

Slovenian Journal of Gastroenterology Gastroenterolog

Volume 28, Number 2, November 2024 / Letnik 28, številka 2, november 2024



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



Gastroenterolog je revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo, ki redno izhaja od 1997 leta. Od 2024 leta revija izhaja v slovenskem in angleškem jeziku z namenom, da bi bili raziskovalni članki in prikazi zanimivih kliničnih primerov dostopni čim večjemu številu bralcev, tudi izven Slovenije. V tokratni številki je objavljenih deset prispevkov.

Leta 2020 se je Slovenija pridružila evropskemu registru UR-CARE. V članku so naredili analizo 3759 bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB), ki so bili do oktobra 2023 vključeni v Register. Biološko terapijo je prejelo 1289 bolnikov s Crohnovo boleznijo (CB) in 811 bolnikov z ulceroznim kolitisom (UK). Zaviralci TNF-alfa so bili najpogosteje predpisano zdravilo prvega reda pri CB [adalimumab (39,6 %) in infliximab (34,9 %)] in pri UK [infliximab (35,5 %), adalimumab (11,1 %) in golimumab (9,2 %)]. V drugi in tretji liniji biološke terapije pri CB je bil najpogosteje predpisan ustekinumab (30,3 % in 40,0 %), pri UK pa vedolizumab (35,2 % in 33,8 %). Pri CB so zaviralci TNF-alfa tudi v letu 2023 ostali najpogosteje predpisana prva linija terapije, pri UK pa vedolizumab (57,7 %). Zaviralci janus kinaze so bili predpisani le pri 104 bolnikih.

Kombinirano biološko zdravljenje bi lahko predstavljalo novo možnost zdravljenja bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo, ki so rezistentni na zdravljenje z biološkimi zdravili v monoterapiji in pri bolnikih s sočasno izvenčrevesno simptomatiko. Pri 11 bolnikih s kombiniranim zdravljenjem, je imelo 54,4 % bolnikov delen odgovor na zdravljenje, 66,7 % bolnikov z izven črevesnimi simptomi pa popoln odgovor na zdravljenje. Avtorja menita, da je kombinirano biološko zdravljenje lahko učinkovito in varno pri nekaterih bolnikih s KVČB.

Bolezni prebavil lahko povzročijo spremembe trdih in mehkih tkiv ustne votline. Čeprav se pogostost ustnih manifestacij različnih bolezni prebavil razlikuje in je večinoma nespecifična, lahko te spremembe služijo kot zgodnji opozorilni znaki osnovne bolezni in s tem pripomorejo k pravočasni diagnozi in celovitemu zdravljenju.

Pomanjkanje alfa-1 antitripsina lahko povzroči holestatsko bolezen jeter pri nekaterih novorojenčkih in čez čas kronično bolezen jeter. Poznavanje patogenoze bolezni in napredki v razvoju zdravil so privedli do razvoja novih zdravilnih učinkovin, ki bodo verjetno spremenila potek bolezni. Ena od najbolj obetavnih je fazirsiran, ki vpliva na izražanje RNA in se je izkazal kot učinkovit in varen v 2. fazi kliničnih preskušanj pri odraslih.

Neonatalni sklerozantni holangitis je redka bolezen žolčevodov, ki se izrazi s holestatsko zlatenico v obdobju novorojenčka ali prvih mesecih življenja. Povezana je z avtosomno recesivno dedovano mutacijo v genu *DCDC2*, ki povzroča moteno funkcijo primarnih cilij holangiocitov. Značilna je intrahepatična holestaza s raznolikimi spremembami žolčevodov in jetrnega parenhima brez zapore žolčevodov ter mutacija v genu *DCDC2*. Bolniki z neonatalnim sklerozantnim holangitisom potrebujejo redno spremljanje jetrne funkcije zaradi psihomotoričnega razvoja in potrebe po presaditvi jeter.

Bariatrična metabolična kirurgija (MBK) zmanjša prekomerno telesno maso in izboljša z debelostjo povezane bolezni. Eden pomembnih zapletov MBK je eksokrina pankreatična insuficienca (PEI). Incidenca PEI po posegih MBK je povezana z vrsto kirurškega posega in s časom narašča. Incidenca PEI se pojavlja v deležu 44 % po biliopankreatičnem

**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 Trotošek, 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 Trotošek, 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

Snežnik Castle. Source: www.slovenia.info

Grad Snežnik. Vir: www.slovenia.info



obvodu z duodenalnim preklpom in 66,2 % po totalni gastrektomiji. Zaradi visoke incidence PEI je nujno usmerjeno sledenje bolnikov, raba ustreznih diagnostičnih testov za dokaz PEI ter ustrezno nadomestno encimsko zdravljenje.

Funkcionalne motnje zgornjih prebavil obsegajo pet motenj iz področja požiralnika s skupno globalno prevalenco 6 % ter štiri gastroduodenalne funkcionalne motnje, s skupno prevalenco 10,6 %. Patofiziološki mehanizmi nastanka so kompleksni in heterogeni. Pri večini motenj mlajšim bolnikom brez znakov alarma priporočamo empiričen začetni pristop k zdravljenju brez endoskopije zgornjih prebavil. Zdravljenje je multimodalno in vedno temelji na pozitivni diagnozi, močnem podpornem odnosu med zdravnikom in bolnikom ter izobraževanju bolnika.

Evropska akademija za alergijo in klinično imunologijo je lani izdala novo nomenklaturu alergijskih bolezni. S tem se je približala modernejšemu konceptu precizne medicine, upoštevajoč bolezenski endotip, genotip, teratip in regiotip. Preobčutljivost je opredelila kot kakršen koli nezaželen, škodljiv imunski odgovor zaradi pretiranega imunskega odziva oz. disfunkcije tkiva. Med pogostejše alergijske bolezni prebavil uvrščamo oralni alergijski sindrom, celiakijo, eozinofilni ezofagitis, sindrom s hrano povzročene enterokolitisa in s histaminom posredovane motnje prebavil.

Zapleti jetrne ciroze so posledica klinično pomembne portalne hipertenzije in se kažejo v obliki dekompenzacije, ascitesa, varikoznih krvavitev, hepatične encefalopatije in drugih zapletov, posebno okužb. Diagnostika klinično pomembne portalne hipertenzije temelji na sodobnih neinvazivnih testih z vodilno vlogo elastografije jeter. Kadar bolnik kljub preven-

tivnim ukrepom preide v dekompenzirano fazo bolezni, je ključno zgodnje prepoznavanje teh stanj in njihovo natančno zdravljenje.

Med kliničnimi primeri tokrat objavljamo primer jetrne okvare zaradi leflunomida. Prikaz primera kaže na pomen spremljanja jetrnih testov med zdravljenjem z leflunomidom. Hitro prepoznavanje in zdravljenje hepatotoksičnosti, ki jo povzroča leflunomid, vodi do dobrega kliničnega izida.

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

Prof. dr. Borut Štabuc,
urednik

Uvodnik / Editorial	1
Utilisation of advanced treatments in inflammatory bowel disease in Slovenia – national report from UR-CARE Registry for the year 2023 Uporaba naprednih zdravil pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo v Sloveniji – nacionalni podatki iz UR-CARE registra za leto 2023 <i>Katja Tepeš, Eva Supovec, Zala Jagodic, Mirjam Končan, Izabela Milanez, Nataša Smrekar, Gregor Novak, Matic Koželj, Jože Simonič, Špela Pintar, Jurij Hanžel, Borut Štabuc, Andreja Ocepek, Cvetka Pernat Drobež, Nejc Bukovnik, Andrej Zafošnik, Sara Nikolić, Renata Šibli, Marija Žnidaršič, Tadeja Pačnik Vižintin, Barbara Sodin, Tamara Marušič, Janez Breznik, Vanesa Anderle Hribar, Nace Robač, Miha Bartolić, Andreja Nusdorfer, Tina Kurent, Nataša Jurečič Brglez, Maja Denkovski, David Drobne</i>	6
Dual biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease – first experience at the Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana and a review of the literature Kombinirana biološka terapija pri kronični vnetni črevesni bolezni – prve izkušnje na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in pregled literature <i>Karin Strmšek, David Drobne</i>	20
Interdisciplinarni pogled: klinične manifestacije gastrointestinalnih boleznih v ustni votlini Interdisciplinary insights: oral manifestations of gastrointestinal diseases (ENG) <i>Tina Robič, Nika Tabor</i>	24
Bolezen jeter pri pomanjkanju alfa-1-antitripsina Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency <i>Jernej Brecelj</i>	30
Neonatalni sklerozantni holangitis Neonatal sclerosing cholangitis <i>Nina Vrabec, Matjaž Homan, Anja Praprotnik Novak, Jernej Brecelj</i>	34
Eksokrini pankreatična insuficienca in drugi presnovni zapleti po bariatričnih kirurških posegih Exocrine pancreatic insufficiency and other metabolic complications after bariatric surgery <i>Tadeja Pintar</i>	41
Funkcionalne motnje zgornjih prebavil Functional upper gastrointestinal disorders <i>Živa Makovec</i>	47
Hipersenzitivnostne bolezni prebavil Hypersensitivity diseases of the gastrointestinal tract <i>Nika Lalek</i>	59
Obravnava bolnikov z zapleti jetrne ciroze Management of patients with complications of liver cirrhosis <i>Andrej Hari, Anja Rihtaršič, Borut Štabuc</i>	71

Leflunomide hepatotoxicity in rheumatoid arthritis case report and literature review Okvara jeter pri bolniku z revmaoidnim artritismom zdravljenim z leflunomidom; Prikaz primera in pregled literature <i>Goran Bokan, Irma Ovčina</i>	85
Navodila avtorjem	90
Instructions to authors	92



Utilisation of advanced treatments in inflammatory bowel disease in Slovenia – national report from UR-CARE Registry for the year 2023

Uporaba naprednih zdravil pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo v Sloveniji – nacionalni podatki iz UR-CARE registra za leto 2023

Katja Tepeš¹, Eva Supovec², Zala Jagodic², Mirjam Končan², Izabela Milanež², Nataša Smrekar^{2,3}, Gregor Novak^{2,3}, Matic Koželj^{2,3}, Jože Simonič^{2,3}, Špela Pintar^{2,3}, Jurij Hanžel^{2,3}, Borut Štabuc^{2,3}, Andreja Ocepek⁴, Cvetka Pernat Drobež⁴, Nejc Bukovnik⁴, Andrej Zafošnik⁴, Sara Nikolič⁴, Renata Šibli¹, Marija Žnidaršič¹, Tadeja Pačnik Vižintin¹, Barbara Sodin¹, Tamara Marušič⁵, Janez Breznik⁶, Vanesa Anderle Hribar⁶, Nace Robač⁷, Miha Bartolič⁸, Andreja Nusdorfer⁸, Tina Kurent⁸, Nataša Jurečič Brglez⁹, Maja Denkovski⁹, David Drobne^{*2,3}

¹Department of Gastroenterology, General Hospital Celje, Celje, Slovenia

²Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

³Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

⁴Department of Gastroenterology, University Medical Centre Maribor, Maribor, Slovenia

⁵Department of Gastroenterology, General Hospital Izola, Izola, Slovenia

⁶Department of Gastroenterology, General Hospital Jesenice, Jesenice, Slovenia

⁷Department of Gastroenterology, General Hospital Slovenj Gradec, Slovenj Gradec, Slovenia

⁸Department of Gastroenterology, General Hospital “dr. Franca Derganca” Nova Gorica, Nova Gorica, Slovenia

⁹Diagnostic Centre Bled, Bled, Slovenia

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 2: 6–19

Keywords: epidemiology, treatment patterns, persistence of biological therapy

Ključne besede: epidemiologija, vzorci zdravljenja, vztrajanje z zdravljenjem

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank our IBD nurses Carmen Bobnar Sekulić, Tadeja Polanc, and Andreja Planinc for data acquisition at UMC Ljubljana for the UR-CARE Registry. We thank clinical study coordinator Karin Pulević

for the entry of endoscopic data into the UR-CARE Registry at UMC Ljubljana. We thank our IBD nurses Urška Grilič, Karolina Klobasa and Alenka Kramberger for data acquisition at UMC Maribor for the UR-CARE Registry.

*David Drobne, MD, PhD

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

E-mail: david.drobne@gmail.com

ABSTRACT

Background. Due to the increasing incidence of inflammatory bowel disease (IBD) many patients are being treated with biologicals and small molecules. Data on advanced treatments in Slovenian IBD patients was lacking until recently. In 2020 Slovenia joined the European UR-CARE Registry. This article covers our second national epidemiological report from the UR-CARE Registry for 2023.

Aim. To characterise the use of advanced treatments in Slovenian IBD centres from inception of the registry until October 2023.

Material and Methods. Total UR-CARE Registry data were analysed with data lock on 1st October 2023.

Results. Out of 3759 IBD patients treated in Slovenian IBD centres in the year 2023, 1289 of Crohn's disease (CD) and 811 of ulcerative colitis (UC) patients received biological therapy. Overall, TNF-alpha inhibitors were preferred as first-line therapy in CD (adalimumab (39.6%), infliximab (34.9%)), and in UC (infliximab (35.5%), adalimumab (11.1%), golimumab (9.2%)). Ustekinumab dominated second and third-line biological therapy in CD (30.3%, 40.0%, respectively) and vedolizumab in UC (35.2%, 33.8%, respectively). Over half of patients persisted with their first-line treatment (CD 57.5%, UC 59.7%) at the end of follow-up. Persistence rates were higher for first-line ustekinumab (CD 77.7%, UC 81.8%) and vedolizumab (CD 75.6%, UC 66.7%), than for TNF-alpha inhibitors (infliximab: CD 47.1%, UC 45.5%, adalimumab: CD 49.1%, UC 40.0%). Prescription trends changed in 2023 in UC as vedolizumab was the most common first-line biological (57.7%). In CD, also in 2023 TNF-alpha inhibitors remained the most common first-line treatment chosen in slightly more than half of the patients. Janus kinase inhibitors use was low (104 patients).

Conclusions. Biological treatment patterns in Slovenia are comparable with those in the European Union. In 2023 inhibitors of TNF-alpha remain the

IZVLEČEK

Izhodišča. Incidenca kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) narašča in vse več bolnikov je zdravljenih z biološkimi zdravili in malimi molekulami. Podatki o naprednem zdravljenju slovenskih bolnikov s KVČB so bili do nedavnega pomanjkljivi. Leta 2020 se je Slovenija pridružila evropskemu registru UR-CARE. V članku je zajeto naše drugo epidemiološko poročilo registra UR-CARE za leto 2023.

Namen. Opredeliti uporabo naprednih zdravil v slovenskih centrih za KVČB od pričetka registra do oktobra 2023.

Metode. Analizirali smo podatke o naprednem zdravljenju bolnikov s KVČB, zbrane v UR-CARE registru do oktobra 2023.

Rezultati. V letu 2023 smo v Sloveniji zdravili 3759 KVČB bolnikov, od tega je biološko terapijo prejelo 1289 bolnikov s Crohnovo boleznijo (CB) in 811 bolnikov z ulceroznim kolitisom (UK). Zaviralci TNF-alfa so bili najpogosteje predpisano zdravilo prvega reda pri CB (adalimumab (39,6 %) in infliximab (34,9 %)) in pri UK (infliximab (35,5 %), adalimumab (11,1 %) in golimumab (9,2 %)). V drugi in tretji liniji biološke terapije pri CB je bil najpogosteje predpisan ustekinumab (30,3 % in 40,0 %), pri UK pa vedolizumab (35,2 % in 33,8 %). Ob izvozu podatkov iz registra je več kot polovica vseh bolnikov vztrajala z zdravilom prvega reda (CB 57,5 %, UK 59,7 %), pri čemer je bil delež vztrajajočih višji na ustekinumabu (CB 77,7 %, UK 81,8 %) in vedolizumabu (CB 75,6 %, UK 66,7 %) kot na zaviralcih TNF-alfa (infliximab: CB 47,1 %, UK 45,5 %, adalimumab: CB 49,1 %, UK 40,0 %). Trend predpisovanja biološke terapije v letu 2023 se je pri UK spremenil, najpogosteje predpisana prva linija terapije je bil vedolizumab (57,7 %). Pri CB so zaviralci TNF-alfa tudi v letu 2023 ostali najpogosteje predpisana prva linija terapije. Uporaba zaviralcev janus kinaz (JAK) je bila nizka (104 bolniki).

Zaključki. Vzorci predpisovanja bioloških zdravil v Sloveniji so podobni kot v drugih državah Evropske

most common first-line treatment in CD, but not in UC with vedolizumab being the most common first line choice. Prescription of JAK inhibitors was low.

unije. Zaviralci TNF-alfa tudi v letu 2023 ostajajo najbolj pogosto predpisana biološka zdravila prvega reda pri bolnikih s CB. Bolniki z UK so imeli najbolj pogosto predpisano kot prvo napredno zdravilo vedolizumab. Uporaba JAK zaviralcev je bila nizka.

INTRODUCTION

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic condition that continues to increase in incidence worldwide (1, 2). Several new treatments have become available recently, including monoclonal antibodies against tumour necrosis factor alpha, integrins, interleukins, and Janus kinase inhibitors (3), have become available in recent years.

Data on biological treatment in Slovenian IBD patients was lacking until recently. In 2020, Slovenia joined the European UR-CARE Registry. The UR-CARE platform is an established register for patients with IBD in Europe. We started entering data at the end of 2020 and our first national epidemiological report from the register, which included 6 centres, was published in 2022 (4). This report suggested that using biologicals in Slovenia was similar to that in Western Europe. Still, TNF-alpha inhibitors were the most prescribed biologicals in Slovenia in 2022. Another report (5) of Slovenian data suggested that treatment patterns were similar in Slovenian IBD centres, irrespective of whether being academic or non-academic centres.

As UR-CARE Registry is a continuous project we aim to analyse data every year. Two additional General Hospitals (GH) were included in the UR-CARE Registry-GH Slovenj Gradec and GH Nova Gorica, adding to the granularity of the epidemiological data in Slovenia since 2022.

This report updated Slovenian national UR-CARE Registry data that focuses on disease patterns and treatment patterns with advanced drugs until October 2023.

MATERIALS AND METHODS

We analysed the biological treatment and Janus kinase treatment (JAK) (together referred to as advanced treatments) of inflammatory bowel disease (IBD) patients in Slovenia. Patient data was prospectively collected from the UR-CARE Registry with data lock on 1st October 2023. The registry included data from the following medical centres: University Medical Centre Ljubljana (UMC Ljubljana), University Medical Centre Maribor (UMC Maribor), General Hospital Celje (GH Celje), General Hospital Izola (GH Izola), General Hospital Jesenice (GH Jesenice), General Hospital Slovenj Gradec (GH Slovenj Gradec), Diagnostic centre Bled (DC Bled) and General Hospital Nova Gorica (GH Nova Gorica). After exporting the data from the UR-CARE registry, data collection and analysis were performed using Microsoft Excel software (version 2301, build 16.0.16026.20196) and SPSS 21.0 (IBM Inc., Chicago, USA). Descriptive statistics are presented as the means \pm standard deviations for parametric variables and percentages for categorical variables. This study was approved by the National Medical Ethics Committee of Slovenia (ID 0120-576/2019/7).

RESULTS

Patient characteristics

At this data lock the UR-CARE Registry included 3759 patients with IBD. The majority of patients were diagnosed with Crohn's disease (CD; 48.2%), followed by ulcerative colitis (UC; 46.8%) and only a small number of patients were diagnosed with IBD unclassified (3.1%). A minority of data regarding the diagnosis (2.0%) were missing from the registry and were classified as missing. The genders were equally

distributed (male 50.7%, female 48.6%, missing data 0.7%). The age at diagnosis was 35.4 (standard deviation (SD) 15.3) and it was similar in most centres with except for GH Izola (40.4; SD 15.0), GH Jesenice (41.1; SD 17.3) and GH Slovenj Gradec (49.5; SD 16.0).

The majority of patients (45.0%) have never smoked and have no family history of IBD (71.5%). Only a minority of patients (9.0%) had a positive family history of IBD. Family history data were missing in 735 patients (19.5%). Patient demographics are shown in Table 1.

Table 1. Patient characteristics

	All centres (N=3759)	Ljubljana (n=2354)	Maribor (n=519)	Celje (n=278)	Izola (n=273)	Jesenice (n=109)	Slovenj Gradec (n=103)	Bled (n=85)	Nova Gorica (n=38)
Current age [years]	48,5 ±15,8	48,4 ±16,0	46,4 ±15,0	47,4 ±15,5	53,3 ±15,0	50,5 ±17,3	49,4 ±15,4	46,2 ±12,8	48,6 ±14,8
Age at diagnosis [years]	35,4 ±15,3	34,8 ±15,5	33,0 ±14,1	35,9 ±14,8	40,4 ±15,0	41,1 ±17,3	49,5 ±16,0	35,8 ±12,6	36,4 ±13,6
Gender									
Male	1905 (50,7%)	1123 (47,7%)	253 (48,7%)	144 (51,8%)	134 (49,1%)	58 (53,2%)	48 (46,6%)	44 (51,8%)	21 (55,3%)
Female	1825 (48,6%)	1231 (52,3%)	266 (51,3%)	125 (45,0%)	138 (50,5%)	40 (36,7%)	49 (47,6%)	40 (47,0%)	16 (42,1%)
Missing info	29 (0,8%)	0	0	9 (1,2%)	1 (0,4%)	11 (10,1%)	6 (5,8%)	1 (1,2%)	1 (2,6%)
Status of follow-up (database)*									
Ongoing	3671 (97,7%)	2308 (98,0%)	518 (99,8%)	255 (98,8%)	272 (99,6%)	108 (99,1%)	96 (93,2%)	84 (98,8%)	30 (78,9%)
End of follow-up	47 (1,3%)	45 (1,9%)	1 (0,2%)	1	0	0	0	0	0
Missing info	41 (1,1%)	1 (0,1%)	0	22 (3,2%)	1 (0,4%)	1 (0,9%)	7 (6,8%)	1 (1,2%)	8 (21,1%)
Diagnosis									
Crohn's disease	1810 (48,2%)	1134 (48,2%)	277 (53,4%)	136 (48,9%)	142 (52,0%)	35 (32,1%)	38 (36,9%)	37 (43,5%)	11 (28,9%)
Ulcerative colitis	1758 (46,8%)	1138 (48,3%)	178 (34,3%)	125 (45,0%)	122 (44,7%)	66 (60,6%)	59 (57,3%)	45 (52,9%)	25 (65,8%)
IBD unclassified	117 (3,1%)	82 (3,5%)	14 (2,7%)	7 (2,5%)	6 (2,2%)	5 (4,6%)	2 (1,9%)	1 (1,2%)	0
Missing data	74 (2,0%)	0	50 (9,6%)	10 (3,6%)	3 (1,1%)	3 (2,8%)	4 (3,9%)	2 (2,4%)	2 (5,3%)
Smoking									
Yes	486 (12,9%)	379 (16,1%)	21 (4,0%)	28 (10,0%)	7 (2,6%)	20 (18,3%)	21 (20,4%)	10 (11,8%)	0
Previous smoker	767 (20,4%)	661 (28,1%)	31 (6,0%)	31 (11,2%)	6 (2,2%)	16 (14,7%)	16 (15,5%)	6 (7,1%)	0
No	1691 (45,0%)	1279 (54,3%)	79 (15,2%)	120 (43,2%)	25 (9,2%)	65 (59,6%)	58 (56,3%)	62 (72,9%)	3 (7,9%)
Info not available	396 (10,5%)	26 (1,1%)	20 (3,9%)	86 (30,9%)	232 (85,0%)	5 (4,6%)	2 (1,9%)	5 (5,9%)	20 (52,6%)
Missing info	419 (11,1%)	9 (0,4%)	368 (70,9%)	13 (4,7%)	3 (1,1%)	3 (2,8%)	6 (5,8%)	2 (2,4%)	15 (39,5%)

Table 1. Continued

	All centres (N=3759)	Ljubljana (n=2354)	Maribor (n=519)	Celje (n=278)	Izola (n=273)	Jesenice (n=109)	Slovenj Gradec (n=103)	Bled (n=85)	Nova Gorica (n=38)
Family history									
Yes	338 (9,0%)	283 (12,0%)	13 (2,5%)	11 (4,0%)	6 (2,2%)	8 (7,3%)	10 (9,7%)	7 (8,2%)	0
No	2686 (71,5%)	2035 (86,4%)	113 (21,8%)	153 (55,0%)	128 (46,9%)	97 (89,0%)	82 (79,6%)	73 (85,9%)	5 (13,2%)
Info not available	305 (8,1%)	24 (1,0%)	19 (3,7%)	100 (36,0%)	136 (49,8%)	0	4 (3,9%)	3 (3,5%)	19 (50,0%)
Missing info	430 (11,4%)	12 (0,5%)	374 (72,1%)	14 (5,0%)	3 (1,1%)	4 (3,7%)	7 (6,8%)	2 (2,4%)	14 (36,8%)

Disease phenotype

In three medical centres (UMC Maribor, GH Celje and GH Izola), the majority of patients had CD. In UMC Ljubljana, the proportion of patients with CD and UC was comparable (CD 48.2%, UC 48.3%). In the other four medical centres (GH Jesenice, GH Slovenj Gradec, GH Nova Gorica and DC Bled), more patients had UC.

Figure 1 shows disease extension for all Slovenian IBD centres for CD, and Figure 2 for UC patients. Seventy-two percent of patients with CD had ileal involvement and approximately half had colonic disease. Approximately 40% of UC patients had disease extension beyond the splenic flexure. Most, but not all, patients with UC had an affected rectum (96.4%).

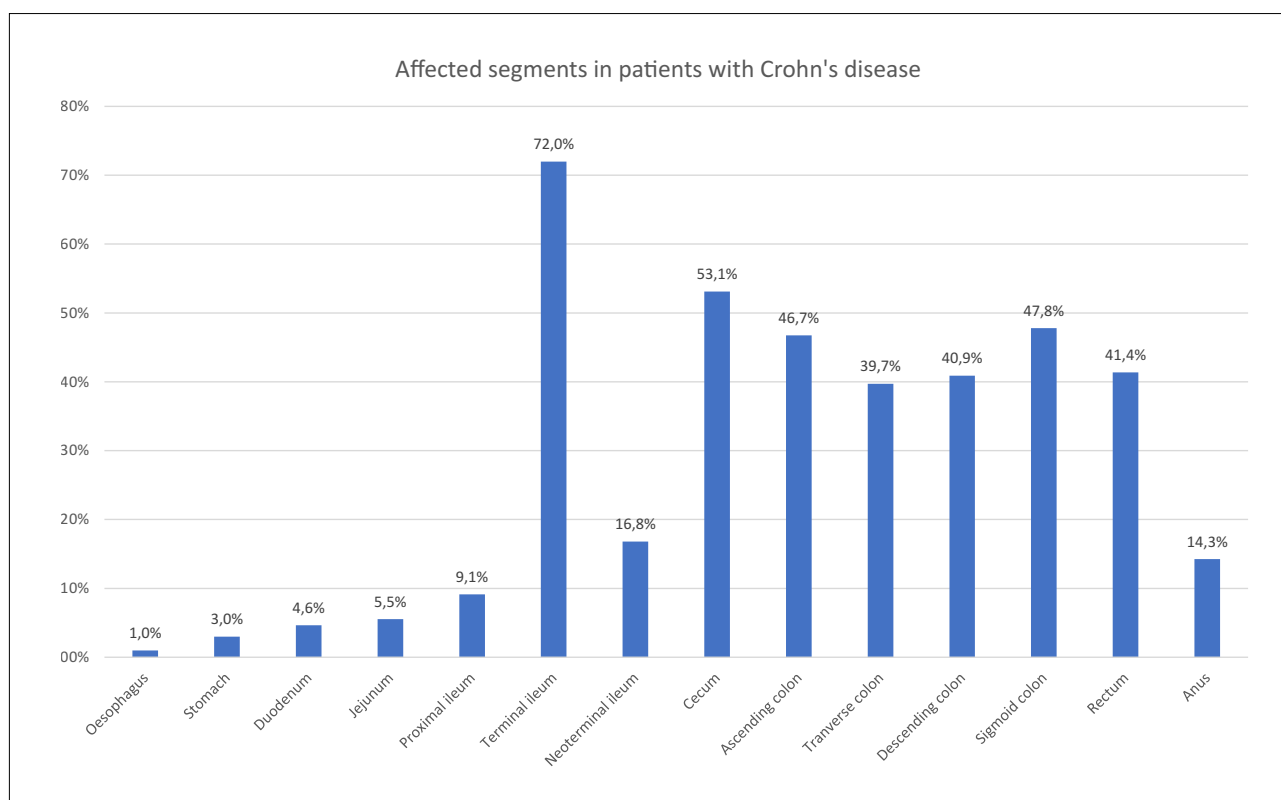


Figure 1. Disease extension in patients with Crohn's disease in all Slovenian Inflammatory bowel disease centres

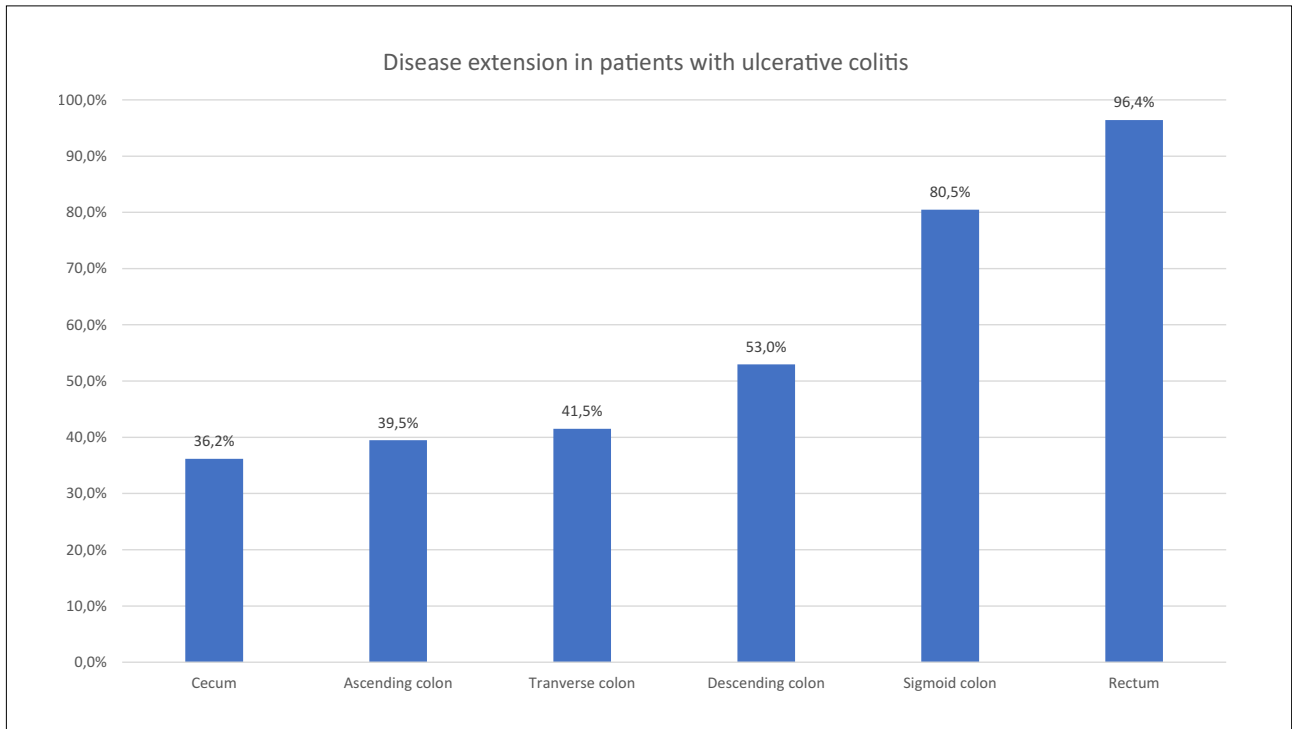


Figure 2. Disease extension patients with ulcerative colitis in all Slovenian Inflammatory bowel disease centres

The proportions of CD patients with risk factors for disease complications (ileal disease, perianal disease) were similar in most centres, except for GH Izola and DC Bled, where more patients had the ileal disease, and GH Izola, GH Slovenj Gradec, GH Nova Gorica and DC Bled, where less patients had perianal disease. In total, the perianal disease was detected in 354 (19.6%) out of 1810 patients with CD.

Patients with CD were on average younger than patients with UC at diagnosis. The median age at diagnosis for CD was 33.7 years (SD 15.1) and for UC 37.0 years (SD 15.3). Extraintestinal manifestations (EIM) were present in 18.7%. Overall characteristics of patients were similar between all medical centres. Phenotype data for every IBD centre are shown in Table 2.

Advanced treatments used in patients with Crohn's disease

In total, 1289 patients with CD received 2199 treatment episodes with biological drugs. The most commonly prescribed first-line treatments (overall, from the inception of the registry) were TNF-alpha inhi-

bitors (adalimumab 39.6% and infliximab 34.9%), followed by vedolizumab (13.0%) and ustekinumab (12.2%). As a second, third and fourth line of treatment, the most frequently prescribed biological was

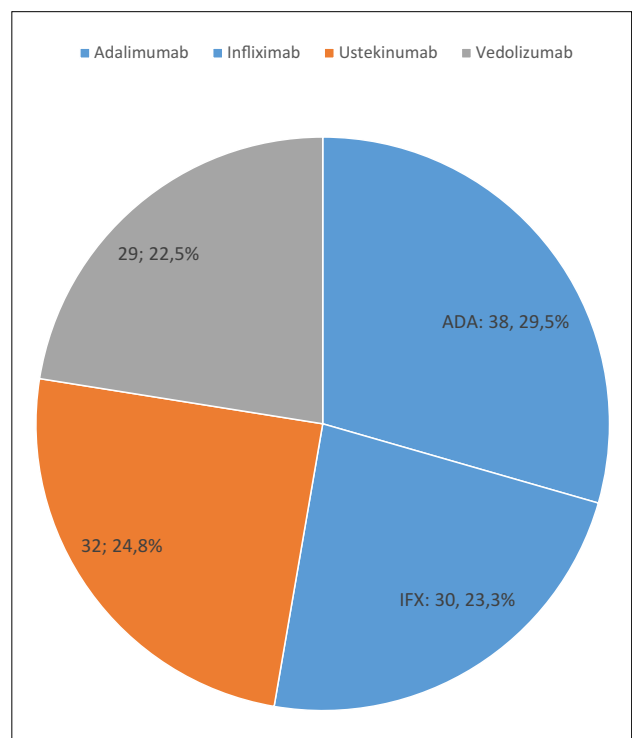


Figure 3. Choice of first-line biological in Crohn's disease in 2023 in Slovenia

Table 2. Disease phenotype in inflammatory bowel disease centres in Slovenia

	All centres	UMC Ljubljana	UMC Maribor	GH Celje	GH Izola	GH Jesenice	GH Slovenj Gradec	GH Nova Gorica	DC Bled
Total number of patients with IBD***	3759	2354	519	278	273	109	103	38	85
Crohn's disease*- N (%)	1810 (48,2%)	1134 (48,2%)	277 (53,4%)	136 (48,9%)	142 (52,0%)	35 (32,1%)	38 (36,9%)	11 (28,9%)	37 (43,5%)
Ulcerative colitis**- N (%)	1758 (46,8%)	1138 (48,3%)	178 (34,3%)	125 (45,0%)	122 (44,7%)	66 (60,6%)	59 (57,3%)	25 (65,8%)	45 (52,9%)
IBDU - N (%)	117 (3,1%)	82 (3,5%)	14 (2,7%)	7 (2,5%)	6 (2,2%)	5 (4,6%)	2 (1,9%)	0	1 (1,2%)
Crohn's with isolated ileum disease - N (% of all CD)	394 (21,8%)	260 (22,9%)	46 (16,6%)	29 (21,3%)	24 (16,9%)	14 (40,0%)	4 (10,5%)	2 (18,2%)	15 (40,5%)
Crohn's with ileocolonic disease - N (% of all CD)	67 (3,7%)	43 (3,8%)	8 (2,9%)	6 (4,4%)	3 (2,1%)	3 (8,6%)	4 (10,5%)	0	0
Crohn's perianal - N (% of all CD)	354 (19,6%)	235 (20,7%)	63 (22,7%)	26 (19,1%)	15 (10,6%)	6 (17,1%)	4 (10,5%)	1 (9,1%)	4 (10,8%)
Age at diagnosis CD [years]	33,7 ±15,1	33,0 ±15,4	32,5 ±13,7	34,2 ±14,7	39,2 ±14,5	40,1 ±17,2	37,1 ±17,4	36,3 ±12,4	33,5 ±10,1
Age at diagnosis UC [years]	37,0 ±15,3	36,4 ±15,2	33,7 ±14,6	37,9 ±14,8	41,7 ±15,4	41,9 ±17,6	40,2 ±17,8	36,5 ±14,3	37,7 ±14,3
Disease duration until biologic initiation [years]	10,2 ±9,3	10,7 ±9,3	10,1 ±8,9	7,9 ±8,3	9,6 ±9,3	8,7 ±7,4	8,7 ±9,6	7,9 ±8,6	9,4 ±8,1
Extraintestinal manifestations - N (% of all IBD patients)	703 (18,7%)	520 (22,1%)	62 (11,9%)	43 (15,5%)	29 (10,6%)	29 (26,6%)	10 (9,7%)	0	10 (11,8%)

*UMC – University Medical centre, GH – General hospital, DC – Diagnostic centre, IBDU – inflammatory bowel disease unclassified, CD – Crohn's disease, UC – ulcerative colitis

ustekinumab (30.3%, 40.0%, 38.0%, respectively), followed by vedolizumab (14.2%, 20.8%, 23.9%, respectively).

Patients with CD discontinued first-line biologicals in 42.5% (548/1289), second-line biologicals in 18.2% (235/1289) and third-line biologicals in 7.1% (92/1289). Detailed prescription sequence of biologicals in CD is shown in Table 3.

Drug utilisation in the year 2023

In 2023, the most common biologicals started as first-line treatment were TNF-alpha inhibitors (adalimumab 29.4% and infliximab 23.3%), followed

by ustekinumab (24.8%) and vedolizumab (22.5%) (Figure 3). Patients with CD started first-line biological in 2023 after a median of 2.53 months from the diagnosis.

Out of 1289 patients with CD, 713 (55.3%) were still treated with a first-line biological at the time of data export, 267 (20.7%) with a second line and 116 (9.0%) with a third-line biological. The proportion of patients that persisted with the first-line biological was the highest for ustekinumab (122/157, 77.7%), followed by vedolizumab (127/168, 75.6%), infliximab (212/450, 47.1%) and adalimumab (251/511, 49.1%). Several patients with CD who persisted on specific biological are shown in Table 4.

Table 3. Number of prescriptions (treatment episodes) in respective lines of therapy for Crohn's disease (from the inception of UR-CARE Registry)

Line	All	Adalimumab / biosimilars	Adalimumab / Humira	Certolizumab	Golimumab	Guselkumab	Infliximab/ biosimilars	Infliximab/ Remicade	Natalizumab	Risankizumab	Ustekinumab	Vedolizumab
First line	1289	200 (15,5%)	311 (24,1%)	2 (0,2%)	0	0	259 (20,1%)	191 (14,8%)	1 (0,1%)	0	157 (12,2%)	168 (13,0%)
Second line	548	35 (6,4%)	116 (21,2%)	1 (0,2%)	0	0	101 (18,4%)	49 (8,9%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	166 (30,3%)	78 (14,2%)
Third line	235	10 (4,3%)	32 (13,6%)	2 (0,9%)	0	0	34 (14,5%)	14 (6,0%)	0	0	94 (40,0%)	49 (20,9%)
Fourth line	92	6 (6,5%)	5 (5,4%)	0	0	0	15 (16,3%)	9 (9,8%)	0	0	35 (38,0%)	22 (23,9%)
Fifth line	28	1 (3,6%)	2 (7,1%)	1 (3,6%)	2 (7,1%)	3	5 (17,9%)	2 (7,1%)	0	0	4 (14,3%)	8 (28,6%)
Sixth line	6	1 (16,7%)	3 (50,0%)	0	0	1 (16,7%)	0	0	0	0	0	1 (16,7%)
Seventh line	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100%)
Total*	2199	253 (11,5%)	469 (21,3%)	6 (0,3%)	2 (0,1%)	4 (0,2%)	414 (18,8%)	265 (12,0%)	2 (0,1%)	1 (0,05%)	456 (20,7%)	327 (14,9%)

Table 4. Number of patients, who remained on biologic in respective line of treatment for Crohn's disease (from inception of UR-CARE Registry)

Line	All	Adalimumab / biosimilars	Adalimumab / Humira	Certolizumab	Golimumab	Guselkumab	Infliximab/ biosimilars	Infliximab/ Remicade	Natalizumab	Risankizumab	Ustekinumab	Vedolizumab
First line	713	119 (16,7%)	132 (18,5%)	0	0	0	149 (20,9%)	63 (8,8%)	1 (0,1%)	0	122 (17,1%)	127 (17,8%)
Second line	267	17 (6,4%)	28 (10,5%)	0	0	0	57 (21,3%)	7 (2,6%)	1 (0,4%)	0	130 (48,7%)	27 (10,1%)
Third line	116	2 (1,7%)	3 (2,6%)	0	0	0	18 (15,5%)	2 (1,7%)	0	0	68 (58,6%)	23 (19,8%)
Fourth line	50	3 (6,0%)	4 (8,0%)	0	0	0	7 (14,0%)	1 (2,0%)	0	0	24 (48,0%)	11 (22,0%)
Fifth line	14	1 (7,1%)	0	0	0	3 (21,4%)	3 (21,4%)	0	0	0	4 (28,6%)	3 (21,4%)
Sixth line	2	1 (50,0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (50,0%)
Seventh line	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100%)
Total*	1163	143 (12,3%)	167 (14,4%)	0	0	3 (0,3%)	234 (20,1%)	73 (6,3%)	2 (0,2%)	0	348 (29,9%)	193 (16,6%)

Table 5. Number of prescriptions (treatment episodes) in respective lines of therapy for ulcerative colitis (from the inception of UR-CARE Registry)

Line	All	Adalimumab / biosimilars	Adalimumab / Humira	Certolizumab	Golimumab	Guselkumab	Infliximab/ biosimilars	Infliximab/ Remicade	Natalizumab	Risankizumab	Ustekinumab	Vedolizumab
First line	811	31 (3,8%)	59 (7,3%)	0	75 (9,2%)	0	191 (23,6%)	97 (12,0%)	0	0	55 (6,8%)	303 (37,4%)
Second line	327	13 (4,0%)	43 (13,1%)	0	13 (4,0%)	0	78 (23,9%)	25 (7,6%)	0	1 (0,3%)	39 (11,9%)	115 (35,2%)
Third line	151	4 (2,6%)	0	0	4 (2,6%)	0	30 (19,9%)	4 (2,6%)	0	3 (2,0%)	47 (31,1%)	51 (33,8%)
Fourth line	40	1 (2,5%)	8 (20,0%)	0	1 (2,5%)	0	7 (17,5%)	3 (7,5%)	0	0	19 (47,5%)	7 (17,5%)
Fifth line	11	0	0	0	2 (18,2%)	0	1 (9,1%)	4 (36,4%)	0	0	3 (27,3%)	1 (9,1%)
Sixth line	2	0	1 (50,0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (50,0%)	0
Seventh line	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total*	1342	49 (3,7%)	111 (8,3%)	0	95 (7,1%)	0	307 (22,9%)	134 (10,0%)	0	4 (0,3%)	164 (12,2%)	478 (35,6%)

Advanced treatments used in patients with ulcerative colitis

In UC, 811 patients received 1342 treatment episodes with biologicals in total. The most commonly prescribed first-line treatments (overall, from the inception of the registry) were TNF-alpha inhibitors (all TNF-alpha inhibitors together 55.8%: infliximab 35.5%, adalimumab 11.1% and golimumab 9.2%), followed by vedolizumab (37.4%) and ustekinumab (6.8%). As a second and third-line drug vedolizumab was the most frequently prescribed among all biologicals (35.2% and 33.8%, respectively) and ustekinumab as a fourth-line of treatment (47.5%).

