravljenje vraničnega abscesa: prikaz primera

Živa Šubic¹, Jan Drnovšek^{1, 2}, Samo Plut¹, Aleksandar Gavrič*¹

¹ Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana;

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

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 83–85

Keywords: Endoscopic Ultrasound, Transgastric Drainage, Splenic Abscess

Ključne besede: Endoskopski ultrazvok, transgastrična drenaža, vranični absces

ABSTRACT

Splenic abscess is a rare clinical condition, most commonly occurring in immunocompromised individuals, including patients with malignancy. Surgical management or percutaneous drainage has traditionally been the mainstay of treatment; however, endoscopic ultrasound-guided drainage has emerged as a safe and less invasive alternative, particularly for high-risk patients who are poor surgical candidates.

IZVLEČEK

Vranični absces je redko klinično stanje, ki se najpogosteje pojavlja pri posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom, vključno z bolniki z malignimi boleznimi. Kirurško zdravljenje ali perkutana drenaža je tradicionalno bila glavna metoda zdravljenja; vendar se je endoskopska drenaža z ultrazvočnim vodenjem izkazala kot varna in manj invazivna alternativa, zlasti za bolnike z visokim tveganjem, ki niso primerni za operacijo.

* Aleksandar Gavrič, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana;
E-mail: aleksandar.gavri@gmail.com

INTRODUCTION

Splenic abscess is a life-threatening condition associated with a mortality rate of up to 70 % if left untreated (1, 2). We report a case in which endoscopic drainage proved to be a viable and effective management strategy in a polymorbid patient with a splenic abscess. Endoscopic ultrasound-guided (EUS) abscess drainage has been infrequently described in the literature, as it is a relatively novel technique first reported in 2006; however, EUS-guided drainage has previously demonstrated success in the management of walled-off necrosis. (3, 4). This case underscores the importance of a multidisciplinary approach in the evaluation of splenic abscess and highlights the safety and effectiveness of endoscopic management.

CASE REPORT

A 75-year-old man with a medical history of diabetes mellitus, hypertension, and prior myocardial infarction was admitted to the internal medicine department of a regional hospital after presenting with signs of bacterial infection. Laboratory investigations revealed markedly elevated C-reactive protein levels. Computed tomography demonstrated a subcapsular splenic abscess located at the splenic hilum, appearing as a well-circumscribed, predominantly fluid-filled collection containing a few air bubbles, measuring 15 × 15 cm, and bulging into the gastric wall. Owing to the abscess location and the associated high procedural risk, percutaneous drainage was deemed unsuitable by interventional radiology. Given the patient's polymorbidity, surgical management was also contraindicated. Following multidisciplinary consultation, endoscopic ultrasound-guided abscess drainage was selected as the preferred therapeutic approach.

Prior to endoscopy, the patient underwent general anaesthesia with endotracheal intubation to ensure adequate sedation and airway protection. A gastroscope was introduced orally and advanced into the stomach, where the abscess was identified (Figure 1). Under endoscopic ultrasound guidance, the collection

was punctured using a 19-gauge needle, and 2 mL of purulent, reddish fluid was aspirated. Subsequently, a 15 × 10 mm Hot AXIOS™ lumen-apposing metal stent was deployed through the posterior gastric wall just below the cardia to facilitate abscess drainage (Figure 2). The procedure was completed successfully without any immediate adverse events.

An extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* sensitive to piperacillin-tazobactam was isolated from the abscess fluid, and targeted antibiotic therapy was initiated accordingly. The patient tolerated the procedure well. Over the subsequent weeks, inflammatory markers progressively decreased, accompanied by clinical improvement. Follow-up computed tomography at 2 and 3 weeks post-procedure demonstrated a gradual reduction in abscess size.

Figure 1. Splenic abscess seen during the EUS.

