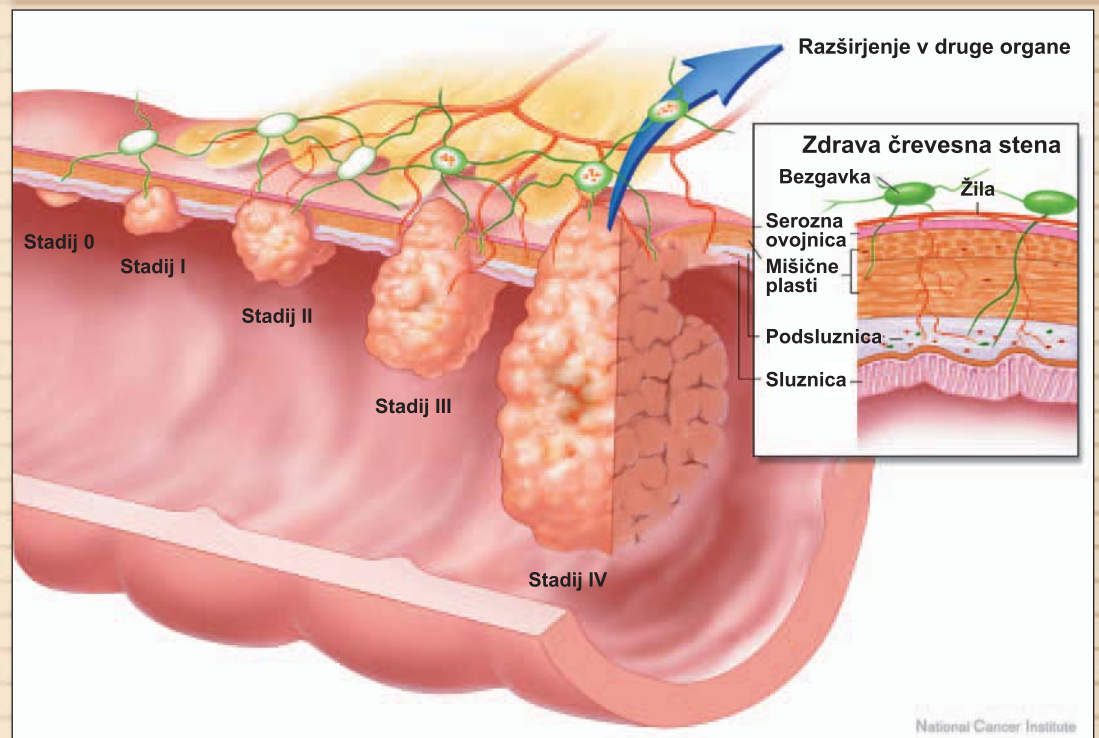


# Gastroenterolog

Letnik 11, številka 24–25, november 2007 / *Volume 11, Number 24–25, November 2007*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE  
ZA GASTROENTEROLOGIJO  
IN HEPATOLOGIJO



# Ob 40. obletnici ustanovitve Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo

Letos mineva 40 let, odkar je bilo v Rogaški Slatini ustanovljeno strokovno združenje slovenskih gastroenterologov, Gastroenterološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva (GS SZD). Od samega začetka je delovala multidisciplinarno, kar dokazuje tudi stroka njenih predsednikov: prvi, s petletnim mandatom, je bil internist gastroenterolog prof. dr. Jože Satler, drugi pa kirurg prof. dr. Mitja Kovič. Že leta 1971 je Združenje dobilo svoj domicil v Rogaški Slatini.

Leta 1977, 10 let po ustanovitvi, so bili na občnem zboru prvič izvoljeni predsednik in drugi organi sekcije: za predsednika prim. Andrej Lušicky, za tajnika doc. dr. Jože Neudauer in za blagajnika dr. Branko Babič. V nadzorni odbor so bili izvoljeni prim. dr. Mirko Drobnič, prim. dr. Oskar Končan in dr. Marjan Steinbach. GS SZD je takrat štela 90 članov, predvsem internistov in kirurgov, pa tudi specialistov drugih strok, usmerjenih v gastroenterologijo. V obdobju 1977–1980 je sekcija organizirala sedem rednih strokovnih sestankov.

V letih 1980–1985 je GS SZD vodil odbor v sestavi: prof. dr. Herbert Zaveršnik, predsednik, dr. Jože Kokovnik, tajnik, dr. Bojan Glavnik, blagajnik. Strokovni sestanki so bili dvakrat letno, spomladi v Rogaški Slatini, jeseni pa v drugih krajih Slovenije. Do leta 1990 so bili spomladanski sestanki intersekcijski – poleg članov GS SZD so se jih udeleževali tudi hrvaški zdravniki, usmerjeni v gastroenterologijo, člani Zbora lječnika Hrvatske.

V obdobju 1985–1989 je odboru GS SZD predsedoval prim. dr. Rado Sfiligoj, podpredsednik je bil dr. Marjan Steinbach, tajnik dr. Marjan Skalicki, dr. Dušanka

Micetič-Turk pa blagajničarka. Stalni tajnik je postal dr. Jože Kokovnik. V nadzorni odbor so bili imenovani: prim. dr. Mirko Drobnič, prof. dr. Herbert Zaveršnik, prof. dr. Vladimir Žakelj in dr. Anton Murgel. Strokovni sestanki so bili dvakrat letno, GS SZD je imela 103 člane.

V naslednjem mandatu, 1989–1995, je bil predsednik sekcije prof. dr. Vladislav Pegan, za njim pa je bila na to funkcijo izvoljena prof. dr. Saša Markovič (podpredsednik je bil prim. dr. Borut Kocijančič, tajnik dr. Miran Koželj, blagajnik pa dr. Bojan Tepeš). Leta 1995 sta bili v GS ustanovljeni dve »podsekciji«: prof. dr. Igor Križman je postal predsednik Endoskopske, prof. dr. Eldar Gadžijev pa predsednik Hepatopankreatobiliarne sekcije.

Po letu 1995 smo na strokovnih sestankih, ki so bili redni dvakrat na leto, po temeljitem razpravljanju sistematično sprejemali slovenske smernice za diagnostiko in zdravljenje pogostejših bolezni prebavil.

Maja 1997 smo začeli predavanja s strokovnih sestankov objavljati v strokovni reviji Gastroenterolog. Prvi urednik je bil prof. dr. Mirko Omejc, drugi, od leta 2000 do 2002, dr. Andrej Gruden, od leta 2003 pa je glavni urednik prof. dr. Borut Štabuc. Revija, ki izhaja dvakrat letno, od leta 2004 objavlja recenzirane pregledne, strokovne in raziskovalne članke ter poročila o primerih.

Leta 1999 se je Gastroenterološka sekcija SZD na rednem strokovnem srečanju v Rogaški Slatini preimenovala v Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo. Takrat je sprejela še danes veljavni statut in logotip.

Leta 2005 je bilo izvoljeno novo vodstvo – doc. dr. Franc Jelenc za predsednika, prim. dr. Borut Kocijančič in prof. dr. Bojan Tepeš za podpredsednika, za tajnika dr. Aleš Tomažič in za blagajnika prof. dr. Bojan Tepeš. Dr. Vladimira Mlinariča je na mestu predsednika endoskopske sekcije zamenjal dr. Milan Stefanovič. Predsednik hepatobiliarnopankreatične sekcije je postal doc. dr. Stojan Potrč, koloproktološke sekcije pa doc. dr. Pavle Košorok.

Združenje je v 40 letih svojega delovanja pripravilo okrog 80 strokovnih srečanj gastroenterologov, internistov, kirurgov, rentgenologov, pediatrov, patologov in drugih strokovnjakov. Poleg teh rednih strokovnih srečanj je v zadnjih sedem letih pripravilo še Prvi slovensko-avstrijsko-hrvaški gastroenterološki kongres leta 2000 v Portorožu, Prvi črnogorsko-slovenski simpozij gastroenterologije in hepatologije v Podgorici leta 2003, Prvi kongres Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo z mednarodno udeležbo na Bledu oktobra 2004, Drugi koloproktološki kongres in

Prvi kongres slovenskih medicinskih sester ter zdravstvenih tehnikov v endoskopiji; v letih 2005 in 2007 smo na Bledu organizirali mednarodni simpozij EAGE (*European Association for Gastroenterology and Endoscopy*) ter Falkov simpozij v Ljubljani in v Portorožu.

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo, eden od nosilcev napredka v slovenski gastroenterologiji, pomaga prenašati novo znanje iz sveta v Slovenijo, skrbi za pripravo strokovnih smernic in se v zadnjem času aktivno vključuje v program presejanja za raka debelega črevesa in danke. Zaradi velike incidence in umrljivosti za rakom debelega črevesa in danke v Sloveniji, zaradi strokovnih in političnih utemeljitev, predvsem pa zaradi zmožnosti slovenskih gastroenterologov verjamemo, da bo program presejanja, ki ga je letos potrdil Zdravstveni svet, zaživel že v letu 2008. Zato je tokratna dvojna številka revije ob drugih strokovnih člankih namenjena predvsem zgodnjemu odkrivanju raka in presejanju za raka debelega črevesa in danke.

Dr. Jože Kokovnik  
Prof. dr. Bojan Tepeš  
Prof. dr. Borut Štabuc, *urednik*

# Kazalo / Contents

Ksenija Tušek-Bunc

Nevarnostni dejavniki za raka debelega črevesa in danke ter vloga zdravnika družinske medicine pri njegovem zgodnjem odkrivanju in preprečevanju /  
*Risk factors of colorectal cancer and family physician's role in its early detection and prevention* ..... 5

Bojan Tpeš

Zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke pri bolj ogroženih skupinah ljudi /  
*Early detection of colorectal cancer in population groups at increased risk* ..... 14

Milan Stefanovič

Zagotavljanje kakovosti v državnem programu presejanja za raka debelega črevesa in danke in njegovega zgodnjega odkrivanja /  
*Quality assurance in the national colorectal cancer screening and early detection programme* ..... 22

Ana Špec-Marn, Boriana Kremžar, Barbara Prosen, Tatjana Bukovac, Primož Gradišek

Intenzivno zdravljenje akutnega pankreatitisa /  
*Intensive treatment of acute pancreatitis* ..... 32

Mojca Ribnikar

Imunosupresivna terapija in zavrnitvena reakcija po presaditvi jeter /  
*Immunosuppressive therapy and rejection reaction after liver transplantation* ..... 38

Ivan Ferkolj

Zdravljenje Crohnove bolezni z adalimumabom (Humira) /  
*Treatment of Crohn's disease with adalimumab (Humira)* ..... 41

Pavel Skok

Endoskopska hemostaza in farmakološko zdravljenje pri nevarikoznih krvavitvah iz zgornje prebavne cevi /  
*Endoscopic haemostasis and pharmacologic treatment in nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhage* ..... 46

Bojan Veingerl, Aljaž Hojski, Damjan Vidovič, Anton Zorko

Kirurško zdravljenje iatrogenih in spontanih perforacij požiralnika /  
*Surgical management of iatrogenic and spontaneous oesophageal perforations* ..... 56

Denis Perko, Rado Janša

Manifestacija sistemske vezivnotkivne bolezni pri bolnici s celiakijo – opis primera  
*Manifestation of systemic connective tissue disease in a celiac patient – a case report* ..... 61

Denis Perko, Rado Janša

Multipla limfomatozna polipoza po remisiji velikoceličnega B limfoma tonzil in vratnih bezgavk – opis primera  
*Multiple lymphomatous polyposis after remission of diffuse large cell B lymphoma of cervical lymph nodes and tonsils – a case report* ..... 65

**Gastroenterolog**  
ISSN 1408-2756

Gastroenterolog je uradno glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo. Objavlja prispevke v slovenskem in angleškem jeziku. Gastroenterolog is the official journal of the Slovene Association for Gastroenterology and Hepatology. It publishes contributions in the Slovene and English language.