Patients with UC discontinued first-line biologicals in 40.3% (327/811), second-line biologicals in 18.6% (151/811) and third-line biologicals in 4.9% (40/811). The detailed prescription sequence of biologicals in UC is shown in Table 5. The median time to the initiation of first-line biological in 2023 was 3.63 months after the diagnosis.

Drug utilization in year 2023

In 2023 the most common first-line treatment was vedolizumab (57.7%), followed by TNF-alpha inhibitors (all TNF-alpha inhibitors together 34.7%: infliximab 19.3%, adalimumab 6.7% and golimumab 8.7%) and ustekinumab (7.7%) (Figure 4).

Prescriptions of JAK inhibitors among Slovenian IBD centres are presented in Table 6. Tofacitinib was prescribed in 83 patients, filgotinib in 12 and upadacitinib in 9 patients with UC. The proportion of patients that persisted with JAK inhibitors was 45.8% (38/83) for tofacitinib, 83.3% (10/12) for filgotinib and 77.8% (7/9) for upadacitinib at the time of data lock.

Out of 811 patients with UC, 437 (53.9%) were still being treated with a first-line biological, 130 (16.0%) with a second-line and 76 (9.4%) with a third-line biological. The proportion of patients that persisted with the first-line biological was the highest for ustekinumab (45/55, 81.8%), followed by vedolizumab

Table 6. Prescriptions of janus kinase inhibitors among Slovenian Inflammatory Bowel Disease centres (from inception of UR-CARE Registry)

	All centres	UMC Ljubljana	UMC Maribor	GH Celje	GH Izola	GH Jesenice	GH Slovenj Gradec	GH Nova Gorica	DC Bled
tofacitinib									
Ever treated	83	52 (62,7%)	17 (20,5%)	3 (3,6%)	3 (3,6%)	3 (3,6%)	0	0	5 (6,0%)
Ongoing	38	17 (44,7%)	11 (28,9%)	1 (2,6%)	2 (5,3%)	3 (7,9%)	0	0	4 (10,5%)
filgotinib									
Ever treated	12	11 (91,7%)	1 (8,3%)	0	0	0	0	0	0
Ongoing	10	9 (90,0%)	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0
upadacitinib									
Ever treated	9	9 (100%)	0	0	0	0	0	0	0
Ongoing	7	7 (100%)	0	0	0	0	0	0	0

*UMC – University Medical centre, GH – General hospital, DC – Diagnostic centre

Table 7. Number of patients, who remained on biologic in the respective line of treatment for ulcerative colitis (from the inception of UR-CARE Registry)

Line	All	Adalimumab / biosimilars	Adalimumab / Humira	Certolizumab	Golimumab	Guselkumab	Infliximab/ biosimilars	Infliximab/ Remicade	Natalizumab	Risankizumab	Ustekinumab	Vedolizumab
First line	437	14 (3,2%)	22 (5,0%)	0	23 (5,3%)	0	98 (22,4%)	33 (7,6%)	0	0	45 (10,3%)	202 (46,2%)
Second line	130	6 (4,6%)	7 (5,4%)	0	4 (3,1%)	0	23 (17,7%)	3 (2,3%)	0	1 (0,8%)	23 (17,7%)	63 (48,5%)
Third line	76	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0	1 (1,3%)	0	15 (19,7%)	0	0	1 (1,3%)	32 (42,1%)	25 (32,9%)
Fourth line	22	0	0	0	0	0	5 (22,7%)	1 (4,5%)	0	0	13 (59,1%)	3 (13,6%)
Fifth line	6	0	0	0	2 (33,3%)	0	1 (16,7%)	0	0	0	3 (50,0%)	1 (16,7%)
Sixth line	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100%)	0
Seventh line	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total*	673	21 (3,1%)	30 (4,5%)	0	30 (4,5%)	0	142 (21,1%)	37 (5,5%)	0	2 (0,3%)	117 (17,4%)	294 (43,7%)

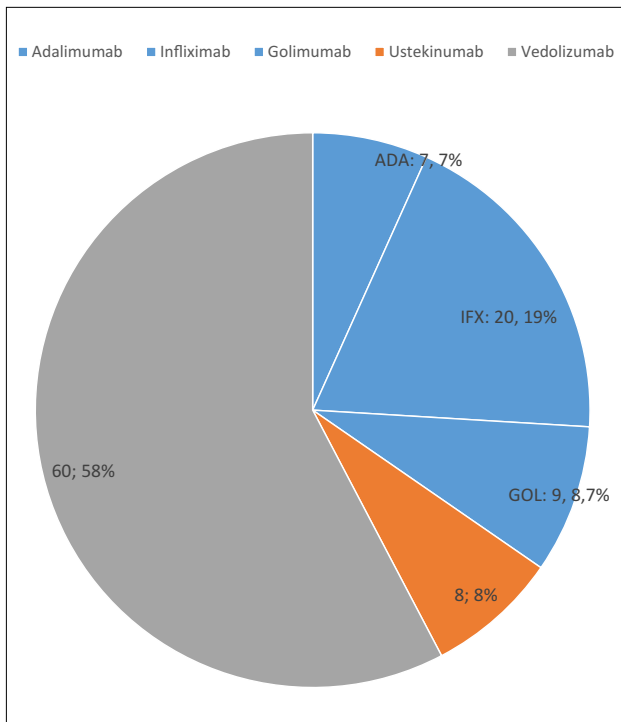


Figure 4. First-line biological in ulcerative colitis in 2023

(202/303, 66.7%), infliximab (131/288, 45.5%), adalimumab (36/90, 40.0%) and golimumab (23/75, 30.7%). The number of patients with UC that persisted with biological treatment is shown in Table 7.

Clinical disease activity

Patient-reported outcomes for CD are summarised in Figure 5–7.

The majority of patients had no abdominal pain (75.8%), bowel movements were normal (56.1%) and were generally feeling good (78.7%).

Patient-reported outcomes for UC are summarised in Figure 8–10.

The majority of patients had normal bowel movements (60.7%), no rectal bleeding (80.3%) and normal PGA (81.2%).

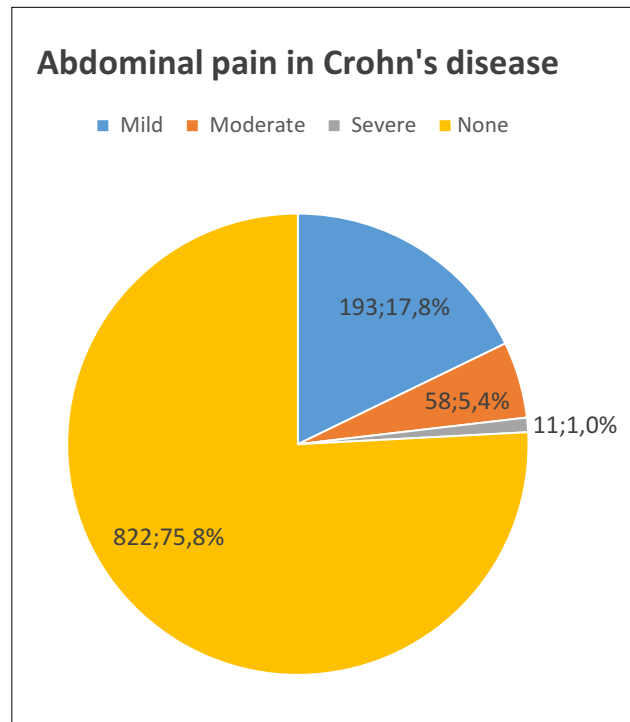


Figure 5. Abdominal pain score in Crohn's disease

DISCUSSION

This article covers our second national epidemiological report from UR-CARE Registry for 2023. Our analysis demonstrated that the usage of advanced treatments in Slovenia is in line with other countries in

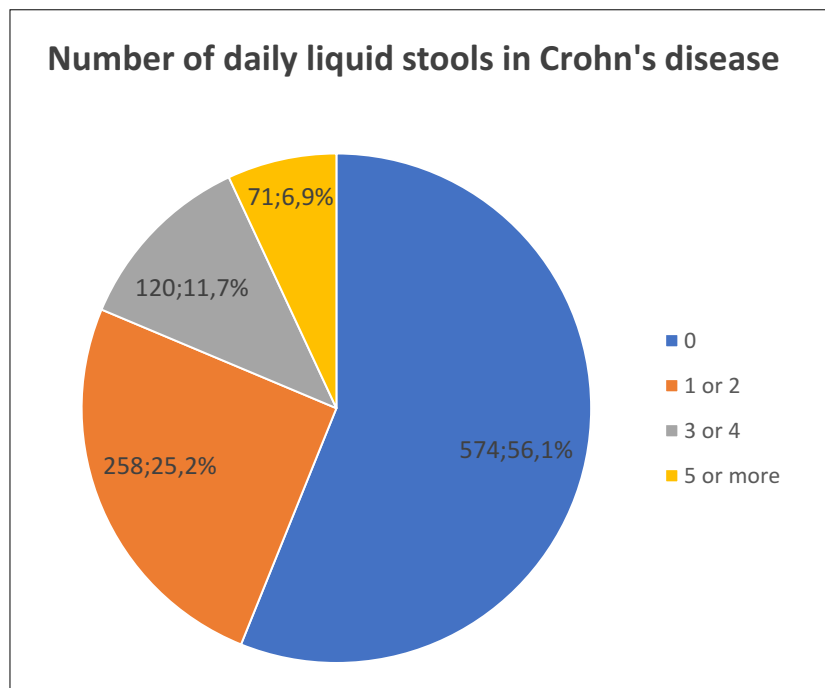


Figure 6. Daily liquid stools in Crohn's disease

Western Europe. The strength of this study is that we reported data on therapy used across 8 Slovenian IBD centres, 2 academic and 6 non-academic centres. Inhibitors of TNF-alpha remain the most common first-line drug in Crohn's disease also in 2023 as this was the drug of choice in approximately half of the pa-

tients. In ulcerative colitis, vedolizumab was the most common first-line treatment in 2023 as this was prescribed as first-line biological in more than half of the cases. JAK inhibitors are not a common choice in Slovenia in 2023.

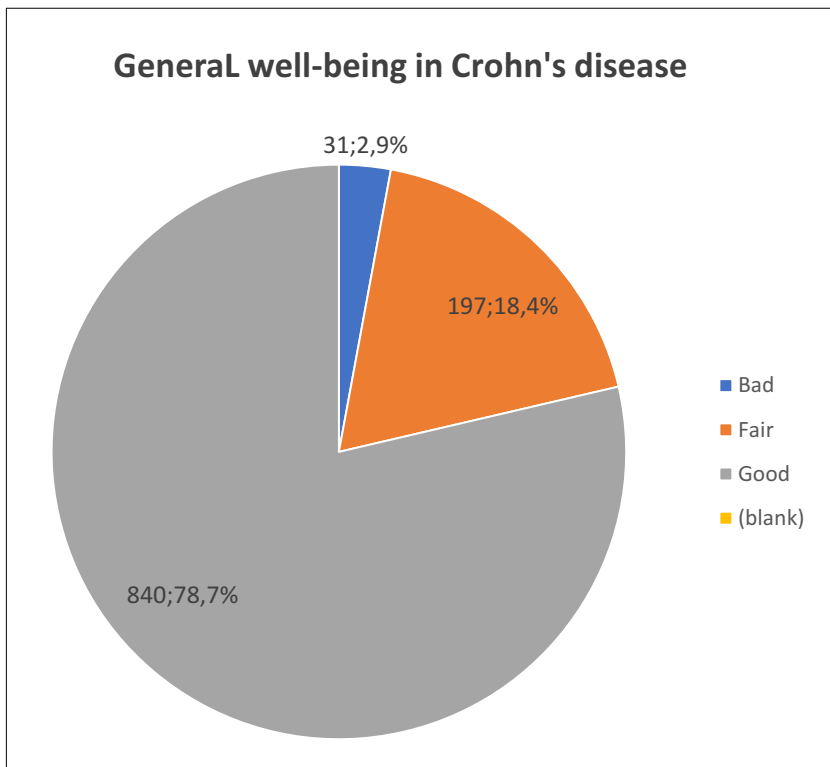


Figure 7. General well-being in Crohn's disease

The disease phenotype and disease location of our IBD patients were roughly similar in all Slovenian IBD centres and comparable with those reported by others (6). The proportion of extraintestinal manifestations was comparable with the literature (7–9), but we might have underestimated its true incidence as data capture was insufficient across all centres. The observed proportion of perianal fistulizing disease in patients with CD (19.6%) was similar to the reported literature (10–14). Generally, IBD phenotypes and treatment choices were comparable between all IBD centres (5). This can be explained of good access and support from the multidisciplinary meetings in academic centres.

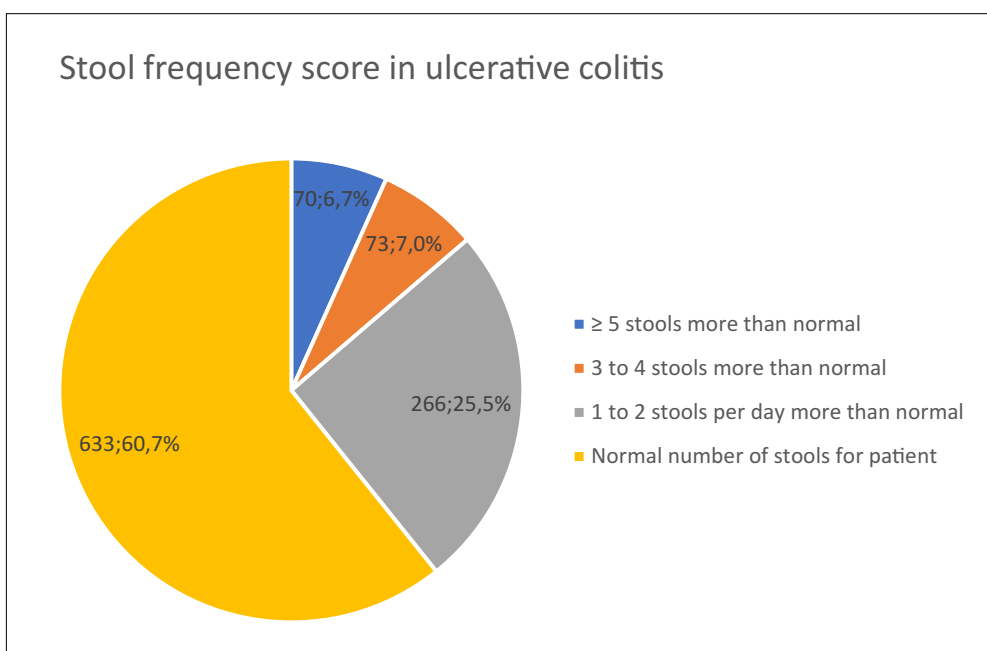


Figure 8. Stool frequency score in ulcerative colitis

Treatment patterns with biological therapy were generally in line with those reported elsewhere (6). More than half of patients received TNF-alpha inhibitors as a first-line treatment, especially before 2019 when constraints on the choice of first-line biological were present in Slovenia and vedolizumab and ustekinumab were reserved

for second-line treatment. This will likely change in the following years. In CD, adalimumab and infliximab were prescribed with similar frequencies. However, in UC infliximab was prescribed three times more frequently than adalimumab or golimumab. Unfortunately, our report does not include any analysis

for changing trends for first-line therapy over time. However, this would shed some light on prescription patterns after the release of constraints limiting the choice of first-line therapy. We analysed the data for 2023 and noticed a significant increase in the proportion of UC patients treated with vedolizumab.

Consequently, vedolizumab was the most frequently prescribed first-line treatment in UC patients, this is different from the observations in previous years (15–17).

We acknowledge some important limitations of our report. The most important limitation of this report is that data entry was not complete in all IBD centres in Slovenia, particularly in those which only recently joined the UR-CARE registry. Also,

some centres did not update biological use from the last report (4). In addition, not all centres treating IBD patients are included in UR-CARE so far. Most centres only entered patients treated with biologicals, thus, we cannot compare the proportion of patients treated with biologicals vs. conventional drugs in different centres. As reporting from the UR-CARE registry is a continuous project, we hope that in time we will be able to report also on conventional therapy, combined immunosuppression and drug optimisation of biologicals as this data would be important for a more accurate presentation of IBD therapy in use in Slovenia. Although

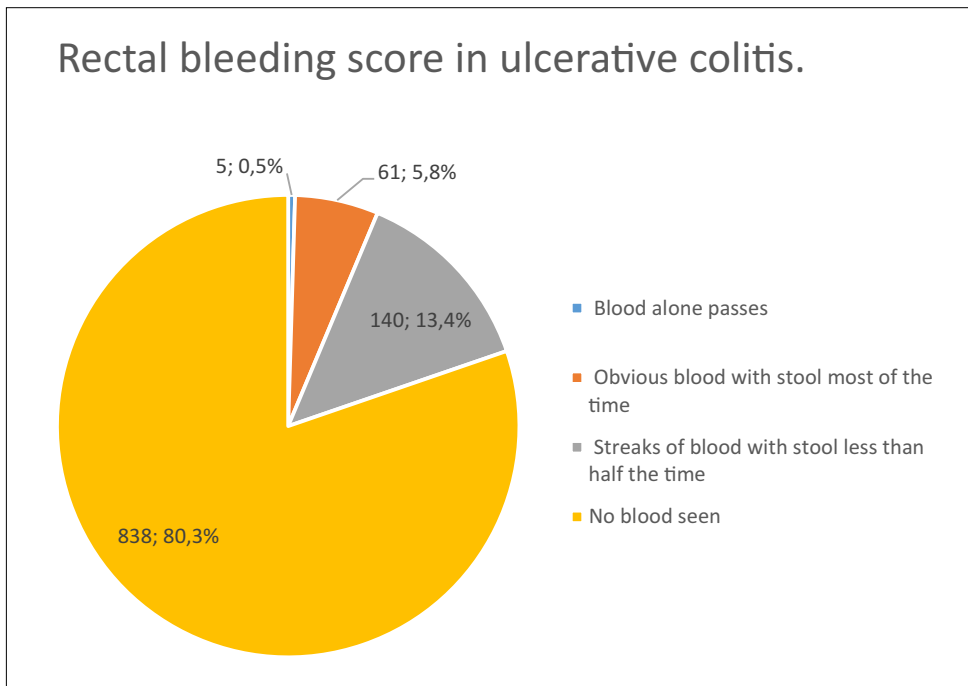


Figure 9. Rectal bleeding score in ulcerative colitis

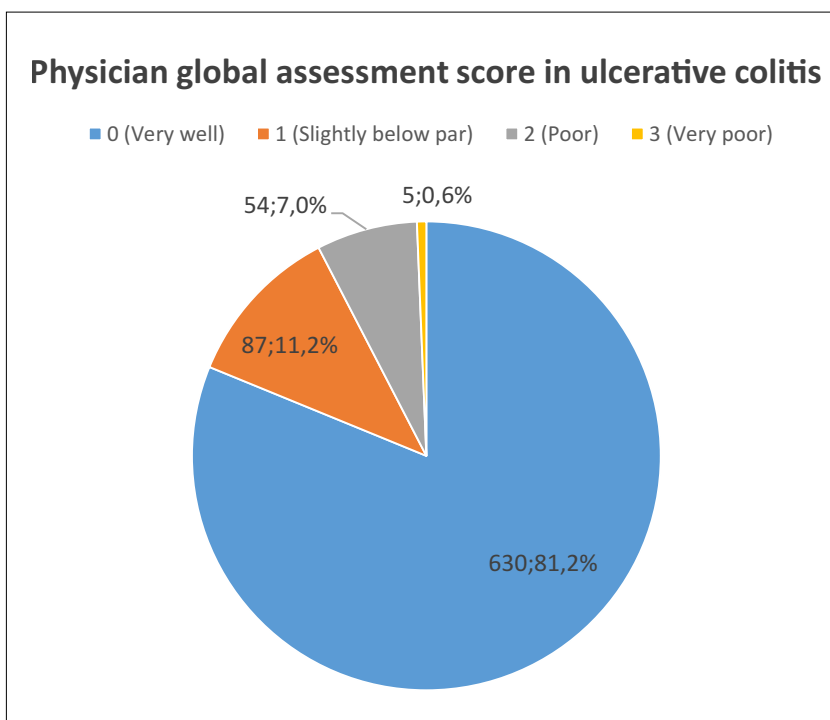


Figure 10. Physician global assessment score in ulcerative colitis

we report on the use of JAK inhibitors for the first time, these data should be interpreted carefully as many IBD centres underreported its use. Also, the follow-up time was short, therefore persistence to treatment with JAK inhibitors cannot be assessed at this stage.

In summary, the utilisation of biologicals in IBD in Slovenia was similar to that in other countries of the European Union in 2023. Inhibitors of TNF-alpha remain the most common first-line choice in Crohn's disease in 2023. However, in ulcerative colitis novel biologicals (vedolizumab 58%, ustekinumab 8%) outnumbered TNF-alpha inhibitors as a first-line treatment choice in 2023. Janus kinase inhibitors use was still low in 2023 in Slovenia.

References

1. Ng SC., Shi HY., Hamidi N., Underwood FE., Tang W., Benchimol EL., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond Engl* 2017;390(10114):2769–78. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
2. Mak WY., Zhao M., Ng SC., Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35(3):380–9. Doi: 10.1111/jgh.14872.
3. Moreno LO., Fernández-Tomé S., Abalo R. Biological Treatments in Inflammatory Bowel Disease: A Complex Mix of Mechanisms and Actions. *Biologics* 2021;1(2):189–210. Doi: 10.3390/biologics1020012.
4. Supovec E, Tepeš K, Šibli R, Žnidaršič M, Pačnik Vizintin T, Sodin B, et al. Utilisation of biologicals in inflammatory bowel disease in Slovenia – report from UR-CARE registry for the year 2022. Uporaba bioloških zdravil pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo v Sloveniji – podatki iz UR-CARE registra za leto 2022. *Slo J Dig Dis / Gastroenterolog* 2023; 2, 3: 5–11.
5. Tepeš K, Hanžel J, Stubljar D, Strmšek K, Erjavec L, Supovec E, et al. Biological treatment approach to inflammatory bowel disease is similar in academic and nonacademic centres - prime time for decentralisation of inflammatory bowel disease care? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2024;36(6):728–734.
6. Huynh L., Hass S., Peyrin-Biroulet L., Duh MS., Sipsma H., Cheng M., et al. Real-World Treatment Patterns and Physician Preferences for Biologics in Moderate-to-Severe Inflammatory Bowel Disease: Retrospective Chart Review in Europe. *Crohn's Colitis* 2022;4(1):otac001. Doi: 10.1093/crocol/otac001.
7. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 13:307-17.
8. Bernstein CN., Blanchard JF., Rawsthorne P., Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1116–22. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
9. Rogler G., Singh A., Kavanaugh A., Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology* 2021;161(4):1118–32. Doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042.
10. Zhao M., Lo BZS., Vester-Andersen MK., Vind I., Bendtsen F., Burisch J. A 10-Year Follow-up Study of the Natural History of Perianal Crohn's Disease in a Danish Population-Based Inception Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(7):1227–36. Doi: 10.1093/ibd/izy374.
11. Lightner AL. Perianal Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum* 2020;63(8):1023–6. Doi: 10.1097/DCR.0000000000001748.
12. Schwartz DA., Loftus EV., Tremaine WJ., Panaccione R., Harmsen WS., Zinsmeister AR., et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122(4):875–80. Doi: 10.1053/gast.2002.32362.
13. Panés J., Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(11):652–64. Doi: 10.1038/nrgastro.2017.104.
14. Göttgens KWA, Jeurig SFG, Sturkenboom R, et al. Time trends in the epidemiology and outcome of perianal fistulizing Crohn's disease in a population-based cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 29:595–601.
15. Dalal RS, McClure EL, Marcus J, et al. Comparative Long-Term Drug Survival of Vedolizumab, Adalimumab, and Infliximab in Biologic-Naïve Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2023; 68:223-32.
16. Biemans VBC., van der Woude CJ., Dijkstra G., van der Meulende Jong AE., Löwenberg M., de Boer NK., et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(1):123–34. Doi: 10.1111/apt.15745.
17. Helwig U., Mross M., Schubert S., Hartmann H., Brandes A., Stein D., et al. Real-world clinical effectiveness and safety of vedolizumab and anti-tumour necrosis factor alpha treatment in ulcerative colitis and Crohn's disease patients: a German retrospective chart review. *BMC Gastroenterol* 2020;20(1):211. Doi: 10.1186/s12876-020-01332-w.



Dual biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease – first experience at the Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana and a review of the literature

Kombinirana biološka terapija pri kronični vnetni črevesni bolezni – prve izkušnje na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in pregled literature

Karin Strmšek¹, David Drobne^{*1,2}

¹*Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia*

²*Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia*

– Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 2: 20–23

Keywords: *biological therapy, inflammatory bowel disease, combination treatment,*

Ključne besede: *biološka terapija, kronična vnetna črevesna bolezen, kombinirano zdravljenje, remisija*

ABSTRACT

Background. Dual biologic therapy is a promising treatment option for patients with inflammatory bowel disease (IBD) resistant to monotherapy or those with two indications for biologic therapy – luminal disease and extraintestinal manifestations.

Aim. We are reporting first experiences with dual biologic therapy in IBD patients at the Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana.

IZVLEČEK

Izhodišče. Kombinirana biološka terapija je privlačna terapevtska možnost pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB), ki so rezistentni na zdravljenje z biološkimi zdravili v monoterapiji in pri tistih, ki imajo dve indikaciji za zdravljenje – črevesno bolezen in izvenčrevesne manifestacije.

Namen. Predstavljamo prve izkušnje s kombinirano biološko terapijo pri bolnikih s KVČB na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

*assist. prof. David Drobne, MD, PhD

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

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

E-mail: david.drobne@gmail.com

Material and Methods. We searched our electronic database and identified 11 IBD patients who were treated with dual biologic therapy between December 2021 and November 2023. We performed a chart review of efficacy and safety.

Results. Partial clinical response was observed in 54.4% of patients treated with dual biologic therapy. Fifty percent of patients had a partial clinical response of luminal disease (20% had a complete response) and all of them had at least partial clinical response of extraintestinal manifestations (66.7% had a complete response). There were no serious adverse events.

Conclusions. Our findings suggest that dual biologic treatment is an efficient and safe option in IBD patients who failed previous biologic monotherapy or suffer from both, luminal and extraintestinal manifestations of disease.

Metode. Uporabili smo elektronsko bazo podatkov in identificirali 11 bolnikov s KVČB, ki so bili zdravljeni s kombinirano biološko terapijo v obdobju med decembrom 2021 in novembrom 2023. Zbrali smo podatke o učinkovitosti in varnosti terapije.

Rezultati. Vsaj delni klinični odgovorje imelo 54,4 % bolnikov zdravljenih s kombinirano biološko terapijo. Petdeset odstotkov bolnikov je imelo vsaj delni klinični odgovor črevesne bolezni (20 % je imelo popolni odgovor). Vsi bolniki so imeli vsaj delni klinični odgovor izvenčrevesnih manifestacij (66,7 % je imelo popolni odgovor). Hujših zapletov kombinirane terapije nismo beležili.

Zaključki. Naši izsledki kažejo, da je kombinirano biološko zdravljenje učinkovita in varna strategija zdravljenja bolnikov s KVČB, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z biološkimi zdravili v monoterapiji neuspešno, ter bolnikov, ki imajo tako vnetje črevesne sluznice kot izvenčrevesne manifestacije bolezni.

INTRODUCTION

Increased knowledge of the complex pathogenesis of inflammatory bowel disease has led to a broad range of approved biological agents and small-molecule therapies that target different inflammatory pathways. Despite an increase in therapeutic options still around 40% of IBD patients fail these drugs due to primary or secondary loss of response (1). Dual biologic therapy is a new and promising strategy for the management of patients with concomitant IBD and extraintestinal manifestations or in patients with medically refractory IBD. The rationale of using dual biological therapy is to combine different mechanisms of action which presumably results in more profound control of inflammation.

Data on this approach from randomised clinical trials (RCT) are lacking. Two recent RCTs that combined two biologicals provided some evidence that the short-term combination of two biological agents may lead

to superior disease control than either of the agents alone in patients with ulcerative colitis (VEGA trial) and Crohn's disease (EXPLORER trial) (2, 3).

Recently a small number of IBD patients started dual biological therapy in our tertiary referral centre after carefully considering potential benefits and risks at the multidisciplinary meeting. This study aimed to report the first experience with the efficacy and safety of dual biologic therapy in IBD patients in our tertiary care centre.

METHODS

This was a medical record-based, retrospective study of patients with IBD who were treated with ustekinumab, infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib, or upadacitinib in combination with the Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana between December 2021 and November 2023. We assessed efficacy as judged

by an experienced gastroenterologist (no response, partial response, complete response). The effectiveness of dual biological therapy on luminal disease and extraintestinal manifestations is assessed separately. The safety of dual biological therapy is also assessed.

RESULTS

Patient Characteristics

Among 1142 IBD patients treated at our institution at the time of our analysis, 11 patients (0,96%) were treated with dual biologic therapy. Clinical features and outcomes are summarized in Table 1. Six patients had Crohn's disease and 5 patients had ulcerative colitis. The median age at diagnosis was 23 years (interquartile range 18–30 years) and the median age at the beginning of dual biologic therapy was 40 years (interquartile range 31–51 years). The median disease duration at the beginning of combination therapy was 16 years (interquartile range 10–25 years). Four patients were treated with vedolizumab and an anti-tumour necrosis factor (TNF) agent. One patient

received ustekinumab with an anti-TNF agent, and 4 patients received vedolizumab with ustekinumab. Two patients were treated with vedolizumab and a Janus kinase inhibitor (JAK inhibitor). The median duration of combined biologic therapy was 7.5 months (interquartile range 4–12 months). No patients discontinued the treatment by the end of the observation time of this analysis.

Efficacy and Safety of Dual Biologic Therapy

Three patients had a complete response to dual biologic therapy and 3 patients had a partial response. In 2 patients combination therapy was evaluated as not successful. In 3 patients it was too soon to assess the efficacy of the treatment, since dual biologic therapy was only recently started. We did not detect any serious complications. A female patient with many comorbidities had frequent urinary tract infections. Since she was treated with vedolizumab and adalimumab, this may be at least partly a side effect of dual biological therapy.

Table 1. Patient Characteristics and Clinical Outcomes in Dual Biologic Therapy

Diagnosis	Age	Combination therapy				Indication			Efficacy
		Anti-integrin	Anti-TNF	Anti-IL 12/23	JAK inhibitor	Luminal	Fistula	Extraintestinal manifestations	
CD	40	vedolizumab		Ustekinumab		x	x		*
UC	56	vedolizumab	golimumab			x		x	partial
CD	67	vedolizumab	adalimumab			x	x		partial
UC	48	vedolizumab		Ustekinumab		x			NO
UC	43		golimumab	Ustekinumab				x	YES
CD	58	vedolizumab	infliximab			x	x		partial
CD	38	vedolizumab		Ustekinumab		x		x	YES
UC	35	vedolizumab		Ustekinumab		x			NO
UC	24	vedolizumab			tofacitinib	x			YES
CD	26	vedolizumab			upadacitinib	x			*
CD	19	vedolizumab	infliximab			x			*

CD: Crohn's disease, UC: ulcerative colitis, TNF: tumour necrosis factor, IL: interleukin, JAK: Janus kinase

*Combination therapy was only recently started and the efficacy assessment was not possible

DISCUSSION

In this retrospective study, we assessed the clinical efficacy and safety of IBD treated with dual biologic therapy. Our main finding was that most patients benefited from this treatment. Furthermore, we did not detect any serious adverse events.

Our findings are similar to those reported in the literature. The VEGA study assessed the efficacy of combining of guselkumab and golimumab therapy compared to guselkumab or golimumab monotherapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis. Thirty-seven percent of patients on combination therapy achieved clinical remission and 83% clinical response at week 12 (2). The EXPLORER trial evaluated the efficacy of the combination therapy with vedolizumab, adalimumab, and methotrexate in biologic-naïve patients with high-risk Crohn's disease. The trial lacked a control group of patients. Nevertheless, the observed clinical remission rate was high (54.5%) with no safety signal related to the triple combination regimen (3). Our results are generally comparable with these.

An important finding in our study was that the combination of biological therapy was safe. However, it should be noted that the most commonly used biologic in combination in our population (90,9% of patients) was vedolizumab. This might explain our safety profile compared to the COMBIO study, where the most frequent combination of targeted therapies in 143 patients with refractory/overlapping immune-mediated inflammatory diseases was anti-TNF agents and vedolizumab (30%), which appeared to be safe. The incidence of serious infection in this study was 4.51 per 100 person-years (95% confidence interval 2.20–8.27) and 5 combination therapies were discontinued due to adverse events (4).

Our study has important limitations. The main limitation is the small number of participants and retrospective study design. Another limitation is the clinical assessment of remission without endoscopic and biochemical valuation. An experienced gastroente-

rologist evaluated the clinical response. The response to treatment was divided into three categories: no response, partial response and complete response, as assessed by an experienced gastroenterologist. Also, follow-up times were short.

In conclusion, this retrospective patient review suggests that dual biologic treatment is a valid and safe option in IBD patients who failed previous biologic monotherapy or suffer from both luminal and extraintestinal manifestations of the disease. These preliminary findings require confirmation in larger trials. Prospective studies investigating the efficacy and safety of combination biologic therapy are ongoing (5).

References

1. Alsoud D, Verstockt B, Fiocchi C, et al. Breaking the therapeutic ceiling in drug development in ulcerative colitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:589–95.
2. Feagan BC, Sands BE, Sandborn WJ, et al. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:307–20.
3. Colombel JF, Ungaro RC, Sands BE, et al. Vedolizumab, Adalimumab, and Methotrexate Combination Therapy in Crohn's Disease (EXPLORER). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;S1542-3565(23)00746-2.
4. Guillo L, Flachaire B, Avouac J, et al. Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study. *Dig Liver Dis*. 2023;55:61–8.
5. A Study of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (DUET-UC). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05242484>



Interdisciplinarni pogled: klinične manifestacije gastrointestinalnih bolezni v ustni votlini

Interdisciplinary insights: oral manifestations of gastrointestinal diseases

Tina Robič*¹, Nika Tabor

¹Stomatološka klinika

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 2: 24–29

Ključne besede: ulcerativni kolitis, Crohnova bolezen, gastroezofagealna refluksna bolezen, ustne manifestacije gastrointestinalnih bolezni, celiakija

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, gastroesophageal reflux disease, oral manifestations of gastrointestinal diseases, Celiac disease

IZVLEČEK

Vhod v prebavni trakt je ustna votlina, ki si deli skupni embrionalni izvor s prebavili. Zato ni presenetljivo, da imajo mnoge gastrointestinalne bolezni zaznavne oralne manifestacije. Številne prebavne bolezni lahko povzročijo spremembe trdih in mehkih tkiv ustne votline. Ena najpogostejših sprememb v ustni votlini je erozija zob. Izguba sklenine poveča tveganje za zobno gnilobo in dentinsko preobčutljivost zob, kar so poročali pri pacientih z gastroezofagealno refluksno boleznijo. Celiakija je lahko povezana s hipoplazijo zobne sklenine in ponavljajočimi razjedami, podobnimi aftam. Ulcerozni kolitis se lahko kaže kot piostomatitis vegetans. Piostomatitis vegetans lahko kaže tudi na Crohnovo bolezen, pri slednji pa lahko opazimo tudi difuzno otekanje sluznice, sluznico s podobo tlakovane ceste, lokaliziran gingivitis, globoke linearne razjede in aftam podobne ulkuse. Precej manj značilne so ustne najdbe pri pomanjkanju železa ali vitamina B12 – gladek, rdeč,

ABSTRACT

The entrance into the digestive tract is the oral cavity, which shares a common embryonic origin with the digestive tract. Therefore, it is not surprising that many gastrointestinal disorders present noticeable oral manifestations. Numerous digestive diseases can induce changes in the hard and soft tissues of the oral cavity. One of the most common alterations is tooth erosion, with enamel loss and an increased risk of dental caries and dentin hypersensitivity, as reported in patients with gastroesophageal reflux disease. Celiac disease may be associated with enamel hypoplasia and recurrent ulcers similar to aphthae. Ulcerative colitis may present as pyostomatitis vegetans. Pyostomatitis vegetans can also indicate Crohn's disease, where diffuse swelling of the mucosa, cobblestone mucosa, localized muco-gingivitis, deep linear ulcers, and aphthous-like ulcers may be observed. Less characteristic oral findings are associated with iron or vitamin B12 deficiency, such as a smooth,

*Tina Robič, dr. dent. med
Stomatološka klinika, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana
E-pošta: robic.tina@gmail.com

atrofičen jezik in kandidne okužbe. Ustne znake najdemo tudi pri redkejših genetskih boleznih – Peutz-Jegherjevem sindromu, sindromu Cowden in Gardnerjevem sindromu.

Ustna in prebavna sluznica sta lahko prizadeti ob različnem časovnem obdobju, kar predstavlja izziv pri postavljanju diagnoze. Zobozdravniki in gastroenterologi se premalo zavedajo sposobnosti in omejitev druge stroke zaradi pomanjkanja rednega sodelovanja. Čeprav se pogostost ustnih manifestacij različnih bolezni prebavil razlikuje in je večinoma nespecifična, lahko te spremembe služijo kot zgodnji opozorilni znaki osnovne bolezni in s tem pripomorejo k pravočasni diagnozi in celovitemu zdravljenju.

UVOD

Ustno zdravje je neločljivo povezano s splošnim zdravjem. Nekateri sistemski bolezni se s svojimi simptomi in znaki najprej izrazijo v ustni votlini. Velja tudi obratno, saj ustno zdravje vpliva tudi na druge organe in bolezenska stanja. Nekateri prebavni motnje se lahko kažejo z različnimi znaki in simptomi v ustni votlini. Čeprav ti znaki niso izključno povezani z gastrointestinalnimi težavami, jih je potrebno poznati, saj nam lahko pomagajo pri postavljanju pravilne diagnoze. Lezije znotraj čeljusti, na ustni sluznici ali tkivih okoli ust se lahko pojavijo že pred začetkom gastrointestinalne bolezni, so prisotne med potekom bolezni ali vztrajajo celo po ozdravljeni bolezni. Včasih so ustne lezije podobne lezijam prebavnega sistema, medtem ko so lahko v drugih primerih spremembe v ustih posledica sistemskih sprememb, ki so posledica bolezni prebavnega sistema, na primer tistih, povezanih z malabsorpcijo.

Rezultati študije iz leta 2022, ki so jo naredili Christopher X W Tan in sodelavci na Nizozemskem so pokazali, da je poznavanje oralnih manifestacij prebavnih bolezni med gastroenterologi in zobozdravniki pomanjkljivo ter da obstaja potreba po dodatnem in ustrežnejšem izobraževanju. Omejeno je tudi interdisciplinarno sodelovanje med gastroenterologi in

red, atrophic tongue and candidal infections. Oral signs are also found in rare genetic diseases such as Peutz-Jegher's syndrome, Cowden syndrome, and Gardner syndrome. Oral and digestive mucosa may be affected at different times, posing a challenge in diagnosis. Dentists and gastroenterologists often lack awareness of each other's knowledge and limitations due to a lack of regular collaboration. Although the frequency of oral manifestations varies among different gastrointestinal diseases and is mostly nonspecific, the changes can serve as early warning signs of the underlying disease, facilitating timely diagnosis and comprehensive treatment.

zobozdravniki, ki je koristno za optimalno celostno obravnavo pacientov. Ta prispevek ponuja podroben pregled ustnih manifestacij različnih bolezni in stanj prebavnega sistema, ki so relevantna za prakso gastroenterologije. Pregled zajema Crohnovo bolezen, ulcerozni kolitis, Gardnerjev sindrom, sindrom Peutz-Jegher's, sindrom Cowden, sindrom Plummer Vinson, malabsorpcijska stanja, zlatenico in gastroezofagealno reflukso bolezen.

PREGLED BOLEZNI

VNETNE ČREVESNE BOLEZNI

Vnetna črevesna bolezen v glavnem obsega ulcerozni kolitis in Crohnovo bolezen.

CROHNOVA BOLEZEN

Crohnova bolezen lahko prizadene kateri koli del prebavil (1). Glavni simptomi Crohnove bolezni vključujejo drisko, bolečine v trebuhu in vročino (2). Pri Crohnovi bolezni do 30 % bolnikov razvije ustne lezije, ki se lahko pojavijo pred drugimi lezijami (2). Pri nekaterih bolnikih je ustna votlina edino prizadeto mesto bolezni. Ni jasno, ali bodo bolniki z ustno Crohnovo boleznijo v končni fazi razvili tudi črevesne lezije (1). Crohnova bolezen lahko povzroči oro-

facialno granulomatozo, ki se kaže v obliki mukoznih sprememb in tako imenovane **sluznice s podobo tlakovane ceste**, pa tudi z oteklinami dlesni, ustnic ali obraza. **Granulomatozni cheilitis** je subakutno redko granulomatozno vnetje, ki nastane na območju ustnic. Opisano je kot nenadno difuzno otekanje ustnic, predvsem spodnje ustnice, ki izgine v nekaj urah ali dneh (4). Pod mikroskopom lezije kažejo subepitelijsko granulomatozno vnetje, enako tistemu, ki ga vidimo v črevesju. Definitivne diagnoze Crohnove bolezni ni mogoče postaviti le na podlagi ustne biopsije. Vendar pa lahko biopsija usmeri zdravnika, da podrobno pregleda prebavni trakt glede lezij, značilnih za Crohnovo bolezen. Harty in sodelavci so poročali, da je bilo granulomatozno vnetje prisotno v 100 % biopsij, zbranih v njihovi študiji, kar nakazuje, da je ustna sluznica enostavno dostopno mesto za pridobivanje diagnostičnega materiala (3).

Ostali ustni znaki Crohnove bolezni so še **linearne globoke ulceracije, piostomatitis vegetans, gingivitis in perzistentni aftozni ulkusi** (1, 2). Ustne lezije pri Crohnovi bolezni so običajno perzistentne, z obdobji umirjanja in ponovnega pojava skozi leta (5).

ULCERATIVNI KOLITIS

Ulcerativni kolitis je vnetno stanje, ki prizadene debelo črevo, s prevalenco 238 na 100.000 ljudi (6). Glavni simptomi ulceroznega kolitisa vključujejo bolečine v trebuhu, drisko in krvavitve iz spodnjega dela prebavil (7). Ustni znaki so redki, manj običajni kot pri Crohnovi bolezni. Manifestacije se lahko pojavijo kot linearne pustule na eritematozni sluznici, kar je redko stanje, znano kot **piostomatitis vegetans** (8). Druge ustne manifestacije lahko vključujejo **aftozni stomatitis ali lasasto levkoplakijo** (2).

Pri načrtovanju oralnega kirurškega zdravljenja pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo je treba upoštevati nekaj previdnostnih ukrepov. Ti bolniki, še posebej tisti s Crohnovo boleznijo, lahko imajo zakasnjeno celjenje ran po kirurških posegih v primerjavi s sistemsko zdravimi bolniki (9).

GENETSKE BOLEZNI

PEUTZ-JEGHER'S SINDROM

Sindrom Peutz-Jegher's je redko stanje, ki prizadene približno 1 od 200.000 posameznikov. Značilen je po razvoju črevesnih polipov, večinoma v tankem črevesu. Je genetska avtosomno dominantna bolezen, vendar pa je pri približno tretjini primerov bolezen posledica nove spontane mutacije (10, 11). Ena od značilnosti sindroma je razvoj rjavih **melanotičnih makul na ustnicah in obrazu**, ki nastanejo že v otroštvu. Prepoznavanje teh pigmentacij pomaga pri diagnosticiranju stanja že v zgodnji starosti, kar omogoča ustrezno presejanje za bolezen črevesja in druge neoplazme. Anemija in nagnjenost h krvavitvam lahko otežita oralno kirurško zdravljenje, zato sta potrebna posvetovanje in laboratorijske preiskave pred posegi (10).