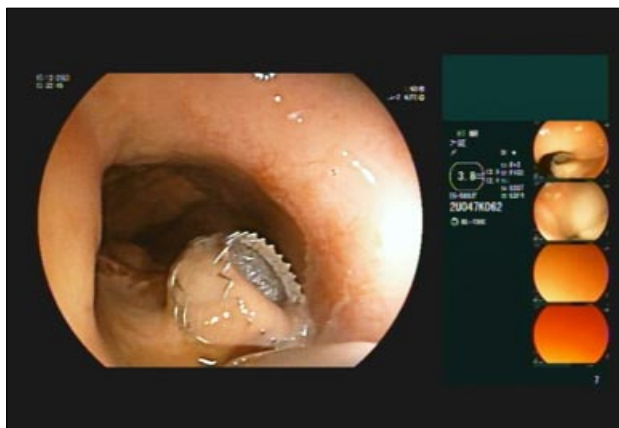
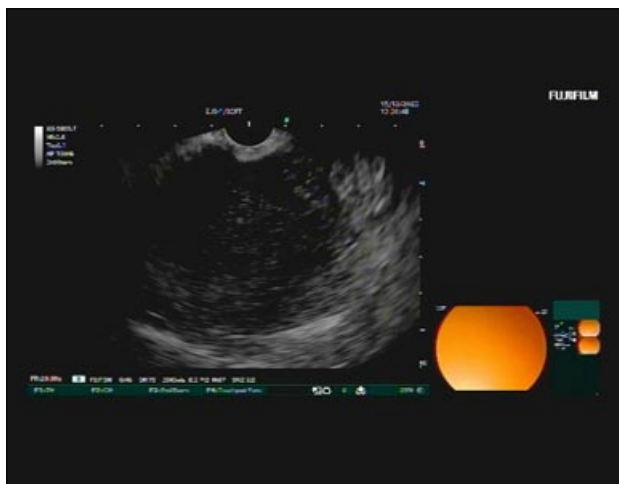


Figure 2. Hot Axios™ stent, used for abscess drainage, as seen on gastroscopy.



At 4 weeks, only a small residual collection measuring approximately 3 cm was identified on CT imaging (Figure 3); consequently, the stent was removed (Figure 4), and antibiotic therapy was continued. After 69 days, antimicrobial treatment was discontinued, and the patient was discharged back to the nursing home. An abdominal ultrasound scan performed two months after stent removal showed no signs of abscess recurrence. During the two-year follow-up period, there were no clinical signs of complications related to the procedure.

Figure 3. Splenic abscess as seen before and during the EUS guided drainage with Hot Axios™ stent.

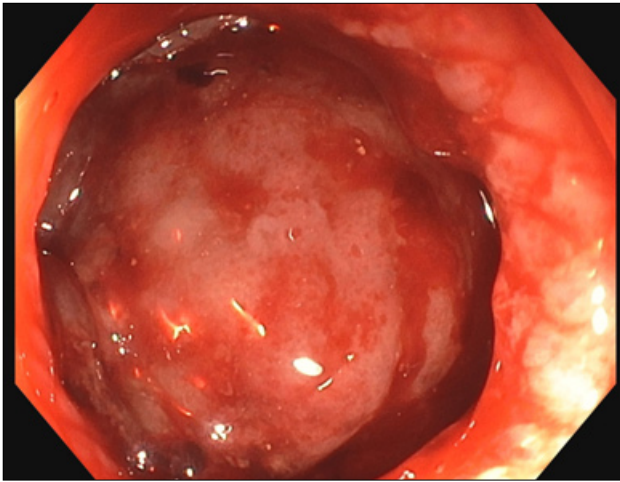
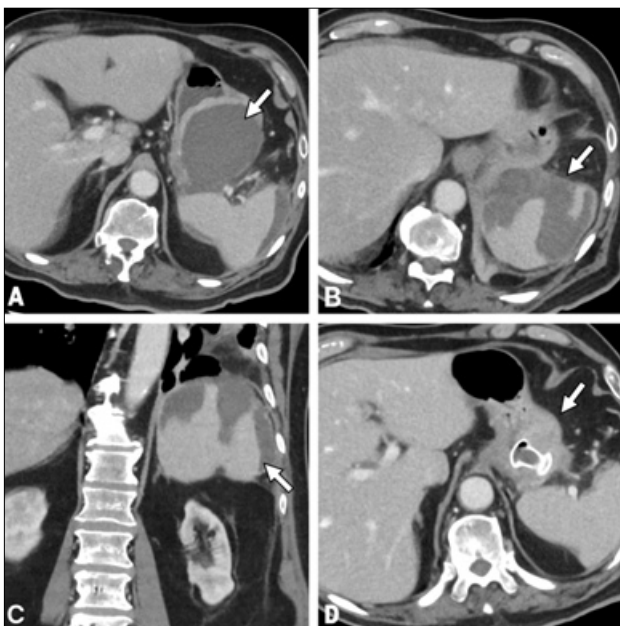