**Naslov uredništva / Editorial office**  
**Klinični center Ljubljana**

Klinični oddelek za gastroenterologijo  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

**Glavni urednik / Editor-in-Chief**

Borut Štabuc

**Uredniki / Editors**

Verica Ferlan-Marolt, Eldar Gadžijev, Saša Markovič,  
Stane Repše, Bojan Tepeš

**Uredniški odbor / Editorial Board**

Anja Brodnjak, Andrej Gruden, Matjaž Koželj,  
Manfred Mervic, Živa Mrevlje, Rok Orel,  
Lojze Pleskovič, Samo Plut, Stojan Potrč, Pavel Skok,  
Valentin Sojar, Milan Stefanovič, Lojze M. Šmid

**Uredniški svet / Editorial Council**

Erika Brenčič, Anton Cerar, Breda Jamar,  
Borut Kocijančič, Pavel Košorok, Miran Koželj, Igor  
Križman, Mirko Omejc, Miran Rems, Marjeta Sedmak,  
Marjan Skalicky, Bor Urbančič, Mihael Zajec

**Lektor / Reader**

Tone Žakelj

**Priprava za tiski in tisk / Desk-top publishing and  
printing**

Studio N, Tina Noč, s. p.

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

Naklada 500 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly.  
Yearly subscription for members of the Slovene Society  
for gastroenterology and hepatology is included in the  
membership fee.

Printed in 500 copies.

# Nevarnostni dejavniki za raka debelega črevesa in danke ter vloga zdravnika družinske medicine pri njegovem zgodnjem odkrivanju in preprečevanju

## Risk factors of colorectal cancer and family physician's role in its early detection and prevention

Ksenija Tušek-Bunc<sup>1</sup>

*Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana*

Prispelo 19. 4. 2007, sprejeto 30. 6. 2007; *Gastroenterolog* 2007; 24–25: 5–13

*Ključne besede: družinski zdravnik, presejanje, rak debelega črevesa in danke,*

*Key words: colorectal cancer, family physician, screening*

### Izvleček

Rakave bolezni so pomemben javnozdravstveni problem v svetovnem in tudi v slovenskem merilu. Rak debelega črevesa in danke je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v Sloveniji, njegova incidenca pa se v zadnjih desetletjih še večja. Kljub temu da se relativno 5-letno preživetje izboljšuje, še vedno največ bolnikov odkrijemo z boleznijo v napredovalem stadiju, ko je prognoza slabša. Čeprav zgodnja diagnostika raka debelega črevesa in danke še vedno ni sistemsko urejena, ni nobenega dvoma, da je presejanje v družinski medicini izvedljivo in možno in da imajo ravno zdravniki družinske medicine najpomembnejšo vlogo pri preprečevanju in zgodnjem prepoznavanju te oblike raka. Smernice za zgodnje odkrivanje kolorektalnega karcinoma, identifikacija nevarnostnih dejavnikov in priporočila za zdrav vedenjski slog so pomembna orodja v rokah zdravnikov družinske medicine v prizadevanju za zmanjšanje zbolewnosti in umrljivosti zaradi raka debelega črevesa in danke.

### Abstract

Malignant diseases are a serious public health problem in the world as well in Slovenia. Colorectal carcinoma is the second leading cause of death due to malignancies. The incidence of colorectal carcinoma has been rising in the past few years. In spite of better 5-year survival rates in patients with the disease, most patients are diagnosed in the advanced stages which is associated with worse prognoses. Early detection of colorectal carcinoma has not been introduced in a systematic way. There is no doubt that screening is feasible in the family practice. Family doctors have a unique role in prevention and early detection of colorectal cancer. Guidelines for management of predisposing factors, early detection of the disease, and healthier life style are important tools in the hands of family doctors aimed at lowering the morbidity and mortality due to colorectal carcinoma.

<sup>1</sup>Asist. Ksenija Tušek Bunc, dr. med.

Katedra za družinsko medicino  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani  
Poljanski nasip 59, 1000 Ljubljana

## UVOD

Zdravniki družinske medicine (ZDM) se pri svojem vsakdanjem delu ves čas sprašujemo, kako naj ravnamo, da bomo pravočasno pomislili na kako bolezensko stanje, ga pravočasno odkrili, bolnika usmerili na pravočasne, pravilne ter smiselne preiskave in ga tudi pravilno zdravili. Program primarne preventive bolezni srca in ožilja teče v splošnih ambulantah že četrto leto. V okviru tega programa odkrivamo nevarnostne dejavnike za nastanek srčnožilnih bolezni. Znanje s tega področja je mogoče s pridom uporabiti tudi pri delu z rakavimi ali kakšnimi drugimi kroničnimi nenalezljivimi boleznimi (1).

Leta 2004 je bilo v vseh 25 državah Evropske unije odkritih 2,9 milijona novih primerov rakavih bolezni in zapisanih 1,7 milijona smrti zaradi raka. Kolo-rektalni karcinom je za rakom pljuč drugi najpomembnejši vzrok smrti zaradi raka pri moških; v letu 2004 je zaradi njega umrlo 67.000 (13,2 %) Evropejcev (2).

Število rakavih bolnikov tudi v Sloveniji narašča. To je povezano s staranjem prebivalstva, večja pa se tudi število nekaterih oblik raka pri mlajših. Ena izmed takšnih oblik je rak debelega črevesa in danke (DČD). Rak DČD je v Sloveniji ena izmed najpogostejših rakavih bolezni, tako po zbolelosti kot po umrljivosti. Od 9058 bolnikov, ki so leta 2001 v Sloveniji zboleli za katero koli obliko rakave bolezni, jih je za rakom DČD zbolelo 1100 (12,1 %), 623 moških in 487 žensk (3), leto poprej pa 989. Rak DČD je po podatkih Registra raka za Slovenijo druga najpogostejša oblika raka pri moških (14 %), takoj za rakom pljuč (16 %), in tretja najpogostejša oblika raka pri ženskah (11 %), takoj za rakoma dojke (21 %) in kože (14 %). Incidenca raka DČD narašča že od leta 1950, ko se je začela registracija tega raka. Od leta 1980 je viden bolj strm porast predvsem pri moških: ocenjena incidenčna stopnja je bila leta 1980 25/100.000 pri obeh spolih, leta 2001 pa kar 64/100.000 pri moških in 48/100.000 pri ženskah (3, 5). V svetu in pri nas je rak DČD drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni

(3, 6). Relativno 5-letno preživetje je bilo po podatkih študije Eurocare-3, ki je obravnavala podatke 1.800.000 bolnikov, zbolelih v obdobju 1990–1994 v 20 evropskih državah in regijah, v Sloveniji 38-odstotno pri raku debelega črevesa in 34,5-odstotno pri raku danke, kar je za 13 % pod evropskim povprečjem (7) in kar nas še posebej skrbi.

Rakave bolezni so pomemben javnozdravstveni problem v evropskem in tudi v slovenskem merilu. Zgodnja diagnostika raka DČD še vedno ni sistemsko urejena. Smernice za zgodnje odkrivanje kolo-rektalnega karcinoma, identifikacija nevarnostnih dejavnikov za nastanek te oblike raka in priporočila za zdrav vedenjski slog pa so pomembna orodja v rokah zdravnikov družinske medicine za zmanjšanje zbolelosti in umrljivosti.

## NEVARNOSTNI DEJAVNIKI ZA NASTANEK RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

Natančen vzrok nastanka raka DČD še ni znan, najverjetneje pa je posledica medsebojnega delovanja podedovanih dejavnikov, vplivov okolja in neprimer-nih prehranskih navad, ki ob nezadostni telesni dejavnosti povzročajo debelost (8, 9). Za zdravnika družinske medicine so gotovo najpomembnejši tisti nevarnostni dejavniki, ki izvirajo iz življenjskega stila, kjer je mogoče z ustrezno vzgojo in vplivom na življenjski stil narediti največ za preprečevanje raka DČD.

Na pomen načina življenja opozarja v etiologiji raka DČD tudi geografska razdelitev, saj se pojavlja predvsem v deželah blagostanja, medtem ko ga je v Afriki in Aziji manj (10).

### Starost

Število zbolelih za kolorektalnim rakom s starostjo narašča. Več kot 80 % vseh rakavih bolezni je ugotovljenih po 50. letu starosti in kar 52 % raka DČD se pojavi po tej starosti. Vrh zbolelosti za njim je pri 60. letu, kar velja za moške in ženske (3).

## Kolorektalni adenomatozni polipi

Polipi sluznice debelega črevesa so najpogostejši po 50. letu starosti. Ljudje z njimi so bolj ogroženi z rakom debelega črevesa. Glede na velikost, obliko, histološko sliko in stopnjo displazije adenomov delimo bolnike z adenomi v dve skupini. V *manj ogroženo skupino* sodijo tisti, ki imajo polipe, v premeru manjše od 2 cm, tubularne (ozkobazne) adenome z blažjo displazijo ali adenome pecljate oblike. V *skupino huje ogroženih* sodijo ljudje s polipi, ki imajo premer večji od 2 cm, z viloznimi (širokobaznimi, resičastimi) adenomi, z adenomi s hudo stopnjo displazije in ljudje s sesilnimi površinsko rastočimi oblikami adenomov (11).

## Družinska obremenitev z rakom debelega črevesa in danke

Bližnji sorodniki človeka, ki je zbolel za rakom DČD, so bolj ogroženi s to isto obliko bolezni. Ocenjujejo, da 10–30 % rakov DČD nastane zaradi dedne dispozicije (11). Skupina za oblikovanje državnih smernic za obvladovanje raka DČD je opredelila tri stopnje ogroženosti za nastanek raka DČD pri ljudeh, ki so družinsko obremenjeni: hudo, zmerno in majhno (10).

Z rakom DČD so *hudo ogroženi* tisti, ki:

- so nosilci genov za dedni nepolipozni kolorektalni karcinom (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, HNPCC) in družinsko polipozo črevesa (*familial adenomatous polyposis*, FAP);
- imajo vsaj tri sorodnike z rakom DČD ali sorodnico z rakom endometrija; vsaj en zboleli sorodnik mora biti star manj kot 50 let in biti bližnji sorodnik drugih dveh, prizadeti pa morata biti vsaj dve zaporedni generaciji.

Zmerno bolj ogroženi z rakom DČD so tisti, ki:

- imajo dva ali tri ožje družinske člane, zbolele za rakom DČD, od katerih je eden mlajši od 55 let;
- imajo bližnjega sorodnika z rakom DČD, ki je mlajši od 45 let.

Manj ogroženi z rakom DČD so tisti, ki:

- ne ustrezajo merilom zmerne in hude ogroženosti.

## Ljudje z dednimi sindromi v družini

Družinska polipoza črevesa (FAP) je avtosomska dedna bolezen, pri kateri ima vsaj 50 % potomcev mutiran gen APC (*adenomatous polyposis coli*) in posledično številne adenomatozne polipe debelega črevesa, ki se zgodaj preobrazijo v raka DČD (12).