DRUŽINSKA ADENOMATOZNA POLIPOZA

Družinska adenomatozna polipoza je dedna avtosomno dominantna motnja, ki povzroča adenome v debelem črevesju in danki, s povečanim tveganjem za maligno preobrazbo (12). Če bolnika z družinsko adenomatozno polipozo ne zdravimo, je verjetno, da bo razvil rak debelega črevesa do starosti 35–40 let (12). Klinične značilnosti v orofacialnem predelu vključujejo multiple **osteome, odontome, nadštevilčne zobe, impaktirane stalne zobe, fibrozne tumorje, pigmentacijo kože in epidermoidne ciste na koži vratu in obraza** (13). Deset odstotkov bolnikov z družinsko adenomatozno polipozo lahko klasificiramo kot Gardnerjev sindrom (12). Je varianta družinske adenomatozne polipoze, za katero so značilne izvenčrevesne manifestacije, vključno z osteomi, zobnimi anomalijami in epidermoidnimi cistami (12). Osteomi so pogostejši v spodnji čeljusti in običajno se pojavljajo kot enostoze (13). Ker se osteome lahko znana tako klinično kot rentgensko pred pojavom drugih simptomov, lahko oralni kirurgi in zobozdravniki igrajo ključno vlogo pri zgodnjem odkrivanju družinske adenomatozne polipoze (14). Pomembno je opozoriti, da je lahko ekstrakcija zob pri bolnikih z

družinsko adenomatozno polipozo otežena zaradi povečane gostote kosti in zožitve prostora parodontalnega ligamenta zaradi hiper cementoze (15).

COWDEN SINDROM

Cowden sindrom, znan tudi kot sindrom multiplih hamartomov, je redka dedna avtosomno dominantna motnja, za katero je značilen razvoj papul in vozličev na koži in ustni sluznici ter polipoza prebavil, hkrati pa tudi povečano tveganje za razvoj raka ščitnice, dojke in endometrija (16, 17). Najpogostejša ustna manifestacija vključuje **papilomatozne lezije**, ki prizadenejo različne dele ustne sluznice, vključno z jezikom, dlesnijo, nebom ter obrazno in ustno sluznico (18). Druge manifestacije lahko vključujejo **hipoplazijo zgornje in spodnje čeljusti, povečan in fisurast jezik, hipodontijo, hude zobne kariese in parodontitis** (18–20).

OSTALE BOLEZNI

MALABSORPCIJSKA STANJA

Prebavne bolezni, povezane z malnutricijo proteinov ali malabsorpcijo mikrohranil lahko vplivajo na ustna tkiva (21). Klasični primeri so malabsorpcija železa, ki povzroča anemijo zaradi pomanjkanja železa in malabsorpcija vitamina B12 pri perniciozni anemiji (22). Ko je malabsorpcija dovolj resna, se kot prva ustna manifestacija pojavi **atrofični glositis**, pri katerem filiformne papile in včasih fungiformne papile na dorzumu jezika atrofirajo, kar pusti gladek, rdeč jezik (23). Pri blažjih primerih je atrofija na posameznih mestih, hujši primeri vključujejo atrofijo celotnega hrbtišča jezika. Pri zelo hudih primerih se lahko pojavijo plitve, okrogle do ovalne, perzistentne razjede z živo rdečimi robovi, ki klinično spominjajo na afte, vendar se pogosto dobro odzivajo na ustrezno nadomestno terapijo. Večje razjede na jeziku so običajno boleče, pogost pa je tudi pekoč občutek jezika (**glosopiroza**), ki lahko nastane že pred klinično zaznavnimi ustnimi lezijami (22). Oboleni bolniki so nagnjeni k razvoju **angularnega heilitisa** (razpokani ustni koticiki), ki je kandidna okužba in se lahko

zdravi s protiglivičnimi zdravili. Do pomanjkanja mikrohranil pogosto pride tudi pri bolnikih s celiakijo, ki so na brezglutenski prehrani. Celiakija je avtoimunska bolezen, ki jo sproži gluten pri genetsko dovzetnih posameznikih. Simptomatika bolnikov s celiakijo je zelo raznolika; bolečine v trebuhu, driska, napihjenost, utrujenost, neustrezna rast otrok, pa tudi mnogi izvenčrevesni simptomi in znaki, vključno z ustnimi manifestacijami (22). Najpogostejši ustni znaki celiakije vključujejo ponavljajoči se **aftozni stomatitis, okvare zobne sklenine, zamudo pri izraščanju zob, atrofični glositis in angularni heilitis** (23). Gastroenterolog lahko atrofični glositis uporabi kot kazalnik zmernega do hudega pomanjkanja hranil.

ŽELODČNI ULKUSI

Peptične razjede lahko razvrstimo na želodčne in dvanajstnične. Glavni etiološki dejavnik pri peptičnih razjedah je bakterija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), gramnegativni spiralni mikroorganizem, medtem ko so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) glavni etiološki dejavnik pri razjedah, ki niso povezane s *H. pylori* (24). *H. pylori* ni povezan le s peptičnimi razjedami, ampak tudi z različnimi patologijami, vključno z rakom želodca (24, 25).

Ustna votlina je potencialni zunajželodčni rezervoar za *H. pylori*, ki ga je mogoče zaznati s kulturo in PCR tako v zobnem plaku kot tudi slini (26–28). Zdravljenje peptičnih razjed je usmerjeno v izkoreninjenje *H. pylori*. Najpogostejša terapija vključuje kombinacijo treh zdravil: inhibitorja protonske črpalke, klaritromicina in amoksicilina (metronidazol v primeru alergije na penicilin). Čeprav je mogoče z uporabo tega režima izkoreniniti *H. pylori*, ostaja možnost ponovitve, kar predstavlja izziv pri zdravljenju (24). Meta-analiza je zaključila, da **prisotnost *H. pylori* v ustni votlini lahko predstavlja vir ponovne okužbe** (29). Poleg tega so Lou in sodelavci ugotovili, da imajo bolniki s kroničnim atrofičnim gastritisom, ki ga povzroča *H. pylori*, pomembno izgubo parodontalnega pripoja (30). Samo antibiotično zdravljenje ni dovolj za izkoreninjenje *H. pylori* iz zobnega plaka,

saj je zaščiten z okoljem plaka biofilma (28). Kljub temu je bilo dokazano, da parodontalno zdravljenje kot dodatek k terapiji izkoreninjenja zmanjšuje ponovitev *H. pylori* v želodcu pri bolnikih z želodčnimi boleznimi, ki jih povzroča *H. pylori* (31–33).

GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEZEN

Erozija sklenine se lahko pojavi pri bolnikih z gastroezofagealno refluksno boleznijo, ki imajo kronični želodčni refluks. Klinično sklenina izgine tam, kjer so zobje izpostavljeni želodčni vsebini. To je pogosto opazno in najbolj izrazito na notranji površini zgornjih sprednjih zob. Erodirana sklenina je gladka, sijoča in trda. Če postane dovolj tanka, postane vidna rumenkasta barva dentina, zobje pa postanejo občutljivi na temperaturne spremembe (34). Erozija zob običajno napreduje počasi in njeni znaki so pogosto subtilni ter jih med površnim ustnim pregledom težko opazimo. Nepravočasno diagnosticiranje zgodnjih znakov erozivne obrabe zob lahko privede do izrazite škode na zobovju. Ko sklenina enkrat erodira, je fiziološko ni mogoče nadomestiti, zato bolnik potem potrebuje zobozdravstveno restorativno zdravljenje. Zato je zgodnja diagnoza in preventiva pomembna za preprečevanje težav z zobovjem. Ker je obseg erozije sklenine neposredno sorazmeren s časom stika z želodčno kislino, lahko gastroenterolog dobi nekaj idej o pogostosti in trajanju problema refluksa z ocenjevanjem izgube sklenine. Dodatne ustne manifestacije pri gastroezofagealni refluksni bolezni lahko vključujejo **kserostomijo, občutek pekočega, zadah iz ust in eritem na nebu ustne votline** (35, 36).

PLUMMER-VINSON SINDROM

Sindrom Plummer-Vinson je izjemno redka motnja, povezana z anemijo (37). Bolniki običajno poročajo o **disfagiji, občutku pekočega v ustih in glossitisu** (37, 38). Ustne manifestacije so predvsem povezane z anemijo (39). Ti bolniki morajo biti skrbno obravnavani zaradi visokega tveganja za rak požiralnika in žrela (37).

ZLATENICA

Zlatenica nastane zaradi povečane koncentracije bilirubina v krvnem obtoku, ki se kopiči v tkivih in povzroča **rumenkasto obarvanje sluznice** in kože (2). Resnost rumenkastega obarvanja je odvisna od koncentracije bilirubina v krvi in trajanja zlatenice. Ker ima bilirubin afiniteto do elastina, so premična ustna tkiva z večjo vsebnostjo elastina, kot sta jezični frenum in mehko nebo, bolj prizadeta (23). Rumenkasto do zelenkasto obarvanje zob zaradi nalaganja biliverdina, se pojavi na zobeh otrok z hiperbilirubinemijo med kalcifikacijo. To lahko opazimo pri mlečnih zobeh bolnikov z žolčno atrezijo. Pri odraslih, ki razvijejo bolezen jeter po tem, ko se je že kalcificirala sklenina na zobeh, zabarvanj ne opazimo (40). Pregled ustnih tkiv lahko pomaga pri klinični oceni obsega zlatenice.

ZAKLJUČEK

Poznavanje ustnih manifestacij boleznih prebavil je ključno za zgodnje odkrivanje, diagnozo in celovito obravnavo gastrointestinalnih boleznih. Prisotnost in obseg ustnih manifestacij lahko služi kot merilo resnosti ali napovedi boleznih, prav tako pa se lahko v odzivu ustnih tkiv odraža uspešnost zdravljenja boleznih prebavnega sistema. Oralna tkiva nudijo tudi enostavno mesto za biopsijo za diagnosticiranje stanj, kot je Crohnova bolezen. Zobozdravniki in gastroenterologi bi morali sodelovati pri zagotavljanju celovite oskrbe pacientov, pri čemer lahko ustni znaki služijo kot vodilo za nadaljnje preiskave in prispevajo k razumevanju sistemskega zdravja pacienta. Redni ustni pregledi, skupaj z natančno anamnezo, lahko pripomorejo k zgodnjemu odkrivanju boleznih in izboljšajo izide zdravljenja pri obravnavi gastroenteroloških stanj.

Literatura

1. Harikishan G, Reddy NR, Prasad H, et al. Oral Crohn's disease without intestinal manifestations. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012;4: S431-4.
2. Daley TD, Armstrong JE. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol.* 2007;21:241-4.
3. Harty S, Fleming P, Rowland M, et al. A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:886-1.
4. Alawi F. Granulomatous diseases of the oral tissues: differential diagnosis and update. *Dent Clin North Am.* 2005;49:203-21, x.
5. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, et al. Oral Crohn disease: clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. *Arch Dermatol.* 1999;135:439-42.
6. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The Prevalence and Geographic Distribution of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2007;5:1424-9.
7. Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB. Ulcerative colitis. *BMJ.* 2013;346:f432.
8. Lopez-Jornet P, Gomez-Garcia F, Camacho-Alonso F. Pyostomatitis vegetans. Clinical marker of ulcerative colitis. *N Y State Dent J.* 2012;78:36-7.
9. Andersen K-M, Selvig KA, Leknes KN. Altered Healing Following Mucogingival Surgery in a Patient with Crohn's Disease: A Literature Review and Case Report. *Journal of Periodontology.* 2003;74:537-46.
10. Higham P, Alawi F, Stoopler ET. Medical management update: Peutz Jeghers syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2010;109:5-11.
11. Pereira CM, Coletta RD, Jorge J, et al. Peutz-Jeghers syndrome in a 14-year-old boy: case report and review of the literature. *Int J Paediatr Dent.* 2005;15:224-8.
12. Ramaglia L, Morgese F, Filippella M, et al. Oral and maxillofacial manifestations of Gardner's syndrome associated with growth hormone deficiency: Case report and literature review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2007;103:e304.
13. Wijn M, Keller J, Giardiello F, et al. Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oral Diseases.* 2007;13:360-5.
14. Panjwani S, Bagewadi A, Keluskar V, et al. Gardner's Syndrome. *J Clin Imaging Sci.* 2011;1:65.
15. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial Adenomatous Polyposis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2006;101:385.
16. Ha J-W. Autosomal Dominant Inherited Cowden's Disease in a Family. *Clin Endosc.* 2013;46:85-90.
17. Porter S, Cawson R, Scully C, et al. Multiple hamartoma syndrome presenting with oral lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 1996;82:295-301.
18. Chaudhry S, Shirlaw P, Morgan P, et al. Cowden's syndrome (multiple hamartoma and neoplasia syndrome): diagnostic dilemmas in three cases. *Oral Diseases.* 2000;6:248-52.
19. Swart JGN, Lekkas C, Allard RHB. Oral manifestations in Cowden's syndrome: Report of four cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1985;59:264-8.
20. Blanco V, Keochgerián V. Cowden's syndrome. Case report, with reference to an affected family. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:E12-16.
21. Drinka PJ, Langer E, Scott L, et al. Laboratory measurements of nutritional status as correlates of atrophic glossitis. *J Gen Intern Med.* 1991;6:137-40.
22. Field EA, Speechley JA, Rugman FR, et al. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *J Oral Pathol Med.* 1995;24:468-70.
23. Neville BW, Damm DD, Allen CM, et al. *Oral and Maxillofacial Pathology - E-Book: Oral and Maxillofacial Pathology - E-Book.* Elsevier Health Sciences 2008.
24. McColl KEL. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med.* 2010;362:1597-604.
25. Czesnikiewicz-Guzik M, Bielanski W, Guzik TJ, et al. HELICOBACTER PYLORI IN THE ORAL CAVITY AND ITS IMPLICATIONS IN GASTRIC INFECTION, PERIODONTAL HEALTH, IMMUNOLOGY AND DYSPEPSIA.
26. Dowsett SA, Kowolik MJ. Oral Helicobacter pylori: can we stomach it? *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14:226-33.
27. Anand PS, Nandakumar K, Shenoy K t. Are Dental Plaque, Poor Oral Hygiene, and Periodontal Disease Associated With Helicobacter pylori Infection? *Journal of Periodontology.* 2006;77:692-8.
28. Gebara ECE, Faria CM, Panuti C, et al. Persistence of Helicobacter pylori in the oral cavity after systemic eradication therapy. *J Clin Periodontol.* 2006;33:329-33.
29. Zou Q-H, Li R-Q. Helicobacter pylori in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2011;40:317-24.
30. Luo W, Li Y, Luo Z, et al. Chronic atrophic gastritis aggravate chronic periodontitis with Helicobacter pylori infection and CD4+Th cytokines infiltration. *Histol Histopathol.* 2020;35: 665-72.
31. Bouziane A, Ahid S, Abouqal R, et al. Effect of periodontal therapy on prevention of gastric Helicobacter pylori recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology.* 2012;39:1166-73.
32. Zaric S, Bojic B, Jankovic L, et al. Periodontal therapy improves gastric Helicobacter pylori eradication. *J Dent Res.* 2009;88: 946-50.
33. Jia C-L, Jiang G-S, Li C-H, et al. Effect of dental plaque control on infection of Helicobacter pylori in gastric mucosa. *Tex Dent J.* 2012;129:1069-73.
34. Firouzei MS, Khazaei S, Afghari P, et al. Gastroesophageal reflux disease and tooth erosion: SEPAHAN systematic review no. 10. *Dent Res J (Isfahan).* 2011;8:S9-14.
35. Yoshikawa H, Furuta K, Ueno M, et al. Oral symptoms including dental erosion in gastroesophageal reflux disease are associated with decreased salivary flow volume and swallowing function. *J Gastroenterol.* 2012;47:412-20.
36. Marsicano JA, de Moura-Grec PG, Bonato RCS, et al. Gastroesophageal reflux, dental erosion, and halitosis in epidemiological surveys: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:135-41.
37. Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:36.
38. Mitma AA, Frisnacho OE. [Plummer-Vinson syndrome: report of a case and review of literature]. *Rev Gastroenterol Peru.* 2012;32: 197-203.
39. Kim K-H, Kim M-C, Jung G-J. Gastric cancer occurring in a patient with Plummer-Vinson syndrome: A case report. *World Journal of Gastroenterology.* 2005;11:7048-50.
40. Barbério GS, Zingra ACG, Santos PSS, et al. Green Teeth Related to Bilirubin Levels. *Acta Stomatol Croat.* 2018;52:61-4.



Bolezen jeter pri pomanjkanju alfa-1-antitripsina

Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency

Jernej Breclj*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 2: 30–33

Cljučne besede: serumna proteaza, holestatska bolezen jeter, kronična bolezen jeter, presaditev jeter, fazirsiran

Keywords: serum protease, cholestatic liver disease, chronic liver disease, liver transplantation, fazirsiran

IZVLEČEK

Alfa-1-antitripsin je beljakovina, ki jo sintetizirajo jetra in s svojo antiproteazno aktivnostjo ščiti pljučno tkivo. Pomanjkanje alfa-1 antitripsina lahko povzroči holestatsko bolezen jeter pri nekaterih novorojenčkih in kronično bolezen jeter pri nekaterih kasneje. Pri približno 30 % odraslih s fenotipom PiZZ povzroči napredovalo bolezen jeter, ki je odvisna tudi, vendar ne samo, od dodatnih dejavnikov tveganja (debelost, kronične okužbe jeter, uživanje alkohola). Nekateri od njih potrebuje presaditev jeter, ki je bila do nedavnega edino zdravljenje za napredovalo bolezen jeter pri pomanjkanju alfa-1 antitripsina. Poleg bolezni jeter je pomembna dodatna obolevnost tudi emfizem pljuč, zlasti pri aktivnih ali pasivnih kadilcih. Poznavanje patogeneze bolezni in napredki v razvoju zdravil so privedli do razvoja novih zdravilnih učinkovin, ki bodo verjetno spremenila potek bolezni. Ena od najbolj obetavnih je fazirsiran, ki vpliva na izražanje RNA in se je izkazal kot učinkovit in varen v 2. fazi kliničnih preskušanj pri odraslih. Pomemben izziv je razvoj in testiranje terapij za pediatrično populacijo.

ABSTRACT

Alpha-1-antitrypsin is a protein synthesised in the liver that protects the lung tissue through its antiprotease activity. Its deficiency leads to cholestatic liver disease in some newborns and later to chronic liver disease. In about 30% of adults with PiZZ phenotype, it leads to advanced liver disease, which is also, but not only, dependent on additional risk factors (obesity, chronic liver infections, alcohol consumption), and a proportion of them require liver transplantation, which until recently was the only treatment for advanced liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. In addition to liver disease, emphysema is an important additional morbidity, especially in active or passive smokers. Knowledge of the pathogenesis of the disease and advances in drug development have led to the development of new agents that are likely to change the course of the disease. One of the most promising active ingredients is fazirsiran, which interferes with RNA synthesis and has proven its efficacy and safety in phase 2 clinical trials in adults. An important challenge is the development of therapies and their testing for the paediatric population.

*doc. dr. Jernej Breclj, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana,
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva c. 20, 1000 Ljubljana

E-pošta: jernej.breclj@kelj.si

UVOD

Pomanjkanje alfa-1-antitripsina (AATD) je genetska motnja, ki jo povzročijo mutacije v genu SERPINA1, ki kodira beljakovino alfa-1-antitripsin. Izločajo jo jetra in z antiproteaznim delovanjem ščiti pljuča. Če je mutirana, se nabira v hepatocitih, kar povzroča napredujočo bolezen jeter in fibrozo (1).

Prvi opisi pomanjkanja alfa-1-antitripsina segajo v 60. leta prejšnjega stoletja. Sprva so bolezen povezovali predvsem z emfizemom pljuč. Kasneje pa so dokazali tudi nabiranje v jetrih, tako v obliki eozinofilnih depozitov v periportalnih hepatocitih, kot pri elektronski mikroskopiji z nabiranjem v endoplazemskem retikulumu (2).

Namen članka je opozoriti na bolezen jeter, ki se pojavlja v okviru pomanjkanja alfa-1-antitripsina, saj prihajajo v uporabo nova zdravila, ki bodo, upamo, pomembno vplivala na izid bolezni. Zato je tudi pomembno, da te bolnike pravočasno diagnosticiramo, saj jim bomo le tako lahko pomagali.

GENETIKA

Pri večini ljudi ima gen SERPINA1 dva alela M, ki poskrbita za normalno sintezo proteina alfa-1-antitripsin. Petindevetdeset odstotkov ljudi s pomembnim pomanjkanjem alfa-1-antitripsina ima točkovno mutacijo Glu342, t. i. alel Z, ki kodira nefunkcionalen protein. V heterozigotni obliki je ta mutacija prisotna pri 1 na 25 oseb evropskega porekla, homozigotov je 1 na 2000. Blažja mutacija je Glu264Val, t. i. alel S, ki ga ima v heterozigotni obliki četrtnina ljudi na iberškem polotoku, in povzroča blažje pomanjkanje alfa-1-antitripsina. Obstaja še veliko drugih genetskih variant gena SERPINA1, ki so za prizadetost jeter redko pomembne (1).

PATOGENEZA

Jetрно bolezen pri homozigotnem pomanjkanju alfa-1-antitripsina povzroča kopičenje nenormalne oblike alfa-1-antitripsina (oblika ZZ) v jetrnih celicah, kar

lahko vodi sprva do vnetja in fibroze, ki lahko nadaljuje v cirozo z vsemi zapleti ali pa v pojav hepatocelularnega karcinoma. Zaradi genetskih razlik in drugih dejavnikov, od katerih so nekateri še nepojasnjeni, se klinična slika in prognoza pri posameznikih precej razlikuje (1, 3).

V pljučih deluje alfa-1-antitripsin kot serinska proteaza, ki zavira nevtrofilno elastazo in preprečuje razgradnjo lastnih beljakovin v pljučih in razvoj pljučnega emfizema (1).

Heterozigotnih prenašalcev (oblika MZ) je 4 % med osebami evropskega porekla. Verjetnost za nastanek bolezni je veliko manjša, če ne uživajo alkohola in nimajo drugih bolezni jeter (1). Pri heterozigotnih prenašalcih s fenotipom MZ je potek drugih bolezni, ki prizadenejo tudi jetra, pomembno težji. To so dokazali za cistično fibrozo, z metabolno disfunkcijo povezano steatotično boleznijo jeter (MASLD), hepatitisom C in drugimi (4).

KLINIČNA SLIKA

Otroci

Pri otrocih se lahko pomanjkanje alfa-1-antitripsina pokaže že v neonatalnem obdobju solestazo in hepatomegalijo. Znaki jetrne bolezni lahko izzvenijo, lahko pa vodijo v hujše oblike do končne jetrne ciroze z zapleti in potrebe po presaditvi jeter pri pribl. 1 % otrok običajno med 8. in 10. letom starosti. Kasneje se bolezen pogosto ugotovi naključno ob preiskavah zaradi drugih težav in se kaže s povečanimi jetrnimi testi in fibrozo jeter (5).

Odrasli

Tudi pri odraslih se pomanjkanje alfa-1-antitripsina lahko ugotovi naključno ob rutinski kontroli jetrnih testov. Pri nekaterih pa se razvije fibroza, ki vodi v cirozo in potrebo po presaditvi jeter v starosti med 34. in 54. letom. Lahko pa ostane bolezen stabilna z blago fibrozo brez pomembnega poslabšanja. Dejavniki tveganja za težji potek bolezni jeter so debelost

z metaboličnim sindromom, sladkorna bolezen, moški spol, starost na 50 let, kronična okužba z virusom hepatitisa B ali C in uživanje alkohola (3, 5).

Redko se v sklopu pomanjkanja alfa-1-antitripsina pojavijo še: boleči podkožni infiltrati (nevtrofilni panikulitis), ANCA pozitiven vaskulitis, kronična ledvična bolezen, diabetes in motnje lipidograma (znižana koncentracija trigliceridov in lipoproteinov zelo nizke gostote (VLDL)) (1).

DIAGNOSTIKA

Na pomanjkanje alfa-1-antitripsina posumimo ob patoloških jetrnih testih in znižani frakciji alfa globulinov v proteinogramu. Natančnejša je določitev beljakovine alfa-1-antitripsin v serumu, ki pa je lahko lažno normalna, saj je alfa-1-antitripsin protein akutne faze in se njegova sinteza med sistemskim vnetjem lahko poveča za dvakrat. Diagnozo potrdimo z elektroforezo proteinov (fenotipizacijo) in/ali genetsko analizo gena *SERPINA1* (1, 6). Pomanjkanje alfa-1-antitripsina lahko potrdimo tudi s histološko preiskavo, ko so v hepatocitih vidni citoplazemski vključki, ki se obarvajo z barvilom PAS (1).

KONVENCIONALNO ZDRAVLJENJE

Zdravljenja boleznijeter v sklopu pomanjkanja alfa-1-antitripsina do nedavnega ni bilo. Poročali so sicer o ugodnem učinku zdravljenja z ursodeoksiholno kislino v manjši skupini otrok, česar pa v večjih raziskavah in pri odraslih niso potrdili (1, 7).

Za zmanjšanje vpliva boleznij je ključno zdravo življenje, predvsem izogibanje in preventiva drugih boleznij, ki prizadenejo jetra. Zato odsvetujemo uživanje alkohola vedno in predpis zdravil, ki jih presnavljajo jetra, kadar je to možno. Zaradi preventive emfizema pljuč odsvetujemo aktivno in pasivno kajenje. Ti ukrepi so koristni tudi za starše, ki so praviloma le heterozigotni prenašalci (najpogosteje imajo fenotip MZ), saj ob dodatnih škodljivih snoveh za jetra in pljuča hitreje razvijejo znake boleznij kot osebe brez mutacij (1, 6).

Zaenkrat je pri končnijetрни boleznij edino zdravljenje presaditev jeter (8).

Za zdravljenje pljučne boleznij se uporabljajo tedenske infuzije alfa-1-antitripsina, ki ga pridobivajo od zdravih dajalcev, ki pa ne vpliva pomembno na bolezen jeter (3).

RAZVOJ NOVIH ZDRAVIL

Pri razvoju zdravil za zdravljenje jetrne boleznij v sklopu pomanjkanja alfa-1-antitripsina raziskujejo tri možne mehanizme (8):

- gensko zdravljenje,
- zdravljenje na ravni RNA (RNAi),
- zdravljenje na posttranslacijskih sprememb (pravilno zvijanje molekul alfa-1-antitripsina).

Z raziskavami je najdlje učinkovina fazirsiran, molekula, ki interferira z RNA (RNAi). V hepatocite vstopa preko asialglikoproteinskega receptorja. V hepatocitih razgrajuje alfa-1-antitripsin in ustrezno mRNA, kar povzroči razgradnjo in zmanjšano sintezo patološke oblike alfa-1-antitripsina. V multicentričnij raziskavi druge faze na sicer samo 16 bolnikih, ki so dobili infuzijo zdravila ob začetku, po 4 tednih in nato na 12 tednov skupno 1,5 let, so dokazali zmanjšanje vsebnosti alfa-1-antitripsina v hepatocitih in v krvi ter izboljšanje jetrnij testov (9).

PRESADITEV JETER PRI POMANJKANJU ALFA-1-ANTITRIPSINA

Pri približno 1 % bolnikov je indikacija za presaditev napredovala jetrna bolezen zaradi pomanjkanja alfa-1-antitripsina. V nedavno objavljenij raziskavi skupine 90 bolnikov s pomanjkanjem alfa-1-antitripsina in presaditvij jeter, jih je imelo 93 % presaditev zaradi napredovale ciroze, 7 % pa zaradi hepatocelularnega karcinoma. Mediana starost pri presaditvij jeter je bila 13 let (10).

PROGNOZA, SLEDENJE IN TRANZICIJA

V otroški dobi priporočamo pregled v gastroenterološki ambulanti dvakrat letno, ko opravimo krvne teste vključno z določitvijo alfa-fetoproteina, enkrat letno pa tudi ultrazvok trebuha. Poleg ocene napredovanja jetrne bolezni iščemo morebitni pojav hepatocelularnega karcinoma, ki je pogostejši pri pomanjkanju alfa-1-antitripsina (1).

Dolgoročna prognoza je odvisna od prizadetosti jeter in/ali pljuč, v veliki meri pa lahko na ugodno dolgoročno prognozo vplivajo bolniki sami z zdravim načinom življenja (1).

Pri odraslih pride pri pribl. 30 % do fibroze jeter, pri nekaterih se lahko razvije tudi hepatocelularni karcinom neodvisno od ciroze jeter. Zato je potrebna ustrezna tranzicija v mladostniški in zgodnji odrasli dobi, ki temelji na opolnomočenju mladostnika, ki prevzame odgovornost za zdrav način življenja, skrb za redne kontrolne preglede in nadzor nad zdravljenjem. Osebna predaja preko vzpostavitve zaupanja poveča complianco v odrasli dobi. Nato so potrebne redne kontrole tudi v odraslosti (1, 11).

ZAKLJUČEK

Bolezen jeter pri pomanjkanju alfa-1-antitripsina predstavlja diagnostični in terapevtski izziv.

Kljub pogosto dobri prognozi, ima lahko bolezen tudi neugoden potek s številnimi zapleti, kot so napredovala bolezen jeter z zapleti, hepatocelularni karcinom in pljučni emfizem.

Nova zdravljenja jetrne bolezni bodo pomembno vplivala na potek bolezni in verjetno preprečila razvoj ciroze jeter in hepatocelularnega karcinoma ter posledično tudi potrebe po presaditvah jeter.

Pomemben del raziskav bo razvoj in preizkušanje zdravil za otroke, ki so pomemben del bolnikov s pomanjkanjem alfa-1-antitripsina.

Literatura

1. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha(1)-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2020;382(15):1443-55.
2. Sharp HL. History of the first description of childhood liver disease in AATD. *J Chron Obstr Pulm Dis* 2013;10 Suppl 1:13-6.
3. Fromme M, Schneider CV, Trautwein C, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A re-surfacing adult liver disorder. *J Hepatol* 2022;76(4):946-58.
4. Regev A, Guaqueta C, Molina EG, et al. Does the heterozygous state of alpha-1 antitrypsin deficiency have a role in chronic liver diseases? Interim results of a large case-control study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43 Suppl 1:S30-5.
5. Townsend S, Newsome P, Turner AM. Presentation and prognosis of liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12(8):745-7.
6. Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301692/> (accessed 5 May 2024).
7. Lykavieris P, Ducot B, Lachaux A, et al. Liver disease associated with ZZ alpha-1-antitrypsin deficiency and ursodeoxycholic acid therapy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(5):623-9.
8. Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, et al. Systematic review: the natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(7):877-85.
9. Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, et al. Fazirsiran for liver disease associated with alpha(1)-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2022;387(6):514-24.
10. Guillaud O, Jacquemin E, Couchonnal E, et al. Long-term results of liver transplantation for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Dig Liver Dis* 2021;53(5):606-11.
11. Lin HC, Kasi N, Quiros JA. Alpha-1-antitrypsin deficiency: transition of care for the child with AAT deficiency into adulthood. *Curr Pediatr Rev* 2019;15(1):53-61.



Neonatalni sklerozantni holangitis

Neonatal sclerosing cholangitis

Nina Vrabc¹, Matjaž Homan^{1,2}, Anja Praprotnik Novak¹, Jernej Breclj^{*1,2}

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

²Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 2: 34–40

Ključne besede: novorojenček, holestatska zlatenica, DCDC2 protein, biliarna ciroza, ciliopatija

Keywords: neonate, cholestatic jaundice, DCDC2 protein, biliary cirrhosis, ciliopathy

IZVLEČEK

Neonatalni sklerozantni holangitis je redka bolezen žolčevodov, ki se izrazi s holestatsko zlatenico v obdobju novorojenčka ali prvih mesecih življenja. Povezana je z avtosomno recisivno dedovano mutacijo v genu *DCDC2*, ki povzroča moteno funkcijo primarnih cilij holangiocitov. Klinično sliko lahko spremljajo povišane vrednosti γ -glutamyltransferaze (GGT) in drugi znaki jetrne okvare. Bolniki imajo lahko pridružene razvojne motnje, naglušnost in motnje v delovanju ledvic. Vsi razvijejo jetrno cirozo in večinoma potrebujejo presaditev jeter v obdobju adolescence. V diagnostiki neonatalnega sklerozantnega holangitisa se poslužujemo laboratorijske analize venske krvi, magnetnoresonančne holangiopankreatografije (MRCP), jetrne biopsije in molekularnogenetske analize. V izvidih je prisotna intrahepatična holestaza s raznolikimi spremembami žolčevodov in jetrnega parenhima brez zapore žolčevodov ter mutacija v genu *DCDC2*. Diferencialno diagnostično izključujemo druge možne vzroke jetrne okvare in monogeneske intrahepatične holestaze pri otrocih. Bolniki z neonatalnim sklerozantnim holangitisom potrebujejo redno spremljanje jetrne funkcije, psiho-

ABSTRACT

Neonatal sclerosing cholangitis is a rare biliary duct disease that presents with cholestatic jaundice in the neonatal period or the first few months of life. Its cause is connected to an autosomal recessive mutation in the *DCDC2* gene, which causes abnormal function of cholangiocyte primary cilia. High serum γ -glutamyltransferase activity (GGT) and other signs of liver damage can accompany the clinical presentation. Patients can also have developmental abnormalities, deafness, and kidney malfunctions. All of them develop liver cirrhosis and most require liver transplantation in adolescence. Blood tests, MRCP, liver biopsy, and genetic analysis are used to diagnose the patient. Patients' exams show intrahepatic cholestasis with varying bile duct and liver parenchyma changes with patent bile ducts and a *DCDC2* mutation. In the differential diagnosis, we must consider other possible causes of liver damage and monogenetic intrahepatic cholestasis syndromes in children. Patients with neonatal sclerosing cholangitis require frequent controls of liver function, evaluations of their psychomotor development and the need for a liver transplant. They can develop kidney failure later in life. Some patients

*doc. dr. Jernej Breclj, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

E-pošta: jernej.breclj@kelj.si

motoričnega razvoja in potrebe po presaditvi jeter. Ledvično okvaro lahko razvijejo tudi kasneje v življenju. Prognoza je raznolika z možnostjo hudih zapletov jetrne ciroze in jetrne odpovedi, zdravljenje pa je zgolj simptomatsko. Delež bolnikov mutacije v genu *DCDC2* nima, kar pomeni verjetno prisotnost drugih možnih genetskih etiologij bolezni.

lack the *DCDC2* mutation, which implies the possibility of other genetic causes of this disease.

Neonatalni sklerozantni holangitis je redka avtosomno recesivna jetrna bolezen s prizadetostjo žolčevodov, ki se kaže s pojavom holestatske zlatenice in vodi v končno jetrno odpoved (1). Prvič je bil neonatalni sklerozantni holangitis opisan leta 1987 pri 8 zlateničnih bolnikih starosti do dveh tednov s hepatosplenomegalijo, visoko serumsko koncentracijo γ -glutamilttransferaze (GGT) in aholičnim blatom. Pri vseh so opazili anomalije intrahepatičnih žolčevodov z izmenjujočimi se območji stenoze in segmentne razširjenosti stene, pri nekaterih s pridruženo prizadetostjo ekstrahepatičnih in pankreatičnih vodov. V starosti 2 do 9 let so izvidi jetrne biopsije pri vseh bolnikih pokazali jetrno cirozo biliarnega tipa (2).

Etiopatogeneza

Pri neonatalnem sklerozantnem holangitisu pride do motnje v izločanju žolča, holestaze, ki povzroči zvišanje koncentracije direktnega bilirubina, žolčnih soli in motnje metabolizma maščob ter se izrazi z zlatenico in aholičnim blatom (3). Vzroki holestaze pri otroku so lahko ekstrahepatični ali intrahepatični. Neonatalni sklerozantni holangitis spada v skupino jetrnih motenj z nastankom intrahepatične holestaze in je dedna oblika sklerozantnega holangitisa pri otrocih. Sklerozantni holangitis pri otrocih lahko sicer etiološko razdelimo v tri skupine: sklerozantni holangitis s pridruženo motnjo uravnavanja imunskega sistema (avtoimuni sklerozantni holangitis, histiocitoza X, sindromi imunske pomanjkljivosti, kronična vnetna črevesna bolezen, luskavica), primarni sklerozantni holangitis otroške dobe v ožjem pomenu (brez znane etiologije) in neonatalni sklerozantni holangitis (4,5). Pri primarnem sklerozantnem holangitisu, če se pojavi pri dojenčkih, pride v drugi

polovici prvega leta življenja do biokemičnih znakov holestaze, vendar brez pojava zlatenice, kar ga razlikuje od neonatalnega sklerozantnega holangitisa (6).

Leta 2016 je bila opisana povezava neonatalnega sklerozantnega holangitisa z mutacijo v genu za angl. *doublecortin domain containing protein* (*DCDC2*) (1,7). Genetski zapis za beljakovino *DCDC2* se nahaja na kromosomu 6p22.3 in se deduje avtosomno recesivno. Neonatalni sklerozantni holangitis povzroča homozigotna ali sestavljena heterozigotna mutacija z opisanimi različnimi variantami spremembe genskega zapisa (8). Beljakovina *DCDC2* spada v družino beljakovin s beljakovinsko domeno angl. *doublecortin*. Beljakovine iz te družine sodelujejo v prenosu signalov in uravnavanju citoskeleta (9). Izražanje gena *DCDC2* naj bi vplivalo na migracijo nevronov in pri razvoju disleksije (10). Točkovna mutacija *DCDC2* preko motene funkcije dlačnic in podpornih celic notranjega ušesa povzroča motnjo sluha (avtosomno recesivna gluhost 66) (11). Beljakovina *DCDC2* se nahaja v bližini α -tubulina na aksonemi primarnih cilij holangiocitov in celic ledvičnih tubulov. Zaradi svoje regulatorne funkcije ob vezavi na mikrotubule ima vpliv na razvoj normalne funkcije cilij (9). Mutacija v *DCDC2* povzroča nefronoftizo (nefronoftiza 19) (12).

Primarne cilije na holangiocitih zaznavajo spremembe v pretoku, sestavi žolča ter osmotskem ravnovesju (13). Pri bolnikih z neonatalnim sklerozantnim holangitisom je odsotno ali okrnjeno izražanje beljakovine *DCDC2* v primarnih cilijah holangiocitov. Na elektronski mikroskopiji so primerno funkcionalne primarne cilije odsotne ali prisotne zgolj točkasto v interlobularnih žolčevodih. Patogeneza razvoja neo-

natalnega sklerozantnega holangitisa je tako najverjetneje povezana z motnjo v zaščitni vlogi epitelijskega žolčevoda in spremembi v sestavi žolča (1). Z neonatalnim sklerozantnim holangitisom so povezane različne variante sprememb v genskem zapisu za *DCDC2*, možno je tudi delno ohranjeno izražanje beljakovine v holangiocitih s pojavom bolezni kasneje v otroštvu v blažji obliki (14).

Drugi gen, povezan z razvojem neonatalnega sklerozantnega holangitisa, je klavdin-1 (*CLDN1*), ki povzroča neonatalni sklerozantni holangitis povezan z ihtiozo (NISCH sindrom). Preko okvare tesnih stikov v hepatocitih in holangiocitih pri sindromu pride do holestaze, bolniki pa imajo hkrati prisotne dermatološke znake in simptome (aloecijo, hipotrihozo, ihtiozo in holestazi nesorazmerno hudo srbečico) (15).

Delež bolnikov z neonatalnim sklerozantnim holangitisom (t. j. holestazo v neonatalnem obdobju, zvišanimi nivoji GGT in holangiopatijo) v raziskavi Grammatikopoulos s sod. (1) ni imel prisotne mutacije v genu *DCDC2*, kar pomeni verjetno prisotnost drugih možnih genetskih etiologij bolezni, ki pa zaenkrat še niso bile raziskane.

KLINIČNA SLIKA

Holestaza pri neonatalnem sklerozantnem holangitisu vodi v pojav zlatenice, aholičnega blata in hepatosplenomegalije. Klinično sliko spremljajo povišane vrednosti GGT v serumu (2). Simptomi in znaki se izrazijo v prvih dneh do prvih mesecih življenja in spominjajo na klinično sliko atrezije žolčevoda. Pri nekaterih bolnikih, predvsem pri že prisotni napredovali okvari jetrne funkcije ali diagnozi pri višji starosti otroka, je lahko prisotna tudi koagulopatija, krvavitev iz prebavil in ascites (1). Zlatenica lahko v nekaj mesecih od pojava simptomov upade, a se pri vseh bolnikih s časom razvijejo klinični, histološki in biokemični znaki jetrne fibroze ali ciroze (2).

Bolniki so v večini primerov brez pridruženih bolezni in posebnosti v prenatalni dobi. Bolezen je po-

gostejša ob prisotnosti konsangvinosti v družinski anamnezi. V manjšini opisanih primerov je pri mutacijah *DCDC2* ob prvem pojavu simptomov pridružena ledvična okvara. Opisana je bila prisotnost nefronoftize, ledvične odpovedi ali kronične ledvične bolezni ter prirojenih nepravilnosti sečil (3, 7, 16–18). Opisani so bili tudi klinični primeri s sočasno prisotnostjo sensorinevralne naglušnosti, možganskih malformacij, anevrizem možganskih ali notranjih karotidnih arterij in zaostanka v psihomotoričnem razvoju (1, 18, 19).

Pri bolnikih z neonatalnim sklerozantnim holangitisom pride do razvoja jetrne ciroze. Razvijejo lahko zaplete (varice požiralnika, ascites, koagulopatija, zaostanek v rasti) in končno jetrno odpoved. Pri večini je potrebno presaditi jetra v obdobju adolescence (3). Možen je pojav blažje oblike z *DCDC2* povezane jetrne bolezni kasneje v otroštvu z drugačnim histopatološkim izvidom in ohranjenim izražanjem beljakovine *DCDC2* v holangiocitih (14).

DIAGNOSTIKA

Na neonatalni sklerozantni holangitis pomislimo ob zlatenici in aholičnem blatu v neonatalnem obdobju ali prvih mesecih življenja, predvsem ob pridruženih družinski anamnezi bolezni, konsangvinosti ali sorojencih z znano boleznijo. V začetnih laboratorijskih izvidih izstopajo povišane vrednosti GGT, celokupnega in direktnega bilirubina, lahko tudi jetrnih transaminaz, alkalne fosfataze in INR (1).

Od slikovno-diagnostičnih preiskav lahko opravimo magnetnoresonančno holangio-pankreatografijo (MRCP) (20), ki pokaže intrahepatično holangiopatijo z raznolikimi spremembami žolčevoda. Skupni žolčevod je na sliki poudarjen z nepravilno porazdeljenimi zožitvami, žolčevodi manjšega premera pa so nepravilno mestoma izbočeni in zožani do žolčevoda tretjega reda. Žolčnik je normalen in bolniki nimajo žolčnih kamnov. Lahko so pridružene posamezne spremembe ekstrahepatičnih žolčevoda (2, 7).

Pri bolnikih opravimo perkutano jetrno biopsijo. Histološko se lahko neonatalni sklerozantni holangitis kaže enako kot prirojena jetrna fibroza ali atrezija žolčevodov (1). Opažanja v izvidu biopsije so znaki portalne fibroze različnih stadijev, holestaze in blagega portalnega vnetja, čemur je lahko pridružena proliferacija žolčnih vodov in prisotnost zgoščenega žolča znotraj vodov (1, 3). Dodatna strukturna značilnost z DCDC2 povezane bolezni je malformacija duktalne plošče, prisotna pri nekaterih bolnikih (1). Kasneje v poteku bolezni pride do jetrne ciroze s portalno hipertenzijo, kar dokažemo in sledimo z ultrazvočno Dopplersko preiskavo (3, 7). Oceniti moramo prisotnost izvenjetrne simptomatike (21).

Pri imunohistokemični analizi ni izražanja beljakovine DCDC2, pri čemer so ohranjeni večji žolčevodi v septumih in jetrnem hilusu. Te namreč obdajajo visokoprizmatški holangiociti, v katerih je izražanje DCDC2 šibko (1). Elektronskomikroskopsko so pri NSH povezanem z mutacijo *DCDC2* odsotne cilije holangiocitov, kar bolezen razlikuje od ostalih holestatskih motenj, pri katerih ne pride do zapore žolčevodov. Označevalec primarnih cilij acetiliran alfa tubulin (ACALT) je bil pri bolnikih z neonatalnim sklerozantnim holangitisom brez mutacije v *DCDC2* primerno izražen (1).