Figure 4. Hot Axios™ stent was removed after 4 weeks, no complications were reported.



CONCLUSION

A splenic abscess is a rare condition that can be caused by transcatheter arterial embolisation or pancreatic tail adenocarcinoma, for example (3, 4). Endoscopic ultrasound-guided abscess drainage is a rarely used therapy for this condition, first described in 2006 (4). It can be an alternative to surgical treatment for polymorbid patients, as in the case reported here (1).

Patient consent

Written informed consent was obtained from the patient.

References

1. Gutama B, Wothe JK, Xiao M, Hackman D, Chu H, Rickard J. Splenectomy versus Imaging-Guided Percutaneous Drainage for Splenic Abscess: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surgical Infections*. 2022; 23 (5): 417-29.
2. Lotfollahzadeh S, Mathew G, Zemaitis MR. Splenic Abscess. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
3. Tanikawa T, Kawada M, Ishii K, Urata N, Nishino K, Suehiro M, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound guided abscess drainage for non pancreatic abscesses: A retrospective study. *JGH Open*. 2023; 7 (7): 470-5.
4. Armellini E, Metelli F, Sauta MG, Marini M, Pace F, Patelli G, Nastasi G. Endoscopic ultrasound-guided drainage of a splenic abscess using lumen-apposing metal stent. *Endoscopy*. 2023; 55 (S 01): E147-E8.



Od zaviralca angiotenzinove konvertaze do ascitesa: s perindoprilom sprožen intestinalni angioedem

From Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Ascites: Perindopril-Induced Intestinal Angioedema

Anja Rihtaršič*

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

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 1: 86–89

Ključne besede: intestinalni angioedem, zaviralci angiotenzinove konvertaze, edem sluznic, bradikinin

Keywords: intestinal angioedema, angiotensin-converting enzyme inhibitors, mucosal edema, bradykinin

IZVLEČEK

Intestinalni angioedem je redek, a lahko zelo resen zaplet jemanja zdravil iz skupine zaviralcev angiotenzinove konvertaze (ACEI). Vzrok za nastanek intestinalnega angioedema je kopičenje bradikina, saj je angiotenzinova konvertaza encim za njegovo razgradnjo. Bradikinin je zelo potenten vazodilatator, ki poveča tudi žilno permeabilnost. V prebavilih to povzroči edem črevesne stene, kar se kaže z bolečino v trebuhu, slabostjo, bruhanjem in v hujših primerih pojavom ascitesa. Zdravljenje je simptomatsko, nujna je trajna ukinitiv ACEI. Predstavljeni primer opisuje 42-letno bolnico z angioedemom črevesja, nastalem nekaj dni po začetku jemanja ACEI, ki je prezentirala z akutno bolečino v trebuhu in ascitesom. Po prekinitvi ACEI so simptomi in znaki bolezni minili v nekaj dneh.