Dedni nepolipozni kolorektalni karcinom (*hereditary nonpolyposis cancer*, HNPCC) je avtosomska dominantna bolezen, ki jo povzroči mutacija gena za popravljanje neskladja (*mismatch repair gene mutation* – MMR). Za bolezen je značilen zgodnji pojav raka DČD brez poprejšnje polipoze (sindrom Lynch I), pri nekaterih pa tudi razvoj tumorjev zunaj črevesa (sindrom Lynch II: rak endometrija, jajčnikov, sečil, žolčnih vodov) (10).

## Ljudje po operaciji raka na debelem črevesu in danki

Bolj ogroženi z nastankom in ponovitvijo raka DČD so tisti, ki so že preboleli to bolezen.

## Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis

Pri ljudeh, ki imajo več let trajajočo katero od oblik kronične vnetne črevesne bolezni, je zaradi displazije sluznice tudi večja verjetnost za nastanek raka DČD. Nedavna metaanaliza 116 študij je pokazala, da je celotna prevalenca raka DČD pri bolnikih z ulceroznim kolitisom 3,7-odstotna, vendar ni bilo opaziti nobene izmerljive povezave med obsegom bolezni in stopnjo ogroženosti (10). Podobno menda velja za Crohnovo bolezen.

## Nevarnostni dejavniki, ki izvirajo iz življenjskega sloga

**Prehrano** so dolgo časa obravnavali kot pomemben nevarnostni dejavnik oziroma dejavnik okolja, ki lahko veča možnost za razvoj raka DČD. To je usmerjalo številne raziskave, ki so skušale domnevo potrditi ali ovreči. Njihove izsledke je mogoče strniti v nekaj zaključkov:



- Uživanje mesa in nasičenih (živalskih) maščobnih kislin je bilo dolgo časa obravnavano kot povezano z rakom DČD, vendar si izsledki zadnjih študij nasprotujejo. Medtem ko zgodnje študije ugotavljajo pozitivno povezavo med uživanjem mesa in razvojem raka DČD, zadnje raziskave tega ne potrjujejo (13, 14). Vendar pa vse študije, ki so ugotavljale povezavo med uživanjem mesa in pojavom raka, niso mogle izključiti še drugih dejavnikov, kot so priprava hrane in način kuhanja, ki bi lahko vplivala na karcinogenezo. Prav zaradi tega dejstva izsledki raziskav niso mogli potrditi, da je uživanje mesa neodvisen dejavnik ogrožanja z rakom DČD (10, 13, 14).
- Vpliv uživanja zelenjave in sadja na incidenco raka DČD so raziskovali v številnih študijah. Starejše retrospektivne študije (kohortne, primerjalne) ugotavljajo, da ima uživanje sadja in zelenjave zaščitno vlogo pred rakom DČD, novejša prospektivna študija pa tega ugodnega učinka ne potrjujejo (10, 13, 15–17).
- Prav tako si nasprotujejo izsledki raziskav, ki so raziskovale uživanje hrane, bogate z vlakninami, in povezavo z rakom DČD. Po nedavno objavljenih izsledkih hrana, bogata z vlakninami, ni zaščitni dejavnik (13, 15, 17–21).
- Raziskave o zaščitnih učinkih antioksidantnih snovi, ki lovijo toksične proste radikale (vitamin A, betakaroten, vitamin E, vitamin C), doslej niso dokazale, da je njihovo delovanje statistično značilno povezano z nastankom ali zmanjšanjem raka DČD ali adenomov (13).
- Spodbudne izsledke imajo raziskave, ki poročajo o 25–35-odstotnem zmanjšanju ogroženosti z adenomi v distalnem delu debelega črevesa ob uživanju folne kisline in metionina. Pri tem naj bi bila pomembna količina in čas jemanja folata in metionina. Študije, ki bodo ovrednotile vpliv folata na nastanek adenomov debelega črevesa in danke, še potekajo (13).

Izsledki raziskav, ki preučujejo vpliv prehrane na nastanek raka DČD, praviloma niso soglasni. Razlaga teh izsledkov je težka, saj so v hrani raznolike sestavine in ni mogoče preučevati vpliva specifične sestave

vine prehrane, ne da bi pri tem izločili druge sestavine, ki so hkrati navzoče v hrani in imajo prav tako lahko svoj vpliv. Vsekakor prehrana, povezana z načinom življenja, lahko vpliva na ogroženost (10, 13, 20).

## Sedeči način življenja

Fizično neaktivni način življenja je eden pomembnejših nevarnostnih dejavnikov za razvoj raka DČD. Telesna dejavnost naj bi pospešila prehod hrane skozi črevesje, zmanjšala hiperinzulinemijo in koncentracijo prostaglandina E2. Mnoge študije so nakazale obratno sorazmerno povezavo, ki se odseva v do 50-odstotnem zmanjšanju ogroženosti ljudi z največjo stopnjo telesne dejavnosti. Ta povezava je očitnejša pri moških, učinek pa je viden predvsem pri raku debelega črevesa, medtem ko je vpliv vadbe na raka danke tako pri moških kot pri ženskah majhen (13, 22, 23).

## Debelost

Debelost je neizogibna posledica čezmernega hranjenja in pomanjkljivega gibanja. Pri ljudeh s čezmerno telesno težo je ogroženost (relativno tveganje) z rakom DČD za 15 %, pri debelih pa za 33 % večja kot pri ljudeh z normalno telesno težo (24). V zadnjih letih se vse več pozornosti posveča androgenemu tipu debelosti, ki je vidna pri ljudeh z zgolj rahlo zvečano ali celo normalno telesno težo.

## Alkohol

Tvegano uživanje alkoholnih pijač zveča ogroženost z nekaterimi oblikami rakavih bolezni – rakom orofarinksa, grla, požiralnika in tudi rakom DČD (8). Povezava med rakom DČD in uživanjem alkohola ni jasna. Izsledki raziskav kažejo, da so tisti alkoholiki, ki že več let uživajo alkohol in imajo ob tem pomanjkanje folata in metionina, trikrat bolj ogroženi z rakom DČD (25).

## Kajenje

Dolgotrajno kajenje cigaret (3–40 let) zveča tveganje za nastanek polipov in raka DČD (3) glede na nekadilce, kar so soglasno potrdile študije, narejene do

konca osemdesetih let prejšnjega stoletja. To velja predvsem za moške, saj ti v številnih državah prej začnejo kaditi. Ocenjujejo, da je petina raka DČD v ZDA lahko posledica uživanja tobaka (13, 26).

## **SIMPTOMI KOLOREKTALNEGA KARCINOMA**

Klinični znaki so dokaj različni, saj so odvisni od položaja tumorske rašče, njene velikosti, razširjenosti in zapletov. Žal pa številni bolniki sprva sploh nimajo težav; prav zato se bolezen odkrije, ko je že v napredovalem stadiju. Najpogostejše so bolečine v spodnjem delu trebuha, krvavitev iz črevesa, zaprtje, driske, spremenjenega iztrebljanja ter slabokrvnost (27). Za tumorje v desni polovici trebuha so značilni krči v trebuhu, nenadna izguba telesne teže, zdravnik v desni polovici trebuha pogosto otipa tumor. Ko se rakava bolezen razvije v levi polovici debelega črevesa, pa ima bolnik krčevite bolečine v trebuhu, pogosto mu je slabo, bruha, ima spremenjeno iztrebljanje, driska se izmenjuje z zaprtjem.

Najpogostejši simptomi raka DČD so:

- spremembe v iztrebljanju, izmenjujeta se zaprtje in driske,
- občutek, da se črevo ni popolnoma izpraznilo,
- kri v blatu,
- sprememba oblike blata, blato je ozko,
- krči, napenjanje, vetrovi,
- nepojasnjena izguba telesne teže,
- utrujenost,
- slabost in bruhanje.

## **VLOGA ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE PRI PREPREČEVANJU RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE**

Največ bolnikov z rakom DČD je odkritih, ko se že pojavijo simptomi bolezni, kar je običajno posledica napredovale oblike bolezni, pri kateri je relativno 5-letno preživetje manjše kot 40 %.

Pri bolnikih z lokalno omejeno boleznijo, ki so brez simptomov, je relativno 5-letno preživetje 85-odstotno

(3). Smrtnost zaradi te bolezni je mogoče zmanjšati le tako, da raka ugotovimo v zgodnji, omejeni obliki ali da se pravočasno odstranijo premaligni adenomatozni polipi (28).

Pomembna naloga zdravnikov družinske medicine (ZDM) je, da si prizadevajo odkriti bolezen, še preden se pojavijo značilne bolezenske težave. Uspehi zdravljenja in s tem tudi preživetje so tesno povezani s fazo, v kateri je bolezen ugotovljena in zdravljena (1). Zdravnik mora pomisliti na možnost presejanja z uporabo preprostih, hitrih, sprejemljivih in cenovno ugodnih presejalnih testov pri vseh svojih bolnikih, ki so starejši od 50 let in brez simptomov, ko je verjetnost za uspešno zdravljenje največja in ko je mogoče preprečiti tudi nastanek bolezni z odstranitvijo premalignih sprememb. Pri ljudeh, ki so z rakom DČD bolj ogroženi, pa so presejalni testi umestni že pred 50. letom starosti. Za zgodnje odkrivanje sprememb v področju DČD naj ZDM opravijo digitorektalni pregled in teste za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu (hemotest).

ZDM lahko z osebno in družinsko anamnezo oceni, ali je pacient bolj izpostavljen nevarnostnim dejavnikom za nastanek raka DČD. Na osnovi teh podatkov, kliničnega pregleda in presejalnih metod se odloči za nadaljnje ukrepanje.

## **PRESEJALNI TESTI**

### **Vprašalniki o večji ogroženosti z rakom DČD**

V Italiji so sestavili vprašalnik, ki naj bi odkril tiste posameznike v populaciji, ki sodijo glede na družinsko anamnezo ali glede na simptome in znake med ogrožene z rakom DČD. Le-te naj bi napotili na preiskave in naj bi jim skrbneje kot ostalim spremljali zdravstveno stanje (28).

### **Digitalni rektalni pregled**

Svetovna zdravstvena organizacija priporoča, naj bi pri ljudeh, ki so glede na osebno in družinsko anamnezo bolj ogroženi z rakom DČD, enkrat letno naredili rektalni pregled s prstom (29).

## Pregled blata na prikrito krvavitev

Testiranje na prikrito krvavitev (hemotest) je najbolj podrobno raziskana oblika presejanja prebivalstva za raka DČD (10). Že leta 1967 ga je predlagal Greegor z namenom, da bi odkril klinično prikrito krvavitev, ki se često pojavlja v zgodnji obliki bolezni pri asimptomatskih posameznikih (29). *Hemoccult II*, ki je doslej najbolj uporabljeni hemotest, izkorišča peroksidazno dejavnost hema, ki se po stiku z gvajakom obarva modro (30). Po dogovoru naj bi testirali dva vzorca blata v vsakem od treh zaporednih iztrebljanj. Tri dni pred testiranjem naj bi preiskovanci upoštevali predpisane prehranske omejitve (hrana brez brokolija, radiča...), naj ne bi uživali tablet ali preparatov vitamina C, nesteroidnih antirevmatikov ali antikoagulacijskih zdravil (28, 31). *Hemoccult II* ni idealen presejalni test, saj njegove prednosti ne odtehtajo pomanjkljivosti: je sicer cenovno dostopen, neinvaziven (ni potrebna posebna priprava črevesa kot pri endoskopskih preiskavah (32)), je pa premalo občutljiv, po nekaterih podatkih le okoli 70-odstotno za tumorje in okoli 30-odstotno za polipe, čeprav pa hkrati dobro specifičen, 92–98-odstotno (28, 32). S sodobnimi imunokemijskimi testi so sicer dosegli večjo občutljivost, vendar slabšo specifičnost. Na račun večje občutljivosti je več lažno pozitivnih rezultatov, kar pomeni nepotrebno izpostavljanje bolnikov endoskopskim in drugim diagnostičnim preiskavam ter zvečanje stroškov. Manjša specifičnost pa povzroča več lažno negativnih rezultatov, kar pomeni več prezrtih dejanskih sprememb črevesne sluznice (30, 32). Ker je hemotest slabo občutljiv za polipe, je večja verjetnost, da s preiskavo blata na prikrito krvavitev prej odkrijemo maligne spremembe črevesne sluznice kot pa krvavitev iz polipov (32). Treba je poudariti, da polipi in maligne spremembe črevesne sluznice krvavijo občasno, zato ponavljanje hemotesta zmanjša število lažno negativnih rezultatov testiranj (28).