Zaradi znanega genetskega ozadja bolezni in ker se jih več kaže z enakimi simptomi in znaki, se poslužujemo molekularnogenetske analize s sekvenciranjem naslednje generacije ali celotnega eksoma (22).

Diferencialna diagnoza

V diferencialno diagnozo neonatalnega sklerozantnega holangitisa spadajo stanja, ki se kažejo s holestatsko zlatenico (z direktno hiperbilirubinemijo) v neonatalnem obdobju. Holestatska zlatenica je praviloma vedno patološka, zato zahteva nadaljnjo diagnostiko. Najpogostejši vzrok ekstrahepatične holestaze v neonatalnem obdobju je atrezija žolčevodov (23). Če ima otrok aholično blato, gre bolj verjetno za kirurški (ekstrahepatična atrezija žolčnih vodov) vzrok holestaze, kar podpre prisotnost portalne fibroze na

jetrni biopsiji (23). Razlikovanje atrezije žolčevodov z neonatalnim sklerozantnim holangitisom je težavno, saj sta si podobna tako po klinični sliki (zlatenica in aholično blato s povišanimi vrednostmi GGT) kot histopatološkem izvidu jetrne biopsije (2). Tudi pri atreziji je prisotna okvara primarnih cilij holangiocitov (24). Opravimo lahko scintigrafijo HIDA s fenobarbitonom, ki v primeru neonatalnega sklerozantnega holangitisa lahko pokaže izločanje obarvanega žolča v črevo, kar izključuje zaporo žolčevodov (25).

Večina motenj s pojavom intrahepatične holestaze je pri otrocih monogeneskega izvora (22). Mednje prištevamo motnje v biliarnem kanalikularnem transportu, med katerimi je najpogostejša skupina progresivnih familialnih intrahepatičnih holestatskih bolezni (angl. *progressive familial intrahepatic cholestasis*; PFIC 1, 2 in 3). Histološka slika PFIC-3 z mutacijo v genu *ABCB4* je lahko podobna sklerozantnemu holangitisu z znaki biliarne obstrukcije in povišano GGT (26). Druga stanja, ki povzročajo intrahepatično holestazo, so še motnje v medceličnih tesnih stikih, sintezi žolčnih kislin, druge razvojne motnje žolčevodov (npr. Alagillov sindrom) in prirojene bolezni presnove (27). Na PFIC ali prirojene motnje sinteze žolčnih kislin pomislimo ob normalnih ali nizko povišanih vrednostih GGT, ki so nesorazmerne z drugimi znaki holestaze (27).

Z jetrno okvaro se lahko izrazijo tudi cistična fibroza, Carolijeva bolezen, policistična jetrna bolezen in druge ciliopatije (hepatorenalne fibrocistične bolezni, npr. avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic). Do kongenitalne jetrne fibroze in sklerozantnega holangitisa, ki se sicer redko lahko izrazi tudi v neonatalnem obdobju, a ga ne uvrščamo med neonatalni sklerozantni holangitis, lahko privedejo tudi mutacije v genih *ZFYVE19*, *KIF12* in *PPM1F* (28). Neonatalni sklerozantni holangitis zaradi mutacije *DCDC2* bi lahko zaradi patogeneze uvrstili med hepatorenalne ciliopatije. Pri mutaciji *DCDC2* jo od slednjih razlikuje prevladujoča poškodba jeter z okvaro ledvic le pri manjšini, prav tako pa so odsotni ostali znaki ciliopatij (osteohondrodisplazija in večorganske cistične spremembe) (1). Neonatalni sklero-

zantni holangitis zato uvrščamo med monogenske holestatske bolezni (27).

Izključujemo najpogostejše genetske vzroke holestaze – PFIC, Alagillov sindrom, klasično galaktozemijo in pomanjkanje alfa-1-antitripsina. Prisotnost presnovnih bolezni ocenjujemo na podlagi biokemičnih označevalcev (aminokislina v plazmi, organske kisline v urinu). Za izključevanje drugih etiologij jetrne bolezni pri bolnikih opravimo testiranje na okužbo s hepatitisom C in B, HIV, citomegalovirusom ter iontoforezo za prisotnost cistične fibroze (29, 30). S pojavom neonatalne holestatske zlatenice so povezani še nedonošenost, prejetje parenteralne prehrane, okužbe in panhipopituitarizem (29).

NISCH sindrom z mutacijo *CLDN1* od z *DCDC2* povezanega neonatalnega sklerozantnega holangitisa razločimo po prisotnosti ostalih kliničnih znakov (hipotrihoze, alopecije) (15). Opisan je bil primer sočasne prisotnosti mutacije v *DCDC2* in *ABCB11*. Gen *ABCB11* kodira beljakovino, zadolženo za transport in posledično koncentracijo žolčnih kislin znotraj žolčevodov, bolezen pa uvrščamo v skupino progresivne družinske intrahepatične holestaze (PFIC 2). Neznačilna za PFIC 2 je bila povišana vrednost GGT pri bolniku, zaradi česar so genetsko analizo stopenjsko razširili (31).

Diagnoza neonatalnega sklerozantnega holangitisa je tako postavljena s prisotnostjo holestaze, intrahepatične holangiopatije in dokončno z dokazom mutacije v genu *DCDC2* (z *DCDC2* povezana ciliopatija).

ZDRAVLJENJE IN PROGNOZA

Zlatenica lahko pri bolnikih z neonatalnim sklerozantnim holangitisom izzveni spontano v roku nekaj mesecev, pri bolnikih z vztrajajočo ali ponavljajočo se zlatenico pa je prognoza slaba (4). Standardno je zdravljenje z ursodeoksiholno kislino za izboljšanje srbečice in biokemičnih označevalcev holestaze. Indicirana je prehranska podpora z maščobotopnimi vitamini in srednjeveržnimi maščobnimi kislinami.

Kronična holestatska bolezen jeter je zaradi progressa v cirozo in končno jetrno okvaro vodilni vzrok presaditve jeter pri otrocih (22). Indikacija za presaditev jeter je simptomatsko nenadzorovana holestaza s hudo fibrozo in cirozo, če je le možno še pred pojavom jetrne odpovedi (27). V raziskavi Grammatikopoulos in sod. (1) je 55 % bolnikov imelo presaditev jeter, skupna umrljivost je bila 15 %. Bolniki z neonatalnim sklerozantnim holangitisom in mutacijo v *DCDC2* so imeli presaditev v adolescenci (1).

Zapleti in spremljanje v odrasli dobi

Bolniki z neonatalnim sklerozantnim holangitisom lahko razvijejo zaplete jetrne fibroze in ciroze s portalno hipertenzijo že v otroški ali v zgodnji odrasli dobi (1, 3). Mutacije v genu *DCDC2* in ostale ciliopatije so povezane z disleksijo, motnjami v razvoju nevrnske mreže možganov (10) in gluhostjo (11). Opisana sta primera bolnikov z neonatalnim sklerozantnim holangitisom in zaostankom v psihomotoričnem razvoju (19). Kljub manjšemu deležu opisanih primerov, kjer so imeli bolniki pridruženo okvaro ledvic, ne moremo izključiti razvoja ledvične bolezni kasneje v življenju (3).

Pri odraslih glede na vzrok sklerozantni holangitis delimo na primarni sklerozantni holangitis, ki mu je v 50–80 % pridružena kronična vnetna črevesna bolezen, in sekundarni sklerozantni holangitis. Vzroki za nastanek sekundarnega so lahko ishemični, vnetni, toksični, imunsko posredovani ali povezani z okužbo (32). Čeprav je bolezen drugačna od neonatalnega sklerozantnega holangitisa, obstajajo podobnosti v patogenezi primarnega sklerozantnega holangitisa tipa 2, saj je ta prav tako povezana z okvaro cilij. Okvara *DCDC2* pri bolnikih s primarnim sklerozantnim holangitisom ni prisotna (33). Primarni sklerozantni holangitis odraslih je povezan z večjim tveganjem za holangiokarcinom in rak debelega črevesa in danke (32). Pri otrocih s sklerozantnim holangitisom so opisani primeri hepatocelularnega, ne pa tudi holangiokarcinoma. Pri otrocih z neonatalnim sklerozantnim holangitisom, ki so imeli presaditev jeter, ni prišlo do ponovitve bolezni (4).

Genetske holestatske bolezni lahko povzročajo okvaro jeter pri odraslih in tudi nekatere pridobljene oblike holestaze in jetrne okvare pri odraslih so bile povezane z genetskimi različicami (22). Poznavanje monogenetskih holestatskih jetrnih bolezni je pomembno ne le za pediatrije, temveč za učinkovito zdravljenje in spremljanje teh bolnikov, ki danes zaradi sodobnih načinov zdravljenja in presaditve jeter večinoma preživijo do odrasle dobe (21).

ZAKLJUČKI

Neonatalni sklerozantni holangitis je glavna klinična predstavitev z DCDC2 posredovane ciliopatije. Ne-zdravljena hiperbilirubinemija pri novorojenčkih lahko vodi v razvoj encefalopatije ali kernikterusa s trajnimi posledicami (22). Ker so najpogostejši vzroki intrahepatične holestaze pri novorojenčkih monogenetski, je smiselna genetska analiza glede na laboratorijske izvide in prisotno klinično sliko (31). Glavna značilnost pomanjkanja DCDC2 je poleg holestaze vnetje s segmentnim brazgotinjenjem žolčnih vodov (3). Prognoza je raznolika z možnostjo hudih zapletov jetrne ciroze in jetrne odpovedi, zdravljenje pa je zgolj simptomatsko. Pogosto je potrebna presaditev jeter. Bolniki z neonatalnim sklerozantnim holangitisom potrebujejo redne preglede za nadzor rasti, biokemičnih in kliničnih znakov jetrne bolezni, bolezni ledvic in psihološke ocene sposobnosti in socialno-čustvenega funkcioniranja.

Literatura

1. Grammatikopoulos T, Sambrotta M, Strautnieks S, et al. Mutations in DCDC2 (doublecortin domain-containing protein 2) in neonatal sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2016; 65: 1179-87.
2. Amedee-Manesme O, Bernard O, Brunelle F, et al. Sclerosing cholangitis with neonatal onset. *J Pediatr* 1987; 111: 225-9.
3. Lipiński P, Ciara E, Jurkiewicz D, et al. DCDC2-Related ciliopathy: report of six Polish patients, novel DCDC2 variant, and literature review of reported cases. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13. doi: 10.3390/diagnostics13111917.
4. Debray D, Pariente D, Urvoas E, et al. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994; 124: 49-56.
5. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing cholangitis in the paediatric patient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 681-90.
6. Roberts EA. Primary sclerosing cholangitis in children. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 588-93.
7. Girard M, Bizet AA, Lachaux A, et al. DCDC2 Mutations cause neonatal sclerosing cholangitis. *Hum Mutat* 2016; 37: 1025-9.
8. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 605755: 13 Apr 2022. <https://www.omim.org/entry/605755?search=DCDC2&highlight=dcdc2> (accessed 23rd April 2024).
9. Kim MH, Cierpicki T, Derewenda U, et al. The DCX-domain tandems of doublecortin and doublecortin-like kinase. *Nat Struct Biol* 2003; 10: 324-33.
10. Meng H, Smith SD, Hager K, et al. DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 17053-8.
11. Grati M, Chakchouk I, Ma Q, et al. A missense mutation in DCDC2 causes human recessive deafness DFNB66, likely by interfering with sensory hair cells and supporting cell cilia length regulation. *Hum Mol Genet*. 2015; 24: 2482-91.
12. Schueler M, Braun DA, Chandrasekar G, et al. DCDC2 mutations cause renal-hepatic ciliopathy by disrupting Wnt signalling. *Am J Hum Genet* 2015; 96: 81-92.
13. Masyuk AI, Masyuk T V, LaRusso NF. Cholangiocyte primary cilia in liver health and disease. *Dev Dyn* 2008; 237: 2007-12.
14. Azabdaftari A, Sczakiel HL, Danyel M, et al. Biallelic known and novel DCDC2 variants in cholestatic liver disease: Phenotype-genotype observations in four children. *Liver International* 2023; 43: 1089-95.
15. Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P, et al. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 1386-90.
16. Lin Y, Zhang J, Li X, et al. Biallelic mutations in DCDC2 cause neonatal sclerosing cholangitis in a Chinese family. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; 44: e103-8. doi: 10.1016/j.clinre.2020.02.015.
17. Li JQ, Lu Y, Qiu YL, et al. Neonatal sclerosing cholangitis caused by DCDC2 variations in two siblings and literature review. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2018; 56: 623-7.
18. Slater B, Bekheirnia N, Angelo J, et al. Nephronophthisis due to a novel DCDC2 variant in a patient from African-Caribbean descent: A case report. *Am J Med Genet A* 2020; 182: 527-31.
19. Syryn H, Hoorens A, Grammatikopoulos T, et al. Two cases of DCDC2-related neonatal sclerosing cholangitis with developmental delay and literature review. *Clin Genet* 2021; 100:447-52.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2022; 77: 761-806.
21. Chan AP, Venick RS. childhood cholestatic liver diseases that persist into adulthood: lessons for the adult gastroenterologist. *J Clin Gastroenterol* 2023; 57: 686-93.
22. Chen HL, Wu S-H, Hsu S-H, et al. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci* 2018; 25: 75.

23. Nicastro E, Di Giorgio A, Marchetti D, et al. Diagnostic yield of an algorithm for neonatal and infantile cholestasis integrating next-generation sequencing. *J Pediatr* 2019; 211: 54-62. e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.04.016.
24. Chu AS, Russo PA, Wells RG. Cholangiocyte cilia are abnormal in syndromic and non-syndromic biliary atresia. *Mod Pathol* 2012; 25: 751-7.
25. Salvatori M, Valenza V, De Franco A, et al. Hepatobiliary scintigraphy in the study of neonatal hepatic cholestasis. *Radiol Med* 1989; 78: 638-44.
26. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et al. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 134-46.
27. Nicastro E, D'Antiga L. Genetic cholestatic disorders. In: D'Antiga L, ed. *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation*. Springer International Publishing 2019; 227-45.
28. Luan W, Hao C-Z, Li J-Q, et al. Biallelic loss-of-function ZFYVE19 mutations are associated with congenital hepatic fibrosis, sclerosing cholangiopathy and high-GGT cholestasis. *J Med Gene*. 2021; 58: 514-25.
29. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 154-68.
30. Ling SC. Congenital cholestatic syndromes: what happens when children grow up? *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 743-51.
31. Vogel G-F, Maurer E, Entenmann A, et al. Co-existence of ABCB11 and DCDC2 disease: Infantile cholestasis requires both next-generation sequencing and clinical-histopathologic correlation. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 840-4.
32. Karlsen TH, Følseraas T, Thorburn D, et al. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017; 67: 1298-323.
33. Cheung AC, Juran BD, Moore RM, et al. Doublecortin domain-containing protein 2 (DCDC2) genetic variants in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 651-2.



Eksokrina pankreatična insuficienca in drugi presnovni zapleti po bariatričnih kirurških posegih

Exocrine pancreatic insufficiency and other metabolic complications after bariatric surgery

Tadeja Pintar*

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 2: 41–46

Ključne besede: Eksokrina pankreatična insuficienca, debelost, presnovni zapleti, metabolično bariatrična kirurgija, resekcijski posegi na zgornji prebavni cev

Keywords: Exocrine pancreatic insufficiency, obesity, metabolic complications, metabolic and bariatric surgery, upper GI surgery

IZVLEČEK

Pri bolnikih z debelostjo s posegi bariatrično metabolične kirurgije (MBK) učinkovito dosežemo zmanjšanje prekomerne telesne mase in izboljšanje z debelostjo povezanih bolezni. Posegi imajo vpliv na prebavno cev, ki na poseg odgovori s spremembo neurohumoralne regulacije, ki je temelj dolgotrajne izgube prekomerne telesne mase. Eksokrina insuficienca trebušne slinavke (PEI) je motnja, ki povzroča simptome, kot je motena prebava, motnje prehranjenosti s presnovnimi zapleti, driska, flatulenca, pomanjkanje vitaminov in hujšanje in je pogosta pri kandidatih za kirurške posege, ki imajo presnovne zaplete debelosti. Incidenca PEI po posegih MBK je povezana z vrsto kirurškega posega in s časom narašča. Incidenca PEI se pojavlja v deležu 44 % po biliopankreatičnem obvodu z duodenalnim preklo-

ABSTRACT

In patients with obesity, bariatric metabolic surgery (MBS) interventions are effective in reducing excess weight and improving obesity-related diseases. Upper GI surgery interventions alter the neurohumoral regulation underlying long-term loss of too much weight. Pancreatic exocrine insufficiency (PEI) is a disorder that causes symptoms such as impaired digestion, feeding disorders with metabolic complications, diarrhoea, flatulence, vitamin deficiency and weight loss and is common in surgical candidates who have metabolic complications of obesity. The incidence of PEI after MBK procedures is related to the type of surgical procedure and increases with time. The incidence of PEI is 44% after biliopancreatic bypass with duodenal switch and 66.2% after total gastrectomy. Metabolic adaptation after upper gastrointestinal tract re-

*izr. prof. dr. Tadeja Pintar, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

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

E-pošta: tadeja.pintar@kelj.si; tadeja.pintar@mf.uni-lj.si

pom in 66,2 % po totalni gastrektomiji. Presnovna prilagoditev po resekciji zgornje prebavne cevi je zaradi spremembe regulacije povezana z drugimi kliničnimi zapleti, najpogosteje prekomerna razrast bakterij v prebavni cevi (SIBO) s klinično pomembnimi sistemskimi zapleti. Simptomi PEI se prekrivajo s pogostimi težavami po posegih MBK. Neinvazivni dagnostični testi za dokaz PEI pri bolnikih po posegu MBK in drugih resekcijskih posegih v zgornji prebavni cevi imajo manjšo sensitivnost in specifičnost in jih ne moremo z zanesljivostjo uporabiti za postatitev diagnoze PEI; metode izvedene z vprašalniki (GSRS, GI-QoL, HRQoL, SHS-GI, SIBO vprašalnik) za dokaz PEI in SIBO so pri bolnikih po posegih MBK in drugih resekcijskih posegih na zgornji prebavni cevi premalo sensitivne in ne ločijo med posameznimi kliničnimi entitetami.

Zaradi visoke incidence PEI in SIBO po posegih na zgornji prebavni cevi je zaradi zdravljenja in preprečevanja presnovnih zapletov ter dostopnosti do zdravljenja drugih osnovnih bolezni, nujno usmerjeno sledenje bolnikov, raba ustreznih dagnostičnih testov za dokaz PEI in SIBO ter ustrezno nadomestno zdravljenje (PERT) ter zdravljenje SIBO z ustrezno izbiro protimikrobnih sredstev.

Eksokrina insuficienca trebušne slinavke (EPI) je klinično opredeljen sindrom, ki je posledica zmanjšanje aktivnosti pankreatičnih encimov (predvsem pankreatične lipaze) v črevesnem lumnu pod prag, ki je potreben za prebavne funkcije. Pri bolnikih z EPI se z različno intenzivnostjo pojavijo klinični znaki, kot so steatoreja, flatulenca, hujšanje in bolečine v trebuhu različne intenzivnosti. EPI je povezana s poslabšanjem kakovosti življenja, povečanim tveganjem za zaplete zaradi nedohranjenosti in sprememb mineralne kostne gostote do osteoporoze ter povečanim tveganjem zlome. PEI je povezana z disbiozo; obstajajo zapleteni mehanizmi, s katerimi izločki trebušne slinavke modulirajo črevesni mikrobiom, zato se ob motnjah, kot pri PEI, pojavi disbioza črevesnega mikrobioma.

section is associated with other clinical complications due to dysregulation, most commonly bacterial overgrowth in the gastrointestinal tract (SIBO) with clinically significant systemic complications. The symptoms of PEI overlap with common problems after MBK procedures. Non-invasive diagnostic tests for PEI in patients after MBK and other upper gastrointestinal resection procedures have lower sensitivity and specificity and cannot be used with confidence to diagnose PEI; the questionnaire-based methods (GSRS, GI-QoL, HRQoL, SHS-GI, SIBO questionnaire) to demonstrate PEI and SIBO in patients undergoing MBK and other upper gastrointestinal resection procedures lack sensitivity and do not distinguish between clinical entities.

Due to the high incidence of PEI and SIBO after upper gastrointestinal tract procedures, targeted follow-up of patients, use of appropriate diagnostic tests for PEI and SIBO, and relevant replacement therapy (PERT) and treatment of SIBO with a convenient choice of antimicrobial agents are essential for the treatment and prevention of metabolic complications and access to treatment of other underlying diseases.

Najpomembnejša vzroka eksokrine insuficience trebušne slinavke sta kronični pankreatitis pri odraslih in cistična fibroza pri otrocih. Drugi, večinoma pridobljeni vzroki so akutni pankreatitis, tumorji trebušne slinavke, presnovni sindrom, sladkorna bolezen, celiakija, vnetne črevesne bolezni, bariatrično metabolična kirurgija, virus človeške imunske pomanjkljivosti (HIV)/pridobljena bolezen imunske pomanjkljivosti (AIDS); znani so genetski in prirojeni vzroki EPI (1, 2, 3).

Eksokrino produkcijo trebušne slinavke uravnavajo številni dejavniki; najpomembnejšo so vagalna stimulacija, živčne poti, ki jih aktivira raztezanje želodca, in sproščanje sekretinov ob kislem miljeju v dvanajstniku. Optimalni pH za delovanje pankreatičnih encimov v dvanajstniku je med 7 in 8. Inzulin

ima trofični učinek na acinarne celice; pri sladkornih bolnikih mikrovaskularne poškodbe povzročijo fibrozo trebušne slinavke s posledično atrofijo žleze. Incidenca EPI je pri sladkorni bolezni povezana s trajanjem bolezni, glikemično kontrolo in dnevno potrebo po inzulinu. Pri sladkorni bolezni tipa I je incidenca hujše EPI 5–30 % in zmerne 30–50 %; pri sladkorni bolezni tipa II (SB) je incidenca zmerne EPI 15–35 % in hujše oblike EPI 5–15 %. Incidenca EPI pri SB2 je povezana s tipom bolezni (4).

PEI je pogost zaplet po kirurškem zdravljenju malignomov zgornje prebavne cevi z obsežnejšimi resekcijami in po metaboličnih kirurških posegih zaradi zdravljenja debelosti. Po resekciji zgornje prebavne cevi se zaradi odsotnosti antropodnih in duodenofundičnih refleksov zmanjša nevroalno spodbujena pankreatična sekrecija; pri rekonstrukciji po Roux-en-Y ter Billroth-II se zaradi izključitve dvanajstnika zmanjša izločanje holecistokinina in pospeši čas prehoda hrane preko prebavne cevi in hkrati ni mehanske prebave hrane zaradi resekcije s posledično disinhronijo (t. i. post-cibalna asinhronija/post-prandialna disinhronija). EPI je prav tako lahko posledica denervacije po vagotomiji. Po podatkih iz literature je incidenca EPI po distalnih resekcijah želodca med 47 in 64 % po rekonstrukciji Billroth-I in 64 in 70 % po rekonstrukciji Billroth-II ob uporabi pancreolaurylnega testa. S testom določanja fekalne elastaze (FE-1) je bila incidenca EPI pomembno nižja, in sicer je bila EPI prisotna pri 26,8 % bolnikov po 6 mesecih in 44 % po 18–24 mesecih po distalni gastrektomiji. Ob tem se poraja vprašanje zanesljivosti testov za določanje EPI, kar je skladno z ugotovitvami iz literature; celokupno se torej EPI se pojavi pri 40–80 % totalnih/subtotalnih resekcij želodca zaradi maligne patologije in peptične razjede. Po ezofagektomiji se EPI pojavi pri 16 % bolnikov (5).

Pri neresektabilnih tumorjih glave trebušne slinavke, najpogosteje pankreatični duktalni adenokarcinom (PDAC), ki povzročajo obstrukcijo pankreatičnih vodov in izpodrivajo funkcionalno tkivo žleze, se EPI pojavi v 60–90 %, pri tumorjih telesa trebušne slinavke v 30–50 %. Poleg kliničnega pomena je ekso-

krina funkcija trebušne slinavke napovedni dejavnik, saj je zmanjšana aktivnost fekalne elastaze povezana z manjšim preživetjem bolnikov z napredovalim PDAC (6).

Pri raku trebušne slinavke so razlogi za EPI obstrukcija pankreatičnega voda ali izguba funkcionalnega parenhima po kirurški resekciji (pankreatikoduodenektomija ali leva/distalna pankreatektomija) ter denervacije in obsežne limfadenektomije. Dejavniki, kot so lokacija in velikost tumorja, prizadetost pankreatičnih vodov in že obstoječa presnovna stanja kot na primer karcinomska kaheksija, lahko prispevajo k pojavu simptomov, povezanih z EPI (6).

Po Whipplevi resekciji je incidenca EPI 85–95 %, po PPPD z ohranjenim pilorusom 80–90 %. Po formiranju pankreatikojejuno-anastomoze je incidenca EPI v primerjavi z gastro-pankreatično anastomozo nižja. Distalna pankreatektomija je povezana z veliko nižjo stopnjo EPI, ki zanaša 20–50 % (6).

Pri napredovalih dobro diferenciranih neuroendokrinih tumorjih trebušne slinavke ali ekstrapankreatičnih neuroendokrinih tumorjih, ki jih zdravimo z analogi somatostatinskih receptorjev se EPI pojavi pri do 20 % bolnikov. EPI je pri zdravljenju z analogi somatostatinskih receptorjev posledica inhibicije s holecistokininom stimulirane encimske sekrecije in inhibicije s sekretinom posredovane sekrecije bikarbonata.

EPI spremeni pH dvanajstnika in je povezana z malabsorpcijo s posledično spremembo črevesne mikrobiote in hkrati lahko črevesna mikrobiota vpliva na eksokrini del trebušne slinavke. Podatki iz literature kažejo, da disbiozo, povzročeno z EPI učinkovito zdravimo z nadomeščanjem pankreatičnih encimov (PERT), saj tako povečamo α -diverziteteto in zmanjšanje bakterijske razrasti (SIBO). Učinke nadomestnega zdravljenja zadovoljivo spremljamo z neinvazivnimi testi mikrobioma kot označevalci odziva na PERT (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13).

Prekomerna razrast bakterij v tankem črevesu (SIBO) in spremembe v mikrobnih sestavi črevesja vodita v poslabšanje simptomov EPI. Med vzroki za poslabšanje kliničnih znakov EPI sta pomembna prevelika količina hrane v črevesju zaradi pomanjkljive prebave ob hitrem prehodu in pomanjkanja soka trebušne slinavke z protimikrobno funkcijo. SIBO in s tem povezano zmanjšanje mikrobne raznolikosti ter izguba koristnih bakterij sta značilnosti obstoječe disbioze (20, 21).

Sestava črevesnega mikrobioma ni povezana le s pojavom in recidivom raka, temveč vpliva tudi na učinke zdravljenja s kemoterapevtiki; hkrati je tudi dokazano, da kemoterapevtska zdravila spremenijo mikrobno diverzitetu v prebavni cevi in tako vplivajo na učinkovitost in toksičnost kemoterapije.

Študije, izvedene na bolnikih, ki živijo z debelostjo, so dokazale pomembno korelacijo med fekalno elastazo tipa 1 (FE1) in ravno vitamina D3 v plazmi; izrazitejšo odstopanje je za kalcifediol kot za kalciotriol. Pomanjkanje vitamina D3 je povezano z obsegom PEI in sovпада z rezultati testa FE1 pri osebah z debelostjo.

Pogost simptom po metabolično bariatričnih posegih je driska, za katero obstajajo številni vzroki, vključno s sindromom hitrega prehoda, sindromom kratkega črevesa zaradi preobsežne skrajšave prebavne cevi, malabsorpcija žolčnih kislin ali ogljikovih hidratov ter črevesna disbioza (SIBO). Driska je lahko tudi posledica eksokrine insuficience trebušne slinavke (EPI), ki se kaže s klinično sliko steatoreje in biokemičnimi pokazatelji patološkega metabolizma maščob. Po metabolično bariatrični operaciji je lahko PEI posledica nezadostnega izločanja pankreatičnih encimov zaradi motene regulacije ob anatomski preureditvi prebavne cevi in hormonalne adaptacije. Simptomi EPI se v veliki meri prekrivajo s simptomi po bariatrično metaboličnih kirurških posegih, vključno z flatulenco, fekalno inkontinenco, kronično bolečino v trebuhu, izgubo telesne teže in pomanjkanjem hranil. Ob prisotnosti kliničnih simptomov lahko pri diagnozi pomagajo laboratorijski označe-

valci, kot so fekalna elastaza, kvantifikacija maščob v blatu in funkcionalni testi delovanja trebušne slinavke (14, 15, 16).

Obstoječi diagnostični pripomočki za dokaz PEI pri bolnikih po bariatrično metaboličnem kirurškem posegu imajo pomembne omejitve; vprašalnik PEI-Q v obstoječi obliki ne razlikuje med težavami, značilnimi za PEI, in pogostimi kliničnimi znaki po metabolično bariatrični operaciji, zato ga pri tej populaciji ni mogoče uporabiti. Test FE-1, je slabše občutljiv in manj specifičen v primerjavi s splošno populacijo in ga ne moremo z zanesljivostjo uporabljati kot odločilnega za predpis PERT. Direktni funkcionalni testi delovanja trebušne slinavke (sekretinski test) je invaziven, in drag ter obremenjujoč za bolnika. Test ocenjevanja maščob v blatu je zaradi prilagojene prehranske sheme z nizko vrednostjo maščob nezanesljiv. Dihalni test s 13C-mešanimi trigliceridi je dober test za dokaz PEI pri navedeni skupini bolnikov, vendar ni splošno dostopen. Zaradi zapletenosti diagnostičnih postopkov se zdi, da je od praktičnih možnosti pomembno osredotočenje na učinke nadomestnega zdravljenja (16, 17, 18).

Različni posegi MBK preko različnih mehanizmov vplivajo in spremenijo črevesni mikrobiom. Sprememba slednjega ima vpliv na presnovno zdravje, energijsko ravnovesje in vedenje, vključno s spremembo prehranskih navad in preferenco ter hedonističnim prehranjevanjem. Značilno za posege MBK je, da spremenijo razmerje med Firmicutes in Bacteroidetes, torej vpliv na beta diverzitetu, s pomembno manjšim vplivom na alfa diverzitetu; povečajo se populacije koristnih bakterij, kot je Akkermansia. Adaptacija mikrobiote po posegu MBK je povezana s spremenjeno nevrohumoralno adaptacijo; dokazani so direktni vplivi na dopaminergične poti na grajevanja v možganih ter modulatorni vpliv na izločanje in delovanje črevesnih hormonov grelin, leptin, GLP-1, PYY in CCK. Posledične spremembe v signalizaciji dopamina in ravni hormonov prispevajo k zmanjšanju hedoničnega prehranjevanja, večji sitosti in boljšim presnovnim učinkom. Pri bolnikih po posegu MBK spremenjena črevesna in sistemska

mikrobiota preko presnovnih stranskih produktov črevesne mikrobiote prispeva k uravnavanju telesne teže in zmanjšanju hedoničnega prehranjevanja. V regulacijo so vključene kratko-verižne maščobne kisline (SCFA) in žolčne kisline, ki imajo ključno vlogo pri modulaciji presnove in energijski presnovi ter zmanjševanju vnetja, povezanega z debelostjo. Vplivajo tudi na poti, ki so vključene v mehanizme nagrajevanja s hrano (18, 19).

Te spremembe so posredovane preko regulacijske zanke mikrobiota-črevo-možgani, ki zaznava spremembe v mikrobioti in njenih metabolitih ter dvosmerno prenaša te informacije s posledičnim spremenjenim izločanjem neurotransmiterjev in neuropeptidov. Poleg tega ima mikrobiota in njeni presnovki pomemben lokalni vpliv v črevesnem miljeju, saj spreminjajo prepustnost črevesa in vnetni odziv ter signalizacijo enteroendokrinih celic s sproščanjem črevesnih hormonov, kot so glukagonu podoben peptid 1 (GLP-1), peptid YY (PYY) in holecistokinin (CCK). Preko navedenih mehanizmov ima črevesna mikrobiota pomembno vlogo pri izgubi prekomerne telesne teže po operaciji (20, 21).

Na nekatere od teh poti vplivajo trenutno obstoječa zdravila za upravljanje z debelostjo (OMM, obesity management medications).

Iz zapisa avtorja Kaniel s sodelavci najdemo pomemben podatek o incidenci SIBO in PEI po obvodni operaciji z eno anastomozo, ki se šest mesecev po posegu pojavita pri več kot tretjini in četrtini bolnikov. Klinična znamenja obeh entitet se prekrivajo, običajne ne-invazivne modalitete ne ločijo med obema pojavoma. Glede na kratek čas po operaciji avtorji enako kot drugi zapisi iz literature ugotavljajo zelo dobro izboljšanje antropometričnih parametrov in zadovoljstvo bolnikov navkljub prisotnosti kliničnih znakov obeh entitet.

Tudi v kratkem po-operativnem obdobju pri bolnikih s SIBO kljub predpisanem nadomestnem zdravljenju in dobri adherenci beležimo večjo incidenco pomanjkanja vitamina A, nižjo raven folatov v plazmi, trend

nižjih ravni vitamina B12 v plazmi, višjo incidenco regurgitacij in nižji vnos hrane. Prisotnost SIBO je povezana s pomanjkanjem v maščobi topnih vitaminov in vitamina B12. Kljub navedenim ugotovitvam pa pri nekaterih bolnikih lahko ugotovimo previsoko raven folata, ki je sekundarno posledica bakterijske sinteze.

Pri bolnikih z dokazano PEI po operaciji ugotavljajo bistveno večjo beta diverziteteto, kar podpira ugotovitve o povezavi med eksokrino funkcijo trebušne slinavke in sestavo in raznolikostjo mikrobiote, vendar natančni mehanizmi, ki povezujejo obe entiteti in patofiziološke posledice, trenutno niso znani.

Visoka stopnja pojavnosti SIBO in PEI lahko delno pojasni prebavne simptome presnovne zaplete in prilagoditve po posegih MBK. Pomembna ugotovitev pri obeh vrstah mikrobiotne adaptacije je tudi manj raznolika in vse bolj podobna sestava mikrobiote po posegu MBK ter spreminjanje mikrobiote, ki je časovno odvisno. Te ugotovitve odražajo patofiziološke mehanizme, ki pojasnijo presnovne zaplete MBK posegov. Ugotovitve so temelj za pripravo priporočil za obravnavo bolnikov po posegih MBK za diagnosticiranje in zdravljenje simptomov prebavne cevi po navedenih posegih.

ZAKLJUČEK

Razmeroma visoka stopnja pojavnosti SIBO in PEI lahko delno pojasni klinične simptome prebavil in presnovne zaplete po posegih metabolično bariatrične kirurgije. PEI in SIBO sta povezana z debelostjo in pridruženimi boleznimi in ju lahko pred kirurškim posegom dokažemo z neinvazivnimi kliničnimi testi in vprašalniki. PEI je povezana s prisotnostjo presnovnega sindroma, pogosta je pri bolnikih s SB1 in SB2, kjer je podcenjena in nezadostno zdravljena; s PERT zmanjšamo potrebo po nadomestnem zdravljenju z inzulinom in podaljšamo čas do povečane potrebe po inzulinu. Po posegu MBK so adaptacijski mehanizmi, ki jih s posegom sprožimo, in so odgovorni za dolgotrajne ugodne rezultate zdravljenja, povezani s spremembo regulacijskih mehanizmov

odgovornih za pojav PEI in SIBO, vključno z adaptacijo črevesne in sistemske mikrobiote. Incidenci PEI in SIBO po posegu MBK postopno naraščata. S PEI in SIBO so povezani presnovni zapleti po posegu MBK, jih je nujno potrebno ustrezno zgodaj diagnosticirati in intenzivno zdraviti. Obstoječi neinvazivni klinični testi za dokaz PEI (FE-1) po posegu niso zadosti sensitivni in specifični. Z obstoječimi vprašalniki za dokaz PEI in SIBO in kvalitete življenja po posegu MBK (GSRS, GI-QoL, HRQoL, SHS-GI) ne moremo razlikovati obeh kliničnih entitet.

Literatura

- Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, Kumar R. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021 Jun;8(1):e000643. doi: 10.1136/bmj-gast-2021-000643. PMID: 34140324; PMCID: PMC8212181.
- Halle-Smith JM, Hall LA, Powell-Brett SF, Merali N, Frampton AE, Beggs AD, Moss P, Roberts KJ. Pancreatic Exocrine Insufficiency and the Gut Microbiome in Pancreatic Cancer: A Target for Future Diagnostic Tests and Therapies? *Cancers.* 2023; 15(21):5140. <https://doi.org/10.3390/cancers15215140>
- Ghodeif AO, Azer SA. Pancreatic Insufficiency. [Updated 2023 Jan 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555926/>
- Whitcomb DC, Duggan SN, Martindale R, Lowe M, Stallings VA, Conwell D, Barkin JA, Papachristou GI, Husain SZ, Forsmark CE, Kaul V. AGA-PancreasFest Joint Symposium on Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Gastro Hep Adv.* 2022 Nov 15;2(3):395-411. doi: 10.1016/j.gastha.2022.11.008. PMID: 39132652; PMCID: PMC11307793.
- Croagh D, Michalski CW, van Berge Henegouwen MI, Alfieri S. Diagnosis and management of pancreatic insufficiency in patients with gastrectomy due to cancer or gastric ulcers: a virtual roundtable expert discussion. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 Dec;17(12):1313-1319. doi: 10.1080/17474124.2023.2296762. Epub 2024 Jan 17. PMID: 38108090.
- [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(19\)31164-4/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(19)31164-4/pdf)
- Joshi SR, Chowdhury S, Dharmalingam M, Bhandari S, Deshmukh V, Cruz MD, Farishta F. Prevalence of Pancreatic Exocrine Insufficiency among Patients with Diabetes Mellitus in India. *J Assoc Physicians India.* 2023 Jul;71(7):11-12. doi: 10.59556/japi.71.0316. PMID: 37449690.
- Wang XM, Zhong SP, Li GF, Zhuge FY. Diabetes duration or age at onset and mortality in insulin-dependent diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2023 Jul 1;15(1):147. doi: 10.1186/s13098-023-01113-x. PMID: 37393334; PMCID: PMC10314605.
- Akcaay MN, Karadeniz E, Ahiskalioglu A. Bariatric/Metabolic Surgery in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Eurasian J Med.* 2019 Feb; 51(1): 85-89. doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.18298. PMID: 30911264; PMCID: PMC6422616.
- Rizvi AA. The evolving role of bariatric surgery in patients with type 1 diabetes and obesity. *Integr Obes Diabetes.* 2016;2(2):195-199. doi: 10.15761/IOD.1000144. Epub 2016 Feb 15. PMID: 27398228; PMCID: PMC4936488.
- Templer S. Closed-Loop Insulin Delivery Systems: Past, Present, and Future Directions. *Front. Endocrinol.*, 06/2022 Sec. Clinical Diabetes, Volume 13 - 2022 | <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.919942>
- Ross JJ, Wasserfall CH, Bacher R, Perry DJ, McGrail K, Posgai AL, Dong X, Muir A, Li X, Campbell-Thompson M, Brusko TM, Schatz DA, Haller MJ, Atkinson MA. Exocrine Pancreatic Enzymes Are a Serological Biomarker for Type 1 Diabetes Staging and Pancreas Size. *Diabetes.* 2021 Apr;70(4):944-954. doi: 10.2337/db20-0995. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33441381; PMCID: PMC7980193.
- Radlinger B, Ramoser G, Kaser S. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2020 Apr 1;20(6):18. doi: 10.1007/s11892-020-01304-0. PMID: 32239341; PMCID: PMC7113197.
- Sridhar RP, Yacob M, Chowdhury SD, Balasubramanian KA, Samarasam I. Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Gastric Resectional Surgery-is Routine Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Necessary? *Indian J Surg Oncol.* 2021 Jun; 12(2): 391-396. doi: 10.1007/s13193-021-01315-7. Epub 2021 Apr 5. PMID: 34295084; PMCID: PMC8272745.
- Partelli S, Frulloni L, Minniti C, et al. Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer. *Dig Liver Dis.* 2012;44(11):945-951.
- Guman, Maimoena S.S. et al. Pancreatic exocrine insufficiency after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases, Volume 18, Issue 4, 445-452*
- Çiçek Okuyan G, Akkuş D. Assessment of Exocrine Pancreatic Function Following Bariatric/Metabolic Surgery: a Prospective Cohort Study. *Obes Surg.* 2023 Jan;33(1):25-31. doi: 10.1007/s11695-022-06359-4. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36437437; PMCID: PMC9834093.
- Hall LA, Powell-Brett S, Halle-Smith J, Ward L, Wiggins T, Markar SR, Roberts KJ. Pancreatic exocrine insufficiency after non-pancreatic upper gastrointestinal surgery: meta-analysis. *Br J Surg.* 2024 Jan 3;111(1): znad369. doi: 10.1093/bjs/znad369. PMID: 38064682.
- Kaniel O, Sherf-Dagan S, Szold A, Langer P, Khalfin B, Kessler Y, Raziell A, Sakran N, Motro Y, Goitein D, Moran-Gilad J. The Effects of One Anastomosis Gastric Bypass Surgery on the Gastrointestinal Tract. *Nutrients.* 2022 Jan 12;14(2):304. doi: 10.3390/nu14020304. PMID: 35057486; PMCID: PMC8778673.
- Hamamah S, Hajnal A, Covasa M. Influence of Bariatric Surgery on Gut Microbiota Composition and Its Implication on Brain and Peripheral Targets. *Nutrients.* 2024; 16(7):1071. <https://doi.org/10.3390/nu16071071>.
- Frost F., Kacprowski T., Rühlemann M., Bülow R., Kühn J.P., Franke A., Heinsen F.A., Pietzner M., Nauck M., Völker U., et al. Impaired Exocrine Pancreatic Function Associates with Changes in Intestinal Microbiota Composition and Diversity. *Gastroenterology.* 2019; 156:1010-1015. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.047.



Funkcionalne motnje zgornjih prebavil

Functional upper gastrointestinal disorders

Živa Makovec*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 2: 47–58

Ključne besede: funkcionalne motnje prebavil, dispepsija, disfagija, sindrom cikličnega bruhanja, kronična slabost in bruhanje, sindrom prežvekovanja, spahovanje, zgaga, preobčutljivost na refluks, nekardiogena bolečina v prsih

Keywords: functional gastrointestinal disorders, dyspepsia, dysphagia, cyclic vomiting syndrome, chronic nausea and vomiting, rumination syndrome, rumination, heartburn, reflux hypersensitivity, non-cardiogenic chest pain

IZVLEČEK

Funkcionalne motnje prebavil so najpogostejše diagnoze s področja gastroenterologije. Osnova za postavitev diagnoze je klasifikacija Rimske fundacije, ki temelji na prisotnosti kroničnih simptomov brez dokazov o drugi organski, sistemski ali presnovni bolezni, ki bi jih lahko verjetneje pojasnila. Klasifikacija obsega pet motenj iz področja požiralnika s skupno globalno prevalenco 6 % ter štiri gastroduodenalne funkcionalne motnje, s skupno prevalenco 10,6 %. Patofiziološki mehanizmi nastanka so kompleksni in heterogeni. Ključen izmed njih je spremenjeno periferno in centralno zaznavanje. Pri večini motenj se za mlajše bolnike brez znakov alarma priporoča empiričen začetni pristop k zdravljenju brez endoskopije zgornjih prebavil. Zdravljenje je multimodalno in vedno temelji na pozitivni diagnozi, močnem podpornem odnosu med zdravnikom in bolnikom ter edukaciji bolnika. Dolgoročna prognoza je ugodna.

ABSTRACT

Functional gastrointestinal disorders are the most common diagnoses in gastroenterology. Diagnostic criteria are based on the Rome Foundation classification. The classification is based on the presence of chronic symptoms without evidence of other organic, systemic or metabolic diseases as a more likely explanation. The classification includes five oesophageal disorders with an overall global prevalence of 6% and four gastroduodenal disorders with an overall prevalence of 10.6%. The underlying pathophysiological mechanisms are complex and heterogeneous. A major pathophysiological mechanism is altered peripheral sensation and central perception. For most disorders, the initial approach to treatment can be empirical in younger patients without signs of alarm. Treatment is multimodal and is always based on a positive diagnosis, a strong supportive doctor-patient relationship and patient education. The long-term prognosis is favourable.