ABSTRACT

Intestinal angioedema is a rare but potentially very serious complication of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors). The cause of intestinal angioedema is the accumulation of bradykinin, as angiotensin-converting enzyme degrades it. Bradykinin is one of the most potent vasodilators and also increases vascular permeability. In the gastrointestinal tract, this leads to oedema of the intestinal wall, resulting in characteristic symptoms and signs such as abdominal pain, nausea, vomiting, and, in more severe cases, ascites. Treatment is symptomatic; permanent discontinuation of ACE inhibitors is essential. The presented case describes a 42-year-old female patient with intestinal angioedema a few days after starting ACE inhibitor therapy, presenting with acute abdominal pain and ascites. After discontinuation of the ACE inhibitor, the symptoms and signs resolved within a few days.

* Anja Rihtaršič, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: Anja.rihtarsic@kclj.si

UVOD

Zaviralci angiotenzinove konvertaze (ACEI) so najbolj pogosto predpisano in dobro učinkovito zdravilo za zdravljenje arterijske hipertenzije. Pri 0,1–0,7 % bolnikih (podatek za kavkazijsko raso) ACEI povzročijo angioedem, ki je prehodna in nevtisljiva oteklina kože, podkožja ali sluznice. V večini primerov se kaže kot otekanje obraza, ustnic, jezika, žrela, vratu in okolice oči (1, 2). Redkeje, pri približno 3 % bolnikov, edem zajame sluznico gastrointestinalnega trakta, kar imenujemo intestinalni angioedem, so pa epidemiološki podatki verjetno podcenjeni (1, 4). Angioedem se lahko pojavi v nekaj dneh ali pa šele po več tednih/mesecih od uvedbe ACEI, pojav pa ni povezan z odmerkom zdravila (1, 7). Značilno je, da angioedema po ACEI ne spremljata urtikarija ali srbež kože (2).

Intestinalni angioedem se kaže s hudo bolečino v trebuhu, slabostjo, bruhanjem in/ali ascitesom. Klinična slika posnema številna druga akutna abdominalna stanja, zato se diagnoza pogosto postavi pozno (3, 4). Opisujem primer intestinalnega angiedema po jemanju perindoprila z značilno klinično in radiološko sliko, brez pridruženega otekanja obraza in urtikarije.

PRIKAZ PRIMERA

42-letna bolnica je bila pregledana v urgentni ginekološki ambulanti zaradi hude slabosti in akutne bolečine v trebuhu. Bolečina je bila krčevita in jo je zbudila iz spanja. Ob pregledu so ultrazvočno so ugotavljali prisotnost proste tekočine v trebušni votlini. V področju rodil posebnosti niso ugotovili, zato so bolnico usmerili v urgentno internistično ambulanto. V laboratorijskih izvidih sta izstopala levkocitoza in visoka vrednost d-dimerja. Opravljen je bil urgentni CT trebuha in prsnega koša s kontrastnim sredstvom, ki je pokazal prosto tekočino v trebuhu, segmentno zadebeljeno in edematozno steno tankega ter debelega črevesa in normalno prehodno mezenterialno žilje. V prsnem košu je bil opisan 10 mm velik mehkotkivni lobuliran nodul v levem

zgornjem pljučnem režnju. Bolnica je bila za nadaljnjo obravnavo sprejeta na KO za gastroenterologijo. Ob sprejemu je bila hemodinamsko stabilna, navažala je bolečine v trebuhu. Zanikala je odvajanje tekočega ali krvavega blata, bruhanje in povišano telesno temperaturo. V redni terapiji je prejemala rimegepant ter kombinacijo perindoprila in indapamida, kar ji je zaradi novoodkrite arterijske hipertenzije predpisal izbrani osebni zdravnik 4 dni pred sprejemom v bolnišnico. Zaradi suma na edem črevesne stene, povzročenega z ACE zaviralci, smo perindopril/indapamid ukinili. V sklopu diagnostike smo opravili kolonoskopijo, s preiskavo nismo odkrili morebitnih makroskopskih sprememb sluznice debelega črevesa in pregledanega dela terminalnega ileuma. Histopatološki izvid naključno odvzetih bioptov ni pokazal znakov kronične vnetne črevesne bolezni ali vnetja druge etiologije. V sklopu izključevanja hereditarnega angioedema smo določili vrednosti C1-INH in C4 komponento komplementa, ki sta bili v mejah normale. Čez nekaj dni smo opravili UZ črevesja, ki je pokazal normalno debelino črevesne stene in odsotnost ascitesa, kar smo pripisali izboljšanju po ukinitvi perindoprila, tudi bolečina v trebuhu je izzvenela. Zaradi neopredeljenega nodula v pljučih smo opravili še PET-CT, ki je med drugim opisoval segmentno zvišano metabolno aktivnost v poteku debelega črevesa, lahko še fiziološko ali v povezavi z intestinalnim angioedemom ob terapiji z ACEI.