Da je hemotest uporaben za presejanje prebivalstva za raka DČD, je potrdilo več študij. Tri prospektivne primerjalne v Angliji, na Danskem in v ZDA so ugotovile, da je testiranje enkrat letno ali vsaj vsako drugo leto ob primernem diagnostičnem spremljanju in zdravljenju odkritih polipov ali malignih sprememb sluznice

zmanjšalo umrljivost od 15 % do 33 % (33–36). Ena od teh raziskav (33) je tudi pokazala, da je presejanje s hemotestom zmanjšalo incidenco raka DČD. Izkazalo se je, da je občutljivost hemotesta boljša za velike adenomatozne polipe kot za manjše, saj večji adenomi pogosteje krvavijo in jih je s hemotestom lažje zaznati. Pri vseh ljudeh, ki imajo pozitiven izvid hemotesta, bi morali opraviti koloskopijo (10, 33).

## SMERNICE ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z RAKOM DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

Zaradi večanja incidence raka DČD v Sloveniji in slabšega preživetja kot je v primerljivih državah, se je pokazala potreba po novih smernicah za obravnavo bolnikov z rakom DČD. Že leta 1997 je takratno Ministrstvo za zdravstvo izdalo *Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil* in v njih zagotovilo, da je presejanje smiselno: po 40. letu starosti naj bi enkrat letno napravili hemotest blata in digitalni rektalni pregled (11). V začetku leta 2002 pa je bila v okviru projekta razvoja upravljanja sistema zdravstvenega varstva (RUSZV) ustanovljena skupina za pripravo novih smernic; sestavljena je bila iz predstavnikov vseh ustanov, ki se ukvarjajo z zdravljenjem rakavih bolnikov (36). Predlagala je razmislek o uvedbi državnega programa presejanja za raka DČD, ki bi temeljil na hemotestu in/ali koloskopiji. Prav tako je predlagala natančno oceno ciljnih skupin prebivalstva, možnosti, organizacije, stroškov, financiranja in odziva prebivalcev na presejanje (10). Poudarila je, da bi morali javnost seznaniti z dejstvom, da presejanje ne pomeni absolutne zaščite pred rakom DČD in da so pri preiskavah možni tudi zapleti, čeprav so redki. Kljub temu da v Sloveniji še nimamo priporočil za presejanje populacije s povprečno ogroženostjo, pa so v Nacionalnih kliničnih smernicah jasna navodila za presejanje v skupinah, ki so z rakom DČD bolj ogrožene (10).

Pri nastajanju smernic so upoštevali naslednja načela:

- smernice naj bodo oblikovane sistematično, transparentno in dokumentirano,
- na vseh stopnjah nastajanja je potreben multidisciplinaren pristop,

- smernice naj temeljijo na najboljših možnih dokazih,
- smernice naj ustrezajo sedanjim mednarodnim standardom,
- da bi se izognili dvojnem delu, slovenske smernice povzemajo in – kjer je potrebno – dopolnjujejo in nadgrajujejo trenutne mednarodne smernice, še posebej smernice *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* (37, 38),
- vodilo pri nastajanju smernic naj bo njihova izvedljivost v praksi.

Glavni cilji smernic so spodbujanje ukrepov za zmanjšanje ogroženosti z rakom DČD v splošni in bolj ogroženi populaciji, čim zgodnejša diagnoza, pravilne napotitve in izboljšanje preživetja ter kakovosti življenja bolnikov. Smernice so razdeljene v naslednja poglavja:

- presejanje in preventiva,
- bolniki, njihove družine in organiziranost bolnikov,
- genetska predispozicija,
- osnovno zdravstvo in napotitve,
- diagnostika,
- kirurško zdravljenje,
- patologija,
- kemoterapija in radioterapija,
- spremljanje bolnikov,
- paliativna oskrba in obvladovanje simptomov napredovale bolezni,
- implementacija.

V Slovenskih kliničnih smernicah za obvladovanje raka DČD se priporoča (10):

- vzdrževanje indeksa telesne mase med 18,5 in 25 vse življenje,
- prirast telesne mase v odraslem obdobju naj bo manjši od 5 kg,
- dnevno naj bi pojedli 5 ali več obrokov sadja in zelenjave,
- dodatki betakarotena naj se ne bi uporabljali za preprečevanje raka DČD,
- spodbujanje k zmerni telesni vadbi,
- spodbujanje k opustitvi kajenja,
- odsvetuje se uporaba hormonskega nadomestnega zdravljenja za preprečevanje raka DČD.

## JE PRESEJANJE V DRUŽINSKI MEDICINI IZVEDLJIVO?

V Kanadi, ki ima smernice za presejanje prebivalstva, ki je povprečno ogroženo, so med zdravniki splošne medicine opravili raziskavo, v kateri so spraševali za mnenje, prakso in prepreke pri presejanju (39). Ugotovili so, da je le majhen del zdravnikov ponudil presejanje svojim bolnikom s povprečno ogroženostjo, kljub temu da se je večina strinjala, da je presejanje smiselno. Zdravniki, ki svojih varovancev niso napotili na presejalne teste, so imeli pomisleke v zvezi s stroški, hemotestom kot ne dovolj učinkovito metodo in z nedovzetnostjo bolnikov za presejanje. Sklepi raziskave so bili, da je za uspešno zgodnje odkrivanje ali preprečevanje raka DČD zelo pomembno prepričati zdravnike družinske medicine v učinkovitost presejanja.

Da je presejanje v družinski medicini možno in izvedljivo, kaže manjša raziskava, ki jo je opravil kolega Jožef Kramberger iz Zdravstvenega doma v Lenartu. K raziskavi so ga spodbudila vse prej kot spodbudna dejstva iz Slovenskega registra raka, namreč da je rak DČD v Sloveniji v porastu in bo pri takšnem trendu verjetno dosegel celo prvo mesto pri moških. Pri svojih bolnikih, starejših od 45 let, je začel aktivno iskati znake, ki bi lahko pomenili večjo grožnjo za nastanek raka DČD. Oprl se je na znano dejstvo, da je v družinski medicini za pacienta najlažja, najdosepnejša in najhitrejša preiskava pregled blata na okultno krvavitev. Pripravil je merila, na osnovi katerih je na koncu izbral 142 bolnikov.

Merila, ki jih je uporabil za pregled blata na okultno krvavitev, so bila:

- debelost (ITM nad 34),
- obremenitev v družinski anamnezi,
- mikrocitna anemija,
- v okviru preventivnih pregledov,
- vsi simptomi in znaki, ki jih navaja pacient ob pregledu, ki bi lahko bili pokazatelj bolezni debelega črevesa.

Na okultno krvavitev je pregledal 142 vzorcev blata; kri je bila dokazana v 22 vzorcih (15,5 %). Pri vseh

22 pacientih s pozitivnim izvidom hemotesta je bila opravljena koloskopija:

- pri 5 bolnikih je bil ugotovljen rak rektosigme,
- pri 2 bolnikih so bili dokazani zgolj hemoroidi,
- pri 1 bolniku je bila okultna krvavitev v sklopu novo odkrite revmatoidne bolezni,
- pri 1 bolniku vzrok okultne krvavitve ni bil pojasnjen,
- pri 13 bolnikih so bili vzrok pozitivnega izvida hemotesta polipi v debelem črevesu, z displazijo od stopnje I do prekanceroze.

Dva bolnika sta zaradi karcinoma debelega črevesa umrla (40).

Čeprav njegova raziskava ne temelji na reprezentativnem vzorcu in izsledki niso bili statistično obdelani, nas brez dvoma prepriča v možnost in seveda tudi v učinkovitost in izvedljivost presejanja v družinski medicini.

## ZAKLJUČEK

Staranje prebivalstva in naraščanje števila zbolelih zaradi kroničnih nenalezljivih bolezni, kamor spada tudi rak DČD, zahtevata od ZDM, ki imajo najpomembnejšo vlogo pri preprečevanju in zgodnjem prepoznavanju raka DČD, dodatna znanja (1). ZDM imajo možnost svoje bolnike neposredno spodbujati k zdravemu načinu življenja in jih poučevati o simptomih in znakih te bolezni. Na podlagi osebne in družinske anamneze lahko prepoznajo ogrožene posameznike in ustrezno ukrepajo z napotitvijo na dodatne preiskave. Prav tako lahko v primeru sumljivih simptomov opravijo preiskavo trebuha in digitalni rektalni pregled; gotovo pa velja razmisliti tudi o uvedbi hemotesta v ambulante družinske medicine.

ZDM mora ob tem imeti na razpolago še ustrezne smernice, ki mu bodo v pomoč pri zgodnjem odkrivanju, vodenju in zdravljenju bolnikov. Prepoznati mora nevarnostne dejavnike raka DČD, uporabiti preglede za zgodnje odkrivanje bolezni in se odločiti za ustrezne diagnostične postopke, poznati mora postopke zdravljenja in vodenja bolnika, potem ko je zdravljenje zaklju-

čeno. Bolniku in svojem nudi pomoč pri spremembi vedenjskega sloga in zagotavlja povezavo med bolnikom in specialisti ustreznih strok.

Pomembna je vloga ZDM tudi pri ozaveščanju bolnikov. Prebivalstvo, še zlasti starejše od 50 let in vse tiste, ki sodijo v ogrožene skupine, bi bilo treba bolje seznaniti s simptomi in znaki raka DČD (10, 41). Med ljudmi še vedno vlada prepričanje, da o težavah, kot so zaprtje, driska, vetrovi in spremembe iztrebljanja, ni primerno govoriti, zato ponavadi obiščejo zdravnika, ko so težave že hude ali pa se jim pridruži bolečina. Ljudi je treba spodbuditi, da spregovorijo o teh težavah in da obiščejo zdravnika, če take težave vztrajajo več kot 6 tednov (11).

Za rakom materničnega vratu in rakom dojke je rak DČD v Sloveniji tretja maligna bolezen, za katero bi bilo smiselno uvesti sekundarno preventivo (42). Vodilno vlogo v njej naj bi imeli zdravniki družinske medicine. Glede na izsledke številnih študij, da se s presejanjem za raka DČD da zmanjšati njegovo incidenco in umrljivost, bi morala strokovna medicinska združenja poskrbeti, da zdravstvena politika, strokovna in laična javnost sprejmejo dejstvo, da je rak DČD preprečljiva bolezen (42).

## Literatura

1. Govc-Eržen J. Rak debelega črevesa in danke – primer iz prakse. In: Kersnik J, editor. Poškodbe v osnovnem zdravstvu. 5. Kokaljevi dnevi. Kranjska gora, 7.–9. april 2005. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, 2005; 3–5.
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 1–8.
3. Incidenca raka v Sloveniji 2001. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2004.
4. Incidenca raka v Sloveniji 2000. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
5. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963–1990. Ljubljana: Onkološki inštitut; 1995.
6. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from twenty-five cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18–29.
7. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. Eurocare-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20<sup>th</sup> century. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl 5): 128–49.