*Živa Makovec, dr. med.

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

E-pošta: ziva.makovec@kclj.si

FUNKCIONALNE MOTNJE ZGORNJIH PREBAVIL

Funkcionalne motnje prebavil so najpogostejše diagnoze s področja gastroenterologije. Definicija funkcionalnih motenj se je skozi leta z novimi znanstvenimi spoznanji spremenila iz simptomov, ki se pojavljajo v odsotnosti organskih bolezni, ali ki so posledica stresa in psihiatričnih motenj, v simptome, ki izhajajo iz različnih kombinacij motenj v motiliteti, delovanju sluznic, imunskega sistema in črevesne mikrobiote, visceralne preobčutljivosti ter motene obdelave signalov v osrednjem živčevju. V zvezi s slednjim se v sodobni literaturi pogosto imenujejo tudi motnje interakcije med črevesjem in možgani (ang. disorders of gut-brain interaction, DGBI) (1).

Trenutni zlati standard za postavitev diagnoz funkcionalnih motenj prebavil pri kliničnem in raziskovalnem delu predstavlja klasifikacija po Rimski fundaciji iz leta 2016, ki vključuje 33 odraslih in 20 pediatričnih motenj, zbranih po anatomskih regijah. Izdaja posodobljene, V. verzije je predvidena v letu 2026. Diagnoze temeljijo na simptomih in ne na patofizioloških merilih zaradi številnih vztrajajočih nejasnosti glede vpliva in signifikance posameznih patofizioloških sprememb (1). Tipičen naravni potek funkcionalnih motenj je kroničen, z velikimi dolgoročnimi nihaji v simptomih, kar se izkazuje z arbitrarno postavljenjo mejo začetka simptomov vsaj 6 mesecev pred postavitvijo diagnoze. Vodilni avtorji Rimske fundacije so nedavno za uporabo v klinični praksi predlagali uporabo prilagojenih kriterijev, z manj strogo časovno opredelitvijo in večjim poudarkom na tem, kako moteči so simptomi za bolnika (2).

Največja globalna epidemiološka raziskava Rimske fundacije na vzorcu 73 tisoč anketirancev iz 33 držav ocenjuje, da ima do 40 % populacije vsaj eno izmed funkcionalnih motenj prebavil, z znatnim vplivom na kakovost življenja ter na uporabo in stroške zdravstvenih storitev. Pojavnost je v splošnem večja med ženskami in s starostjo upada (3). V 22 % so imeli bolniki sočasno prisotne motnje iz dveh, v 9,4 % pa treh ali štirih anatomskih regij prebavnega sistema,

kar si lahko razlagamo s skupnimi dejavniki tveganja in patofiziološkimi mehanizem nastanka. Ti bolniki so pogosteje iskali zdravstveno pomoč in so imeli slabšo kvaliteto življenja kot bolniki s tipično organskimi boleznimi prebavil (4).

FUNKCIONALNE MOTNJE POŽIRALNIKA

Funkcionalne motnje požiralnika se kažejo z značilnimi simptomi, ki niso povezani s strukturnimi, vnetnimi ali motoričnimi motnjami. Bolečina ali nelagodje v prsih je vključena v kriterije funkcionalne bolečine v prsih, funkcionalne zgage ter preobčutljivosti na refluks. Razlikujejo se po karakterju bolečine in povezavi s (fiziološkim) refluksom na objektivnih meritvah. Med simptome iz požiralnika spadata še občutek cmoka v žrelu (globus) ter zatikanja ali spremenjenega prehajanja hrane (disfagija). Diagnostični kriteriji za vseh pet motenj so povzeti v tabeli 1.

Epidemiologija

Po globalni študiji Rimske fundacije je ocenjena prevalenca vseh funkcionalnih motenj požiralnika 6 %, z večjo pojavnostjo pri ženskah in upadom po 65. letu (tabela 2). Incidenco in prevalenco je na populacijski ravni težko opredeliti zaradi potrebe po invazivni diagnostiki. Funkcionalna bolečina v prsih po ocenah predstavlja tretjino ne-kardiološke bolečine v prsih (5). Med bolniki z ne-erozivno refluksno boleznijo (NERB) ima do 60 % normalen izvid pH-metrije in gre torej za funkcionalno zgago ali preobčutljivost na refluks (6). Neraziskana globus in disfagija sta zelo pogosta simptoma v splošni populaciji in se vsaj občasno pojavljata pri 46 % oz. 23 % odraslih v primarnem zdravstvu (7, 8).

Pogosteje kot v splošni populaciji so prisotne komorbidne psihiatrične motnje, kot sta anksioznost in depresija, k čemer pa vsaj deloma prispeva dejstvo, da bolniki s psihološkimi komorbidnostmi pogosteje poiščejo zdravniško pomoč (9). Nedavna raziskava je dokazala signifikantno več anksioznosti in depresije pri bolnikih s funkcionalno zgago ali preobčutljivostjo

na refluxu kot pri kontrolah, vendar je enako dokazala tudi za bolnike z objektivno opredeljeno NERB (10).

Patofiziologija

Domnevni patofiziološki mehanizem nastanka funkcionalnih motenj požiralnika je spremenjeno periferno in centralno procesiranje signalov, kar vodi do

občutenja simptomov ob fiziološkem ali mejno spremenjenem delovanju požiralnika (9).

Poškodba sluznice, vnetje ali ponavljajoči se mehanski dražljaji lahko senzibilizirajo periferne aferentne živčne končiče, kar vodi v visceralno preobčutljivost, ki lahko vztraja tudi po razrešitvi originalnega dražljaja. Študije so dokazale, da lahko pri bolnikih z motnjami

Tabela 1. Povzetek diagnostičnih kriterijev funkcionalnih motenj zgornjih prebavil po IV. izdaji Rimske fundacije (9, 59). Vsi kriteriji morajo biti izpolnjeni v zadnjih treh mesecih z začetkom simptomov vsaj 6 mesecev pred postavitvijo diagnoze. Moteč simptom pomeni dovolj močan, da vpliva na običajne dejavnosti

A. MOTNJE POŽIRALNIKA	
- odsotnost dokazov, da je vzrok simptomov patološki gastroezofagealni reflux ali eozinofilni ezofagitis - odsotnost velikih motilitetnih motenj požiralnika	
A1. Funkcionalna bolečina v prsih	- retrosternalna bolečina ali nelagodje vsaj enkrat tedensko - izključeni kardiološki vzroki - brez pridruženih simptomov iz požiralnika, kot sta zgaga in disfagija
A2. Funkcionalna zgaga	- pekoča retrosternalna bolečina ali nelagodje vsaj dva dni v tednu - brez olajšanja simptomov kljub optimalni antisekretorni terapiji
A3. Preobčutljivost na reflux	- pekoča retrosternalna bolečina ali nelagodje vsaj dva dni v tednu - objektivno dokazana povezava med simptomi in epizodami refluxa ob fiziološki celokupni izpostavljenosti požiralnika kislini - odziv na antisekretorno zdravljenje diagnoze ne izključuje
A4. Globus	- stalni ali občasni neboleči občutek cmoka ali tujka v žrelu, ki se pojavlja v času med obroki, vsaj enkrat tedensko - brez disfagije ali odinofagije - brez strukturnih sprememb na laringoskopiji ali endoskopiji - brez ektopične želodčne sluznice v proksimalnem delu požiralnika
A5. Funkcionalna disfagija	- občutek, da se trdna in/ali tekoča hrana zalepi, zatika ali nenormalno prehaja skozi požiralnik, vsaj enkrat tedensko - brez dokazov, da je vzrok simptomov sluznična ali strukturna nepravilnost požiralnika
B. GASTRODUODENALNE MOTNJE	
B1. FUNKCIONALNA DISPEPSIJA	
- vsaj en od naslednjih simptomov: moteči občutek polnosti po obroku, zgodnja sitost, bolečina v žlički ali pekoč občutek v žlički (glej B1a in B1b) - podporni kriteriji so občutek napihnjenosti v žlički, pretirano spahovanje, slabost ali bruhanje (vztrajno bruhanje verjetneje kaže na drugo motnjo) - pogosto se sočasno pojavlja zgaga, ki pa ni simptom dispepsije, prav tako ne simptomi, ki popustijo po odvajanju blata ali plinov. - brez dokazov o organski, sistemski ali presnovni bolezni, ki bi lahko verjetno pojasnila simptome, pri rutinskih preiskavah (vključno z endoskopijo zgornjih prebavil)	
B1a. Sindrom postprandialne stiske	- vsaj en izmed simptomov mora biti prisoten vsaj tri dni v tednu: moteč občutek polnosti po obroku in/ali moteča zgodnja sitost (tj. dovolj huda, da ne more pojesti običajnega obroka) - lahko je prisotna tudi bolečina ali žgoč občutek v žlički po obroku
B1b. Sindrom epigastrične bolečine	- vsaj en izmed simptomov mora biti prisoten vsaj enkrat tedensko: moteča bolečina in/ali moteč pekoč občutek v žlički - lahko ju povzroči zaužitje obroka, ublaži zaužitje obroka ali pa se pojavita na tešče - bolečina ne izpolnjuje meril za biliarno bolečino

Tabela 1. Nadaljevanje

B2. MOTNJE SPAHOVANJA	
- moteče spahovanje več kot tri dni na teden - za razlikovanje med supragastričnim in želodčnim bruhanjem je potrebna objektivna meritev intraluminalne impedance.	
B2a. Prekomerno supragastrično spahovanje	
B2b. Prekomerno gastrično spahovanje	
B3. MOTNJE SLABOSTI IN BRUHANJA	
B3a. Sindrom kronične slabosti in bruhanja	- moteča slabost, ki se pojavlja vsaj enkrat tedensko, in/ali ena ali več epizod bruhanja na teden - brez dokazov o organskih, sistemskih ali presnovnih boleznih, ki bi lahko pojasnile simptome, pri rutinskih preiskavah (vključno z zgornjo endoskopijo) - izključeni so motnje hranjenja in samoizzvano bruhanje, regurgitacija ali ruminacija
B3b. Sindrom cikličnega bruhanja	- epizode bruhanja s stereotipnim akutnim začetkom in trajanjem (manj kot en teden), brez bruhanja med posameznimi epizodami - vsaj tri ločene epizode v preteklem letu in vsaj dve v zadnjih šestih mesecih, v razmaku vsaj enega tedna - pogosto pridružena (družinska) anamneza migrenskih glavobolov
B3c. Sindrom kanabinoidne hiperemeze	- stereotipno epizodično bruhanje, ki po začetku, trajanju in pogostosti spominja na sindrom cikličnega bruhanja, se pojavi po dolgotrajni uporabi konoplje ter olajša po trajni prekinitvi uživanja konoplje
B4. SINDROM PREŽVEKOVANJA	- stalna ali ponavljajoča se regurgitacija nedavno zaužite hrane v usta, s izpljuvanjem ali ponovnim prežvekovanjem in požiranjem - pred regurgitacijo ni bruhanja in običajno ni slabosti - prežvekovanje se običajno ustavi, ko vsebina postane kisla

simptome bolečine v prsih, disfagije ali globusa sprožimo z raztezanjem balona v požiralniku, in to pri nižjih pragih, kot jih zaznavajo zdrave kontrole (11, 12). Predvsem pri funkcionalni zgagi in preobčutljivosti na refluks je hipersenzitivnost domnevno povezana z zmanjšano integriteto in povečano permeabilnostjo sluznice (13). Bolniki s funkcionalno disfagijo veliko pogosteje od zdravih kontrol zaznavajo požirke s fiziološkim zastankom bolusa in pogosto poročajo o občutku disfagije ob požirkih brez zastoja (14).

Ni jasnih dokazov o vplivu spremenjene motilitete. Bolečine v prsih se lahko pojavljajo tudi pri ahalaziji in hiperkontraktlnih motnjah, vendar ni jasnih dokazov, da bi bili mišični krči mehanizem nastanka funkcionalne bolečine v prsih (15). Akt požiranja in tonus zgornjega požiralnikovega sfinktra sta pri funkcionalnem globusu normalna (9). Neučinkovita peri-

staltika in zastajanje trdnih bolusov v požiralniku sta pogosto prisotna tako pri bolnikih s funkcionalno disfagijo kot pri zdravih kontrolah (16).

Spremenjeno centralno procesiranje signalov je povezano s psihološkimi in kognitivnimi dejavniki, kot je hipervigilanca, z zdravjem povezana anksioznost in katastrofiziranje. Študije so tudi so pri drugih boleznih požiralnika, kot so eozinofilni ezofagitis (EoE), gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) in ahalazija, dokazale, da stopnja disfagije korelira s hipervigilanco pri bolniku, in to bolje, kot patohistološke in endoskopske spremembe pri EoE ali kot rezultati funkcionalnih preiskav pri GERB (17). Prekrivanje med temi boleznimi požiralnika in funkcionalnimi motnjami lahko pojasni delež bolnikov, ki imajo na zdravljenje neodzivne ali z objektivno dokazanimi spremembami nesorazmerne simptome (18).

Tabela 2. Ocenjena prevalenca funkcionalnih motenj zgornjih prebavil po Global Rome Foundation Study na vzorcu 54,127 ljudi iz držav z anketiranjem preko interneta (3)

Motnja	Prevalenca (% in 95 % interval zaupanja)
Vse funkcionalne motnje prebavil	40,3 (39,9–40,7)
Vse motnje požiralnika	6,0 (5,8–6,2)
Funkcionalna bolečina v prsih	1,4 (1,3–1,5)
Funkcionalna zgaga	1,1 (1,0–1,2)
Preobčutljivost na refluks	0,8 (0,8–0,9)
Globus	0,8 (0,7–0,8)
Funkcionalna disfagija	3,2 (3,0–3,3)
Vse gastroduodenalne motnje	10,6 (10,4–10,9)
Funkcionalna dispepsija	7,2 (7,0–7,4)
Sindrom postprandialne stiske	6,1 (5,9–6,3)
Sindrom epigastrične bolečine	2,4 (2,3–2,5)
Motnje spahovanja	1,0 (0,9–1,1)
Sindrom prežvekovanja	2,8 (2,7–2,9)
Sindrom kronične slabosti in bruhanja	0,9 (0,8–1,0)
Sindrom cikličnega bruhanja	1,2 (1,1–1,2)
Sindrom kanabinoidne hiperemeze	0,05 (0,03–0,07)

Diagnostika

Definicija vseh funkcionalnih motenj požiralnika predvideva izključitev strukturnih nepravilnosti z endoskopijo z biopsijami normalne sluznice za izključitev EoE ter izključitev velikih motilitetnih motenj. Pred pristopom k bolečini v prsih je bistvena izključitev kardioloških vzrokov. Simptom globusa običajno obravnavajo otorinolaringologi, prav tako disfagijo, pri kateri sumimo na orofaringealni vzrok.

Pri ne-kardiološki bolečini v prsih ter simptomih refluksa se glede na visoko prevalenco GERB najprej

priporoča empiričen poskus zdravljenja z zaviralci protonske črpalke (ZPČ). V kolikor to kljub optimizaciji odmerka ni učinkovito, pristopimo k stopenjski diagnostiki z endoskopijo, pH-metrijo ter manometrijo požiralnika (v Sloveniji zaradi tehničnih lastnosti aparatov sicer vedno opravimo manometrijo pred pH-metrijo) (9).

Ameriške in kanadske smernice empiričen poskus jemanja ZPČ (dvakrat dnevno v trajanju 4 tedne) še pred endoskopijo priporočajo tudi pri mlajših od 50 let z disfagijo, če imajo hkrati tudi simptome refluksa in nimajo drugih znakov alarma (19). V prospektivni študiji 2000 zaporednih gastrokopij za indikacijo disfagije je bil vzrok v 41,3 % GERB, v 10 % peptična striktura ter v 11 % malignom. Napovedni dejavniki za prisotnost malignoma so bili starost nad 60 let, moški spol, trajanje disfagije manj kot dva meseca, progresivno slabšanje disfagije, hujšanje in odsotnost simptoma refluksa (20). Za izključitev strukturnih vzrokov za disfagijo si lahko dodatno pomagamo s kontrastnimi pasajnimi preiskavami.

Zdravljenje

Kliničnih študij o prognozi in zdravljenju funkcionalnih motenj požiralnika je malo. Osnova terapevtskega pristopa je, tako kot pri ostalih funkcionalnih motnjah, pozitivna diagnoza, edukacija in pomiritev bolnika, s čemer tudi preprečujemo ponavljajoče se invazivno testiranje. Pri funkcionalni disfagiji lahko svetujemo prilagoditve v načinu prehranjevanja, da se zmanjša fiziološko zastajanje bolusov v požiralniku. Pri delu bolnikov s preobčutljivostjo na refluks lahko pride do izboljšanja ob zdravljenju z zaviralci protonske črpalke. V splošnem pa velja zdravljenje z modulacijo perifernega in centralnega zaznavanja za bolj učinkovito od zdravljenja, usmerjenega v izboljšanje mejne motorične disfunkcije ali zmanjšanje obremenitve z refluksom na subnormalno raven (9).

Nevromodulatorji, kot so triciklični antidepresivi (TCA), selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonin (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonin in noradrenalin (SNRI), gabapentin in

trazodon, so dokazano učinkoviti za zdravljenje nekaterih funkcionalnih boleznih prebavil. Delujejo neodvisno od vpliva na morebitne pridružene razpoloženske motnje, predvsem preko modulacije bolečine. Nedavna metaanaliza je dokazala učinkovitost pri zmanjšanju simptomov pri bolnikih s funkcionalno bolečino v prsih in bolnikih z globusom, vendar brez vpliva na kakovost življenja. Rezultati študij učinka pri preobčutljivosti na refluks in funkcionalni zgagi so bili neenotni. Za zdravljenje disfagije ni bilo učinkovitosti (21). Kot učinkovite se za funkcionalne motnje požiralnika uveljavljajo tudi usmerjene vedenjske terapije (ang. brain-gut behavioral therapies), kot je v prebavne simptome usmerjena vedenjsko kognitivna terapija in hipnoterapija. Delujejo neodvisno od prisotnosti psihiatričnih komorbidnosti in nimajo stranskih učinkov (22).

Obstajajo zelo omejeni dokazi o možnostih invazivnega zdravljenja. Antirefluksne operacije sicer lahko zmanjšajo simptome, ki jih sprožijo fiziološki refluksni dogodki pri refluksni preobčutljivosti, vendar jih mednarodne smernice zaradi slabih dokazov in možnosti zapletov ne svetujejo pri bolnikih, ki nimajo dokazanega GERB (23). Nekaj starejših študij empirične dilatacije požiralnika pri bolnikih z disfagijo brez obstrukcije je dokazalo potencialno učinkovitost bužiranja, vendar se dilatacija v edini neposredni primerjavi ni izkazala za boljšo od medikamentozne terapije, populacija bolnikov pa je poleg funkcionalne disfagije vključevala tudi bolnike z GERB, EoE in neobstruktivnimi obroči v požiralniku (24).

Prognoza

Pri večini bolnikov ni pričakovati hitrega izboljšanja. Manjše študije so pokazale, da so simptomi funkcionalne zgage pri 66 % spremljanih bolnikov vztrajali vsaj dve leti, simptom globusa pa pri 75 % več kot tri leta (25, 26).

FUNKCIONALNA DISPEPSIJA

Za funkcionalno dispepsijo so značilni kronični ali ponavljajoči se dispeptični simptomi (zgodnja sitost,

občutek polnosti po obroku, bolečina in pekoč občutek v epigastriju). Glede na prevladujoče simptome se deli na dva podtipa: sindrom postprandialne stiske in sindrom epigastrične bolečine (tabela 1), ki se lahko prekrivata. Pogosto so pridruženi napihnost v zgornjem delu trebuha in slabost ter občasno bruhanje. Tretjina bolnikov ima pridružene simptome refluksa in/ali sindroma razdražljivega črevesja (27). Funkcionalna dispepsija lahko vključuje tudi pomembno izgubo telesne teže, ki je povezana predvsem z zgodnjo sitostjo, bolečinami v epigastriju in zmanjšano toleranco za volumen hranil ter je prisotna pri do 40 % bolnikov v terciarni oskrbi (28).

Epidemiologija

Kriterije za (neraziskano) funkcionalno dispepsijo izpolnjuje približno 7 % odrasle populacije (tabela 2) (3). Zaradi simptomov poišče zdravniško pomoč približno polovica, na kar poleg stopnje izraženosti simptomov vplivajo sočasne razpoloženske motnje ter nižji socioekonomski status (29).

Patofiziologija

Patofiziološki mehanizmi nastanka so kompleksni in heterogeni ter se verjetno razlikujejo v podskupinah bolnikov. Dokazano so pri delu bolnikov prisotne motena akomodacija in praznjenje želodca, preobčutljivost želodca na raztezanje ter spremenjeno centralno procesiranje signalov iz gastroduodenalne regije. Vendar so te spremembe brez dosledne korelacije s simptomi in odzivom na zdravljenje, zato testiranje senzomotorične funkcije želodca zaenkrat ni vključeno v definicijo in se ne priporoča pri diagnozi ali zdravljenju. Številne raziskave zadnjih let izpostavljajo pomen povečane permeabilnosti v sluznici dvanajstnika ter imunske aktivacije s povečanim številom mastocitov in eozinofilcev, manjše študije pa so kot možen patofiziološki mehanizem dokazale še prisotnost gastroduodenalne disbioze ter zmanjšano aktivnost živca vagusa (27).

Glede na prisotnost upočasnjenega praznjenja želodca ter pridruženih simptomov slabosti in bruhanja

pri delu bolnikov se lahko po mnenju številnih avtorjev funkcionalna dispepsija in gastropareza obravnava kot del skupnega spektra nevromuskularne disfunkcije želodca. Obsežna prospektivna študija je dokazala, da ob ponavljanju testov praznjenja želodca bolniki lahko prehajajo med eno in drugo diagnozo, brez pomembnih sprememb v simptomih (30).

Funkcionalna dispepsija pogosto sovpada tako z anksioznostjo kot depresijo, teža katerih korelira s težo simptomov dispepsije. Depresija, somatizacija ter zgodovina zlorabe k teži simptomov in hujšanju prispevajo bolj kot izmerjena stopnja senzomotorične disfunkcije želodca (31), posamezne študije pa so akutni psihološki stres povezale z upočasnjem praznjenjem želodca ter povečano permeabilnostjo črevesnih sluznic (32). Vendar gre po večletnih prospektivnih študijah za obojesmerno povezavo: anksioznost je dejavnik tveganja za funkcionalno dispepsijo, funkcionalna dispepsija in sindrom razdražljivega črevesja pa sta neodvisen napovedni dejavnik za nastanek anksioznosti in depresije. Pri dveh tretjinah bolnikov s hkratno razpoložensko motnjo in funkcionalno motnjo prebavil se prebavna motnja razvije pred anksioznostjo ali depresijo in ne obratno (33).

Bolniki svoje težave pogosto pripisujejo hrani, vendar obsežna metaanaliza ni uspela jasno dokazati povezave med simptomi in različnimi pijačami ali živili. Posamezne študije so našle dokaze v prid maščobe, pšenice, glutena in fermentabilnih ogljikovih hidratov ter kofeina in kapsaicina kot možnih sprožilcev, raziskujejo pa se tudi vplivi prehranjevalnih vzorcev, kot sta število in velikost obrokov (34).

Diagnostika

Diagnostični kriteriji predvidevajo, da so bile z endoskopijo zgornjih prebavil izključene osnovne organske bolezni. Evropske smernice priporočajo takojšnjo endoskopijo za izključitev malignoma pri bolnikih, starejših od 60 let, ter pri mlajših bolnikih z znaki alarma. Endoskopija pri ostalih bolnikih po evropskih smernicah ni potrebna – v tem primeru po definiciji sicer zdravimo ‘neraziskano dispepsijo’ (27).

Ameriške smernice pa endoskopijo odsvetujejo tudi pri večini mlajših od 60 let s prisotnimi znaki alarma, ker imajo ti po metaanalizah le nizko senzitivnost in specifičnost za odkrivanje organske patologije (35).

Izvid endoskopije pri bolnikih z napotno diagnozo dispepsije je po metaanalizi študij s skupno 41 tisoč preiskovancev v več kot 85 % normalen; v 11 % je bil opisan erozivno ezofagitis, v 4,4 % peptični ulkus ter v < 0.4 % rak zgornjih prebavil, pri čemer se je le peptični ulkus pojavljal nekoliko pogosteje kot pri bolnikih brez dispepsije (36). V kanadski retrospektivni študiji je pri bolnikih z dispepsijo, mlajših od 55 let in brez znakov alarma ali pomembnih komorbidnosti, endoskopija v le 3,3 % doprinesla klinično uporabno rezultate (37). Glavni razlog za napotitev na ali izvedbo gastroskopije pri dispeptičnih bolnikih z nizkim tveganjem za organske spremembe je pričakovanje, da bomo s tem bolnika pomirili (38), vendar študije niso uspeli prepričljivo dokazati pozitivnega učinka endoskopije na zmanjšanje tesnobe ali izboljšanje psihološkega blagostanja (39).

Za vse bolnike z dispepsijo priporočamo lahko neinvazivno testiranje na prisotnost *Helicobacter pylori* (40). Eradikacija *H. pylori* ima sicer po številnih raziskavah le majhen vpliv na izboljšanje dispepsije – na vsakih 12 bolnikov z uspešno eradikacijo bomo pri enem pomembno izboljšali dispeptične simptome (ang. number needed to treat, NNT = 12,5). Poln učinek lahko pričakujemo šele 6–12 mesecev po eradikaciji (41). Bolnike z dispeptičnimi simptomi in histološko potrjenim *H. pylori* negativnim gastritisom, ne glede na njegovo stopnjo, v odsotnosti drugih pomembnih endoskopskih sprememb, štejemo za bolnike s funkcionalno dispepsijo, saj ni dokazov, da bi prisotnost vnetja želodčne sluznice povzročala simptome (42).

Zdravljenje

Pristop k zdravljenju je individualiziran in multimodal. V nedavni odprti pragmatični študiji so ugotovili, da je imela multidisciplinarna oskrba, v katero so bili vključeni tudi dietetiki, psihologi in vedenjski

fizioterapevti v primerjavi s standardno oskrbo pri gastroenterologu po enem letu spremljanja znatno boljše klinične rezultate in je bila stroškovno bolj učinkovita (43).

Ob pomanjkanju dokazov za specifične dietetske intervencije je po Evropskih smernicah smiselno bolnikom svetovati le pogostejše manjše obroke ter izogibanje živilom z visoko vsebnostjo maščob. Kot potencialno učinkovite se raziskujejo dieta z nizko vsebnostjo fermentabilnih oligosaharidov (ang. low FODMAP diet), diete brez glutena ali pšenice ter izločevalne diete šestih najpogostejše alergeni živil (ang. 6-food elimination diet) (44).

Mednarodne smernice kot medikamentozno zdravljenje prvega izbora priporočajo ZPČ v standardnem odmerku enkrat dnevno, v trajanju 4–8 tednov (27, 35, 45). Metaanaliza Cochrane je potrdila, da so ZPČ učinkovitejši od placeba, vendar je učinek majhen (NNT 11). Njihova glavna prednost je, da jih bolniki dobro prenašajo, so poceni in dostopni. Metaanaliza ni našla razlik med različnimi vrstami in odmerki ZPČ (46). Izločanje želodčne kisline pri bolnikih s funkcionalno dispepsijo ni spremenjeno – delovanje ZPČ zato razlagamo s tem, da zmanjšajo imunske aktivacije in prepustnost sluznice dvanajstnika (47).

Skladno z verjetnim vplivom motene motilitete želodca na tvorbo simptomov za simptomatsko zdravljenje lahko uporabljamo prokinetike. Obsežna ameriška metaanaliza je pokazala pomemben učinek prokinetikov na zmanjšanje dispeptičnih simptomov (NNT 7.2; NNT 12.2 ob izključitvi cisaprida, ki je bil vmes umaknjen iz tržišča zaradi stranskih učinkov), vendar so bile študije heterogene in kakovost dokazov zelo nizka. Učinek prokinetikov ni bil odvisen od podtipa funkcionalne dispepsije ter od izhodiščne vrednosti ali spremembe v hitrosti praznjenja želodca (48). Izmed v to metaanalizo vključenih prokinetikov je v Sloveniji na voljo le domperidon; v Evropi sta dosegljiva še itopride, kombinirani antagonist D2 in zaviralec acetilholinesteraze, med drugim v Avstriji ter na Hrvaškem, ter cinitapride (agonist 5-HT1 in

5-HT4 ter antagonist 5-HT2) v Španiji. Nedavna kitajska metaanaliza, ki je vključevala tudi metoklopramid, je največjo učinkovitost našla pri njem, in ni našla razlik v tveganju za stranske učinke med posameznimi prokinetiki (49). Pri metoklopramidu gre predvsem za nevarnost ekstrapiramidnega sindroma, pri domperidonu pa podaljšanje QT dobe. Običajni odmerek je pri obeh 10 mg 3–4 x dnevno pol ure pred obrokom. Ameriške smernice zaradi nevarnosti neželenih učinkov kot zdravilo drugega izbora pred prokinetiki priporočajo TCA (35).

Z vidika visceralne preobčutljivosti in motenega centralnega procesiranja bolečine se lahko uporabljajo psihotropna zdravila. Ta so se v metaanalizi izkazala kot boljše od placeba, z NNT 6, vendar so študije vključevale tudi bolnike s pridruženimi motnjami razpoloženja. Dokazano učinkoviti so TCA in nekateri antipsihotiki (npr. sulpirid in pregabalin), medtem ko SSRI in SNRI učinka niso imeli (50). Za amitriptilin je bilo dokazano, da deluje tudi pri bolnikih brez depresije, preko bolečinske modulacije, brez vpliva na psihično stisko. V študiji niso ugotavljali signifikantno več neželenih učinkov od placeba, k čemur verjetno prispevajo tudi nizke uporabljene doze (25 do 50 mg 1x dnevno zvečer) (51). Največji učinek ima pri bolnikih z bolečinami in z normalnim praznjenjem želodca, vendar je bilo dokazano, da vpliva tudi na zmanjšanje občutka polnosti po obroku (52). Busiprone, 5-HT1A agonist in anksiolitik, po nekaj manjših študijah deluje na zmanjšanje simptomov dispepsije preko relaksacije fundusa in izboljšanja akomodacije želodca – v Evropi je med drugim na voljo v Nemčiji in na Madžarskem (53).

Pri bolnikih s pomembno izgubo telesne teže evropske smernice priporočajo razmislek o prehranski podpori z enteralnim (preko perkutane želodčne ali želodčno-jejunalne sonde) ali parenteralnim hranjenjem (27). Antidepresiv mirtazapin v odmerku 15 mg dnevno je v manjši randomizirani študiji pri bolnikih s funkcionalno dispepsijo in izgubo telesne teže za več kot 10 % ter brez anksioznosti ali depresije povzročil pomemben porast telesne teže, zmanjšal simptome in izboljšal kakovost življenja (54).

Posamezne majhne klinične študije nakazujejo, da so za simptome dispepsije lahko učinkoviti še rifaksimini (v odmerku 3 x 400 mg 14 dni, predvsem za simptome spahovanja in občutka polnosti oz. napihnjenosti po obroku (55)), zeliščni pripravek STW-5 (Iberogast), olje poprove mete in japonsko zeliščno zdravilo Rikkunshito, hipnoterapija in kognitivno-vedenjska terapija, po metaanalizah študij sicer zelo nizke kvalitete pa tudi pripravki tradicionalne kitajske medicine ter akupunktura (27).

Prognoza

V študijah so se simptomi izboljšali ali izginili po 5 letih pri polovici, po 10–12 letih pa pri okoli dveh tretjinah bolnikov. Neugodna napovedna dejavnika sta anksioznost in hušanje ob postavitvi diagnoze. Pričakovana življenjska doba pri bolnikih ni skrajšana. (56)

MOTNJE SLABOSTI IN BRUHANJA

Diagnostični kriteriji in ocenjena prevalenca sta predstavljena v tabeli 1 in 2. Sindrom kronične slabosti in bruhanja ima izredno številne diferencialne diagnoze in je med slabše raziskanimi motnjami. Po mnenju nekaterih avtorjev predstavlja del spektra želodčnih živčno-mišičnih motenj skupaj s funkcionalno dispepsijo in gastroparezo (57). Med bolniki z gastroparezo in bolniki s kronično slabostjo in bruhanjem ter z normalnim praznjenjem želodca ni significantnih razlik v epidemioloških značilnostih, psiholoških komorbidnostih, teži simptomov, uporabi zdravstvenega sistema ter kvaliteti življenja (58). Za diagnozo zadostuje prisotnost samo slabosti ali samo bruhanja. Možnosti zdravljenja vključujejo terapijo z antiemetiki, TCA, kognitivno vedenjsko terapijo, električno stimulacijo želodca ter mirtazapin (59).

Sindrom cikličnega bruhanja se od sindroma kronične slabosti in bruhanja klinično razlikuje predvsem po tipičnem časovnem vzorcu simptomov, ki obsega štiri faze: prodormalno fazo z bledico, potenjem in slabostjo, hiperemetično fazo z do 30 epizodami bruhanja dnevno, ki jih lahko spremlja bolečina v tre-

buhu ali diareja, fazo okrevanja s postopno umiritvijo simptomov, ki traja nekaj ur do nekaj dni, ter vmesno obdobje med napadi bruhanja, ko je bolnik pretežno brez težav, lahko pa sta prisotna slabost ali dispepsija. Napadom je pogosto pridružen migrenski glavobol, foto- ali fonosenzitivnost in se pogosteje pojavljajo pri bolnikih s pridruženimi (družinsko) anamnezo migrene in motnjami v delovanju avtonomnega živčevja (59). Bolniki v stik z zdravstvom najpogosteje pridejo v urgentnih službah, do postavitve diagnoze pa po navadi traja več let (60). Postavitev diagnoze je pomembna za uspešno zdravljenje in v izogib vsakokratni obsežni diagnostiki. V obdobju med napadi lahko uvedem profilaktično zdravljenje. Ameriške smernice kot prvo linijo profilakse svetujejo TCA (npr. amitriptilin), v primeru njegove neučinkovitosti pa antiepileptike (topiramid, zonisamid ali levetiracetam) ali antiemetik aprepitant. Zdravljenje akutnih napadov obsega agresiven pristop k prekinitvi napada, pri čemer lahko uporabimo antimigrenska zdravila, kot je sumatriptan, ali antiemetike, kot sta ondansetron ali aprepitant, ter parenteralno hidracijo, nadomeščanjem elektrolitov in protibolečinsko terapijo po potrebi. Pri hudih akutnih epizodah bruhanja je lahko koristna sedacija z intravenskimi benzodiazepini (61).

Sindrom kanabinoidne hiperemeze je edina izmed funkcionalnih motenj zgornjih prebavil, ki se pogosteje pojavlja pri moških kot ženskah. Pojavlja se običajno pri mlajših moških z anamnezo dolgotrajne vsakodnevne uporabe konoplje (3–5 x dnevno vsaj dve leti). Lahko je pridružen tipičen patološki vedenjski vzorec dolgotrajnih vročih kopeli ali prh. Klinični vzorec težav je enak kot pri sindromu cikličnega bruhanja, težave pa se omilijo ali prenehajo po prekinitvi uporabe konoplje (59).

SPAHOVANJE IN PREŽVEKOVANJE

Spahovanje se definira kot slišno uhajanje zraka skozi žrelo in je običajen fenomen, ki pa ga štejemo za motnjo, če je močno pretirano in moteče. Glede na izvor zraka ločimo gastrično in supragastrično spahovanje, pri katerem se zrak iz ust v požiralnik

pogoltno ali izsesa s krčenjem prepone ter nato takoj izloči nazaj skozi usta z napenjanjem trebušnih mišic in povečanjem tlaka v želodcu. Supragastrično spahovanje se ustavi med govorjenjem, distrakcijo in spanjem. Prekomerno spahovanje je pogosto povezano s funkcionalno dispepsijo, zgago, razpoložljivskimi motnjami in motnjami spanja. Prežvekovanje je ponavljajoča se regurgitacija nedavno zaužite hrane brez napora, do katere pride s kombinacijo krčenja mišic trebušne stene in medrebrnih mišic ter zmanjšanega tlaka v spodnjem požiralnikovem sfinktru. Sindrom prežvekovanja se lahko prekriva z motnjami hranjenja in je lahko povezano z izgubo telesne teže. Diagnostični kriteriji in prevalenca so povzeti v tabeli 1 in tabeli 2. Motniji združuje dejstvo, da gre v ozadju najverjetneje za vedenjske mehanizme, ki se jih bolniki poslužujejo za lajšanje nelagodnih občutkov napihnjenosti ali pritiska. (62)

Obe motnji se pogosto napačno obravnava kot refraktaren GERB. Spahovanje ali ruminacija res lahko inducirata tudi refluks gastroezofagealne vsebine in sta lahko pomemben dejavnik generiranja simptomov pri preobčutljivosti na refluks. Bistvena za postavitev pravilne diagnoze je podrobna anamneza. Sindrom prežvekovanja se lahko loči od GERB s postprandialno manometrijo z impedanco, na kateri lahko tudi vidimo značilno povečanje abdominalnega tlaka, ali 24-urno pH-metrijo z impedanco, s katero lahko dokažemo tudi spahovanje ter razločimo med gastričnim in supragastričnim spahovanjem. Od bolnika je odvisno, koliko spahovanja šteje za moteče oz. patološko (62).

Osnova zdravljenja supragastričnega spahovanja in sindroma prežvekovanja so kognitivno vedenjske terapije, logopedija ter tehnike diafragmatskega dihanja z biofeedback-om, ki so uspešne pri do 80 % bolnikov (63, 64). Kombinacija diafragmatskega dihanja in TCA je bila učinkovita pri več kot 90 % bolnikov s sindromom prežvekovanja (65). Mišični relaksant baklofen se je v manjši randomizirani študiji izkazal kot učinkovitejši od placeba za sindrom ruminacije, ne pa tudi za supragastrično spahovanje. Njegovo uporabo sicer omejujejo pogosti stranski

učinki, kot sta zaspanost in omotičnost (66). V literaturi so objavljeni posamezni primeri uspešnega zdravljenja sindroma ruminacije s fundoplikacijo (67).

Osnova zdravljenja gastričnega spahovanja je zmanjšanje požiranja zraka s spremembami načina hranjenja in izogibanjem pijačam z mehurčki. Študij na populaciji bolnikov s funkcionalnim gastričnim spahovanjem ni. Spahovanje pri bolnikih z GERB dokazano zmanjša uporaba ZPČ in baklofena, pri bolnikih s funkcionalno dispepsijo pa po manjših študijah še rifaksimil, H₂ antagonist famotidin in antiholinergik akotiamid (68).

Literatura

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150:1257-61.
2. Drossman DA, Tack J. Rome Foundation Clinical Diagnostic Criteria for Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2022; 162:675-9.
3. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021; 160:99-114.e3.
4. Sperber AD, Freud T, Aziz I, et al. Greater Overlap of Rome IV Disorders of Gut-Brain Interactions Leads to Increased Disease Severity and Poorer Quality of Life. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022; 20: e945-56.
5. Fass R, Navarro-Rodriguez T. Noncardiac Chest Pain. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2008; 42:636-46.
6. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol*. 2011;47:159-68.
7. Wilkins T, Gillies RA, Thomas AM, et al. The Prevalence of Dysphagia in Primary Care Patients: A HamesNet Research Network Study. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2007; 20:144-50.
8. Moloy PJ, Charter R. The Globus Symptom: Incidence, Therapeutic Response, and Age and Sex Relationships. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1982; 108:740-4.
9. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150:1368-79.
10. Losa M, Manz SM, Schindler V, et al. Increased visceral sensitivity, elevated anxiety, and depression levels in patients with functional oesophageal disorders and non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterology Motil*. 2021;33.
11. Rao SSC. Unexplained Chest Pain: The Hypersensitive, Hyperreactive, and Poorly Compliant Esophagus. *Ann Intern Med*. 1996; 124:950.
12. Deschner WK, Maher KA, Cattau EL Jr, et al. Manometric responses to balloon distention in patients with nonobstructive dysphagia. *Gastroenterology*. 1989; 97:1181-5.
13. Tobey N, Hosseini S, Argote C, et al. Dilated Intercellular Spaces and Shunt Permeability in Nonerosive Acid-Damaged Esophageal Epithelium. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:13-22.
14. Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, et al. The sensation of stasis is poorly correlated with impaired oesophageal bolus transport. *Neurogastroenterology Motil*. 2013; 26:538-45.

15. McIntosh K, Paterson WG. Sustained oesophageal longitudinal smooth muscle contraction may not be the cause of noncardiac chest pain. *Neurogastroenterology Motil.* 2018;30.
16. Poudoux P, Shi G, Tatum RP, et al. Oesophageal Solid Bolus Transit: Studies Using Concurrent Videofluoroscopy and Manometry. *American Journal of Gastroenterology.* 1999; 94:1457-63.
17. Guadagnoli L, Yadlapati R. The role of hypervigilance in chronic oesophageal diseases: a scoping review. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9:44-44.
18. Wei M, Chen C, Lee H, et al. Prevalence of functional oesophageal disorders and associated clinical characteristics in patients with proton-pump-inhibitor-unresponsive reflux symptoms. *J of Gastro and Hepatol.* 2024.
19. Liu LWC, Andrews CN, Armstrong D, et al. Clinical Practice Guidelines for the Assessment of Uninvestigated Oesophageal Dysphagia. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology.* 2018; 1:5-19.
20. Murray IA. Predictive value of symptoms and demographics in diagnosing malignancy or peptic stricture. *WJG.* 2012; 18:4357.
21. Yeh J-H, Chen C-L, Sifrim D, et al. Central neuromodulators for patients with functional oesophageal disorders: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease.* 2024; 56:1675-82.
22. Luo Y, Keefer L. The Clinical value of brain-gut behavioural therapies for functional oesophageal disorders and symptoms. *Neurogastroenterology Motil.* 2022;34.
23. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, et al. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022; 20:984-994.e1.
24. Naini P, Dutta SK, Karhadkar AS, et al. Critical Evaluation of Esophageal Dilation in Nonobstructive Dysphagia with and Without Oesophageal Rings. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2007; 41:362-5.
25. Surdea Blaga T, Dumitrascu D, Galmiche J-P, et al. Functional heartburn. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2013; 25:282-90.
26. Timon C, Cagnoy D, O'Dwyer T, et al. Globus Pharyngeus: Long-Term Follow-up and Prognostic Factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991; 100:351-4.
27. Wauters L, Dickman R, Drug V, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *UEG Journal.* 2021; 9:307-31.
28. Tack J, Jones MP, Karamanolis G, et al. Symptom pattern and pathophysiological correlates of weight loss in tertiary-referred functional dyspepsia. *Neurogastroenterology Motil.* 2009; 22:29.
29. Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. Who Consults with Dyspepsia? Results from a Longitudinal 10-Yr Follow-Up Study. *Am J Gastroenterology.* 2007; 102:957-65.
30. Pasricha PJ, Grover M, Yates KP, et al. Functional Dyspepsia and Gastroparesis in Tertiary Care are Interchangeable Syndromes with Common Clinical and Pathologic Features. *Gastroenterology.* 2021; 160:2006-17.
31. Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Geeraerts B, et al. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or somatisation? *Gut.* 2008; 57:1666-73.
32. Oshima T. Functional Dyspepsia: Current Understanding and Future Perspective. *Digestion.* 2023; 105:26-33.
33. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44:592-600.
34. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, et al. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Human Nutrition Diet.* 2017; 31:390-07.
35. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology.* 2017; 112:988-1013.
36. Nasseri-Moghaddam S, Mousavian A-H, Kasaeian A, et al. What is the Prevalence of Clinically Significant Endoscopic Findings in Subjects with Dyspepsia? Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2023; 21:1739-1749.e2.
37. Halasz JB, Burak KW, Dowling SK, et al. Do Low-Risk Patients with Dyspepsia Need a Gastroscopy? Use of Gastroscopy for Otherwise Healthy Patients with Dyspepsia. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology.* 2021; 5:32-8.
38. Barber T, Crick K, Toon L, et al. Gastroscopy for dyspepsia: Understanding primary care and gastroenterologist mental models of practice: A cognitive task analysis approach. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology.* 2023; 6:234-43.
39. van Kerkhoven L, van Rossum L, van Oijen M, et al. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia. *Endoscopy.* 2006; 38:879-85.
40. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto Global Consensus Report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015; 64:1353-67.
41. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology.* 2017; 112:988-1013.
42. Jönsson K-Å, Gotthard R, Bodemar G, et al. The Clinical Relevance of Endoscopic and Histologic Inflammation of Gastroduodenal Mucosa in Dyspepsia of Unknown Origin. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 1989; 24:385-95.
43. Basnayake C, Kamm MA, Stanley A, et al. Long-Term Outcome of Multidisciplinary Versus Standard Gastroenterologist Care for Functional Gastrointestinal Disorders: A Randomized Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022; 20:2102-2111.e9.
44. Tack J, Tornblom H, Tan V, et al. Evidence-Based and Emerging Dietary Approaches to Upper Disorders of Gut-Brain Interaction. *Am J Gastroenterol.* 2022; 117:965-72.
45. Miwa H, Kusano M, Arisawa T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol.* 2015; 50:125-39.
46. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;2018.
47. Wauters L, Ceulemans M, Frings D, et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Duodenal Eosinophilia, Mast Cells, and Permeability in Patients with Functional Dyspepsia. *Gastroenterology.* 2021; 160:1521-1531.e9.
48. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol.* 2018; 114:233-43.
49. Qi Q, Wang N, Liu H, et al. Prokinetics for treatment of functional dyspepsia: an updated systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2023;23.
50. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2015; 66:411-20.
51. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicentre, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology.* 2015; 149:340-349.e2.
52. Caviglia GP, Sguazzini C, Cisarò F, et al. Gastric emptying and related symptoms in patients treated with buspirone, amitriptyline or clobopride: a 'real-world' study by ¹³C-octanoic Acid Breath Test. *Minerva Med.* 2017;108.
53. Tack J, Janssen P, Masaoka T, et al. Efficacy of Buspirone, a Fundus-Relaxing Drug, in Patients with Functional Dyspepsia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2012; 10:1239-45.
54. Tack J, Ly HG, Carbone F, et al. Efficacy of Mirtazapine in Patients with Functional Dyspepsia and Weight Loss. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2016; 14:385-392.e4.