Ob odpustu je bila brez kliničnih težav. Za zdravljenje arterijske hipertenzije smo uvedli amlodipin, prejela je tudi navodilo, da ne sme jemati zdravil iz skupine ACEI. Težave se v naslednjih mesecih spremljanja niso več ponovile.

DISKUSIJA

Intestinalni angioedem spada med pridobljene bradikininske angioedeme in je lahko posledica jemanja ACEI. Angiotenzinova konvertaza je ključni encim za razgradnjo bradikinina, zato zaviranje njene aktivnosti poveča plazemsko koncentracijo bradikinina (1). Slednji preko bradikininskih

receptorjev B2 povzročča vazodilatacijo in povečano prepustnost žilja, kar vodi v edem submukoze črevesne stene ter nastanek ascitesa (2). Slikovne preiskave (najpogosteje UZ in/ali CT s KS) pokažejo lokalizirano ali generalizirano cirkumferentno zadebeljeno steno črevesa in prosto tekočino v trebušni votlini (Slika 1) (4).

Slika 1. CT slika, ki prikazuje edem črevesne stene in ascites.

Figure 1. CT image showing edema of the intestinal wall and ascites.



Ni še povsem jasno, zakaj so zgolj nekateri ljudje nagnjeni k nastanku angioedema ob jemanju ACEI. Domnevamo, da je nagnjenost deloma genetsko pogojena, raziskave pri nekaterih ljudeh ugotavljajo tudi manj aktivne alternativne poti razgradnje bradikininina (npr. pri pomanjkanju encima aminopeptidaze-P) (6, 8, 10). Angioedem zaradi ACEI se pogosteje pojavlja pri ženskah srednjih let, saj hormonska stanja (menstruacija, nosečnost, prejetje hormonske kontracepcije ...) povečujejo nastajanje bradikininina (2, 3, 6).

Za diagnozo intestinalnega angioedema po ACEI nimamo na voljo nobenega specifičnega testa in jo postavimo na podlagi anamneze, klinične slike ter z izključitvijo drugih vzrokov težav (2, 10). Posledično je postavitev diagnoze pogosto zapoznala ali celo napačna (7). Obseg diferencialnih diagnoz je širok in vključuje mezenterialno ishemijo, radiacijski kolitis, vaskulitis (npr. Henoch-Schönleinova purpura), infekcijski enteritis, kronično vneto

črevesno bolezen (Crohnova bolezen), nefrotski sindrom, bolezen presadka proti gostitelju (4, 5).

Angioedem običajno spontano izzveni 24–48 ur po ukinitvi ACEI (2, 5). Angioedem, povezan z ACEI, se razlikuje od tipične alergijske reakcije, pri kateri protitelesa IgE ob stiku z alergenom sprožijo sproščanje histamina iz mastocitov, zato je tudi zdravljenje različno (10). Ni dokazov, da bi antihistaminiki, glukokortikoidi ali adrenalin ublažili ali skrajšali epizodo otekanja, zato jih ne uporabljamo (3, 7). Nekatere študije oziroma klinični primeri kažejo na krajši potek otekanja ob uporabi ikatibanta, ki deluje kot zaviralec bradikinininskih receptorjev, vendar je zaenkrat registriran le za zdravljenje akutnih napadov hereditarnega (prirojenega) angioedema (1, 9, 10). Bolniki, ki razvijejo angioedem ob jemanju enega ACEI, bodo praviloma razvili angioedem tudi ob uporabi drugih zdravil iz iste skupine; zato je prehod na drug ACEI kontraindiciran. Prav tako svetujemo previdnost pri uvajanju zaviralcev receptorjev angiotenzina II (sartani), možen je pojav angioedema tudi ob jemanju teh zdravil, še zlasti pri bolnikih, ki so že razvili angioedem ob terapiji z ACEI (10).