8. Rhodes JM. Colorectal cancer screening in the UK: Joint position statement by the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Physicians, and the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. *Gut* 2000; 46: 746–8.
9. Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka širokega črevesa in danke v Sloveniji. In: Repše S. Kirurška šola. Kirurgija širokega črevesa in danke. Zbornik simpozija. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, 1996: 79–85.
10. Markovič S, Repše S, Heijnen S. Obvladovanje kolorektalnega karcinoma. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2002.
11. Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, Pegan V, Repše S, Štabuc B, et al. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje R Slovenije; 1997.
12. Skok P. Rak debelega črevesa. Zbornik predavanj o kolorektalnem karcinomu. Zveza invalidskih društev Slovenije. ILCO; 2003 Oct 17; Maribor, Slovenija.
13. Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Surg Clin N Am* 2002; 82: 905–42.
14. Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: A meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 439–46.
15. Kuller LH. Dietary fat and chronic diseases: epidemiologic overview. *J Am Diet Assoc* 1997; 97 (Suppl): S9–15.
16. Lock K, Pomerleau J, Caser L, Altmann DR, McKee M. The global burden of disease attributable to low consumption of fruit and vegetables: implications for the global strategy on diet. *Bull World Health Organ* 2005; 83 (2): 100–8.
17. Kim YI. AGA technical review: Impact of dietary fiber on colon cancer occurrence. *Gastroenterology* 2000; 118: 1235–57.
18. Michels KB, Giovannucci E, JSHIPURA KJ, Rosner B. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1740–52.
19. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 525–33.
20. Alberts DS, Martínez ME, Roe DJ, Guillén-Rodríguez JM, Marshall JR, Leeuwen van JB, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N Eng J Med* 2000; 342: 1156–62.
21. Expert panel on the identification, evaluation, and treatment of overweight in adults: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 899–917.
22. Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 649–67.
23. Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 287–301.
24. Bergström A, Pisani P, Tenet P, Wolk A, Adamo HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91: 421–30.
25. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A. Alcohol, low-methionine, low-folates diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Inst* 1995; 87: 265–73.
26. Stampfer MJ, Fuchs CS, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 725–31.
27. Panzuto F, Chiriatti A, Bevilacqua S, Giovannetti P, Russo G, Impinna S, et al. on behalf of the Digestive and liver disease and primary care medicine Lazio group. Symptom-based approach to colorectal cancer: survey of primary care physicians in Italy. *Dig Liver Dis* 2003; 35 (12): 869–75.
28. Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening and secondary prevention of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1635–40.
29. Ferkolj I, Markovič S. Kolorektalni karcinom. In: Kocijančič A, Mrevlje F. *Interna medicina*. 2<sup>nd</sup> ed. Ljubljana: EWO and DZS, 1998: 409–13.
30. Levin B, Brooks D, Smith RA, Stone A. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 44–55.
31. Trowbridge B, Burt RW. Colorectal cancer screening. *Surg Clin N Am* 2002; 82: 943–58.
32. Simon JB, Fletcher RH. Should all people over the age 50 have regular fecal occult-blood tests? *N Eng J Med* 1998; 338: 1151–5.
33. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley M, Schuman LM, et al. Reducing mortality for colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Eng J Med* 1993; 328: 1365–71.
34. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472–7.
35. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal – occult blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467–71.
36. Miller J, Fras Z, Heijnen S: Slovene guidelines manual. HSMP project. Ljubljana, 2003.
37. Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN). SIGN 50: a guideline developers' handbook. SIGN, Edinburgh, 2001.
38. Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN). Management of colorectal cancer: A national clinical guideline. Edinburgh: 2003.
39. McGregor SE, Hilsden RJ, Murray A, Bryant HE. Colorectal cancer screening: Practices and opinions of primary care physicians. *Prev Med* 2004; 39: 279–85.
40. Kramberger J. Zgodnje odkrivanje kolorektalnega karcinoma. In: Kersnik J, editor. Poškodbe v osnovnem zdravstvu. 5. Kokaljevi dnevi. Združenje zdravnikov družinske medicine SZD. Krajnska gora 2005; 6.
41. Lešničar H, Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Čufer T, Repše S, Primic-Žakelj M, et al. Preživetje bolnikov z rakom. Je po evropskih kazalcih Slovenija res padla na izpitu iz onkologije? Poročilo posveta o preživetju bolnikov z rakom v Sloveniji. *Onkologija* 2003; 7 (2): 63–76.
42. Žerdin M, Koželj M, Skok P. Rak debelega črevesa in danke – preprečevanje in presejanje. *Zdrav Vestn* 2006; 1: 29–37.

# Zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke pri bolj ogroženih skupinah ljudi

## Early detection of colorectal cancer in population groups at increased risk

Bojan Tepeš<sup>1</sup>

ZR – Zdravstvo d. o. o., Rogaska Slatina

Prispelo 19. 4. 2007, sprejeto 24. 6. 2007; Gastroenterolog 2007; 24–25: 14–21

*Ključne besede: dednost, rak debelega črevesa in danke, sledenje po odstranitvi polipov*

*Key words: colorectal cancer, heredity, post-polypectomy follow up*

### Izvleček

Rak debelega črevesa in danke (DČD) je eden najpogostejših rakov v razvitem svetu, katerega incidenca narašča tako v Sloveniji kot tudi v svetu. V približno 75 % primerov je rak DČD sporadičen, v preostalih 25 % pa nastane pri skupinah ljudi, ki imajo prirojene genetske spremembe; le-te bodisi pri večini ali pa pri vseh povzročijo nastanek raka črevesa, in to praviloma pri dosti nižji starosti kot je značilna za sporadično obliko raka.

V tem prispevku so prikazane genetske podlage za nastanek raka DČD, njegova klinična slika, sprejete smernice za zgodnje odkrivanje raka DČD in drugih rakov, ki so pri teh bolnikih pogosti. V skupino z rakom DČD bolj ogroženih ljudi sodijo tisti z dednim nepolipoznim rakom črevesa, bolniki s polipoznimi sindromi (družinska polipoza, oslabljena družinska polipoza, multipla adenomatozna polipoza /MAP-sindrom/, Peutz-Jeghersov sindrom, družinska juvenilna polipoza, Cowdenov sindrom), bolniki s kronično vnetno boleznijo črevesja in največja skupina bolnikov z družinskim

### Abstract

Colorectal cancer is one of the most frequent cancers in man. Its incidence has been increasing in Slovenia as well as elsewhere in the developed world. Colorectal cancer is sporadic in 75% of cases. The remaining 25% are associated with inherited genetic mutations that lead in all or in the majority of carriers to the development of cancer. Patients with this type of the disease are younger than those with the sporadic forms of colorectal cancer. Genetic mutations, clinical picture, and recommendations for screening are described in this review article.

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome, polyposis syndromes (familial adenomatous polyposis, attenuated familial adenomatous polyposis, MAP syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, juvenile polyposis syndrome, Cowden syndrome), patients with inflammatory bowel disease, and common familial colon cancer are the groups at increased risk for colorectal cancer. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy and colorectal cancer

<sup>1</sup>Prof. dr. Bojan Tepeš, dr. med.

ZR – Zdravstvo d. o. o.

Zdraviliški trg 9, 3250 Rogaska Slatina

rakom DČD. Posebna pozornost je namenjena še dvema skupinama: v prvi so bolniki, ki so jim odstranili polipe DČD, v drugi pa ljudje po operacijskih posegih zaradi črevesnega raka. Smernice za sledenje zdravstvenega stanja bolnikov po odstranitvi polipov so se spremenile, tako da je zdaj obdobje med posameznimi kontrolnimi koloskopijami daljše. S tem je bilo endoskopistom omogočeno, da naredimo več prvih presejalnih preiskav in tudi več diagnostičnih koloskopij, hkrati pa sprememba od nas zahteva še večjo odgovornost glede kakovosti našega dela.

## UVOD

Debelo črevo in danko (DČD) sta tretja najpogostejša lokacija raka pri ljudeh; rak DČD je drugi najpogostejši razlog za smrt zaradi rakavih bolezní. V ZDA zbolí letno 148.610 ljudi za rakom DČD, umre pa jih 55.000, kar je 10 % vseh smrtí zaradi rakavih bolezní (1). Tudi v Sloveniji je rak DČD po podatkih Registra raka v letu 2000 na tretjem mestu po pogostosti in na drugem mestu kot vzrok smrtí. V letu 2000 je bila incidenčna mera raka DČD 60,5/100.000 za moške in 47,9/100.000 za ženske (2). Zaradi dobrih možnosti zgodnje diagnostike oziroma možnosti odkrivanja predstopenj raka, kar bistveno vpliva na incidenco in preživetje, so se v razvitem svetu uveljavila priporočila za presejanje in sledenje ogroženih skupin prebivalstva po 50. letu starosti. V vsaki populaciji s povprečno ogroženostjo z rakom DČD pa so tudi bistveno bolj ogrožene skupine – bolniki z dednim nepolipoznim rakom, bolniki z polipoznimi sindromi, s kronično vnetno črevesno boleznijo, bolniki z družinskim rakom DČD, bolniki po endoskopski odstranitvi polipov in po operacijah zaradi raka črevesa. Med bolnike z polipoznimi sindromi sodijo bolniki z družinsko polipozo (*familial adenomatous polyposis*, FAP), oslabljeno družinsko polipozo (*attenuated familial adenomatous polyposis*, AFAP), z adenomatozno polipozo, povezano z genom MYH (*multiple adenomatous polyposis*, MAP), s Peutz-Jeghersovim sindromom (PJS), družinsko juvenilno polipozo črevesa (*familial juvenile polyposis*) in s Cowdenovim sindromom.

surgery are also presented. Guidelines for surveillance after polypectomy have been changed in a way that intervals between colonoscopies have been prolonged allowing colonoscopic resources to be shifted from surveillance to screening and diagnosis. High-quality baseline colonoscopy is becoming more important than ever.

Na možnost, da gre pri bolniku za katerega od sindromov, ki večajo ogroženost z rakom DČD, je treba pomisliti v naslednjih primerih:

- če je rak DČD odkrit pri bolniku, ki je dosti mlajši, kot je značilno za to vrsto raka,
- če ima še raka na parnem organu ali sinhronega parnega raka,
- če ima več kot eno vrsto raka,
- če ima raka istega organa vsaj še en ožji družinski član,
- če je število rakavih bolezní v družini večje,
- če je rak v družini s prirojanimi anomalijami.

## DEDNI NEPOLIPOZNI RAK ČREVESA

Dedni nepolipozni rak črevesa (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, HNPCC) nima tipične klinične slike. Genetska osnova je avtosomska dominantna mutacija genov zarodnih celic, ki popravljajo genetske napake (neskladje) po delitvi celic (*mismatch repair genes*, MMRG). Na ta sindrom je treba pomisliti pri diagnozi rak DČD pri bolniku, mlajšem od 50 let, ali takrat, ko je znano, da je v družini več primerov raka DČD (3). V diagnostiki si lahko pomagamo s t.i. Amsterdamskimi merili, skupino I in II.

### Amsterdamska merila I

- trije ali več sorodnikov z rakom DČD,
- vsaj en bolnik mora biti sorodnik prvega reda z drugima dvema,
- prizadeti morata biti najmanj dve generaciji zapovrstjo,



- vsaj eden od bolnikov je za rakom zbolel pred 50. letom starosti,
- pri vseh bolnikih mora biti izključena družinska polipoza,
- rak mora biti dokazan histopatološko.