55. Tan VPY, Liu KSH, Lam FYF, et al. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45:767-76.
56. Olafsdottir LB, Gudjonsson H, Jonsdottir HH, et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: Comparison of two longitudinal population-based studies. *Digestive and Liver Disease.* 2012; 44:211-7.
57. Harer KN, Pasricha PJ. Chronic Unexplained Nausea and Vomiting or Gastric Neuromuscular Dysfunction (GND)? An Update on Nomenclature, Pathophysiology and Treatment, and Relationship to Gastroparesis. *Curr Treat Options Gastro.* 2016; 14:410-9.
58. Pasricha PJ, Colvin R, Yates K, et al. Characteristics of Patients with Chronic Unexplained Nausea and Vomiting and Normal Gastric Emptying. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2011; 9:567-576.e4.
59. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology.* 2016; 150:1380-92.
60. Hejazi RA, McCallum RW. Review article: cyclic vomiting syndrome in adults – rediscovering and redefining an old entity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34:263-73.
61. Venkatesan T, Levinthal DJ, Tarbell SE, et al. Guidelines on the management of cyclic vomiting syndrome in adults by the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Cyclic Vomiting Syndrome Association. *Neurogastroenterology Motil.* 2019;31.
62. Sawada A, Fujiwara Y. Belching Disorders and Rumination Syndrome: A Literature Review. *Digestion.* 2023; 105:18-25.
63. ten Cate L, Herregods TVK, Dejonckere PH, et al. Speech Therapy as Treatment for Supragastric Belching. *Dysphagia.* 2018; 33:707-15.
64. Barba E, Accarino A, Soldevilla A, et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Biofeedback for the Treatment of Rumination. *American Journal of Gastroenterology.* 2016; 111:1007-13.
65. Robles A, Romero YA, Tatro E, et al. Outcomes of Treating Rumination Syndrome with a Tricyclic Antidepressant and Diaphragmatic Breathing. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2020; 360:42-9.
66. Pauwels A, Broers C, Van Houtte B, et al. A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study Using Baclofen in the Treatment of Rumination Syndrome. *American Journal of Gastroenterology.* 2018; 113:97-104.
67. Oelschlager BK, Chan MM, Eubanks TR, et al. Effective Treatment of Rumination with Nissen Fundoplication. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2002; 6:638-44.
68. Cossentino MJ, Mann K, Armbruster SP, et al. Randomised clinical trial: the effect of baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux - a randomised prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35:1036-44.



Hipersenzitivnostne bolezni prebavil

Hypersensitivity diseases of the gastrointestinal tract

Nika Lalek*

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Bolnišnica Topolšica

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 2: 59–70

Ključne besede: preobčutljivost, alergija, OAS, celiakija, EoE, FPIES, s histaminom posredovane motnje prebavil

Keywords: hypersensitivity, allergy, OAS, CD, EoE, FPIES, histamine-mediated gastrointestinal disorders

IZVLEČEK

Evropska akademija za alergijo in klinično imunologijo je lani po 22. letih, na podlagi številnih novih spoznanj, izdala novo nomenklaturu alergijskih bolezni. S tem se je približala modernejšemu konceptu precizne medicine, upoštevajoč bolezenski endotip, genotip, teratip in regiotip. Hipersenzitivnost ali preobčutljivost je opredelila kot kakršen koli nezaželen, škodljiv imunski odgovor zaradi pretiranega imunskega odziva oz. disfunkcije tkiva (1). Zajema alergijo kot preobčutljivostno reakcijo na zunanji stimulus in avtoimunost kot preočitljivostno reakcijo na notranji stimulus. Alergija je tako po novem postala krovná bolezen za vse nenormalne reakcije na zunanje dražljaje, ki jih posredujejo protitelesa, imunske celice, tkivni epitelni oz. metabolni faktorji, lahko pa jo povzroči direktni imunski odziv na kemično substanco iz okolja. Nabor alergijskih bolezni se je z novo nomenklaturó občutno povečal. Odziv alergologov je zaenkrat precej medel. Med pogostejše alergijske bolezni prebavil uvrščamo oralni alergijski sindrom

ABSTRACT

The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) released a new nomenclature for allergic diseases after 22 years, based on numerous new insights. This aligns with a more modern concept of precision medicine, considering disease endotype, genotype, teratype, and regiotype. Hypersensitivity has been defined by EAACI as any undesirable, harmful immune response due to immune system overreaction or tissue dysfunction (1). It encompasses allergy as a hypersensitivity reaction to external stimuli and autoimmunity as a hypersensitivity reaction to intrinsic stimuli. Allergy has now become an umbrella term for all abnormal reactions to external triggers mediated by antibodies, immune cells, tissue epithelial or metabolic factors it can also result from a direct immune response to a chemical substance. The range of allergic diseases has significantly increased with the new nomenclature, the response from allergists has so far been quite lukewarm. Common gastrointestinal allergic diseases

*asist. dr. Nika Lalek, dr. med., specialistka pnevmologije in alergije s klinično imunologijo
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Bolnišnica Topolšica
E-pošta: nika.lalek@klinika-golnik.si

(OAS), celiakijo, eozinofilni ezofagitis (EoE), sindrom s hrano povzročene enterokolitisa (FPIES), s histaminom posredovane motnje prebavil.

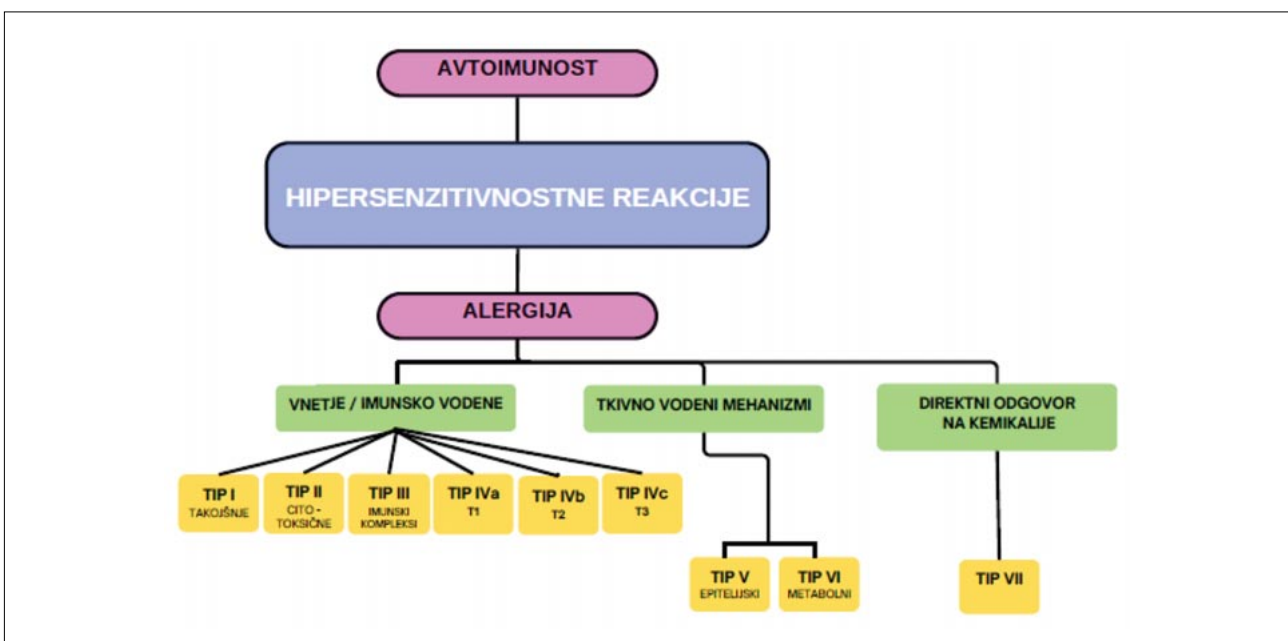
include oral allergy syndrome (OAS), eosinophilic esophagitis (EoE), food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), celiac disease (CD), and histamine-mediated gastrointestinal disorders.

UVOD

Leta 1906 je besedo alergija (*allos* – drug, drugačen; *ergon* – delo) skoval avstrijski imunolog Clemens von Pirquet, da bi z njo opisal dve njemu takrat kontradiktorni lastnosti seruma: imunogenost in hipersenzitivnost (istočasna zaščita in škodljivost). Vzročni zunanji agens odgovoren za hipersenzitivnost je po novem imenoval alergen. Med drugim je proučeval anafilaktične reakcije, seneni nahod ter astmo pri otrocih. Zanje je uporabljal njemu ljubšo besedo supersenzitivnost. V mislih je imel IgE posredovane preobčutljivostne reakcije. Ni minilo niti desetletje, ko so besedo alergija začeli uporabljati za številne imunske procese, v katere je vpleten serum. Nekaj prominentnih alergologov in imunologov je sredi 20. let 20. stoletja besedo alergija želelo ukiniti. Pa jim ni uspelo. Ukinili so supersenzitivnost. Zmeda s terminologijo se je nadaljevala tudi po l. 1963, ko sta Coombs in Gell predstavila vsem znano klasifikacijo štirih tipov preobčutljivostnih reakcij. Dlje časa je

beseda alergija označevala le z IgE posredovano imunsko bolezen (tip I po Coombs & Gellu) oz. celično posredovano imunsko bolezen (tip IV po Coombs & Gellu) (2).

In če smo po Coombs & Gellu preobčutljivostne reakcije obravnavali po 4. mehanističnih tipih, jih sedaj obravnavamo v sklopu 7. Še vedno je veliko nejasnosti v razumevanju metabolno povzročenih imunskih motenj sluznice in vpliv mikrobioma (preobčutljivost tip VI) ter neposredne aktivacije imunskega sistema zaradi kemikalij (preobčutljivost tip VII) (Slika 1). Težko trdimo, da je z novo nomenklaturo zdaj zmeda manjša. Zaradi lažjega razumevanja tematike bomo IgE posredovano preobčutljivost na reakcijo (tip I) še vedno imenovali z IgE posredovana alergija, čeprav zdaj vemo, da se tip I preobčutljivostnih reakcij vedno prepleta s IVb tipom. Terminom, povezanim z besedo atopija, se bomo izogibali, ker so postali z novimi spoznanji nerelevantni.



Slika 1. Nova nomenklatura hipersenzitivnosti povzeta po EAACI 2023

Omenjeni članek je napisan z namenom jasne opredelitve nove alergijske nomenklature na nivoju prebavil, s pojasnili, zakaj jo je bilo potrebno spremeniti. Napisan je tudi zato, da zdravniki začnemo uporabljati enotno terminologijo pri obravnavi preobčutljivostnih bolezni prebavil. Članek ni usmerjen v diagnostični protokol ali pa zdravljenje bolnikov z alergijskimi boleznimi prebavil. Z izjemo sindroma alergije v ustih (angl. Oral allergy sindrom, OAS) vse alergijske bolezni prebavil obravnavajo gastroenterolgi.

ALERGIJSKE BOLEZNI PREBAVIL

Alergijske bolezni prebavil glede na imunski mehanizem uvrščamo v tip I preobčutljivost – takojšnje reakcije, ki jih posredujejo specifična protitelesa IgE in dva podtipa IV (IVa in IVb), torej celično posredovane imunosti. Pri večini preobčutljivostnih bolezni prebavil se različni tipi preobčutljivostnega mehanizma prepletajo v eni bolezni. Podtip preobčutljivostnega mehanizma se lahko tekom bolezni tudi spremeni iz npr. odziva T2 v T1, to se npr. pogosto pojavi v sklopu kronificiranja alergijske bolezni (1).

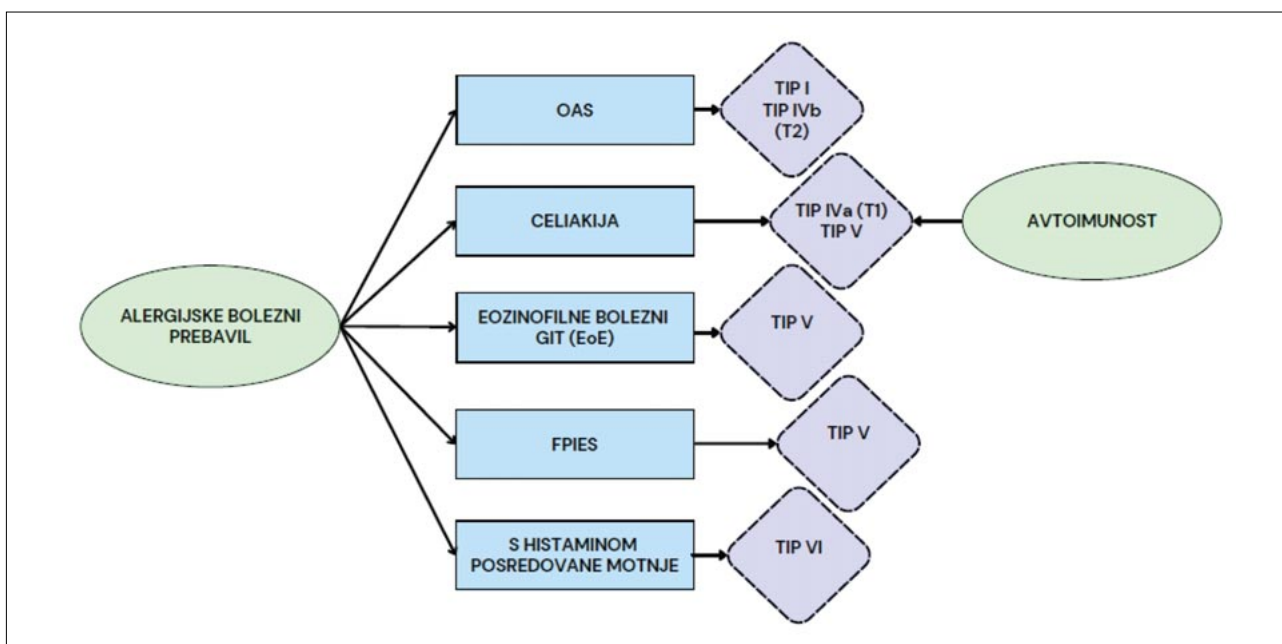
Večinoma imajo pri razvoju preobčutljivostnih bolezni prebavil ključno vlogo tkivno vodeni mehanizmi

(V in VI). Na eni strani je kompetentnost epitelija kot bariere z ustreznim delovanjem rezidenčnih celic, ki omogočajo funkcionalne nevroimunske povezave, vključno z izločanjem sluzi in delovanjem mikrobioma. Primarne motnje na nivoju epitelija uvrščamo v tip V preobčutljivosti. Na drugi strani pa tip VI preobčutljivost omogočajo metaboliti mikrobioma, adipoznega tkiva, histamin ipd., kar tudi neposredno vpliva na kompetentnost epiteljske bariere (1, 3, 4, 5) (Slika 2).

Dokazano je, da defekti v epiteljski steni in disbioza aktivirajo T1, T2 in T17 imunski odziv, bolezen pa se običajno razvije, ko odpovedo še funkcije vseh odločujočih regulatornih limfocitov – Treg, Breg in IL3reg (1, 3, 4).

Sindrom alergije v ustih (angl. Oral allergy syndrome, OAS)

Med najpogostejše alergijske bolezni prebavil spada z IgE posredovana lokalna alergijska reakcija ustne sluznice na prehranske alergene. Klinično sprememb običajno ni, tu in tam pa lahko npr. oteče ustnica. Gre za sekundarno alergijo za hrano, ki je posledica navkrižnosti prehranskih alergenov s cvetnim prahom in ne predstavlja resnega tveganja zdravju. V



Slika 2. Nova endotipska razdelitev alergijskih bolezni prebavil (povzeto po EAACI 2023)

našem okolju je za OAS v glavnem odgovorna senzibilizacija z Bet v 1, glavnim alergenom peloda breze. Približno tretjina bolnikov z alergijo za pelod breze ima OAS (6). Do 80 % bolnikov senzibiliziranih z Bet v 1 je npr. kosenzibiliziranih z alergenom lešnika Cor a 1 (7). Alergeni so intracelični obrambni proteini rastlinskega imunskega sistema (Patogenesis Related Proteins – PR-10), ki so precej nestabilni in se s procesiranjem hrane uničijo. Problem je lahko vsako surovo koščičasto ali pečkato sadje iz družine Rosaceae (jabolko, hruška, sliva, breskev, marelica, češnja, višnja, kutina, malina, robida, jagoda, šipek), lahko celo iz eksotične družine Sapindaceae (ličji), problem so lahko oreščki (lešnik, mandelj) ali metuljnice (arašid, soja), zelena, korenček (8). Sistemski zapleti, sicer lokalnih reakcij, se lahko pojavijo ob prisotnosti kofaktorjev, ki bodisi povečajo prenos alergena skozi prebavno sluznico (akutni gastritis, nesteroidni antirevmatiki (NSAR), alkohol, kofein ...) bodisi povečajo stabilnost alergena (zaviralci protonske črpalke, ZPČ).

V zgodnjih 90. letih 20. stoletja se je z večanjem uporabe lateksa in uvozom eksotičnega sadja razmahnil OAS lateks-sadje. Bolniki s senzibilizacijo za Hev b 6 in 7 ne prenašajo v glavnem eksotičnega sadja (kivi, papaja, banane, ananas), možno pa tudi ne fige ali kostanja (8, 9).

V zadnjih letih smo pričča izrazitemu porastu bolnikov z obsežnim angioedemom orofaringsa ali celo anafilaksije po zaužitju skoncentriranih sojinih beljakovin (proteinske ploščice, proteinski napitki). Ena izmed glavnih sestavin omenjenih prehranskih dopolnil je sojin protein Gly m 4, ki je prav tako homolog Bet v 1 in PR-10 protein. Tem živlom bi se morali bolniki senzibilizirani s pelodom breze in izraženim OAS izogibati.

Novi načini, predvsem veganskega prehranjevanja, uvajajo v dieto dojenčkov in otrok večje količine proteinov metuljnic, oreščkov, semen in psevdo žit (ajda, kvinoja). Opisov večjega pojavljanja alergije za hrano ni, se pa spreminja vzročni alergen (10).

Celiakija

Celiakija ali glutenska enteropatija je v tem sklopu edina bolezen, pri kateri se elementi alergije prepletajo z elementi avtoimunosti. Je druga najpogostejša alergijska bolezen prebavil, ki jo omogočata tip V in IVa mehanizem preobčutljivosti ter tvorba avtoproteles. Brez glutena in HLA-DQ2 ali HLA-DQ8 genotipa se celiakija ne more razviti (11). Glutenini (polimeri gliadina) in gliadin, vsebujejo velik delež glutamina in prolina, zato jih črevesne proteaze le delno hidrolizirajo do večjih peptidov, ki že lahko prehajajo epitelijsko bariero (11, 12). Večji kot je defekt v epitelni barieri, več peptidnih molekul bo šlo skozi epitel. Tkivna transglutaminaza lahko z deaminacijo glutenskih peptidov izpostavi različne epitope, ki so skriti znotraj kompleksnejše strukture glutena, kar je zelo pomembno npr. pri z IgE posredovani alergiji za gluten, hkrati pa potencira negativno nabitost glutenskih peptidov, ki imajo zaradi tega večjo afiniteto do HLA-DQ2 in -DQ8 molekul. Zaradi tega tudi lažje prehajajo iz črevesnega lumna v sluznico prebavil. Na imunogenost glutenskih peptidov vplivajo tudi encimi mikrobioma (12).

Kompleks HLA-DQ2/8 – peptid glutena na antigen predstavitveni celici (angl. Antigen Presenting Cell, APC), torej dendritični celici (DC), aktivira za gluten-specifične celice Th1, ki preko različnih citokinov (IFN- γ , TNF- α , IL-18, IL-21) in aktivacije Tc1 vodijo izrazito destruktiven proces sluznice tankega črevesa po zaužitju glutena. Aktivirane celice Th1 inducirajo zorenje celic B v plazmatke, ki potem tvorijo sIgA in sIgG proti glutenu in proti tkivni transglutaminazi, tudi endomiziju. Zaenkrat ni znano, zakaj je tarča tkivna transglutaminaza ali pa endomizij (1, 11, 13).

Bolezen zaznamujejo kronična driska, bolečine v trebuhu, napihjenost, hujšanje. Približno 20 % bolnikov ima ob postavitvi diagnoze težave z zaprtjem in bolečinami v trebuhu, torej precej netipično obliko (11, 13). Pri otrocih običajno niti ni toliko pritožb glede bolečin v trebuhu. Bolezen pogosto diagnosticiramo zaradi malabsorpcijskih zapletov, ker so črevesne resice atrofirane, zaradi pomanjkanjem do-

ločenih oligoelementov in posledično anemije, zastoja rasti, tudi osteoporoze (14). Kot pri vseh kroničnih boleznih prebavil se tudi pri celiakiji lahko razvijejo sistemski zapleti na nivoju kože (herpetiformni dermatitis), živčnega sistema (cerebelarna ataksija), spolovil (neplodnost, spontani splavi). Bolniki so kronično utrujeni. Pogosto imajo pridružene druge avtoimunske bolezni (DM tip I, avtoimunski tiroiditis, Addisonova bolezen, Sjögrenov sindrom, avtoimunski hepatitis, PBC) (11, 14).

Na diagnozo pomislimo ob ustrezni anamnezi in klinični sliki. Potrebna je serološka diagnostika z določitvijo IgA in IgG proti tkivni glutaminazi ter IgA proti endomiziju. Zaradi relativno pogoste deficience IgA, pri kateri je pojavljanje celiakije pogostejše, vedno določimo še celokupne IgA. V pomoč pri diagnostiki, sploh, ko bolnik že uživa brezglutensko dieto, je lahko tudi genetski test z iskanjem ustreznih HLA haplotipov (DQ2 ali/in DQ8). Sicer pa je zaenkrat za postavitev diagnoze potrebna biopsija bulbosa in distalnega dela dvanajsternika s histološkim prikazom atrofije resic, hiperplazije kript in povečane intraepiteljske limfocitoze. Biopsija velikokrat ni jasno povedna, ker omenjene histološke spremembe niso specifične samo za celiakijo, drug problem pa je, ker bolniki vstopajo v diagnostični postopek že na brezglutenski dieti (BGD). V zadnjem času zato uporabljajo vse več krvnih in tkivnih biomarkerjev (IL-2, fenotipizacija TCR $\gamma\delta$ + limfocitov), ki bi lahko pomagali pri postavitvi diagnoze celiakije, tudi ko je bolnik že na BGD ali pri vodenju odpornih oblik celiakije (11, 13, 14).

Naj na tem mestu omenim še ne-celiakalno glutensko preobčutljivost (NCGP). To diagnozo dobijo bolniki, ki imajo anamnezo ne-prenašanja glutena, nimajo pa pozitivnih imunoloških markerjev značilnih za celiakijo. Neposrednega vnetja po uživanju glutena še niso uspeli dokazati. Večina teh bolnikov nima prisotnih niti alelov, ki so potrebni za razvoj celiakije (15). Izključena je tudi z IgE posredovana alergija. Mehanizem težav ni znan. Pomaga pa brezglutenska dieta. Gluten je glavni pšenični protein, ni pa edini. Pšenica vsebuje tudi druge proteine, predvsem pa fruktane

z različno stopnjo polimerov fruktoze. V pšenici, rži in čebulnicah (čebula, česen, por, drobnjak) je ogromno fruktanov v obliki fruktooligosaharidov, torej spadajo med Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols - FODMAPe. Če gluten sam po sebi ne vpliva na mikrobioto, pa imajo oligosaharidni fruktani zagotovo velik vpliv (15, 16). Tanko črevo jih ne more razgraditi, zato so v kolonu podvrženi bakterijski fermentaciji pri kateri poleg vodika in metana, nastajajo tudi kratkoveržne maščobne kisline, ki imajo pomemben osmotski potencial. Ti metaboliti so odgovorni za klinično sliko bolečin v trebuhu, spremenjenega odvajanja (driske), napihnjenosti, napenjanja in flatulence po obroku s pšenico, zaradi katerih se NCGP bolniki najbolj pritožujejo. Pogosto povedo, da jim škodi tudi brezglutenska moka (ker vsebuje fruktane, ne pa glutenske peptide). Del bolnikov z NCGP verjetno spada v skupino s histaminom posredovanih motenj prebavil in bodo opisani še nekoliko kasneje. Gre za tiste, ki se po obroku z glutenom pogosto pritožujejo zaradi sklepnih bolečin.

Eozinofilni ezofagitis

Prve opise kliničnih primerov bolnikov z EoE najdemo v začetku 90. let 20. stoletja. Zdaj vemo, da gre za kronično preobčutljivostno bolezen požiralnika zaenkrat še neznane etiologije, ki jo zaznamuje vnetje T2 in okvara epiteljske funkcije. Gre torej za preplet tip IVb (T2) in V preobčutljivosti. Glede na genetske analize, preiskave dvojčkov in odsotnost pojavljanja bolezni znotraj posameznih družin, kaže, da bolezen v osnovi sprožajo okolijski dejavniki. Bolezen se začne zaradi poškodbe epitelija (1, 17, 18). Kar nekaj raziskovalcev je dokazalo neposreden učinek detergentov na barierno funkcijo sluznice bronhijev oz. požiralnika pri miših in podganah. Glodavci imajo na površini sluznice požiralnika še keratinsko plast, ki je sesalci nimamo in deluje kot dodatna zaščita, tako da sklepamo, da smo ljudje za detergente s stališča GIT bolj občutljivi. Natrijev lavrilsulfat je komponenta večine detergentov in negovalnih kozmetičnih pripravkov, vključno z zobnimi pastami, ki v izjemno majhni koncentraciji (5 mg/mL) pov-

zročajo neposredno poškodbo epitelija tako sluznice bronhijev kot prebavil, ki potem s sproščanjem alarminov IL-33, IL-25 in TSLP (thymic stromal lymphopoietin) neposredno aktivirajo ILC2 (innate lymphoid cell type 2) in omogočijo začetek odziva T2. Običajno zobne paste vsebujejo okoli 30 mg/mL natrijevega lavrilsulfata. Ker imajo detergenti tudi protimikrobni učinek, sklepamo, da poškodbe požiralnika ne povzročajo samo zaradi neposrednega učinka na celice epitelija (mimogrede, s tem omogočijo tudi prehod mikroorganizmov v globlje sloje epitelija in tam povzročajo mikrovnetja), temveč tudi spreminjajo mikrobiom, tako sestavo kot funkcijo. Večja permeabilnost sluznice požiralnika za penetrantne alergene potem omogoča potenciranje že začetega odziva T2 in nastanek senzibilizacije IgE, ki je pogosta spremljevalka EoE. Poleg detergentov lahko sluznico požiralnika neposredno poškoduje tudi želodčna kislina. Velikokrat vidimo regres makroskopskih in histološki sprememb ter izboljšanje klinike po zdravljenju samo z ZPČ (19, 20).

Glavni simptomi in znaki EoE so zgaga, regurgitacija, bruhanje, disfagija, impakcija hrane, bolečine v trebuhu, pri otrocih zastoj rasti. Poleg mlajših otrok, se EoE najpogosteje pojavlja v obdobju med drugo in četrto dekada. Večina bolnikov ima dokazano vsaj kakšno senzibilizacijo, večinoma za aeroalergene. Redko kateri bolnik ima neposredne težave po točno specifični hrani. Po naših izkušnjah je ta povezava bolj očitna pri medikamentoznih povzročiteljih EoE (npr. NSAR). Velikokrat dokažemo senzibilizacijo za določeno živilo (najpogosteje lešnik, arašid, breskev, zelena – v sklopu sekundarne alergije za hrano), torej za živila, ki jih tako senzibilizirani bolniki niti ne jedo pogosto oz. se jim izogibajo. Neredko imajo pozitivne kožne teste z gorčico ali sezamom pa prav tako ne čutijo nobenih težav, ko ta živila jedo. Pri EoE običajno ni jasne povezave med klinično izraženimi simptomi in specifičnim obrokom, kot je to očitno pri klasični z IgE posredovani alergiji za hrano.

V zadnjih letih beležimo 20-kratno povečanje incidence EoE, nekaj zagotovo na račun boljšega prepoznavanja bolezni, drugi razlogi pa zaenkrat ostajajo

nepojasnjeni. Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike in dokazu tipičnih histoloških sprememb v sluznici požiralnika. Zaželeno je ocena stopnje vnetja z določitvijo HSS (angl. histologic severity scoring) indeksa, ki ne upošteva le števila Eo v polju velike povečave (≥ 15), temveč tudi druge elemente vnetja. Vzročnega zdravljenja zaenkrat nimamo, običajno bolnike zdravimo z ZPČ, glukokortikoidi (sistemski/topični), lahko drugimi immunosupresivi in eliminacijskimi dietami. V zadnjih letih v terapijo uvajajo tudi biološka terapija. Anatomiški zapleti neučinkovito zdravljenega ali nezdravljenega EoE so zelo podobni zapletom pri težjih oblikah astme in AD – preoblikovanje, kar se v kliniki prepozna kot odinofagija, disfagija in impakcije hrane (11, 18).

Teoretično se lahko izolirano alergijsko eozinofilno vnetje pojavi tudi v želodcu, duodenumu oz. celotnem tankem črevesu, kolonu, rektumu, vendar je incidenca omenjenih boleznih zaenkrat res majhna, zato bolezni niso natančno opisane. Kadar gre za difuzno eozinofilijo vzdolž celotnega prebavnega trakta, je vzrok potrebno iskati drugje (mieloproliferativne, neoplastične patologije). Zelo pogosto so eozinofilci v biopatih povečani pri bolnikih s sindromom razdražljivega črevesa, endokrinoloških motnjah (adrenalna insuficienca), okužbah itn. (11, 21).

Sindrom s hrano povzročene enterokolitisa (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome – FPIES)

Gre za eno slabše opredeljenih bolezni alergije za hrano. Bolezen je pri dojenčkih znana dlje časa, a ker se že med dojenčki pojavljajo različni fenotipi bolezni, in ko so se v literaturi začeli opisi primerov odraslih s podobnimi težavami, so bolezen novorojenčkov in dojenčkov Food Protein Induced Enterocolitis preimenovali v sindrom – FPIES. Vemo, da bolezen ni posredovana s protitelesi IgE. Glede na zadnje izsledke spada FPIES po novi nomenklaturi v tip V preobčutljivosti, torej gre vzroke iskati v tkivno vodenih mehanizmih, ki poškodujejo epiteljsko bariero in sprožijo buren prirojen imunski odziv s prednanco monocitov, nevtrofilcev, eozinofilcev

in CD56dimNK celic (1, 22). Prevalenca bolezni ni velika, so pa podatki v literaturi zelo različni. Italijani so ugotovili, da se je pojavnost bolezni v slabih 20. letih povečala za 3–4 x (22, 23).

Leta 2017 so prvič oblikovali mednarodne smernice obravnave bolnikov s FPIES. Bolezen so razdelili na akutno in kronično obliko, ki se pri otrocih in odraslih razlikujeta. Diagnoza akutnega FPIES se postavi na osnovi enega velikega merila, ki je hkrati vodilni znak akutne oblike FPIES – prolongiranega, intenzivnega bruhanja, ki se običajno pojavi po dveh urah zaužitja alergena (možen razpon 1–4 h) in s pomočjo treh ali več manjših meril (ponovna epizoda intenzivnega bruhanja po nekaj urah; recidivi bruhanja; letargičnost; bledica; hipotermija; obisk urgence; nadomeščanje tekočin (oralno/parenteralno); hipotenzija; driska znotraj 24 h po zaužitju alergena z ali brez primesi krvi). Kronične oblike se prav tako kažejo z rednim bruhanjem po zaužitju alergena, vodeno drisko, laboratorijsko pogosto ugotavljamo hipoalbuminemijo, redkeje methemoglobinemijo, otroci zaostajajo v rasti. Ker se bolezen pojavlja neposredno in relativno hitro po zaužitju obroka, pogostih kroničnih oblik FPIES ni (ali pa jih ne prepoznamo). Diagnoza je potrjena, ko po eliminacijski dieti, alergen ponovno uvedemo in se razvije tipična slika akutne oblike FPIES (odprt oralni provokacijski test). Natančnejših diagnostičnih orodij zaenkrat nimamo. Akutne oblike FPIES pogosto spremlja nevtrofilija s pomikom v levo, povečan CRP in možno PCT. Pri obsežnem bruhanju grozi bolniku dehidracija, hipotenzija, metabolna acidoza, tako da običajno morajo obiskati urgentno ambulanto. Histološke spremembe kronične oblike FPIES v kolonu in rektumu niso specifične (prisotnost nevtrofilcev, eozinofilcev, limfocitov, vključno s plazmatkami) (22, 24, 25).

Pri nemških otrocih sta glavna povzročitelja FPIES kravje mleko in ribe, potem pa sledijo zelenjava, meso (perutnina, govedina, svinjina). 84 % njihovih otrok reagira le na eno živilo. Vzročni proteini se spreminjajo glede na prehranjevalne navade populacije. Do 6. meseca starosti je na daleč prvem mestu kot povzročitelj okrvljeno kravje mleko in nato sojini

proteini, pri starejših dojenčkih in otrocih pa so v ZDA in Avstraliji na prvem mestu žita (oves, riž), na Japonskem kurje jajce, v Evropi ribe, morski sadeži, pšenica, banana, avokado, sladek krompir, korenje, buče ... Pri novorojenčkih so opisani primeri FPIES tudi pri hranjenih izključno z materinim mlekom. Običajno se do 2. ali 3. leta vzpostavi toleranca pri polovici otrok, pri ostalih pa se toleranca vzpostavi do 8. leta starosti (22, 24). Nove smernice hitrejšega uvajanja komplementarne hrane pri dojenčkih zaenkrat niso rezultirale v večji pojavnosti FPIES (23).

Pri odraslih je bolezen velikokrat neprepoznavna, ker ne gre za tako dramatično klinično sliko akutnega FPIES kot pri otrocih. Imamo pa kar nekaj bolnikov, ki opisujejo nenavadne simptome in znake po zaužitju določenih živil, ki ne spadajo niti v tip I niti tip VI preobčutljivosti. Bolnikom postane izrazito slabo nekaj ur po specifičnem obroku (pri nas najpogosteje izpostavijo morske sadeže, ribe, metuljnice in gobe), lahko bruhamo ali pa tudi ne, potem pa navedejo za njih najbolj moteč simptom – dan trajajoča letargija, ko ne morejo početi nič. Nekateri bolnike spremlja lahko le bolečina v trebuhu. Taki bolniki običajno ne obiščejo urgence, vse kar imamo trenutno na razpolago, je njihova anamneza. Problematično živilo samoiniciativno izključijo iz diete. Takega bolnika zelo težko prepričamo za odprt oralni provokacijski test, kar nakazuje na izredno neugodno stanje, ki ga živilo povzroči. V literaturi navajajo, da se bolezen najpogosteje pojavlja med 2. in 4. dekada in na večjo prevalenco med ženskim spolom (22, 24).

S histaminom posredovane motnje prebavil

Že dlje časa je poznana vloga maščobnega tkiva pri vodenju imunoloških procesov. S svojimi metaboliti se direktno vpleta v funkcijo imunskega sistema. Tak mehanizem aktivacije imunskega odziva so strnili v tip VI preobčutljivosti. Mednje so uvrstili tudi s histaminom povzročene motnje. Zaenkrat slednje niso natančneje taksonomsko opredeljene. Raziskujejo vlogo histamina na imunski sistem, ki ga proizvaja črevesni mikrobiom, vlogo histamina, ki nastaja v

sklopu kroničnih boleznih, pri katerih se histamin prekomerno tvori in izloča (IgE alergije, aberantni odzivi mastocitov – MCAS, MMAS ...).

Mastociti (MC) in bazofilci (Ba) so glavni rezervoar histamina v telesu. Vse alergijske bolezni, pri katerih sodelujejo MC in Ba (hipersenzitivnost tip I, III, IVb) in pa vse motnje v delovanju MC (v prvi vrsti mastocitni aktivacijski sindrom – MCAS, monoklonski mastocitni aktivacijski sindrom – MMAS, mastocitoza, neoplazme ...), povzročajo prekomerno nastajanje in izločanje histamina. V luči novih odkritij funkcij metaboloma zdaj vemo, da je histamin eden izmed ključnih regulatorjev vnetja, ki posreduje tip VI preobčutljivosti in se neposredno vpleta v ekspresijo proteinov, ki sestavljajo tesne in adherentne stike ter s tem povzroča večjo prepustnost epitelijskega (4). Dendritične celice, limfociti, trombociti, želodčne enterokromafinim podobne celice, hondrociti, endotelijske celice, gladkomišične celice, epitelijske celice, histaminergični nevroni tudi sintetizirajo histamin po ustrezni stimulaciji (IL-1, IL-3, IL-12, IL-18, GM-CSF, MC-CSF, TNF- α), a ga ne kopičijo, temveč ga po sintezi takoj sprostijo v okolico (11, 27, 28, 29).

Fiziološki učinek histamina je odvisen od aktivacije enega od štirih vrst histaminskih receptorjev in predvsem od razporeditve omenjenih receptorjev v telesnih tkivih. Histaminski receptor 1 (HR1) je odgovoren za klasično sliko IgE posredovane alergijske reakcije. Histaminski receptor 2 (HR2) običajno nasprotuje učinkom HR1. Regulira odgovor DC na mikrobnе ligande, preprečuje pretirano aktivacijo invariatnih NKT celic v tkivih in na splošno umirja proinflatorne procese preko sinteze IL-10, TGF- β in supresije IL-12, TNF α , IL-23. HR1 polarizira imunski odgovor na stran T1, medtem ko HR2 zaustavi polarizacijo imunskega odziva tako v smer T1 kot T2 in omogoča Treg odziv. HR1 in HR2 sta nizko afinitetna receptorja, medtem ko sta histaminski receptor 3 (HR3), ki ga najdemo v CZS, in histaminski receptor 4 (HR4) visoko afinitetna receptorja. In če so najprej zaradi strukturne podobnosti sklepali, da sta oba presinaptična HR, ki regulirata sproščanje neurotransmiterjev, zdaj vemo, da je HR4 nov tip tran-

smembranskega G-vezavnega proteina, ki se vpleta tudi v sintezo citokinov, predvsem pa v kemotakso MC in Eo, Ba, DC in T limfocitov. MC in Ba imajo na svoji površini več HR receptorjev (1, 2 in 4), z izločanjem histamina omogočajo avtokrino delovanje. Če grobo povzamemo funkcije HR z imunološkega vidika, sta HR1 in HR4 proinflatorna receptorja, HR2 pa je imunosupresiven (30).

Biološka aktivnost histamina je strogo nadzorovana z njegovo razgradnjo. Za to skrbita dva encimska sistema. Prvi je citosolni encim histaminska N-metil transferaza (HNMT), ki jo izražajo praktično vsa telesna tkiva (največja ekspresija v ledvicah, jetrih, vrani, debelem črevesu, prostati, jajčnikih, hrbtenjači, bronhijih in sapniku) in skrbi za nevtralizacijo oz. razgradnjo histamina v celici (nastalega endogeno). Za drugega pa je odgovorna diaminoksidaza (DAO), ki jo izločajo epitelijske celice tankega črevesa, debelega črevesa, placente in ledvic in skrbi za nevtralizacijo ekstracelularnega histamina tako endogeno nastalega kot eksogenega. Funkcija DAO torej je, da v lokalnem okolju nevtralizira zunajcelični histamin (27, 28).

Do povečane količine eksogenega histamina lahko pride zaradi povečane sinteze histamina v določenih črevesnih bakterijah (npr. *Morganella morganii*, *Enterobacter aerogenes* ...) ali pa ga v telo vnesemo s hrano. Ko encimski sistemi za razgradnjo histamina ne uspejo nevtralizirati učinkov eksogenega histamina, se razvije klinična slika histaminske intolerance. Če gre za lokalno nakopičenje v steni GIT, imajo bolniki težave z drisko, če pa gre za večje količine histamina, ki se hitro prenese v kri, pa reakcija postane sistemska s srbežem kože, eritemom, koprivnico, palpitacijami, bronhokonstrikcijo, nosno obstrukcijo, rinorejo, tahikardijo, možno hipotenzijo in kolapsom. Glede na opisano je jasno pričakovati največ težav z neprenašanjem eksogenega histamina med bolniki z alergijo in med bolniki z aberantnim delovanjem MC.

Večina od nas se relativno pogosto pri delu srečuje z bolniki, ki imajo zelo bizarno anamnezo, s sabo po-

gosto prinesejo decimeter debel fascikel izvidov. Opisujejo nenavadne tresavice, drgetanje telesa, meglo v možganih, glavobole, hudo utrujenostjo, bolečinski sindrom, ki jih onesposobi, pekočine kože, notranjih organov, koprivnico, zasluženost, oblivanje, epizode slabosti, bruhanja, razbijanja srca in netipične bolečine v prsih, motnje v odvajanju blata – možno alterniranje drisk in zaprtja, pogosto imajo afte po ustih, eden izmed bolj motečih simptomov je napihjenost, flatulenca. Vznemirjenje, dietni prekršek, določena zdravila, izpostavljenost fizikalnim dražljajem lahko povzročijo akutno poslabšanje ali relaps zgoraj opisanih težav. Večinoma si te težave težko objektiviziramo. Prvi zapisi o tovrstnih bolnikih so bili opisani leta 1984 (33). Da gre dejansko za nenormalno funkcioniranje MC in da je dejansko ta motnja zelo pogosta, pa ugotavljamo zadnji dve desetletji. Spekter omenjenih motenj oz. bolezni so poimenovali mastocitni aktivacijski sindrom – MCAS. Gre za kronično multisistemsko bolezen, zaradi nenormalne aktivacije MC.