ZAKLJUČEK

Potek intestinalnega angioedema, povzročen z zdravili iz skupine zaviralcev angiotenzinove konvertaze, je nepredvidljiv in ga pogosto spregledamo kot vzrok za bolečine v trebuhu in ascites. Takojšnje prepoznavanje boleznin in prenehanje jemanja zdravila je ključnega pomena. Bolniki so zaradi pomanjkanja specifičnega testa in redkosti boleznin pogosto izpostavljeni nepotrebni, lahko tudi invazivnim diagnostičnim postopkom.

Viri

1. Hahn J, Greve J, Bas M, Kojda G. Bradykinin-Mediated Angioedema Induced by Commonly Used Cardiovascular Drugs. *Drugs Drug Candidates* 2023; 2 (3): 708-27
2. Rupnik E, Kariž S, Igljč I, et al. Življenje ogrožajoči angioedem po zaviralcu angiotenzinove konvertaze – Prikaz dveh primerov. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 866-70.
3. Bharathi Rajaduraivelpandian P, R Rao Rashmi, Kamath A. Drug-Induced Intestinal Angioedema: A Disproportionality Analysis Using the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database and Literature Review. *Med Sci (Basel)* 2025; 13 (4): 327.
4. Pal NL 3rd, Fernandes Y. Intestinal Angioedema: A Mimic of an Acute Abdomen. *Cureus* 2023; 15 (2): e34619.
5. Smet BS, De Kock I, De Backer AI, Verstraete K. Angioedema of the small bowel due to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *JBR-BTR* 2013; 96:41
6. Campbell T, Peckler B, Hackstadt RD, Payor A. ACE Inhibitor-Induced Angioedema of the Bowel. *Case Rep Med* 2010; 2010: 690695
7. Sravanthi MV, Kumaran SS, Sharma N, Milekic B. ACE inhibitor induced visceral angioedema: an elusive diagnosis. *BMJ Case Rep* 2020; 13 (11): e236391
8. Adam A, Cugno M, Molinaro G et al. Aminopeptidase P in individuals with a history of angioedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002; 359: 2088-9
9. Bas M, Greve J, Stelter K, et al. A Randomized Trial of Icatibant in ACE-Inhibitor-Induced Angioedema. *N Engl J Med* 2015; 372: 418-25
10. Butt MA, Kumar S, Sarwe SM, Manna D. Barely there but existent: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induces Angioedema. *Cureus* 2025; 17 (10): e94194

NAVODILA AVTORJEM ZA PRIPRAVO PRISPEVKOV

Slovenian Journal of Gastroenterology/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 editor@slojgastroenterology.com.

2.2. Prispevke pripravite in oddajte z naslednjimi elementi:

- Spremni dopis,
- Naslovna stran,
- Izvleček,
- Glavno besedilo,
- Tabele in slike,
- Reference,
- 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 neznan 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 tuji). 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 tuji). 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 e-pošte editor@sljogastroenterology.com.

Izjavo naj podpisajo 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:

editor@sljogastroenterology.com

ali na naslov

Uredništvo Slovenian Journal of Gastroenterology / 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. Vsebinsko 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.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS FOR THE PREPARATION OF PAPERS

Slovenian Journal of Gastroenterology / 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 Izleček 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 editor@slojgastroenterology.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 ICSMOKE 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 editor@slojgastroenterology.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:

editor@slojgastroenterology.com

or to the address:

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterology 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.