**Amsterdamska merila II.** Poleg meril iz skupine I se upoštevajo še drugi raki HNPCC (endometrija, tankega črevesa, sečevoda, ledvičnega meha):

Amsterdamska merila I so izpolnjena v 2,6 % primerov DČD, Amsterdamska merila II pa v 5,5 % primerov vseh rakov (4). Genetsko podlago za HNPCC, t.j. mutacije v MMRG, je mogoče najti pri do 3 % bolnikov z rakom DČD (5). Verjetnost, da človek s to mutacijo kdaj koli v življenju zbolí za rakom DČD je kar 80-odstotna, povprečna starost ob diagnozi pa je 44 let. Kar 40 % žensk s to mutacijo hkrati ogroža rak endometrija, 10 % pa rak jajčnika. Večja (10–20-odstotna) je tudi grožnja raka želodca, žolčnih poti in sečil, manjša pa tumorjev osrednjega živčevja in tankega črevesa (3).

Tretjina bolnikov s Turcotevim sindromom ima genetske spremembe, značilne za HNPCC, in ob tem še glioblastom. Muir-Torrejev sindrom je genetsko HNPCC z adenomi, karcinomi lojnih žlez in keratoakantomi (6).

Mutacije v MMRG preprečijo popraviljanje neskladja baznih parov, kar povzroči tudi spremembo v delih genoma z mono- di-, ali trinukleidno ponovitvijo baznih parov, ki imajo ime mikrosateliti. Zaradi neskladja baznih parov nastane t.i. nestabilnost mikrosatelitov (*microsatellite instability*, MSI), ki je velika, če se pri pregledu 5 lokusov najmeta vsaj dve mutaciji v mikrosatelitih (7). Zato najprej testiramo rakavo tkivo na MSI, pri vzorcih z visoko stopnjo MSI, pa opravimo tudi genetsko analizo. Pri bolnikih, ki izpolnjujejo Amsterdamska merila, odkrijemo genetske mutacije v MMRG v 50–70 % primerov. Pri bolnikih s HNPCC odkrijemo tudi delecije ali preoblikovanja genov v 10–20 % primerov. Več kot 90 % mutacij je v genih MLH1 in MSH2, 5–10 % v genu MSH6, redko pa v genu PMS2. Občutljivost

in specifičnost za mutacije ob upoštevanju Amsterdamskih meril II je 78-odstotna oziroma 48–68-odstotna. Približno 15 % bolnikov s sporadično obliko črevesnega raka ima visoko stopnjo MSI, razlog za to pa je hipermetilacija promotorja MLH1 in s tem funkcijska neaktivnost (8).

Dogovor, pri katerih bolnikih z rakom DČD je potrebna analiza MSI, in pri tistih s pozitivnim izvidom tudi genetska analiza, je strnjen v priporočilih iz Bethesde (9):

- rak debelega črevesa pri bolniku, mlajšem od 50 let;
- najdba sinhronih ali metahronih rakov debelega črevesa ali drugih rakov HNPCC (endometrija, želodca, jajčnikov, trebušne slinavke, sečevoda, ledvičnega meha, žolčne poti, tumorji centralnega živčevja, adenomi lojnic, keratoakantomi, rak tankega črevesa), ne glede na bolnikovo starost;
- rak debelega črevesa z visoko stopnjo MSI pri bolniku, mlajšem od 60 let;
- rak debelega črevesa pri enem ali več sorodnikih prvega reda bolnika z rakom HNPCC, mlajšim od 50 let;
- rak debelega črevesa pri dveh ali več sorodnikih prvega ali drugega reda bolnika z rakom HNPCC ne glede na starost.

Pri bolnikih, ki izpolnjujejo merila iz Bethesde, je najbolj priporočljivo opraviti teste za MSI in tudi imunohistokemično preiskavo neskladje popraviljalnih beljakovin (IHC). Če tumorsko tkivo ni na voljo za preiskavo, je mogoče narediti test MSI na celicah periferne krvi. Pri vseh, ki imajo izvid testa MSI-H/IHC pozitiven, je indicirano genetsko testiranje.

### **Priporočila za presejanje in sledenje**

Ker ni primerjalnih prospektivnih študij, se priporočila opirajo na ekspertna mnenja in podatke o naravnem poteku bolezni: pri članih družine, ki imajo klinično ali z gensko analizo potrjeno bolezen, in sicer pri starosti 20–25 let ali 10 let pred starostjo, pri kateri je za rakom zbolel kak drug član družine, naj

bi napravili koloskopijo. Koloskopijo je treba nato ponoviti vsako drugo leto. Če odkrije raka, adenom, večji kot 1 cm, vilozni adenom ali adenom s hudo displazijo, svetujejo kolektomijo ali subtotalno kolektomijo, nato pa redne kontrolne endoskopije rektuma. Genetsko testiranje je treba narediti vsem sorodnikom prvega reda. Priporočajo tudi letni pregled zaradi morebitnega raka endometrija in jajčnikov, in sicer od 25. leta dalje. Pri isti starosti naj bi se tudi začeli letni citološki pregledi urina in pregledi kože. Pri starosti 30 let naj bi se začeli endoskopski pregledi zgornjih prebavil, predvsem v družinah, kje se je že pojavil želodčni rak (10).

## **DRUŽINSKA ADENOMATOZNA POLIPOZA**

Družinska adenomatozna polipoza (FAP) je avtosomsko dominantno dedna bolezen s prevalenco 1 na 10.000 ljudi, ki jo povzroči mutacija gena za adenomatozno polipozo črevesa (*adenomatous polyposis coli*, APC) zarodnih celic na kromosomskem odseku 5q21-q22. Gen APC je tumorje zaviralni gen in je del signalne poti Wnt, ki je udeležena pri nadzoru rasti celic. Približno ena tretjina bolnikov nima pozitivne družinske anamneze in zato so to ljudje z mutacijo *de novo*, ali pa homozigoti za recesivno dedni sindrom MAP. Mutacije gena APC najdemo tudi v adenomih in rakavem tkivu debelega črevesa, ki nima podlage v prirojenih genetskih mutacijah zarodnih celic. Primeri FAP obsegajo približno 1 % vseh primerov raka DČD (11).

Diagnozo FAP postavimo pri bolnikih z več kot 100 polipi v debelem črevesju. Polipi se začnejo razvijati v povprečju pri 16 letih, rak pa se na njih pojavi pri povprečno 39 letih. Bolniki imajo polipe tudi v želodcu, dvanajstniku in tankem črevesu, vendar je tam možnost za razvoj raka dosti manjša. Pri bolnikih s FAP se pogosteje pojavijo tudi rak ščitnice, hepatoblastom in meduloblastom.

Varianta FAP je Gardnerjev sindrom: črevesno polipozo spremljajo še benigne tumorji mehkih tkiv in kosti (dermoidne ciste in osteomi).

Turcotev sindrom je klinično polipoza črevesa in tumor centralnega živčevja (meduloblastom).

Dezmoidne tumorje (benigne tumorje vezivnega tkiva) je mogoče najti pri 20 % bolnikov s FAP in lahko povzročajo velike težave zaradi pritiska na organe v trebuhu (12).

Pri bolnikih z AFAP so mutacije v začetnem ali končnem delu gena APC, polipov je manj (od 20 do 100), povprečno okrog 30, rak črevesa se razvije običajno 10 let pozneje kot pri FAP. Okrog 70 % polipov je v levem delu debelega črevesa. Možnost nastanka raka črevesa je 60–70-odstotna, večja pa je tudi verjetnost za nastanek polipov in raka dvanajstnika (12).

Sindrom MAP je avtosomsko recesivna bolezen, ki jo povzroča mutacija gena MYH, ki je udeležen v sistemu BER DNA (*base-excision repair*). Po kliničnem poteku je bolezen podobna AFAP, z 10 do 100 polipi in večjo možnostjo za nastanek raka desnega dela debelega črevesa. Pogosti so tudi osteomi, rak dojke, dentalne ciste in Muir-Torrejev fenotip s tumorji lojnih žlez (13).

### **Priporočila za presejanje in sledenje**

Na genetsko testiranje naj bo poslan član družine, ki ima polno razvito klinično sliko FAP. Če odkrije mutacijo, potem je treba prav to mutacijo iskati še pri ostalih družinskih članih. Genetsko testiranje naj bo opravljeno pri starosti 10–12 let. Če mutacije ni, je pri ožjih družinskih članih po 10.–12. letu starosti priporočena koloskopija ali vsaj sigmoidoskopija, nato pa vsako leto do 40. leta starosti, če se prej ne odkrijejo polipi. Če pa se odkrije črevesna polipoza, svetujemo proktokolektomijo z ileoanalnim rezervoarjem, takoj ko so odkriti tudi napredovali polipi (večji od 1 cm, vilozni polipi ali hujša displazija v polipu), v nasprotnem primeru pa v začetku tretjega desetletja.

Kemopreventiva s sulindakom in celekoksibom sicer zmanjša število polipov, vendar ne more preprečiti nastanka črevesnega raka (14).

Pri polipozi zgornjih prebavil priporočamo sledenje na vsakih 5 let po 25. letu oziroma po pojavi polipov vsako leto ali dve, odvisno od števila, velikosti, histološkega tipa in stopnje displazije. Če je možna, svetujemo endoskopsko odstranitev polipov (15). Potrebni so tudi palpatorni pregledi ščitnice vsaj na leto dni.

Pri bolnikih z AFAP začnemo letno endoskopsko sledenje pri 20–25 letih. Če endoskopska odstranitev polipov ni možna, je potrebno kirurško zdravljenje kakor pri FAP. Narediti je treba tudi endoskopijo zgornjih prebavil, sledenje je enako kot pri bolnikih s FAP.

Podobna priporočila veljajo tudi za bolnike s sindromom MAP, vendar je pri ženskah treba pozornost usmeriti tudi v iskanje raka dojke, ki ima pri tej skupini veliko prevalenco.

## PEUTZ-JEGHERSOV SINDROM

Prevalenca tega sindroma je 1 na 200.000 ljudi, nastane zaradi mutacije tumorje zaviralnega gena STK11 na 19. kromosomu in se deduje avtosomsko dominantno. Do 25 % bolnikov nima pozitivne družinske anamneze, torej gre pri njih za mutacijo *de novo*. Bolezen zaznamujejo polipi, ki so histološko hamartomi, iz katerih se lahko prek adenomske transformacije razvije tudi rak. Hamartomi so pri 65–95 % bolnikov v tankem črevesu, pri 60 % v debelem črevesu in pri 50 % bolnikov tudi v želodcu. Tipične so tudi perioralne hiperpigmentacije. V otroštvu in odrasčanju so pogoste krvavitve iz polipov, intususcepcija in bolečine. Možnost razvoja raka je 93-odstotna (predvsem v želodcu, tankem in debelem črevesu, trebušni slinavki in dojki, redkeje pa tudi v jajčniku, maternici, testisih in pljučih). Povprečna starost bolnikov z rakom debelega črevesa je 46 let (12, 17, 18).

### Priporočila za presejanje in sledenje

Sorodnikom prvega reda obolelega za Peutz-Jeghersonovim sindromom, torej njegovim potomcem, naj bi opravili genetsko testiranje že v 8. letu njihove starosti. Pregled prebavil (gastroskopija, kapsulska

endoskopija, koloskopija) se priporoča v 8., 16. in 24. letu. Preiskati jim je treba še druge organe, za katere je opisana možnost nastanka raka. Po 25. letu starosti naj bi imeli endoskopsko preiskavo vsako drugo leto. Polipe je treba odstraniti endoskopsko ali kirurško.