Nemci ocenjujejo, da ima pri njih kar 17 % populacije MCAS (32, 33). Leta 2012 so prvič oblikovali merila za postavitve diagnoze (Consensus 1) (Tabela 1), ki pa niso zadostovala vse fenotipe motnje delovanja MC, zato so l. 2020 oblikovali nove diagnostične kriterije in nekoliko sprostili merila (Global Consensus 2) (Tabela 2). Bolniki z MCAS za razliko od bolnikov s SM običajno nimajo različice D816V gena KIT, prav tako pri njih ne najdemo v biopatih > 25 % vretenastih MC in MC z ekspresijo CD25. Običajno nimajo težav s težkimi anafilaktičnimi reakcijami in ni nujno, da imajo povečan bazalni nivo triptaze. Pogosto imajo pridružene bolezni, sploh posturalni ortostatski tahikardni sindrom (POTS) ali hiperobilni Ehlers Danlos sindrom (EDS). Ena tretjina bolnikov z MCAS ima dokazano pretirano bakterijsko kolonizacijo tankega črevesa (SIBO). Mediatorji MC na več načinov vplivajo na funkcijo GIT, med drugim povzročajo motilitetne motnje črevesa (podvrženost SIBO, zaprtju). Zaradi kroničnega vnetja sluznice GIT, spreminjajo sestavo črevesnega mikrobioma in

Tabela 1. Glavna in manjša merila za postavitve diagnoze MCAS »consensus-1«

Merilo	Opis	Glavno / manjše
Simptomi nenormalne aktivacije MC	Ponavljajoči se simptomi, ki vključujejo več organskih sistemov (koža, prebavila, dihala, srčno-žilni ...).	Glavno
Povečana raven triptaze oz. drugih mediatorjev aktivacije MC	Histamin, triptaza, heparin, kromogranin A, N-metil histamin, PGD D2, LTE-4, 2,3-Dinor-11b- PGD.	Glavno
Učinkovitost terapije usmerjene proti mediatorjem MC	Izboljšanje po antihistaminikih, stabilizatorjih mastocitov, glukokortikoidih.	Glavno
Povečana bazalna triptaza	≥ 11,4 ng/mL	Manjše
Biopsija KM oz. specifičnega tkiva	Infiltracija KM z MC	Manjše
Drugi sistemski zapleti	Simptomi različnih organskih sistemov, brez druge očitne patologije.	Manjše

Tabela 2. Predlagana merila za diagnozo MCAS na podlagi »consensus-2« l. 2020

Nova merila za diagnozo MCAS na podlagi "consensus-2" iz l. 2020
• Bolnik z MCAS mora imeti simptome skladne s kronično aberantno aktivacijo MC (bodisi konstitutivno bodisi reaktivno za specifičen sprožilec); večina bolnikov z MCAS ima aberantno tako konstitutivno kot reaktivno aktivacijo MC.
• Bolnik z MCAS mora imeti znake/simptome aberantne aktivacije MC v vsaj dveh organih.
• Pred postavitvijo diagnoze MCAS moramo izključiti ev. drug organski vzrok bolnikovih težav.

povzročajo disbiozo. Imunsko aktivne komponente določenih vrst bakterij zaradi poškodbe epitelne bariere prehajajo globlje v sluznico in povzročajo dodatno vnetje. Vsak zagon botruje novi aktivaciji MC ali limfocitov T in začaran krog neprekinjenega vnetja se nadaljuje (30, 32, 33). Večina teh bolnikov izpostavlja vsaj eno, če ne več živil, ki jim škodi. Daleč najpogosteje jim anamnestično težave povzroča histamin, potem pa sledijo še gluten in mlečni izdelki (laktoza, histamin, tiramin). Po vsem opisanem si torej intolerance za histamin ne smemo predstavljati kot klasične intolerance za ogljikove hidrate. Enostavni ogljikovi hidrati (laktoza, fruktoza, ...) res predstavljajo osnovno hrano za naše celice, nimajo pa vseobsegajoče biološke funkcije kot histamin. Tako za zdravljenje oz. pravilnejše lajšanje pacientovih težav ne bo dovolj le jemanje Daosina (diaminoksidaza pridobljena iz ledvic prašiča), temveč angažirano zdravljenje primarne histamin producirajoče bolezni, jemanja zdravil za lajšanje simptomov in znakov povečane količine histamina v telesu, vključno z ustrežno izključevalno dieto (Tabela 3), izogibanjem zdravilom, ki inhibirajo učinek DAO (Tabela 4). Zaradi kroničnega vnetja sluznice prebavil imajo bolniki z aberantnim delovanjem MC na površini tankega črevesa prizadete tudi encimske sisteme za razgradnjo OH, ki potem skupaj s SIBO ali pa brez, bolnikom dodatno zaplete že tako zahteven način prehranjevanja in zmanjšuje kvaliteto življenja.

Tabela 3. Primeri živil s potencialno največjo vsebnostjo biogenih aminov in možno inhibicijo DAO

Živilo	BA	DAO inhibitor
Edamec	Tiramin, histamin	močan
Skušja	Histamin, tiramin	zmeren
Salama	Tiramin, histamin	močan
Školjke	Histamin, tiramin	zmeren
Pivo	Histamin, tiramin	močan
Vino	Histamin, tiramin	močan
K. zelje	Tiramin, histamin	zmeren
Melancani	Histamin, putrescin	ne
Banana	Tiramin	šibek

Tabela 4. Primeri zdravil, ki zavirajo encimski sistem za razgradnjo histamina

Zdravilo	DAO	HNMT
Klavulanska kislina	+++	
Klorokin	+++	+
Dihidralazin	+++	
Pentamidin	+++	
Amitriptilin	++	
Amodiakin		++
Takrin		++

Ne-prenašanje eksogenega histamina se lahko pojavi izključno zaradi odsotnosti oz. slabše aktivnosti encima DAO, ki ima v osnovi večjo afiniteto do ostalih biogenih aminov (tiramina, putrescina, kadaverina ...), a v tem primeru ne gre za tip VI hipersenzitivnost (31). Ti bolniki imajo neposredne težave hitro po zaužitju biogenih aminov, gre za epizodične. Pri teh bolnikih je nadomeščanje DAO, žal zaenkrat le v obliki prehranskega dopolnila, smiselno in učinkovito. Ni pa smiselno v tem primeru redno jemanje H1 anti-histaminikov.

ZAKLJUČEK

Z uporabo omnic tehnologij in umetne inteligence smo v relativno kratkem času prišli do številnih novih spoznanj. Lani je zato nastala nova nomenklatura alergijskih bolezni, ki se bolj kot na sam fenotip bolezni osredotoča na točno določen patobiološki in funkcijski mehanizem. Povedano po domače, sama klinična slika pri obravnavi in zdravljenju bolezni ne bo več zadostovala. Odkriva se vedno več diagnostičnih biomarkerjev, s katerimi bomo lažje prepoznali, sledili in v končni fazi zdravili bolnike s kompleksnimi imunskimi boleznimi. Zdaj vemo, da se pri enem bolniku z alergijo običajno prepleta več preobčutljivostnih mehanizmov. Koža kot naš največji organ in prebavila kot naš največji limfocitni (imunski) rezervoar sta pogosto 'žrtev' številnih imunskih procesov, med drugim tudi alergije, četudi sam primarni imunski odziv ne izvira v omenjenih organih.

Literatura

1. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023; 78:2851-2874. doi:10.1111/all.15889.
2. A. Barry Kay, Allen P. Kaplan, Jean Bousquet, Patrick G., *Allergy and Allergic Diseases*. Blackwell Publishing Ltd. 2008. Allergy and Hypersensitivity: History and Concepts. p.3-22.
3. Berni Canani R, Caminati M, Carucci L, Eguiluz-Gracia I. Skin, gut, and lung barrier: Physiological interface and target of intervention for preventing and treating allergic diseases. *Allergy*. 2024 Jun; 79(6):1485-1500. doi: 10.1111/all.16092. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38439599.
4. Steelant B, Seys SF, Van Gerven L, Van Woensel M, Farré R, Wawrzyniak P. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar; 141(3):951-963.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.039. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074456.
5. Leung DYM, Calatroni A, Zaramela LS, LeBeau PK, Dyjack N, Brar K. The nonlesional skin surface distinguishes atopic dermatitis with food allergy as a unique endotype. *Sci Transl Med*. 2019 Feb 20;11(480): eaav2685. doi: 10.1126/scitranslmed.aav2685. PMID: 30787169; PMCID: PMC7676854.
6. Ciprandi G, Comite P, Ferrero F, Bignardi D, Minale P, Voltolini et al. Birch allergy and oral allergy syndrome: The practical relevance of serum immunoglobulin E to Allergy Asthma Proc 2016. 37:43-49. doi: 10.2500/aap.2016.37.3914.
7. Uotila R, Kukkonen AK, Pelkonen A, Mäkelä MJ. Cross-sensitization profiles of edible nuts in a birch-endemic area. *Allergy* 2016; 71: 514-521 DOI: 10.1111/all.12826.
8. Costa J, Mafra I. Rosaceae food allergy: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023; 63(25):7423-7460. doi: 10.1080/10408398.2022.2045897. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35238686.
9. Wagner S, Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans*. 2002 Nov; 30(Pt 6):935-40. doi: 10.1042/bst0300935. PMID: 12440950.
10. Präger L, Simon JC, Treudler R. Food allergy - New risks through vegan diet? Overview of new allergen sources and current data on the potential risk of anaphylaxis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023 Nov; 21(11):1308-1313. doi: 10.1111/ddg.15157. Epub 2023 Sep 18. PMID: 37723909.
11. Mannon P.J. *Immunological Diseases of the Gastrointestinal Tract in Rich's Clinical Immunology Fifth Edition 75*, Elsevier, 2019, Pages 1005-1019.e1. ISBN 9780702068966, <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00075-2>.
12. Gabler AM, Gebhard J, Norwig MC, Eberlein B, Biedermann T, Brockow K, Scherf KA. Basophil Activation to Gluten and Non-Gluten Proteins in Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *Front Allergy*. 2022 Feb 25; 3:822554. doi: 10.3389/falgy.2022.822554. PMID: 35386651; PMCID: PMC8974719.
13. Tye-Din JA. Evolution in coeliac disease diagnosis and management. *JGH Open*. 2024 Jul 2; 8(7): e13107. doi: 10.1002/jgh3.13107. PMID: 38957478; PMCID: PMC11217771.
14. Leffler DA, Melinda D, Leibold B. Celiac disease in Wang TC. *Yamada's Textbook of Gastroenterology, Seventh Edition*. 2022 John Wiley & Sons Ltd. p.1122-1136.
15. Martín-Cardona A, Carrasco A, Arau B, Vidal J, Tristán E, Ferrer C, Gonzalez-Puglia G et al. $\gamma\delta$ + T-Cells Is a Useful Biomarker for the Differential Diagnosis between Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients under Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2024 Jul 17; 16(14):2294. doi: 10.3390/nu16142294. PMID: 39064736; PMCID: PMC11279444.
16. Herfindal AM, Nilsen M, Aspholm TE, Schultz GIG, Valeur J, Rudi K, Thoresen M et al. Effects of fructan and gluten on gut microbiota in individuals with self-reported non-celiac gluten/wheat sensitivity – a randomised controlled crossover trial. *BMC Med*. 2024 Sep 4; 22(1):358. doi: 10.1186/s12916-024-03562-1. PMID: 39227818; PMCID: PMC11373345.
17. Parrish A, Boudaud M, Kuehn A, Ollert M, Desai MS. Intestinal mucus barrier: a missing piece of the puzzle in food allergy. *Trends Mol Med*. 2022 Jan; 28(1):36-50. doi: 10.1016/j.molmed.2021.10.004. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34810087.
18. Gonsalves N, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis in Wang TC. *Yamada's Textbook of Gastroenterology, Seventh Edition*. 2022 John Wiley & Sons Ltd. p. 839-846.
19. Doyle, A. D., Masuda, M. Y., Pyon, G. C., Luo, H., Putikova, A., LeSuer, et al. Detergent exposure induces epithelial barrier dysfunction and eosinophilic inflammation in the oesophagus. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 78(1), 192-201. <https://doi.org/10.1111/all.15457>.
20. Masuda MY, Pyon GC, Luo H, LeSuer WE, Putikova A, Dao A, et al. Epithelial overexpression of IL-33 induces eosinophilic esophagitis dependent on IL-13. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 May; 153(5):1355-1368. doi: 10.1016/j.jaci.2024.01.017. Epub 2024 Feb 3. PMID: 38310974; PMCID: PMC11070306.
21. Straumann A. Eosinophil-Associated Gastrointestinal Disorders in Rich's Clinical Immunology Fifth Edition 75, Elsevier, 2019 p. 633-640.
22. Calvani M, Anania C, Bianchi A, D'Auria E, Cardinale F, Votto M et al. Update on Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Acta Biomed*. 2021 Nov 29; 92(S7): e2021518. doi: 10.23750/abm.v92iS7.12394. PMID: 34842596; PMCID: PMC9431892.
23. Gernert S, Finger A, Lange L. FPIES: Data for Germany in international comparison. *Allergol Select*. 2022 Oct 5; 6:233-240. doi: 10.5414/ALX02363E. PMID: 36337681; PMCID: PMC9631802.
24. Akashi M, Kaburagi S, Kajita N, Morita H. Heterogeneity of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Allergol Int*. 2024 Apr; 73(2):196-205. doi: 10.1016/j.alit.2024.02.001. PMID: 38553113.
25. Shah S, Grohman R, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): Beyond the guidelines. *J Food Allergy*. 2023 Dec 1; 5(2):55-64. doi: 10.2500/jfa.2023.5.230014. PMID: 39022754; PMCID: PMC11250192.
26. Pollock I, Murdoch RD, Lessof MH. Plasma histamine and clinical tolerance to infused histamine in normal, atopic and urticarial subjects. *Agents Actions*. 1991 Mar; 32(3-4):359-65. doi: 10.1007/BF01980899. PMID: 1907427.
27. Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2014 Mar; 69(3):273-81. doi: 10.1111/all.12330. Epub 2013 Nov 29. PMID: 24286351.
28. Boyce J, Fanning L. Mast Cells, Basophils, and Mastocytosis in Rich's Clinical Immunology Fifth Edition 75 – Elsevier, 2019 p. 335-347.
29. Barcik W, Pugin B, Brescò MS, Westermann P, Rinaldi A, Groeger D. et al. Bacterial secretion of histamine within the gut influences immune responses within the lung. *Allergy*. 2019 May; 74(5):899-909. doi: 10.1111/all.13709. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30589936.
30. Tiligada E, Stefanaki C, Ennis M, Neumann D. Opportunities and challenges in the therapeutic exploitation of histamine and histamine receptor pharmacology in inflammation-driven disorders. *Pharmacol Ther*. 2024 Sep 19:108722. doi: 10.1016/j.pharmthera.2024.108722. Epub ahead of print. PMID: 39306197.

31. Jochem C. Histamine Intolerance: Symptoms, Diagnosis, and Beyond. *Nutrients*. 2024 Apr 19; 16(8):1219. doi: 10.3390/nu16081219. PMID: 38674909; PMCID: PMC11054089.
32. Weinstock LB, Pace LA, Rezaie A, Afrin LB, Molderings GJ. Mast Cell Activation Syndrome: A Primer for the Gastroenterologist. *Dig Dis Sci*. 2021 Apr; 66(4):965-982. doi: 10.1007/s10620-020-06264-9. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32328892.
33. Afrin LB, Ackerley MB, Bluestein LS, Brewer JH, Brook JB, Buchanan AD, et. al. Diagnosis of mast cell activation syndrome: a global 'consensus-2'. *Diagnosis (Berl)*. 2020 Apr 22;8(2):137-152. doi: 10.1515/dx-2020-0005. PMID: 32324159.
34. Zingone F, Bertin L, Maniero D, Palo M, Lorenzon G, Barberio B, Ciacci C, Savarino EV. Myths and Facts about Food Intolerance: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023 Nov 30; 15(23):4969. doi: 10.3390/nu15234969. PMID: 38068827; PMCID: PMC10708184.
35. Okutan G, Sánchez Niño GM, Terrén Lora A, López Oliva S, San Mauro Martín I. Exogenous Supplementation with DAO Enzyme in Women with Fibromyalgia: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Med*. 2023 Oct 10; 12(20):6449. doi: 10.3390/jcm12206449. PMID: 37892588; PMCID: PMC10607251.



Obravnava bolnikov z zapleti jetrne ciroze

Management of patients with complications of liver cirrhosis

Andrej Hari*¹, Anja Rihtaršič², Borut Štabuc¹

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 2: 71–84

Ključne besede: napredovala kronična bolezen jeter, portalna hipertenzija, ascites, varikozna krvavitev, hepatična encefalopatija

Keywords: advanced chronic liver disease, portal hypertension, ascites, variceal bleeding, hepatic encephalopathy

IZVLEČEK

Kronična bolezen jeter predstavlja pomemben sodobni medicinski problem. Različne etiologije imajo potencialno skupno točko v nastanku napredovelega stanja bolezni, to je jetrne ciroze, katere zapleti slednje temeljijo na pojavu klinično pomembne portalne hipertenzije in se kažejo v obliki dekompenzacij bolezni ter drugih zapletov, posebno okužb. Z vidika zdravljenja portalne hipertenzije in preventivne pojava dekompenzacij je smiselno zgodnje odkrivanje napredovale kronične bolezni jeter. Diagnostika temelji na sodobnih neinvazivnih testih z vodilno vlogo elastografije jeter. Kadar bolnik kljub preventivnim ukrepom preide v dekompenzirano fazo bolezni s pojavom ascitesa, varikozne krvavitve ali hepatične encefalopatije, je ključno zgodnje prepoznavanje teh stanj in njihovo natančno zdravljenje. Članek skuša v strnjeni obliki prikazati klinične točke poti obravnave bolnika s kronično napredovalo boleznijo jeter, vse od postavitve diagnoze zgodnje, kompenzirane faze bole-

ABSTRACT

Chronic liver disease is an important medical entity. Different etiologies have a common clinical point in the development of an advanced state of the disease, i.e. liver cirrhosis. The complications of the latter are based on the presence of clinically significant portal hypertension, and are manifested as decompensation of the disease. Treatment of portal hypertension as to prevent decompensation is based on early recognition of the syndrome through modern non-invasive tests with the leading role of liver elastography. When, despite preventive measures, the disease shifts into the decompensated phase with the appearance of ascites, variceal bleeding or hepatic encephalopathy, early recognition and treatment of these conditions is crucial. The article tries to evaluate clinical points of advanced chronic liver disease, from the diagnosis of the early, compensated phase, treatment of decompensatory events, assessment of possible liver tran-

*doc. dr. Hari Andrej, dr. med., specialist interne medicine
Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: andrej.hari@kclj.si

zni, razlage obravnave in zdravljenja dekompenzatornih dogodkov, ocene možnosti zdravljenja s presaditvijo jeter, pa do omembe podpornega, paliativnega zdravljenja stanja.

splantation, and proposal of supportive, palliative treatment.

UVOD

Kronična bolezen jeter (CLD) je prisotna pri približno 1,5 milijarde ljudi in je petnajsti najpogostejši globalni vzrok obolevnosti. Značilno je precej pogostejše prisotna pri moških in kaže geografsko etiološko porazdelitev. Odgovorna je za približno 2 milijona smrti letno, kar pomeni, da povzroči približno vsak petindvajseti primer smrti. Najpogostejše etiologije CLD so škodljivo uživanje alkohola, metabolnemu sindromu pridružena zamaščenost jeter, okužba z virusom hepatitisa B ali C in avtoimune bolezni jeter (npr. primarni biliarni holangitis in avtoimuni hepatitis) (1, 2). V bolezenskem odzivu jetrnega parenhima na prisotnost škodljivega dejavnika patofiziološko sodelujejo trije procesi, ki se medsebojno prepletajo: steatoza jeter, vnetna aktivnost (steatohepatitis) in fibroza jeter. Zaradi potencialne sposobnosti, da jetrni parenhim nepovratno preoblikuje preko kolagenskega pregrajevanja in tvorbe pseudonodusov, je jetrna fibroza najpomembnejša klinična posledica CLD (2). Ocena stopnje jetrne fibroze z odkrivanjem napredovale stopnje okvare jeter (ACLD, ang. advanced chronic liver disease) spada med najpomembnejše in hkrati največje izzive klinika, ki spremlja bolnika s CLD (2).

Bolnik s sumom na CLD je v gastroenterološko obravnavo najpogosteje napoten iz dveh razlogov: zaradi patoloških laboratorijskih jetrnih testov (AST, ALT, AF, γ GT, bilirubin) ali zaradi s slikovno diagnostiko (UZ, CT, MR jeter) ugotovljene steatoze, fibroze ali ciroze jeter.

Bolniki z jetrno cirozo se obravnavajo pri hepatologu in/ali gastroenterologu. V primeru zapletov bolezni v obliki dekompenzacije so bolniki z znano jetrno cirozo napoteni k gastroenterologu, bolniki s

predhodno neznano jetrno cirozo pa v urgentno ambulanto.

DIAGNOSTIKA NAPREDOVALE KRONIČNE BOLEZNI JETER

Čeprav z interpretacijo jetrnih testov lahko odkrijemo določene lastnosti glede etiologije CLD in stopnje vnetnega procesa, pa nam ti testi v ničemer ne pomagajo pri opredelitvi ACLD. Zlati standard za oceno stopnje jetrne fibroze je biopsija jeter, ki je invazivna metoda, za interpretacijo zahteva posebej usposobljenega zdravnika patologa in v vzorcu občasno ne odseva reprezentativnega stanja. Določene morfološke karakteristike, kot so nodularna površina jeter, zaobljen jetrni rob in hipertrofija levega jetrnega režnja ali kavdatnega lobusa, so zelo specifične za obstoj ACLD, a so po drugi strani zelo slabo občutljive za zgodnje odkrivanje stanja in pomembno odvisne od interpretacije in znanja izvajalca preiskave. Sodobni neinvazivni testi (NIT), kot so serološki testi (FIB-4 in ELF test), ultrazvočne elastografske preiskave (Fibroscan, pSWE – ang. point shearwave elastography, 2D-SWE – ang. two dimensional shearwave elastography) in MRI elastografija, nam preko študij-sko postavljenih mejnih vrednosti omogočajo z visoko zanesljivostjo izključiti ali potrditi prisotnost ACLD (Tabela 1). Priporoča se uporabljati kombinacijo različnih testov, saj s tem povišamo napovedno moč končnega rezultata (3).

Izbrani zdravnik lahko v obravnavi bolnika s CLD opravi izračun FIB-4 in napotitev na elastografijo jeter. Smernice predlagajo, da lahko bolnika z normalno vrednostjo FIB-4, odsotnostjo virusne okužbe jeter, CLD etiološko pogojeno z metabolnimi/alkoholnimi dejavniki, in elastografsko oceno trdote jeter < 8kPa, varno spremlja izbrani (družinski) zdravnik. Dinamično spremljanje takšnega bolnika se izvaja na

1–3 leta. Bolniki, ki ne spadajo v omenjen opis CLD, in bolniki, ki glede na NIT spadajo v sivo cono ali imajo verjetno prisotno ACLD, se za nadaljnjo obravnavo napotijo v specialistično gastroenterološko obravnavo (3, 4).

Tabela 1. Najpogosteje uporabljeni neinvazivni testi za oceno cACLD

Vrsta testa	Izključitvena vrednost	Potrditvena vrednost
FIB-4	< 1,4	> 3,2
ELF seštevek	< 9,8	> 11,3
Fibroscan	< 7 kPa	> 10–15 kPa
pSWE/2D-SWE	< 6 kPa	> 12 kPa

Legenda: cACLD – kompenzirana napredovala kronična bolezen jeter; pSWE – point shearwave elastography; 2D-SWE – two dimensional shearwave elastography; kPa – kilopaskal

Ker velja, da je proces tvorbe fibroze s prehodom stanja tkiva jeter v cirozo kontinuum, je bil za lažjo klinično jasnost vpeljan dodatni termin – napredovala kompenzirana kronična jetrna okvara (cACLD, angl. compensated advanced chronic liver disease). Termin se lahko enači z zgodnjo jetrno cirozo, opisuje pa skupino bolnikov, pri katerih je fibroza jetrni parenhim preoblikovala do te stopnje, da se lahko pojavi ključen zaplet bolezni, to je klinično pomembna portalna hipertenzija (CSPH, angl. clinically significant portal hypertension). Pri bolniku z elastografsko oceno trdote jeter 12–15 kPa, posebej v parnem testiranju v razmaku 1–3 mesecev, lahko zanesljivo nein-

vazivno potrdimo prisotnost cACLD. Diagnozo postavi zdravnik gastroenterolog/hepatolog. Pri tem moramo natančno izključiti prisotnost dejavnikov, ki lahko lažno povišajo rezultat (npr. aktivno vnetje jeter, infiltrativna bolezen jeter, huda zamaščenost jeter, aktivno škodljivo uživanje alkohola, prisotnost napredovale stopnje staze v področju jetrnih ven, različni moduli ali proizvajalci preiskav) (3).

KOMPENZIRANA NAPREDOVALA KRONIČNA JETRNA OKVARA

Bolniki s cACLD se morajo enkrat letno spremljati pri specialistu gastroenterologu. Poleg letnega pregleda laboratorijskih izvidov jetrne funkcije, ki je ocenjena s CHILD seštevkem, je pri teh bolnikih ključno opredeliti stadij bolezni glede na obstoj CSPH (Tabela 2) (5). Bolnike s prisotno CSPH namreč aktivno zdravimo z uvedbo neselektivnega blokatorja receptorjev beta (NSBB), kot sta karvedilol (ciljni dnevni odmerek 12,5mg) ali propranolol (ciljni dnevni odmerek 80mg), z namenom preprečevanja nastanka dekompenzacije bolezni, predvsem z ascitesom (6).

CSPH lahko zanesljivo opredelimo s potrditvijo prisotnosti portosistemskih kolateral (varic) na kateri izmed dostopnih preiskav – UZ, CT, MRI, gastroscopija. Invazivno jo lahko opredelimo z izmero gradienta tlakov v jetrni veni (HVPG, ang. hepatic vein pressure gradient), kjer je CSPH prisotna pri vrednostih 10mmHg ali več (5). V zadnjih letih za izključitev ali potrditev prisotnosti CSPH uporabljamo predvsem kombinacija elastografskih vrednosti trdote

Tabela 2. Stadiji napredovale stopnje kronične jetrne bolezni

	Kompenziran a ACLD	Dekompenziran a ACLD				
Stadij ACLD	1	2	3	4	5	6
Lastnost	brez CSPH	CSPH	varikozna krvavitev	nevarikozna dekompenzacija	vsaka nadaljnja dekompenzacija	terminalno stanje bolezni
1 letna smrtnost	1,5 %	2 %	10 %	21 %	5 letna smrtnost 87 %	/

Legenda: ACLD – napredovala stopnja kronične jetrne bolezni; CSPH – klinično pomembna portalna hipertenzija

jeter in vranice s sočasno določitvijo števila trombocitov (Tabela 3). Tovrstna opredelitev je manj zanesljiva pri bolnikih z metabolnemu sindromu pridruženo cACLD in indeksom telesne mase $> 25 \text{ kg/m}^2$. V tej skupini bolnikov se priporoča uporaba spletnega pomagala ANTICIPATE-NASH (7). Bolnike, ki ne prenašajo terapije z NSBB, napotimo na gastroskopijo za oceno prisotnosti in velikosti varic zgornjih prebavil. Gastroskopijo pri majhnih varicah ponavljamo na 1–3 leta (odvisno od obvladanosti etiologije CLD), v primeru velikih varic pa opravljamo ligature do eradikacije stanja (5).

Bolnike s cACLD poleg ocene prisotnosti CSPH dvakrat letno napotimo na morfološki pregled parenhima jeter, zaradi povišanega tveganja za pojav karcinoma jetrnih celic (HCC). Pregled jeter na pojav HCC se vsakih 6 mesecev izvaja z UZ preiskavo, ob neoptimalni preglednosti pa izmenično z UZ in CT/MRI jeter (2, 5). Ob ultrazvočnem pregledu se enkrat letno opravi tudi pregled prehodnosti portalnega venskega sistema zaradi povišanega tveganja teh bolnikov za pojav portalne venske tromboze (5). Enkrat letno se opravi tudi stratifikacija tveganja za pojav dekompenzacije in smrtnosti z elastografijo jeter. Višanje elastografske vrednosti jeter ob letnih kontrolah je značilno povezano s povišanim tveganjem za dekompenzacijo ACLD, pojav HCC in smrtnost, in obratno (7).

Vse bolnike s cACLD redno presejamo na obstoj dodatnih etioloških dejavnikov CLD in jih temu ustrezno zdravimo (doseganje alkoholne abstinence, ureditev višine telesne teže in dejavnikov metabolnega sindroma, zdravljenje virusne okužbe jeter). Svetujemo jim zaščito s cepljenjem proti virusu hepatitisa A in B in s pnevmokoknim cepivom. Pri starejših bolnikih (> 40 let) enkrat letno izračunamo FRAX index in jih v primeru povišanih vrednosti napotimo na meritev kostne gostote. Pri bolnikih mlajših od 40 let in z morebitnim prisotnim dejavnikom tveganja (npr. prejemanje terapije s steroidi, škodljiva raba alkohola, predhodni nizko energetski zlom kosti) ob prvi obravnavi prav tako opravimo meritev kostne gostote. Bolnike z dokazano osteoporozo zdravimo po smernicah, bolnike z osteopenijo pa optimiziramo glede vnosa vitamina D in kalcija, izpostavljanju zdravi sončni svetlobi in gibanju (4). Podhranjenost in krhkost sta lahko prisotna pri do 20 % bolnikih s cACLD. Dodatna dejavnika tveganja področja sta prisotnost debelosti ali sarkopenije, pogosto sočasno (sarkopenična debelost). Najpogosteje uporabljane diagnostične metode področja so ocenjevalni seštevki (npr. Royal Free Hospital Nutritional Prioritising tool, Liver Frailty Index), ocena indeksa telesne mase, laboratorijski izvidi (albumin, prealbumin, dvovalentni ioni, elementi v sledovih, v maščobah topni vitamini, vitamin B12 in folati) in ocena telesne sestave (bioimpedanca, kalorimetrija, CT indeks ploščine skeletne mišičnine na nivoju L3 vretenca). Bolnike, ki kažejo odstopanja v katerem

Tabela 3. Opredelitev klinično pomembne portalne hipertenzije z uporabo elastografije jeter in vranice ter števila trombocitov

	Uporaba ene mejne vrednosti	Uporaba dveh mejnih vrednosti
Izključitev CSPH	\geq navedena kriterija LSM $< 15 \text{ kPa}$ SSM $\leq 40 \text{ kPa}$ Število trombocitov $\geq 150 \times 10^9/\text{L}$	\geq navedena kriterija LSM $< 15 \text{ kPa}$ SSM $< 21 \text{ kPa}$ Število trombocitov $\geq 150 \times 10^9/\text{L}$
Potrditev CSPH	\geq navedena kriterija LSM $\geq 25 \text{ kPa}$ SSM $> 40 \text{ kPa}$ Število trombocitov $< 150 \times 10^9/\text{L}$	\geq navedena kriterija LSM $\geq 25 \text{ kPa}$ SSM $> 50 \text{ kPa}$ Število trombocitov $< 150 \times 10^9/\text{L}$

Legenda: CSPH – klinično pomembna portalna hipertenzija; LSM – elastografsko ocenjena trdota jeter; SSM – elastografsko ocenjena trdota vranice; kPa – kilopaskal; L – liter

izmed opisovanih testov napotimo na obravnavo k dietetiku za prilagoditev vnosa hranil in uravnavanje telesne mase. Splošna priporočila za bolnike s cACLD vključujejo uživanje sadja in zelenjave v čimbolj širokem spektru in količini, uživanje treh dnevnih obrokov z dodatkom pozne večerne ogljikohidratne malice in vnos zadostne količine beljakovin, ki naj bi bile pretežno rastlinskega izvora (8).

DEKOMPENZIRANA NAPREDOVALA KRONIČNA JETRNA BOLEZEN

Pri bolnikih s cACLD in CSPH obstaja 5–7 % kumulativno letno tveganje za pojav katere izmed oblik dekompenzacij (varikozna krvavitev, pojav ascitesa ali hepatične encefalopatije). Pogoste so tudi okužbe in okvare drugih organov, najpogosteje ledvic, pljuč in srca. Bolezen pri tem preide v dekompenziran stadij (dACLD, ang. decompensated advanced chronic liver disease). Vsaka izmed dekompenzacij se lahko izrazi v katerem izmed treh kliničnih izhodov z različno smrtnostjo (Tabela 4). Stabilna oblika dekompenzacije ne kaže trenda slabšanja stanja s potrebo po ponovni hospitalizaciji. Nestabilna oblika dekompenzacije kaže trenda progresiva števila epizod in resnosti dekompenzacije z vsaj eno dodatno hospitalizacijo letno. Najresnejša klinična oblika dekompenzacije je akutna odpoved jeter pridružena kronični jetrni okvari (ACLF, ang. acute on chronic liver failure), ki jo glede na resnost stanja delimo v 3 graduse. Na drugi strani kliničnega spektra se pri bolniku po po-

javu dekompenzacije lahko jetrna funkcija popolnoma obnovi, bolnik pa ostane brez pojava dekompenzacije v enem letu po utrpeli epizodi. Stanje imenujemo stabilna rekompenzacija (9).

Glede na pojav števila dekompenzacij lahko bolnike z dACLD razdelimo v štiri prognostične stadije (Tabela 2). Iz tega izhaja dejstvo, da vsaka nadaljnja dekompenzacija bolnika postavi v napredoval stadij bolezni z zelo visoko smrtnostjo. V kolikor takšne bolnike ne moremo zdraviti s presaditvijo jeter bolezen praviloma preide v številne končne zaplete bolezni, ki so značilni za t.i. terminalni stadij bolezni (5).

Bolniki z dACLD pogosto potrebujejo pregled pri gastroenterologu ali v urgentnem centru s stopnjo nujnosti nujno ali zelo hitro. Nujna napotitev v urgentni center je potrebna še zlasti v primeru krvavitve iz zgornjih prebavil, znakov septičnega stanja, motnje zavesti in pojava zlatenice.

VODILNI SIMPTOMI DACLD IN NJIHOVO ZDRAVLJENJE

Ascites ali hidrotoraks

Ascites je navzočnost proste tekočine v peritonealni votlini in je najpogostejši zaplet bolnikov s cACLD. Letno ga razvije 5–10 % bolnikov. Običajno nastaja več tednov in se praviloma pojavi pred perifernimi edemi. Glede na količino ga delimo v 3 stopnje: stop-

Tabela 4. Vrste dekompenzacije jetrne ciroze glede na klinični potek

Vrsta dekompenzacije	Stabilna	Nestabilna	Pred-ACLF	ACLF grad. 1	ACLF grad. 2	ACLF grad. 3
Klinične značilnosti	Brez progressa obstoječe dekompenzacije ali potrebe po ponovni hospitalizaciji	Progres obstoječe dekompenzacije z vsaj enkratno potrebo po ponovni hospitalizaciji	Pojav ACLF v 3 mesecih			
Povišani sistemski parametri vnetja	ACLF z odpovedjo enega organa	ACLF z odpovedjo 2 organov	ACLF z odpovedjo 3 ali več organov			
Smrtnost	10 %/Y	35 %/Y	67 %/Y	22 %/M	32 %/M	77 %/M

Legenda: ACLF – acute on chronic liver failure; grad. – gradus; Y – leto; M – mesec

nja 1 - ascites, ki ga zaznamo le z UZ, stopnja 2 - ascites, ki ga zaznamo klinično, in stopnja 3 - tesen ascites (10).

Vsak bolnik z dACLD in tesnim ascitesom potrebuje nujen pregled pri gastroenterologu ali v urgentnem centru, kjer lahko opravimo paracentezo in določimo nadaljnje cilje zdravljenja, saj je pogosto potrebna hospitalizacija. Prav tako potrebujejo nujni pregled vsi bolniki z dACLD in ascitesom, ki kažejo druge zaplete bolezni, posebej znake okužbe, ali povečanje ascitesa kljub uvedeni diuretični terapiji. Pri navedenih primerih opravimo diagnostično ali (v primeru tesnega ascitesa) razbremenilno paracentezo. Pri slednji opravimo sočasno intravensko nadomeščanje 6–8 g humanega albumina na liter odstranjenega ascitesa. V ascitesu določimo koncentracijo albumina in število levkocitov z njihovo diferenciacijo. Ascites bolnikov z dACLD je transudat in se odraža z veliko razliko med koncentracijo albumina v serumu in ascitesu (SAAG, ang. serum ascites albumin gradient, > 11 g/L). Vrednost nevtrofilcev > 250/mm³ je arbitrarno določena kot diagnostična za spontani bakterijski peritonitis, kar zahteva antibiotično zdravljenje (glej spodaj). Ob prvi diagnostični punkciji ascitesa opravimo tudi citološki pregled na maligne celice, ob utemeljenem sumu na prisotno okužbo pa pošljemo vzorec na mikrobiološko analizo. V primeru nekompliranega ascitesa nato uvedemo diuretično zdravljenje v kombinaciji spironolakton in furosemid (glej spodaj). Kadar dosežemo resorbcijo ascitesa, se odmerek diuretikov zniža na najnižji učinkovit odmerek. V odsotnosti drugega jasnega vzroka za dekompenzacijo z ascitesom je potrebna slikovna diagnostika (UZ), običajno pa še CT trebušnih organov za izključitev HCC in portomezenterične venske tromboze (10, 11).

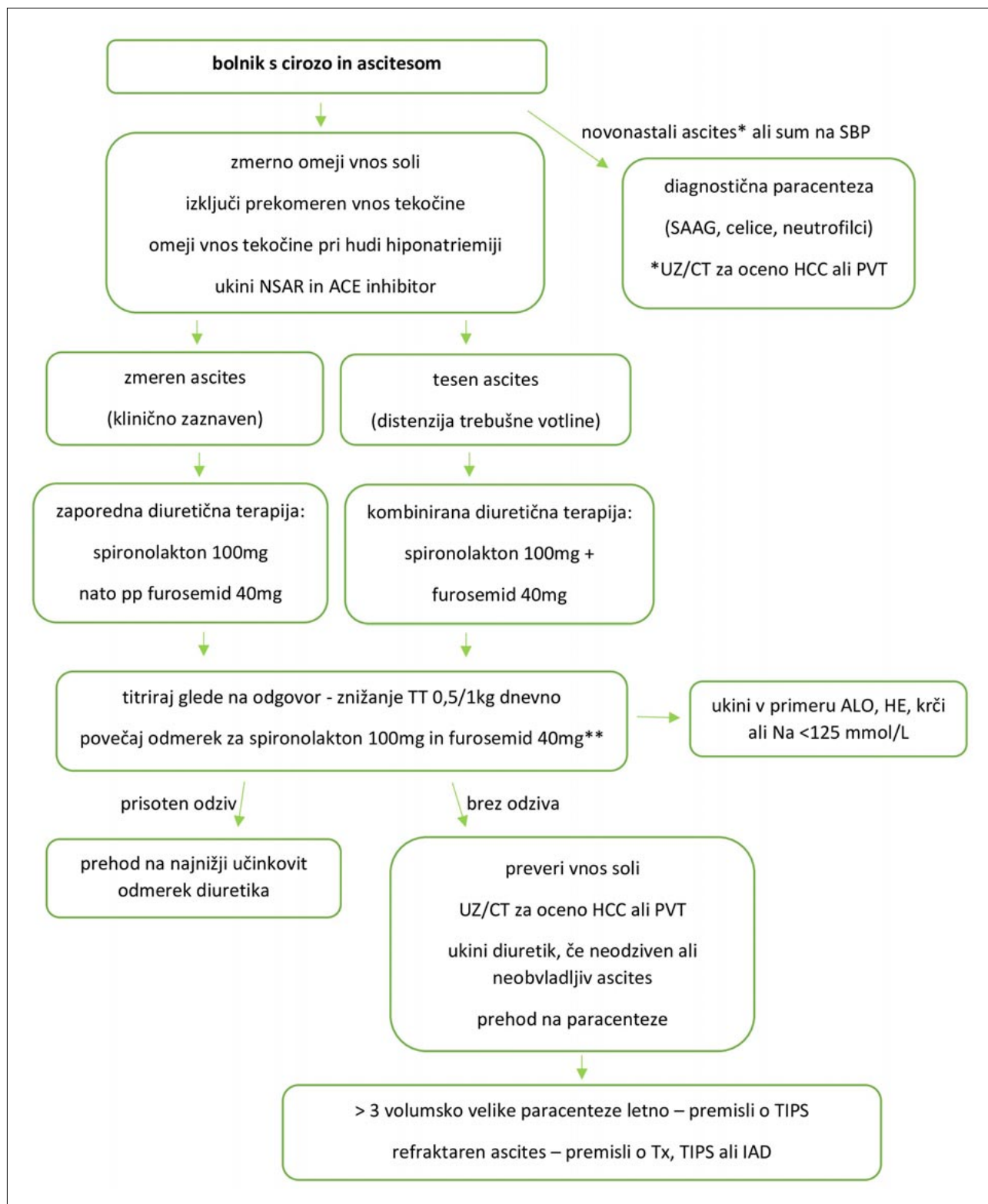
Pri bolnikih z blagim do zmernim novonastalim ascitesom in jasno diagnozo dACLD lahko začetno zdravljenje izvede izbrani zdravnik in bolnika napoti pod zelo hitro h gastroenterologu. Svetuje se omejitev soli v prehrani in ukinitvev zdravil, ki lahko vplivajo na reabsorbcijo limfe iz trebušne votline, kot so nesteroidni antirevmatiki, inhibitorji angiotenzin

konvertaze in blokatorji receptorjev angiotenzina II. Omejitev vnosa tekočin na 1–1,5 l/dan je potrebna le pri bolnikih s hudo hipervolemično hiponatremijo. Bolnike z zmernim ascitesom zdravimo z omejitvijo soli in diuretiki. Zdravilo izbora je spironolakton v odmerku 100 mg dnevno. Učinek zdravljenja klinično ocenimo po 72 urah s sočasno določitvijo retentov. V primeru nezadostnega znižanja telesne teže odmerek postopoma povišujemo do 400 mg dnevno. Priporoča se izguba telesne teže 0,5 kg dnevno oziroma 1 kg dnevno pri bolnikih s pridruženimi perifernimi edemi. Če ni prisotnega zadostnega kliničnega učinka ali če pride do razvoja hiperkaliemije, dodamo diuretik zanke (furosemid) v začetnem odmerku 40 mg dnevno s postopnim povečevanjem do 160 mg. Diuretike ukinemo v primeru pojava hude hiponatremije (serumska koncentracija natrija < 125 mEq/L), akutne ledvične okvare in ob pojavu ali poslabšanju hepatične encefalopatije. Terapija se ukine tudi v primeru neprenašanja zdravljenja (pogosti so mišični krči) (10, 11).

Refraktarni ascites delimo na diuretike neodzivni ascites, pri katerem ni učinka diuretikov na volumen ascitesa, in z diuretiki neobvladljiv ascites, pri katerem z diuretiki sprožimo poslabšanje ledvične funkcije ali hepatično encefalopatijo. Bolnikom z refraktarnim ascitesom praviloma diuretično zdravljenje ukinemo, potrebujejo pa redne razbremenilne paracenteze, kar izvajamo ambulantno vsak dan na KO za gastroenterologijo (KOGE) po predhodnem naročilu bolnika. Pri izbranih bolnikih lahko ascites zdravimo z vstavitvijo transjugularnega intrahepatalnega portosistemskega obvoda (TIPS). Pri paliativnih bolnikih razmislimo o vstavitvi podkožnega abdominalnega drena kot alternativo rednim paracentezam (10, 11). Odločitev o teh vrstah zdravljenja sprejme Konzilij za TIPS, ki na KOGE poteka dvakrat mesečno ob transplantacijskem konziliju.

Poenostavljeno shemo obravnave bolnika z ascitesom predstavlja Slika 1.