## SINDROM JUVENILNE POLIPOZE

Do 2 % otrok ima posamezne juvenilne polipe (hamartome) v debelem črevesju, vendar zaradi tega niso nič bolj ogroženi z rakom DČD. Za sindrom juvenilne polipoze je značilno 10 ali več hamartomov v debelem črevesu; bolezen je avtosomsko dominantno dedna in prizadene 1 na 100.000 ljudi. Juvenilni polipi so lahko tudi drugje v prebavilih. Zapleti so lahko krvavitve, bolečine, zapora in se pojavljajo v starosti od 4 do 14 let. Ogroženost z rakom kdaj koli v življenju je 60-odstotna, povprečna starost ob nastanku raka pa je 34 let (12, 17, 19). Pri 25 % bolnikov so odkrili mutacijo gena BMPR1A, pri 15 % mutacijo gena MADH4, pri 5 % pa mutacijo gena PTEN (20).

### Priporočila za presejanje in sledenje

Sorodnikom prvega reda je treba omogočiti genetsko testiranje. Pri 15 letih je treba začeti koloskopske preglede in jih ponavljati vsako drugo leto do starosti 40 let; kasneje so kontrolni pregledi lahko redkejši. V 25. letu starosti jim je treba začeti delati gastrokopijo in kapsulsko endoskopijo ter ju ponavljati vsako drugo leto (12, 17).

## COWDENOV SINDROM

Cowdenov sindrom je avtosomsko dominantna bolezen, ki prizadene 1 na 200.000 ljudi. Zanj so značilni verukozne papule obraza, papilomi ust, multinodozna ščitnica, fibrocistična bolezen dojk, glikogenska akantotza požiralnika in hamartomi prebavil. Polipi debelega črevesa so lahko tudi lipomi ali ganglionevromi. Bolniki imajo 40 % možnosti za raka dojke, 10 % možnosti za raka ščitnice, po nekaterih avtorjih pa jih bolj ogroža tudi rak DČD (12, 17, 21).

Genetska podlaga je mutacija v tumorje zaviralnem genu PTEN, ki jo ima 80 % bolnikov (22). Priporočil za presejanje in sledenje ni.

## **KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN**

Verjetnost za nastanek raka debelega črevesa pri bolnikih z ulceroznim kolitisom narašča s trajanjem bolezni, njeno intenziteto in z obsežnostjo prizadetega dela črevesa. Ogroženost z rakom DČD je 2,5-odstotna po 20 letih bolezni, 7,6-odstotna po 30 letih in 10,8-odstotna po 40 letih (23). Ogroženost se še zveča ob sklerozantnem holangitisu in ob raku črevesa ali povratnem ileitisu v družinski anamnezi (24).

### **Priporočila za sledenje**

Sledenje (priporočila ECCO, UEGW Berlin 2006, 25) s koloskopijo se začne 8–10 let po začetku ulceroznega pankolitisa in 15 let po začetku levostranskega ulceroznega kolitisa. Preiskava naj se ponavlja vsaki dve leti, po 20. letu od začetka bolezni pa letno. Bolniki s proktitisom ne potrebujejo sledenja. Če ima bolnik sklerozantni holangitis, so potrebni letni kontrolni koloskopski pregledi.

Iz vsakih 10 cm črevesa je treba odvzeti 4 biopsije, dodatno pa še vzorce iz vsake sumljive spremembe (*dysplasia-associated lesion or mass*, DALM). Kromoendoskopija z metilenskim modrilom ali indigokarminom in ciljanimi biopsijami lahko nadomesti serijske biopsije.

Najdba hude displazije ali adenokarcinoma je indikacija za proktokolektomijo. Bolniku z blago displazijo prav tako svetujemo proktokolektomijo ali pa kontrolne biopsije na 3–6 mesecev.

Dvignjene sluznične spremembe z displazijo je treba endoskopsko odstraniti. Če to ni mogoče, je treba narediti proktokolektomijo.

Zdravljenje bolnikov s 5-aminosalicilno kislino (*5-aminosalicylic acid*, 5-ASA) zmanjša možnost nastanka raka debelega črevesa za 60 % (26).

Ogroženost z rakom DČD, nekoliko manjša tudi z rakom tankega črevesa, je večja tudi pri bolnikih s Crohnovo boleznijo. AGA (*American Gastroenterological Association*) in ASGE (*American Society for Gastrointestinal Endoscopy*) nimata izdelanih priporočil za presejanje bolnikov s Crohnovo boleznijo, Angleško združenje za gastroenterologijo pa ima zanje enaka priporočila kot za bolnike z ulceroznim kolitisom (27).

## **DUŽINSKI RAK DEBELEGA ČREVESA**

Skoraj četrtina bolnikov z rakom debelega črevesa ima to bolezen v družinski anamnezi. Ogroženost z družinskim črevesnim rakom je odvisna od števila družinskih članov prvega oz. drugega reda, ki so zboleli za rakom, in od njihove starosti. Odkrili so, da lahko polimorfizem nekaterih encimov, npr. folatne reduktaze (vpliv na folate, B12, alkohol), hidrolaze (kajenje, uživanje rdečega mesa), zveča ogroženost s črevesnim rakom (28, 29).

### **Priporočila za presejanje in sledenje**

Če je za rakom debelega črevesa zbolel družinski član, preden je dopolnil 60 let, je treba pri njegovih sorodnikih prvega reda narediti prvo koloskopijo v njihovem 40. letu starosti, nato pa vsako 5. leto. Če pa je v družini kdo za rakom DČD zbolel po 60. letu, se sorodnikom prvega reda svetuje prva koloskopija pri 40. letu, kontrolni pregledi pa na 10 let. Enako velja, če za rakom DČD zbolita dva sorodnika ali več sorodnikov drugega reda, na glede na njihovo starost (30).

## **SLEDENJE ZDRAVSTVENEGA STANJA BOLNIKOV PO POLIPEKTOMIJI**

Na osnovi več prospektivnih raziskav (31, 32) je Ameriško gastroenterološko združenje sprejelo naslednja priporočila:

1. Bolniki z nekaj hiperplastičnimi polipi v rektumu naj bi imeli kontrolno koloskopijo čez 10 let.
2. Bolniki z do dvema tubularnima adenomoma, manjšima od 1 cm, brez hujše displazije naj bi imeli kontrolno koloskopijo čez 5–10 let (po zdravnikovi odločitvi glede na poprejšnjo pacientovo osebno in družinsko anamnezo ter na bolnikovo željo).

3. Bolniki s 3–10 adenomi, adenomom, večjim od 1 cm, viloznim adenomom, adenomom s hudo displazijo naj bi imeli naslednjo koloskopijo čez 3 leta. Če je njen izvid normalen ali pa sta najdena do dva manjša adenoma le z manjšo displazijo, je naslednja kontrolna koloskopija čez 5 let.
4. Če ima bolnik več kot 10 polipov, je naslednja koloskopija čez 3 leta. Pomisliti je treba tudi na polipozni sindrom.
5. Pri sesilnih polipih, ki jih odstranjujemo po delih, je prva kontrolna koloskopija po 2–6 mesecih. Ko je polip odstranjen v celoti (endoskopska in histološka potrditev), naj endoskopist presodi, kdaj naj bolnik pride na kontrolni pregled.
5. Po odstranitvi raka danke so potrebni kontrolni pregledi na 3–6 mesecev prvi 2 leti do 3 leta (rektoskopija, rektalni ultrazvočni pregled), da bi pravočasno opazili morebitni lokalni recidiv, ki je precej pogostejši (v do 10 % primerov po mezorektalni eksciziji, po drugačni odstranitvi pa še v večjem odstotnem deležu) kot pri raku debelega črevesa (v 2–4 %) (35, 36). Verjetnost lokalnih recidivov po operaciji raka danke se manjša tudi z neoadjuvantno radio- in kemoterapijo (37). Za iskanje zgodnjega recidiva je najprimernejša endorektalna ultrazvočna preiskava (34, 38).

Namen spremenjenih priporočil je predvsem zmanjšati pritisk na endoskopske centre s (pre)številnimi kontrolnimi pregledi. S tem je več možnosti za prve presejalne preiskave in za preiskave pri simptomatskih bolnikih. Seveda pa se s tem zveča odgovornost endoskopista. Da bi zmanjšali možnost lažno negativnega izvida (spregledani polipi), mora biti bolnik dobro pripravljen na preiskavo (čiščenje), pregled sluznice pa mora biti natančen, posebej na slabše preglednih mestih (zavoji, za havstrumi). Priporočajo, da mora trajati pregled sluznice ob izvleku endoskopa najmanj 8 minut (33).

## **SLEDENJE ZDRAVSTVENEGA STANJA BOLNIKOV PO OPERACIJI RAKA NA DEBELEM ČREVESJU IN DANKI**

Ameriško gastroenterološko združenje je na osnovi raziskav sprejelo naslednja priporočila (34):

1. Bolniki z rakom debelega črevesa morajo imeti opravljeno koloskopijo pred odstranitvijo vseh polipov, nato pa 3–6 mesecev po operaciji.
  2. Kontrolna koloskopija je po 1 letu.
  3. Če je izvid kontrolne koloskopije normalen, je naslednji kontrolni pregled umesten čez 3 leta, nato pa čez 5 let.
  4. Če se ob kontrolnih pregledih posumi na polipozni sindrom ali se najdejo adenomi, so potrebne pogostejše naslednje kontrolne koloskopije.
1. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics 2006. *Cancer J Clin* 2006; 56: 106.
  2. Pompe-Kirn V, Golouh R, Lindtner J, Žakelj-Primic M, Ravnikar B, Rudolf Z, et al. Register raka za Slovenijo. Onkološki inštitut Ljubljana, 2000.
  3. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 384: 919–32.
  4. Kerber RA, Neklason DW, Samowitz WS, Burt RW. Frequency of familial colon cancer and hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) in a large population database. *Familial Cancer* 2005; 4 (3), 239–44.
  5. Cunningham JM, Kim CY, Christensen ER, Tester DJ, Parc Y, Burgart LJ, et al. The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 780–90.
  6. Kruse R, Rutten A, Lamberti C, Hosseiny-Malayeri HR, Wang Y, Ruelfs C, et al. Muir-Torre phenotype has a frequency of DNA mismatch-repair gene mutations similar to that in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families defined by the Amsterdam criteria. *Am J Hum Genet* 1998, 63: 63–70.
  7. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248–57.
  8. Samowitz WS, Slattery ML, Kerbert RA. Microsatellite instability in human colonic cancer is not a useful clinical indicator of familial colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 1765–71.
  9. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261–8.