Jetni hidrotoraks predstavlja kopičenje transudata v plevralnem prostoru pri bolnikih z dACLD ob



Slika 1. Obravnava bolnika s cirozo in ascitesom

Legenda: NSAR – nesteroidni antirevmatik; ACE – angiotenzin pretvarjajoči encim; SBP – spontani bakterijski peritonitis; SAAG – gradient albumina med serumom in ascitesom; pp – po potrebi; TT – telesna teža; ALO – akutna ledvična okvara; HE – hepatična encefalopatija; Na – natrij; L – liter; Tx – presaditev jeter; IAD – podkožni tuneliziran kateter; TIPS – transjugularni znotraj jetrni portosistemski obvod; HCC – karcinom jetrnih celic; PVT – portalna venska tromboza; CT – računalniška tomografija; UZ – ultrazvok -**maksimalni odmerek spironolakton 400mg in furosemid 160mg

odsotnosti srčne in pljučne bolezni in primarne bolezni plevre. Bolj pogosto se pojavlja v desnem pleuralnem prostoru. Pojav je povezan s slabo prognozo, srednje preživetje teh bolnikov je od 8 do 12 mesecev. Pri sumu na bakterijsko okužbo plevralne tekočine je potrebna diagnostična torakocenteza, ob tem se upoštevajo enaki kriteriji kot pri ascitesu. Prvo linijo zdravljenja predstavljajo diuretiki in/ali pleuralna punkcija. Plevralni izliv ob tem pogosto vztraja kljub uspešnemu zdravljenju ascitesa, kar imenujemo refraktarni hidrotoraks. Ti bolniki potrebujejo terapevtske torakocenteze za olajšanje dispneje. V odsotnosti kontraindikacij so takšni bolniki kandidati za transplantacijo jeter. Učinkovita je tudi vstavev TIPS pri izbranih bolnikih (10, 11).

Spontani bakterijski peritonitis

Bolniki z ascitesom, akutno bolečino v trebuhu, znaki aktivne okužbe, poslabšanjem hepatične encefalopatije ali ledvično insuficienco potrebujejo pregled v urgentnem centru zaradi suma na spontani bakterijski peritonitis (SBP). Gre za zaplet dACLD z okužbo ascitesa, ki nastane zaradi translokacije črevesnih bakterij in njihovega hematogenega razsoja. Diagnozo postavimo s pomočjo laboratorijske analize ascitesa, ki ima SAAG > 11g/L, in število nevtrofilcev > 250/mm³. Ascites pošljemo na mikrobiološko preiskavo, najpogosteje izoliramo po Gramu negativne enterobakterije in streptokoke. Negativna mikrobiološka kultura ascitesa ne izključuje SBP (10).

Ob potrjeni diagnozi uvedemo antibiotično zdravljenje s cefalosporini tretje generacije (npr. cefotaksim v

odmerku 2 g/8 h) za 5–7 dni in še posebej pri bolnikih z vrednostjo serumskega bilirubina $\geq 68 \mu\text{mol/L}$ ali serumskega kreatinina $\geq 88 \mu\text{mol/L}$ dodatek humanega albumina v odmerku 1,5 g/kg telesne teže prvi dan in 1g/kg telesne teže tretji dan zdravljenja. Začasno ukinemo tudi zdravljenje z NSBB in diuretiki. Učinkovitost antibiotične terapije prvega reda preverimo s kontrolno paracentezo po 48 urah zdravljenja. Pokazatelji učinkovitosti terapije so izboljšanje kliničnega stanja in znižanje levkocitov v ascitesu za vsaj 25 %. Ob odpustu lahko uvedemo sekundarno antibiotično profilakso (npr. norfloksacin 400 mg dnevno) do stabilne rekompenciacije, do presaditve jeter ali dosmrtno. Vloga primarne profilakse za bolnike z visokim tveganjem za razvoj SBP še ni jasna in se opušča (10).

Bolniki z dolgotrajnim ascitesom so posebej nagnjeni k sarkopeniji in kaheksiji. Obravnava stanja je enaka tisti, ki je zavedena pri obravnavi stanja bolnikov s cACLD (glej zgoraj).

Hepatična encefalopatija

Hepatična encefalopatija (HE) je disfunkcija centralnega živčnega sistema, ki odraža preplet zmanjšane funkcije jeter, povečane prepustnosti črevesne in hematoencefalne bariere, znižane zaloge beljakovin v skeletnih mišicah, in obstoj portalne hipertenzije s portosistemskimi kolateralami. Povzroči lahko širok spekter nevroloških in psihiatričnih motenj različnega obsega, od minimalnih (subkliničnih) sprememb do popolne motnje zavesti s komo. Je dekompenzacija, ki je povezana s slabo kakovostjo

Tabela 5. West Havenska merila za hepatično encefalopatijo

Stopnja 0	spremembe na psihometričnih in nevrofizioloških testih
Stopnja 1	blaga zmedenost, spremenjena čustvena lega z evforijo ali depresijo, zmanjšana koncentracija, upočasnjeni kognitivni procesi in dojetanje, motnje spanja
Stopnja 2	zmanjšanje intelektualnih sposobnosti, letargija, ataksija, osebnostne spremembe, neustrezno vedenje, blaga neorientiranost v času/prostoru
Stopnja 3	somnolenca, dezorientiranost v času in prostoru, zmedenost, amnezija, okrnjen govor, oslABLJENE zaznavne funkcije
Stopnja 4	Koma

življenja, saj lahko povzroči trajne nevrološke in osebne spremembe tudi po obnoviti jetrne funkcije npr. s presaditvijo jeter. Letno tveganje za razvoj klinično pomembne HE je ocenjeno na 20 %. Za oceno stopnje motnje zavesti pri pojavu HE uporabljamo West-Haven merila, po katerih simptome in znake HE razdelimo v 5 stopenj (Tabela 5) (11, 12).

Bolnik s HE ali sumom na njo potrebuje pregled v urgentnem centru. V diagnostičnem algoritmu izključujemo stanja, ki se lahko izrazijo s podobnimi simptomi in znaki. V pomoč nam je znan podatek o prisotni zadostni kronični okvari jetrne funkcije glede na CHILD, kar je osnovni pogoj za diagnozo. Pri bolnikih brez znane dACLD se usmerimo v iskanje drugih vzrokov stanja, še posebej če laboratorijsko ne opredelimo povišanih vrednosti amoniaka v krvi, kar ima visoko izključitveno napovedno vrednost. Koristna testa osnovne obravnave bolnika s HE sta še CT glave, posebej če so prisotni žariščni nevrološki znaki, slab odziv na zdravljenje ali nenavaden/abrupten potek stanja, in EEG. Slednji za pravilno analizo potrebuje posebej usposobljenega nevrologa. Pri bolnikih z motnjo zavesti visoke stopnje (HE III ali IV) sta nujni nadaljnja bolnišnična obravnava in pogosto zaščita dihalne poti (11, 12).

Najpogosteje se srečamo z epizodično HE. Pri teh primerih aktivno iščemo sprožilni dejavnik, kot je dehidracija (ob bruhanju, diareji, previsokem odmerku diuretikov), okužba, krvavitev iz prebavil, obstipacija, hipokaliemija, metabolna alkalozna, vpliv zdravil ali obsežne portosistemske povezave. Temeljni ukrep zdravljenja teh oblik HE je odstranitev sprožilnega dejavnika, kar v prvi vrsti obsega hidracijo (npr. 1L fiziološke raztopine v 1 uri), korekcijo elektrolitskega neravnovesja, zdravljenje okužbe, in odstranjevanje blata ali krvi iz prebavil s pomočjo klizme. Ko je bolnik sposoben per oralnega zaužitja ali preko vstavljene nazogastrične sonde, uvedemo terapijo z laktulozo 15ml/12h s titracijo odmerka do ciljnega odvajanja 2–3 mehkih stolic dnevno (11, 12).

Pri bolnikih z recidivi hepatične encefalopatije, posebej v napredovalem stadiju dACLD, je indicirano

preprečevanje stanja z uvedbo rifaksimina v odmerku 2 x 550 mg/ dan. Bolniki zdravilo jemljejo do rekompenzacije dACLD, do zdravljenja s presaditvijo jeter ali dosmrtno (12).

Izguba telesne teže in sarkopenija lahko poslabšata HE zato posebno pozornost namenimo zadostnemu kaloričnemu in proteinskemu dnevemu vnosu hranil (glej zgoraj).

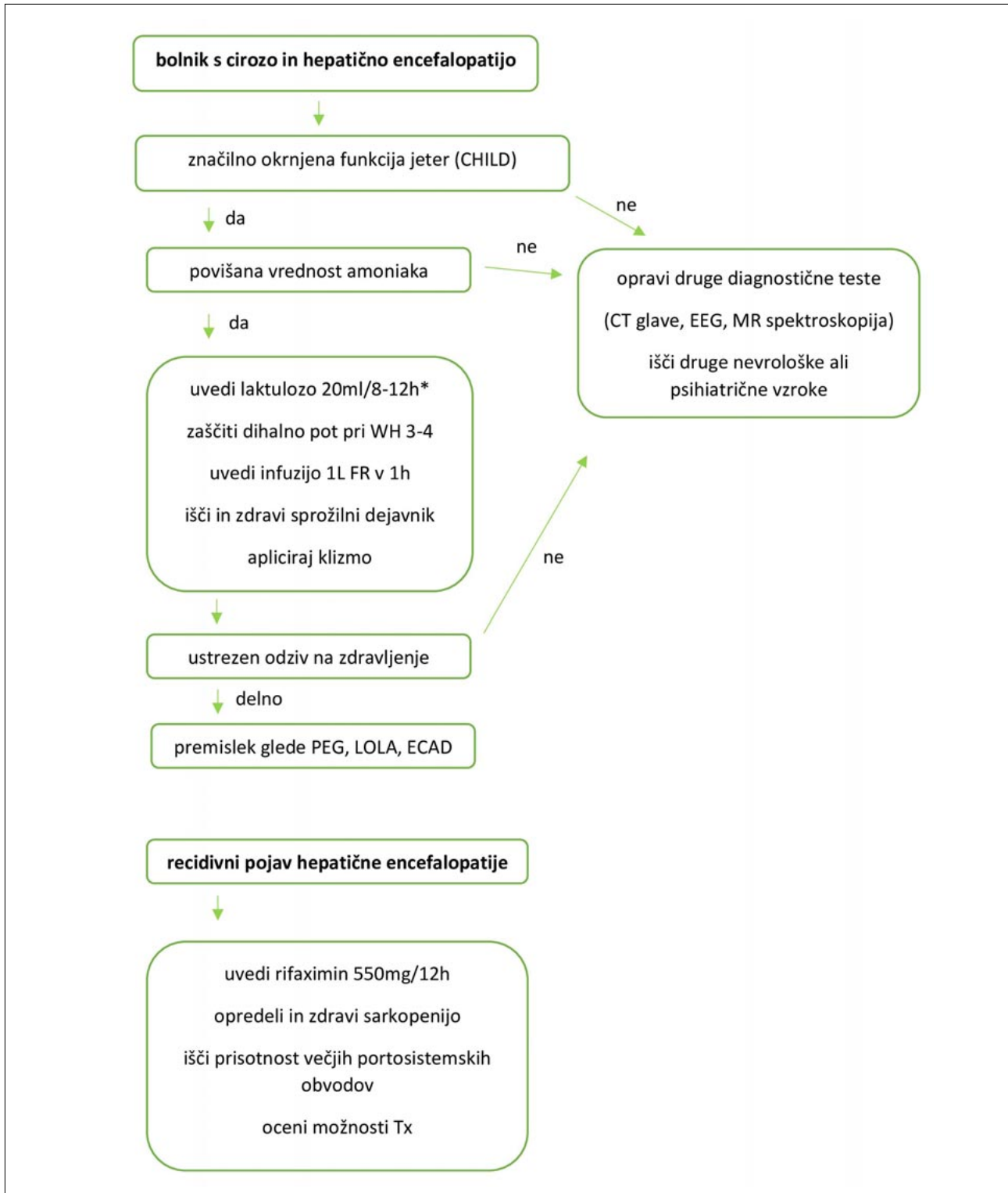
Poenostavljeno shemo obravnave bolnika s HE predstavlja Slika 2.

Varikozna krvavitev

Varikozna krvavitev je druga najpogostejša in najbolj življenje ogrožajoča dekompenzacija, ki se klinično kaže z znaki krvavitve iz zgornjih prebavil (hematemeza/melena) in v primeru obsežne krvavitve z znaki hemoragičnega šoka. Bolnik z dACLD in s sumom na varikozno krvavitev potrebuje pregled v urgentnem centru s hemodinamsko stabilizacijo in aplikacijo bolusa vazoaktivnega zdravila (somatostatin 250mcg ali terlipresin 2mg). Zgodnji cilji hemodinamske stabilizacije so podobni načelom zdravljenja hipovolemičnega šoka (srednji arterijski tlak ≥ 65 mmHg, saturacija mešane venske krvi ≥ 70 %, centralni venski tlak 8–12 mmHg, izločanje urina ≥ 0.5 ml/kg/h). Pri nadomeščanju krvnih derivatov se svetuje previdnost s tarčnim hemoglobinom med 70–80 g/L. Nadomeščanje sveže zmrznjene plazme se odsvetuje. Aplikacija trombocitov, fibrinogena, rekombinantnega faktorja VIIa ali traneksamične kisline se izvaja od primera do primera, najbolje s pomočjo rezultatov viskoelastičnih testov. Bolnike po stabilizaciji napotimo na urgentno gastrokopijo za endoskopsko zdravljenje z ligaturami varic ali s sklerozacijo s tkivnim lepilom. Pri neuspešni endoskopski terapiji se poslužujemo zdravljenja z rešilnim TIPS. Bolnike s CHILD C < 14 točk ali CHILD B 8 ali 9 točk in aktivno krvavitvijo med endoskopijo predstavimo dežurnemu gastroenterologu KOGE za vstavev nujnega TIPS. V sklopu preprečevanja pojava translokacije bakterij uvedemo antibiotično zaščito z amoksicilin s klavulansko kislino ali ceftriakson (11, 13, 14).

V prvem letu po preboleli krvavitvi iz varic se krvavitev ponovi pri 60–70 % bolnikov. Terapija prvega reda za preprečevanje ponovne krvavitve vključuje

kombinacijo NSBB in redne endoskopske ligature na 4–8 tednov do eradikacije varic. V kolikor bolniki ponovno zakrvavijo iz varic kljub omenjeni sekun-



Slika 2. Bolnik s cirozo in hepatično encefalopatijo

Legenda: EEG – elektroencefalogram; CT – računalniška tomografija; MR – magnetna resonanca; WH – kriteriji west haven; FR – fiziološka raztopina; L – liter; PEG – polietilenglikol; LOLA – L-ornitin aspartat; ECAD – dializa z uporabo albumina; Tx – presaditev jeter

darni preventivi, pride v poštev vstavitve zdravljenje s TIPS ali presaditev jeter (predstavitev na transplantacijskem konziliju ali konziliju za TIPS) (13, 14).

Poenostavljeno shemo obravnave bolnika z varikozno krvavitvijo predstavlja Slika 3.

Na dACLD vezana ledvična okvara

Akutna ledvična okvara (angl. acute kidney injury, AKI) je pogost zaplet bolnikov z dACLD in je povezana z napredovanjem stadija ter slabim izhodom bolezni. Najpogostejši vzroki AKI so hipovolemija ob neustreznem odmerku diuretikov, krvavitvi ali okužbi, akutna tubulna nekroza in hepatorenalni sindrom. Razvije se lahko tudi v primeru razbremenilne paracenteze brez ustreznega nadomeščanja albumina. Postrenalni vzrok AKI je redek. AKI je opredeljena s porastom vrednosti serumskega kreatinina za vsaj 26,5 $\mu\text{mol/l}$ znotraj 48 ur ali z njegovim povečanjem za več kot 50 % v zadnjih treh mesecih (10, 11).

Hepatorenalni sindrom (HRS) je ledvična odpoved pri bolniku dACLD in ascitesom, pri kateremu smo izključili ostale vzroke okvare ledvic. Delimo ga na HRS-AKI in HRS-NAKI (angl. non-HRS acute kidney injury). Pri HRS-AKI gre za hitro in napredujoče slabšanje ledvične funkcije v manj kot dveh tednih, ob tem se kreatinin podvoji na raven $> 221 \mu\text{mol/l}$. Pri HRS-NAKI pa so izpolnjena merila za HRS, ne pa tudi za AKI, saj ledvična okvara napreduje počasneje (10).

Bolnike z dACLD in akutno ledvično okvaro obravnavamo hospitalno. Sprva ukinemo NSBB in diuretično terapijo. Bolnikom uvedemo infuzijo albumina v odmerku 1g/kg telesne teže za 48 ur, kristaloide ob znakih dehidracije, ali transfuzijo krvi ob krvavitvi. Dodatno izključimo druge vzroke za ledvično okvaro, kot so okužba, šokovno stanje, jemanje nefrotoksičnih zdravil in vazodilatatorjev, primarno ledvično bolezen (proteinurija $< 0,5 \text{ g/dan}$, odsotnost mikrohematurije, normalen izvid UZ ledvic) in obstruktivno nefropatijo. Bolniku s tesnim ascitesom

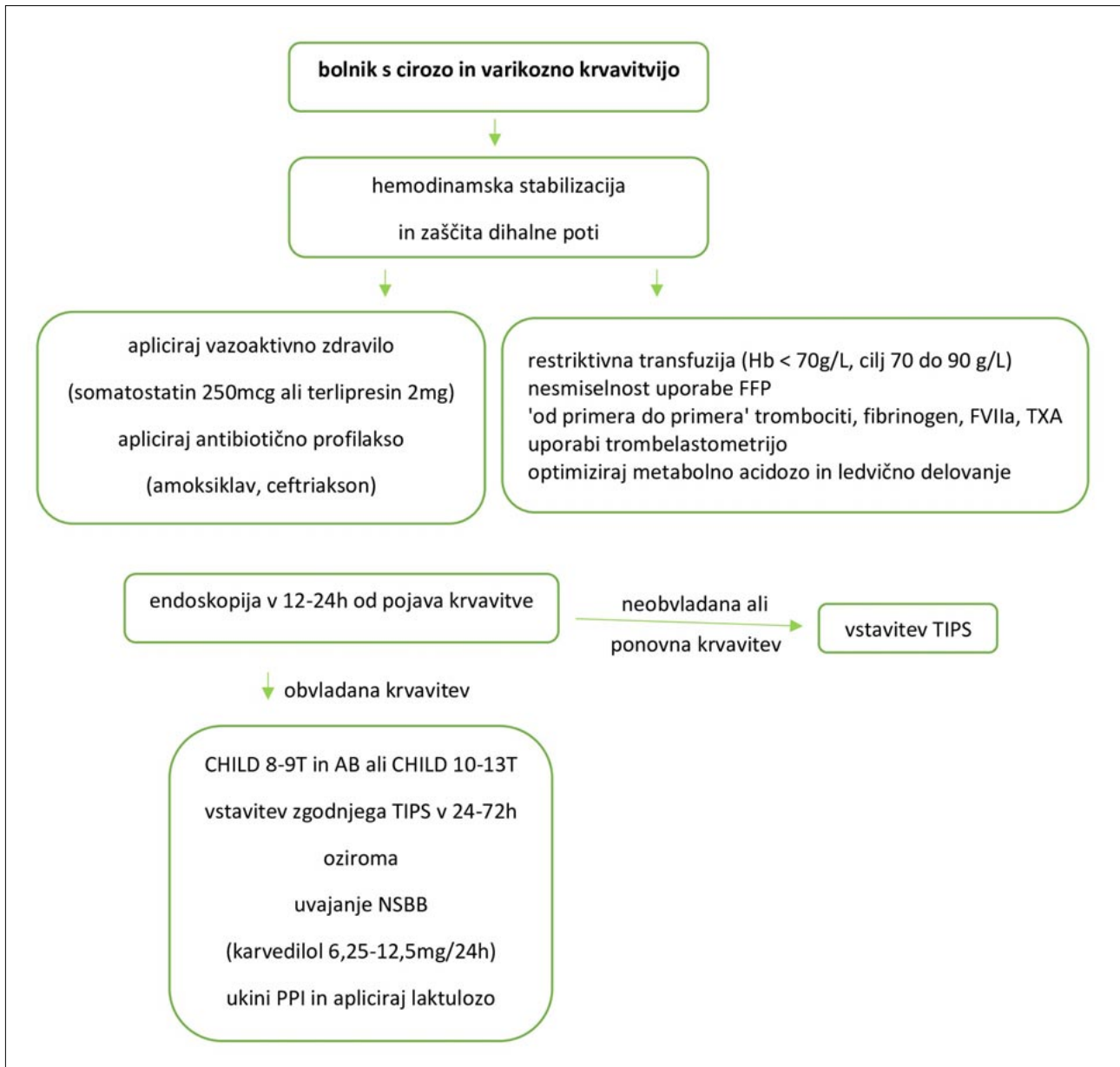
opravimo razbremenilno paracentezo z infuzijo albumina. V kolikor ob omenjenih ukrepih po 48 urah ni izboljšanja testov ledvične funkcije, govorimo o HRS-AKI. Takrat uvedemo zdravljenje z vazokonstriktorji – terlipresin v kontinuirani infuziji 2 mg/24 h z možnostjo povečanja odmerka do 12 mg/24 h in dodatkom albumina 20–40 g/dan. Nadomestno dializno zdravljenje prihaja v poštev pri bolnikih, ki se ne odzovejo na zdravljenje s terlipresinom in ki izpolnjujejo pogoje za tovrstno zdravljenje. Najboljše dolgoročno zdravljenje HRS je transplantacija jeter. Uporabnost TIPS je zelo omejena, saj je slednji običajno kontraindiciran zaradi napredovale jetrne okvare (10, 11).

Akutna odpoved jeter pridružena kronični jetrni okvari

Že omenjen sindrom ACLF predstavlja spekter več organske odpovedi z visoko smrtnostjo. Vzročno je lahko posledica kateregakoli izmed zgoraj omenjenih kliničnih zapletov dACLD, najpogosteje pa je posledica varikozne krvavitve ali okužbe, posebej spontanega bakterijskega peritonitisa. V sliki sindroma sistemskega distresa se pojavi okvara ključnih organov oziroma homeostatskih sistemov, kar se po definiciji ACLF kaže z razvojem naslednjih kliničnih slik: hepatična encefalopatija, na kronično jetrno okvaro vezana akutna ledvična okvara (HRS-AKI), koagulopatija, respiratorna insuficienca, cirkulatorna odpoved. Glede na število udeleženih organskih sistemov ACLF delimo na gradus 1 (udeležen en organski sistem), 2 (udeležena dva organska sistema) in 3 (udeleženi trije ali več organskih sistemov) (9, 15).

DACLD IN PRIPRAVA NA PRESADITEV JETER

Zdravljenje s presaditvijo jeter je najbolj uspešen način zdravljenja bolnikov z napredovalo jetrno cirozo. Indicirano je takrat, ko so vse druge možnosti zdravljenja izčrpane, in je bolnikovo pričakovano preživetje ob naravnem poteku bolezni slabše od pričakovanega preživetja po zamenjavi organa. Kandidati so bolniki z napredovalim stadijem (≥ 5) jetrne



Slika 3. Bolnik s cirozo in varikozno krvavitvijo

Legenda: PPI – inhibitor protonske črpalke; Hb – hemoglobin; L – liter; FFP – sveže zmrznjena plazma; FVIIa – rekombinantni faktor sedem; TXA – traneksamskična kislina; TIPS – transjugularni znotraj jetrni portosistemski obvod; AB – aktivna krvavitev med endoskopijo; NSBB – neselektivni blokatorji receptorjev betaŽ; T – točka

ciroze, pri katerih so se razvili recidivni zapleti bolezni. V grobem so to bolniki z jetrno funkcijo glede na CHILD klasifikacijo ≥ 8 točk, recidivnimi varikoznimi krvavitvami, refraktarnim ascitesom, recidivi okužb posebej spontanega bakterijskega peritonitisa, težko zdravljeno hepatično encefalopatijo, in bolniki s HCC znotraj Milanskih meril. Pri odločitvi za presaditev jeter nam je v pomoč tudi prognostični model umrljivosti teh bolnikov, MELD seštevek (16).

Predloge za zdravljenje s presaditvijo jeter enkrat na teden (sreda ob 11.30 v knjižnici KOGE) obravnava transplantacijski konzilij. Konzilij sestavljajo transplantacijski kirurg, internist hepatolog in specialiti drugih strok, ki sodelujejo pri presaditvi jeter. Če je bolnik odobren kot ustrezen kandidat, ga sprejmemo na bolnišnično pripravo pred presaditvijo jeter. Opravimo številne preiskave in preglede po natančno določenem protokolu s katerim ocenimo ustreznost tovrstnega zdravljenja. Ustrezni kandidati morajo biti

v dovolj dobri psihofizični kondiciji, brez pomembnih pridruženih srčno-žilnih bolezni, brez aktivne rakave bolezni (izjema je HCC v okviru Milanskih meril) in običajno, mlajši od 65 let. Za bolnike z jetrno cirozo alkoholne etiologije pričakujemo, da so vključeni v programe zdravljenja odvisnosti ter vzdržujejo abstinenco vsaj 6 mesecev. Priprava vključuje tudi optimizacijo bolnikovega zdravstvenega stanja pred posegom, izboljšanje prehranskega statusa in psihofizične kondicije. Po končani pripravi bolnikovo dokumentacijo ponovno obravnavamo na konziliju in ga v primeru izpolnjevanja kriterijev uvrstimo na seznam čakajočih za zdravljenje s presaditvijo jeter.

PALIATIVNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKI V TERMINALNEM STADIJU JETRNE CIROZE

Psihični in fizični simptomi jetrne ciroze so še posebej izraženi v končnem letu bolnikovega življenja. Ker je trajanja življenja teh bolnikov zelo nepredvidljivo, velja, da je smiselno s paliativnim zdravljenjem začeti dovolj zgodaj v poteku bolezni. V vsakem primeru je paliativna podpora smiselna pri bolnikih, ki spadajo v CHILD razred C, imajo prisoten HCC s podporno obliko zdravljenja, nadalje pri bolnikih z vsaj dvema hospitalizacijama zaradi dekompenzacije v 6 mesecih, in pri bolnikih v končnem stadiju jetrne ciroze, ki niso kandidati za presaditev jeter. Bolniki poleg simptomov, ki so značilni za jetrno cirozo, pogosto navajajo tudi številne druge simptome značilne za terminalno stanje organizma. Predlagana izbira zdravil za zdravljenje nekaterih izmed teh simptomov se nahaja v Tabeli 5. V idealnem okvirju naj bi bil tem bolnikom na voljo multidisciplinarni tim, ki bi obsegal podporo in pogovor o čustvenem dožemanju stanja bolezni, bremenu svojcev, finančnih in socialnih posledicah bolezni, kakor tudi omogočil načrtovanje glede nege v končni fazi življenja in sprejemanja odločitev glede vrste zdravljenja v primeru nenadnih poslabšanj ter glede oživljanja (11).

Tabela 6. Izbira zdravil za lajšanje simptomov terminalne kronične bolezni jeter

Vrsta simptoma	Zdravila izbora
Srbež kože	mentol krema, holestiramin, naltrekson
Depresija	mirtazapin, escitalopram
Slabost in bruhanje	metoklopramid, domperidon, haloperidol, ondansetron
Bolečina	paracetamol, morfin sulfat, buprenorfin, gabapentin, pregabalin, deksametazon

Literatura

1. Kardashian A, Serper M, Terrault N, et al. Health disparities in chronic liver disease. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1382-403.
2. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014 May 17;383(9930):1749-61.
3. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline Panel; Chair;; EASL Governing Board representative;; Panel members. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021 Sep;75(3):659-89.
4. Mansour D, Masson S, Shawcross DL, et al. British Society of Gastroenterology Best Practice Guidance: outpatient management of cirrhosis - part 1: compensated cirrhosis. *Frontline Gastroenterol*. 2023 Jul 28;14(6):453-61.
5. Berzigotti A. Advances and challenges in cirrhosis and portal hypertension. *BMC Med*. 2017 Nov 10;15(1):200.
6. Villanueva C, Albillos A, Genesà J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2019 Apr 20;393(10181):1597-608.
7. Ferraioli F, Barr RG, Berzigotti A, et al. WFUMB Guideline/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound: Part 1. Update to 2018 Guidelines on Liver Ultrasound Elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2024 Aug;50(8):1071-87.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):172-93.
9. Gülcicegi DE, Goeser T, Kasper P. Prognostic assessment of liver cirrhosis and its complications: current concepts and future perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Sep 14;10:1268102.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Sep;53(3):397-417.
11. Mansour D, Masson S, Corless L, et al. British Society of Gastroenterology Best Practice Guidance: outpatient management of cirrhosis - part 2: decompensated cirrhosis. *Frontline Gastroenterol*. 2023 Jul 28;14(6):462-73.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022 Sep;77(3):807-24.
13. Garcia-Pagan JC, Francoz C, Montagnese S, et al. Management of the major complications of cirrhosis: Beyond guidelines. *J Hepatol*. 2021 Jul;75 Suppl 1:S135-S146.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2022 May;76(5):1151-84.
15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2023 Aug;79(2):461-91.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):433-85.



Leflunomide hepatotoxicity in rheumatoid arthritis case report and literature review

Okvara jeter pri bolniku z revmaoidnim artritismom zdravljenim z leflunomidom; Prikaz primera in pregled literature

Goran Bokan*^{1,3}, Irma Ovčina^{2,3}

¹Internal Medicine Clinic, Department of Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Internal Medicine Clinic, Department of Rheumatology, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³Faculty of Medicine, University of Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 2: 85–89

Keywords: rheumatoid arthritis, leflunomide, liver injury, hepatotoxicity

Ključne besede: revmatoidni artritis, leflunomid, poškodba jeter, hepatotoksičnost

ABSTRACT

Leflunomide (LEF) is a disease-modifying antirheumatic drug that induces hepatotoxicity ranging from mild to severe and can present as acute or chronic liver injury. We described a case of hepatotoxicity from our clinical practice and reviewed the literature that includes the terms 'hepatotoxicity' and 'leflunomide'.

A 70-year-old female patient with seropositive rheumatoid arthritis presented for a regular check-up after 45 days of being introduced to LEF in therapy. The initial elevated laboratory findings are aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and gamma-glutamyl transferase.

IZVLEČEK

Leflunomid (LEF) je antirevmatsko zdravilo, ki lahko povzroči blago do hudo okvaro jeter, ki se lahko kaže kot akutna ali kronična okvara jeter. Opisali smo primer jetrne okvare zaradi leflunomida in pregledali literaturo, ki vključuje izraza 'hepatotoksičnost' in 'leflunomid'.

70-letna bolnica s seropozitivnim revmatoidnim artritismom je prišla na redno kontrolo po 45 dneh po uvedbi LEF v terapijo. Ugotovili smo povišane laboratorijske vrednosti za aspartat aminotransferazo, alanin aminotransferazo in gama-glutamil transferaza.

*Goran Bokan, MD

Internal Medicine Clinic, Department of Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

E-mail: bokan.goran@yahoo.com

Serological, immunological and radiographic findings were without significant deviation. LEF was immediately excluded from therapy and the patient was hydrated and treated with hepatoprotective agents during hospitalisation. Liver function test results decreased and normalized over time without any severe manifestation of liver injury. This case report highlights the importance of monitoring liver function tests during leflunomide therapy. Prompt recognition and treatment of leflunomide-induced hepatotoxicity can lead to a good clinical outcome.

Serološki, imunološki in radiografski izvidi so bili brez pomembnega odstopanja. LEF je bil takoj izključen iz terapije, bolnica je bila med hospitalizacijo hidrirana in zdravljena s hepatoprotektivnimi učinkovinami. Jetrni testi so se sčasoma zmanjšali in normalizirali. Resnih znakov poškodbe jeter nismo potrdili. Prikaz primera kaže na pomen spremljanja jetrnih testov med zdravljenjem z leflunomidom. Hitro prepoznavanje in zdravljenje hepatotoksičnosti, ki jo povzroča leflunomid, vodi do dobrega kliničnega izida.

Abbreviations used in this paper: *LEF* – leflunomide; *DMARD* – disease-modifying antirheumatic drug; *RA* – rheumatoid arthritis; *LTs* – liver tests; *AST* – aspartate aminotransferase; *ALT* – alanine aminotransferase; *GGT* – gamma-glutamyl transferase; *ALP* – alkaline phosphatase; *INR* – international normalised ratio; *COVID* – Coronavirus disease; *HSV* – herpes simplex virus; *CMV* – Cytomegalovirus; *EBV* – Epstein–Barr virus (*EBV*); *AMA* – Anti-mitochondrial M2 antibody; *cANCA* – Antineutrophil cytoplasmic antibody; *pANCA* – Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; *RUCAM* – Roussel Uclaf Causality Assessment Method

INTRODUCTION

Leflunomide (LEF) is a disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) used to treat rheumatoid arthritis (RA) since 1998. Current guidelines recommend LEF as monotherapy or in combination with other DMARDs, and even as a first-line therapy (1). Although LEF is generally well-tolerated, it is a pro-drug converted into its active metabolite, teriflunomide, which inhibits the production of pyrimidine synthesis and affects the immune system, reducing inflammation and joint damage in RA patients (2).

Despite its efficacy in treating RA, leflunomide has been associated with hepatotoxicity, which is the most common adverse effect of the drug. Leflunomide-induced hepatotoxicity can range from mild to severe and can present as acute or chronic liver

injury, including liver failure, requiring liver transplantation (3, 4).

The mechanism of leflunomide-induced hepatotoxicity is not fully understood, but it is believed to be related to the drug's metabolite teriflunomide. The long half-life of teriflunomide may contribute to the prolonged hepatotoxic effect, even after stopping the use of the drug. Additionally, other factors such as alcohol consumption, pre-existing liver disease, and concomitant medication use may increase the risk of developing leflunomide-induced hepatotoxicity (5, 6).

In recent years, several cases of leflunomide-induced hepatotoxicity have been reported in the literature. Understanding the risk factors and clinical features of this adverse effect is important for timely diagnosis and appropriately managing this adverse effect.

CASE REPORT

A 70-year-old female patient with seropositive rheumatoid arthritis presented for a regular check-up after 45 days of being introduced to LEF in therapy, a new therapeutic modality. The patient denied any complaints, but laboratory findings revealed elevated values of the serum biochemical liver tests (LTs). The patient was admitted to the Department of Rheumatology, where a normal clinical examination was performed, initially laboratory findings showed elevated values of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl trans-

ferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), Direct and Total Bilirubin while albumin and international normal ratio (INR) were within the reference range. Coronavirus disease (COVID), Influenza A and B tests were negative. Abdominal ultrasound and computed tomography scan of the abdomen have not shown any changes in the hepatic and biliary system. Markers for hepatitis, the herpes simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), and Epstein–Barr virus (EBV), copper, ceruloplasmin, antinuclear antibody, liver-kidney microsomal antibody, Anti-mitochondrial M2 antibody (AMA-M2), Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA), Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA), Immunoglobulin G levels were normal. Leflunomide was immediately excluded from therapy, and the patient was hydrated

and treated with hepatoprotective agents during hospitalisation. The liver function test results decreased and normalised over time, and it was concluded that the patient had liver damage caused by leflunomide. Table 1 presents the initial laboratory findings. Figure 1 and Table 2 show the trend of the liver function test results. The patient was then switched to other disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

DISCUSSION

LEF therapy rarely leads to an increase in transaminases and is most often in the form of a transient slight increase in transaminases. The Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) is used to consider the probability of the existence of a hepatic lesion, as well as the type of damage: hepatocellular, cholestatic and mixed type (7, 8). In our study, about 45 days passed from the introduction of therapy to the verification of elevated transaminases, and the R factor calculated using the RUCAM calculator was 15.1, which means that it was a hepatocellular type of damage.

According to the data from the register, the median occurrence of liver damage in patients treated with LEF therapy is 49 days, with hepatocellular damage being the most frequent type (9). Our case study supports previous research by confirming that LEF-

induced hepatotoxicity is typically characterised by transient hepatocellular damage, aligning with the overall findings in the literature on LEF therapy.

Alves et al. reported no significant difference in the percentages of aminotransferase elevations between

Table 1. Initial laboratory findings

ANALYTE	VALUE	NORMAL RANGE
AST	384	< 50 U/l
ALT	1 338	< 50 U/l
GGT	918	8–61 U/l
ALP	144	30–120 U/l
TOTAL BILIRUBIN	37,6	5–21 µmol/l
DIRECT BILIRUBIN	25	0–5 µmol/l

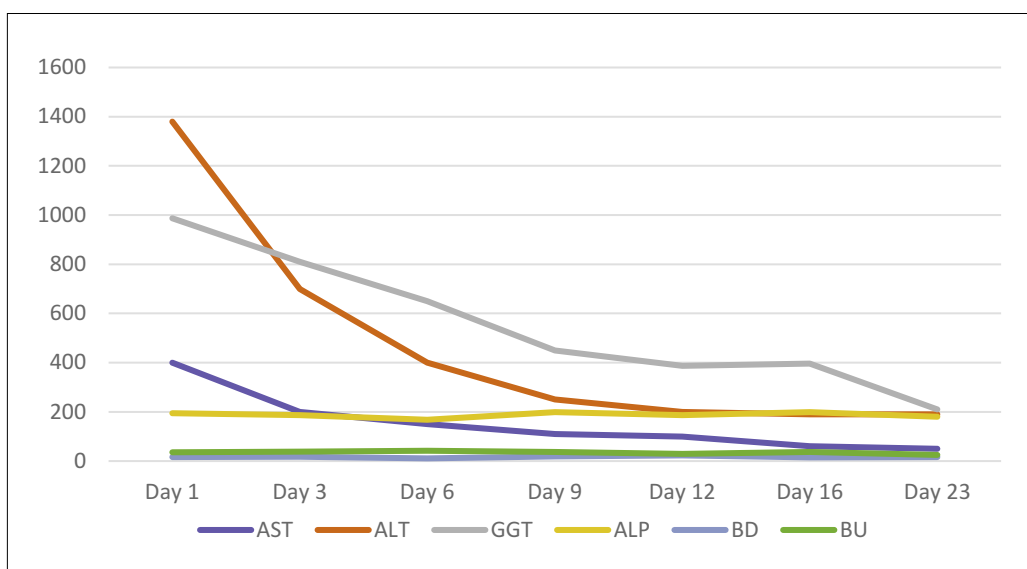


Figure 1. Trend of LTs

patients treated with methotrexate (MTX) alone and those treated with a combination of MTX and leflunomide (LEF) (10). Xuan et al. suggested that mitochondrial dysfunction is the primary cause of leflunomide-induced hepatotoxicity (11), providing a biochemical basis for the hepatocellular damage we observed. Our study contributes to this under-

standing by confirming the hepatocellular nature of the damage in our patients.

Van Roon et al. followed 101 patients undergoing leflunomide therapy and noted the severity of liver lesions. Based on liver enzyme determinations, they found that 8.9% of patients experienced grade 2 or

Table 2. Trend of LTs

	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	ALP (U/L)	Direct Bilirubin (µmol/L)	Total Bilirubin (µmol/L)
Day 1	400	1380	987	195	16	36
Day 3	200	700	810	187	18	38
Day 6	150	400	650	168	11	42
Day 9	110	250	450	199	19	37
Day 12	100	200	387	187	23	29
Day 16	60	190	396	199	15	37
Day 23	50	190	210	180	16	25

Table 3. Comparative analysis of studies on Leflunomide (LEF) Therapy-Induced Hepatotoxicity

Study	Key findings	Type of liver damage	Time to onset of damage	Additional notes
Gupta et al. (9)	LEF + other DMARDs in RA treatment can lead to increased liver enzyme levels, though no patients displayed clinical signs of liver damage.	Hepatocellular	Within a month of starting the therapy	Highlights the importance of ongoing monitoring rather than immediate discontinuation of therapy.
Alves et al. (10)	No significant difference in aminotransferase elevations with MTX alone vs. MTX + LEF.	Hepatocellular	Not specified	Indicates no added risk with combination therapy.
Xuan et al. (11)	Mitochondrial dysfunction as the primary cause of LEF-induced hepatotoxicity.	Hepatocellular	Not specified	Provides biochemical basis for hepatocellular damage.
Van Roon et al. (12)	LEF treatment generally leads to mild to moderate liver enzyme elevations, with occasional severe cases, but no life-threatening hepatotoxicity was observed.	Hepatocellular	During the initial six months of treatment	Under continued monitoring of liver functions hepatotoxicity during leflunomide use does not seem to be a major problem in our population.
Current study	Confirms LEF-induced hepatotoxicity with transient hepatocellular damage.	Hepatocellular	~45 days	Highlights the importance of monitoring liver function tests during LEF therapy.

3 hepatotoxicity within the first year of therapy. In most patients, liver enzyme elevations occurred within the first 6 months of treatment and resolved during continued follow-up. None of the patients showed clinical signs of hepatotoxicity (12). This aligns with our findings where the elevation was noted after 45 days and supports the observation that LEF-induced liver enzyme elevations are typically transient and resolve over time. Table 3 offers a comparative overview of research on hepatotoxicity induced by leflunomide therapy.

CONCLUSION

This study underscores that although leflunomide-induced hepatotoxicity is infrequent, it represents a significant concern requiring meticulous oversight. The results indicate that leflunomide therapy can lead to elevated liver enzyme levels, predominantly presenting as mild to moderate hepatocellular damage, with significant enzyme elevations typically occurring within the initial six months of treatment. This highlights the necessity for rigorous monitoring of liver function throughout leflunomide therapy, especially in individuals with pre-existing hepatic conditions. Regular liver function assessments are essential for the early detection of hepatotoxicity, enabling prompt intervention and adjusting the needed therapy. Consequently, while leflunomide is an effective medication for managing rheumatoid arthritis, its potential for liver toxicity demands careful patient evaluation and ongoing surveillance to ensure safety and therapeutic efficacy.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Institutional Review Board Statement: The Ethical Board of the University Clinical Centre of the Republic of Srpska approved this study.

Informed Consent Statement: The patient signed the informed consent.

References

1. Padda IS, Goyal A. Leflunomide. 2023 Jun 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan--.
2. Cannon GW, Kremer JM. Leflunomide. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004 May; 30(2):295-309.
3. Devarbhavi H, Ghabril M, Barnhart H, Patil M, et al. Leflunomide-induced liver injury: Differences in characteristics and outcomes in Indian and US registries. *Liver Int.* 2022 Jun; 42(6):1323-1329.
4. Ma LL, Wu ZT, Wang L, Zhang XF et al. Inhibition of hepatic cytochrome P450 enzymes and sodium/bile acid cotransporter exacerbates leflunomide-induced hepatotoxicity. *Acta Pharmacol Sin.* 2016 Mar; 37(3):415-24.
5. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA; PRECIS study group, all physicians belong to the Division of Internal Medicine. Hospital Central Sur de Pemex. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2019 May-Jun; 15(3):133-139.
6. Alamri RD, Elmeligy MA, Albalawi GA, Alquayr SM et al. Leflunomide an immunomodulator with antineoplastic and antiviral potentials but drug-induced liver injury: A comprehensive review. *Int Immunopharmacol.* 2021 Apr; 93:107398.
7. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 2015 Dec 24; 17(1):14.
8. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, Cassell S et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan; 69(1):43-7.
9. Gupta R, Bhatia J, Gupta SK. Risk of hepatotoxicity with add-on leflunomide in rheumatoid arthritis patients. *Arzneimittelforschung.* 2011; 61(5):312-6.
10. Alves JA, Fialho SC, Morato EF, Castro GR et al. Liver toxicity is rare in rheumatoid arthritis patients using combination therapy with leflunomide and methotrexate. *Rev Bras Reumatol.* 2011 Mar-Apr; 51(2):141-4.
11. Xuan J, Ren Z, Qing T, Couch L et al. Mitochondrial dysfunction induced by leflunomide and its active metabolite. *Toxicology.* 2018 Mar 1; 396-397:33-45.
12. van Roon EN, Jansen TL, Houtman NM, Spoelstra P et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: incidence and severity of hepatotoxicity. *Drug Saf.* 2004; 27(5):345-52.

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@sljgastroenterology.com.

2.2. Prispevke pripravite in oddajte z naslednjimi elementi:

- Spremní dopis,
- Naslovna stran,
- Izvleček,
- Glavno besedilo,
- Tabele in slike,
- Reference,
- Izjava avtorjev.

a. Spremní 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.

Izvleček:

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 popolnito 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. Vsebino prispevka ocenita dva strokovna recenzenta, ki ju avtorji ne poznajo, prav tako strokovna recenzenta nista seznanjena z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Po končanem uredniškem delu dobi avtor svoje delo v pregled, odobritev ter upoštevanje popravkov.

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

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

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@sljgastroenterology.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.