## **Literatura**

10. Half EE, Bresalier RS. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 2: 813–9.
11. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 198–213.
12. Burt RW, Jacoby RF. Polyposis syndromes. In: Yamada T, editor. *Textbook of gastroenterology*. Vol 2. 4<sup>th</sup> ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 1914–39.
13. Lipton L, Halford SE, Johnson V, Novelli MR, Jones A, Cummings C, et al. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res* 2003; 63: 7595–9.
14. Giardiello FM, Yang VW, Hyland LM. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 2002; 346: 1054.
15. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2: 783.
16. Wang L, Baudhuin L, Boardman L. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. *Gastroenterology* 2004; 127: 9.
17. Schreiberman IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 476–90.
18. McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (3): 596–604.
19. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 751–6.
20. Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, Anderson ME, Bair JL, Mitros FA, et al. Germline SMAD4 or BMPR1A mutations in the phenotype of juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 901–6.
21. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000; 37: 828–30.
22. Hampel H, Peltomäki P. Hereditary colorectal cancer: risk assessment and management. *Clin Genet* 2000; 58: 89–97.
23. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1030–8.
24. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer with ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–35.
25. ECCO consensus on the management of ulcerative colitis. UEGW Berlin, 2006.
26. Velayos FS, Loftus EV, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case control study. *Gastroenterology* 2006; 13: 1941–9.
27. Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51 (Suppl 5): V10.
28. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and population. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 916–32.
29. Jirtle RG. IGF2 loss of imprinting: a potential heritable risk factor for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 126: 1190–3.
30. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544–60.
31. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National polyp study work group. *N Engl J Med* 1993; 328: 901.
32. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer and the American cancer society. *Gastroenterology* 2006; 130: 1872–85.
33. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the US multi society task force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1296–308.
34. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American cancer society and the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2006; 130: 1865–71.
35. Barillari P, Ramacciato G, Manetti G, Bovino A, Sammartino P, Stipa V. Surveillance of colorectal cancer: effectiveness of early detection of intraluminal recurrences on prognosis and survival of patients treated for cure. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 388–93.
36. Steele RJ. The influence of surgeon case volume on outcome in site specific cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 211–3.
37. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Dutch colorectal cancer preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638–46.
38. Tepeš B. Štiriletne izkušnje z endoluminalno ultrazvočno preiskavo pri določanju lokalnega stadija raka rektuma. *Zdrav Vestn* 1996. 65: 335–40.

# Zagotavljanje kakovosti v državnem programu presejanja za raka debelega črevesa in danke in njegovega zgodnjega odkrivanja

## Quality assurance in the national colorectal cancer screening and early detection programme

Milan Stefanovič<sup>1</sup>

*Diagnostični center Bled, Bled*

Prispelo 1. 9. 2007, sprejeto 19. 10. 2007; *Gastroenterolog* 2007; 24–25: 22–31

*Ključne besede: presejalna koloskopija, rak debelega črevesa, standardi, zagotavljanje kakovosti*

*Key words: colorectal cancer, quality assurance, screening colonoscopy, standards*

### Izvleček

Skrb za kakovost vseh postopkov in posegov v programu presejanja za raka na debelem črevesu in danki naj bi omogočila ljudem, ki vstopajo v program, tudi kar najboljšo koloskopijo. Z zagotavljanjem kakovosti se zelo zmanjša možnost, da bi šlo kaj narobe in da bi kaj spregledali. Kakovost bomo zagotavljali in večali tako, da bomo spoštovali sprejete smernice. Tako bomo hkrati zmanjšali medikolegalno tveganje in posledice (kazenske ali civilne pravde), ko bi nam, endoskopistom, kdor koli očital napačno ravnanje. Pomemben del programa za nadzor in zagotavljanje kakovosti je uporaba standardiziranega koloskopskega izvida.

### Abstract

Quality assurance of the processes and medical interventions in a colorectal cancer screening programme provides the population entering the programme with the best possible colonoscopy. At the same time it minimizes the possibility of errors and misjudgement. To assure quality, we shall have to work constantly on quality improvement and respect newly accepted standards. This is the only possible way to maintain appropriate quality and ensure constant improvement of standards. At the same time, the endoscopists' risk of allegations and medicolegal consequences, i.e. of civil or criminal law suits, is substantially reduced. An important part of the programme for regulation and assurance of quality is the use of standardized colonoscopy report.

---

<sup>1</sup>Milan Stefanovič, dr. med.  
Diagnostični center Bled  
Pod skalo 4, 4260 Bled

## UVOD

V diagnostiki bolezni debelega črevesa (DČ) je koloskopija postala standardni pregled in s tem zlati diagnostični standard. Hkrati se lahko uporablja tudi za terapevtske posege, npr. za polipektomijo, in prav to je njena prednost pred drugimi diagnostičnimi metodami. Na splošno je varna, natančna, učinkovita in v večini jo bolniki dobro prenašajo. Vse to postavlja koloskopijo v središče presejalnega programa. Da bi tod tudi ostala, bo treba skrbeti za ohranjanje in dvig kakovosti vseh endoskopskih standardov.

## RAZPRAVLJANJE

Osnova zagotavljanja kakovosti je objektivno merjenje kazalcev kakovosti zdravstvene oskrbe. Merjenje razkriva probleme, ki morda slabšajo učinkovitost oskrbe, v konkretnem primeru diagnostične in terapevtske koloskopije. Po prepoznanju problemov je treba najti ustrezne rešitve in jih prenesti v prakso. O ukrepih je treba poročati in, upajmo, potem tudi o rezultatih, t.j. zvečanju kakovosti oskrbe pacientov. Nadzorovanje kazalcev kakovosti vsekakor olajšuje standardizirani endoskopski izvid z enotno terminologijo, najbolje v elektronski obliki. Samo tako bomo lahko zdravstveni delavci, udeleženi v procesu diagnostike in terapije kolorektalnih bolezni, jasno in brez težav komunicirali med seboj (1–3).

Pred določitvijo kazalcev kakovosti in nadzorovanjem v vsakdanji praksi pa moramo dobiti odgovore na nekaj ključnih vprašanj:

- kako naj bo nadzor zastavljen, da se bo obnesel v vsakdanji praksi,
- katere podatke je treba zbirati in kako jih je treba analizirati,
- kako določiti standarde kakovosti,
- koliko vse stane in kdo bo plačnik,
- kako ukrepati pri podpopprečnih zdravnikih.

Odgovore naj bi dosegli ob kar največjem soglasju vseh udeležencev v gastrointestinalni endoskopiji – Ministrstva za zdravje, zavarovalnic, zdravnikov in drugega zdravstvenega osebja pa tudi zavarovancev.

Nadzor kakovosti pomeni strukturni nadzor v endoskopski enoti, nadzor endoskopske opreme in endoskopskega osebja, nadzor procesa oz. endoskopskega posega in rezultata kot posledico endoskopskega delovanja, ki se kaže v izboljšanju zdravstvenega stanja posameznika in populacije (4).

Endoskopska dejavnost se mora opravljati v primernih prostorih, enota mora imeti ustrezno osebje in opremo, poleg endoskopske še priprave za oživljanje (komplet za intubacijo, napravo za sukucijo, dovajanje kisika, defibrilator, pulzni oksimeter) (5). Da bi zadostili higien-skim standardom v skladu z najnovejšimi priporočili Evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo (ESGE), bi morali opravljati redne mikrobiološke higienske teste endoskopov (6, 7), da pa bi lahko izsledili morebitni vir okužbe, bi morali slediti tudi instrumentom (8): kateri tip in model, kje in kdaj je bil uporabljen ter število z njim opravljenih preiskav. Prav tako bi morali registrirati vse vrste okvar in popravil, kar bi vse lahko kazalo na (ne)ustreznost vzdrževanja in uporabe endoskopske opreme (9).

Kot uspešnost katerega koli endoskopskega posega je tudi uspešnost koloskopije zelo odvisna od endoskopista oz. njegovega teoretičnega in praktičnega znanja. Zato naj bi tudi pri nas, tako kot so že storili v večini endoskopskih združenj po svetu, postavili merila in pogoje za tiste, ki naj bi samostojno opravljali diagnostično in terapevtsko koloskopijo (10, 11). Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu predlaga:

1. Koloskopijo lahko opravlja, samo kdor ima licenco, ki jo izda ustrezno strokovno telo. Avtorizirani zdravniki so:
  - gastroenterologi,
  - internisti, ki so kvalificirani za opravljanje sigmoidokoloskopije,
  - kirurgi, ki so po opravljenem programu izobraževanja avtorizirani za opravljanje koloskopije.
2. Ob zahtevi za izdajo licence je treba predložiti dokazilo o vsaj 200 koloskopijah in 50 polipektomijah, opravljenih v zadnjih dveh letih.



3. Za vzdrževanje veljavnosti licence naj bi v tekočih 12 mesecih opravili vsaj 200 koloskopij in več kot 10 polipektomij.

Poudariti pa je treba, da morajo pri zagotavljanju kakovosti interdisciplinarno sodelovati zdravniki, medicinske sestre in administrativno osebje.

V standardiziranem koloskopskem izvidu morajo biti obvezno vpisani:

- bolnikovi demografski podatki,
- zgodovina bolezni in ocena komorbidnosti ter posledičnega tveganja za bolnika,
- indikacija(e) za preiskavo,
- koloskopska najdba in njena ocena,
- dodatni posegi in izredni dogodki,
- histopatološki izvid in
- načrt sledenja, ki iz tega izhaja.

**Demografski podatki.** Starost in spol sta pomembna nevarnostna dejavnika za nastanek adenomov in raka na debelem črevesu, in ta dva podatka sta potrebna

za oceno pričakovane prevalence adenomov. V zahodni populaciji je splošna prevalenca adenomov 10-odstotna. Študije, ki so jih opravili pri avtopsijah, so pokazale, da je prevalenca adenomatoznih polipov (AP) v starosti med 50. in 60. letom 29-odstotna, v starosti 70–80 let pa že 50-odstotna (12, 13). Za oceno ogroženosti z adenomi in rakom DČ in za določitev starosti, pri kateri naj bi pacienta napotili na presejalno koloskopijo, je prav tako pomembna tudi družinska anamneza o raku DČ (tabela 1) (14, 15).

**Pacientova svobodna in zavestna privolitev, anamneza in ocena komorbidnosti.** Vsakega bolnika je treba že pred napotitvijo na koloskopijo seznaniti s potekom preiskave in z vsemi možnimi zapleti. Pomembno mu je tudi pojasniti, da ni mogoče zagotoviti, da po negativnem izvidu koloskopije nikdar ne bo dobil raka na DČ. Po izčrpnih razlagi naj bi bolnik s svojim podpisom zagotovil, da je bil z vsem tem seznanjen in da podaja zavestno in prostovoljno soglasje k endoskopskemu pregledu in posegu (16, 17).

Tabela 1. Priporočila Ameriškega združenja za gastroenterologijo za presejanje in sledenje zdravstvenega stanja pri skupinah prebivalstva, ki so bolj ogroženi z rakom DČ (ASGE; 15). / *ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance in population groups at higher risk for colorectal cancer (15)*

Bolniki	Presejanje	Spremljanje
Sorodniki prvega kolena z rakom DČ, diagnosticiranim v starosti manj od 60 let	Prva koloskopija v starosti 40 let ali 10 let prej, kot je bil ob zboljenju star prizadeti sorodnik	Če je izvid normalen, ponovitev na 3 do 5 let
Sorodniki prvega kolena z rakom DČ, diagnosticiranim pri starosti $\geq$ 60 let	Koloskopija v starosti 40 let	Če je izvid normalen, ponovitev na 10 let
Sorodniki prvega kolena z AP, diagnosticiranim pred 60. letom starosti	Koloskopija pri starosti 40 let ali 10 let prej, kot je bila starost sorodnika ob njegovem zboljenju	Če je izvid normalen, kontrolni pregledi na 5 let
Sorodniki prvega kolena z AP, diagnosticiranim pred 60. letom starosti	Koloskopija v presejalni starosti, individualizirano	Če je izvid normalen, kontrolni pregledi kot pri povprečni ogroženosti
Sorodniki drugega ali tretjega kolena z rakom ali AP	Koloskopija kot pri povprečno ogroženih ljudeh	Če je izvid normalen, kontrolni pregledi kot pri povprečni ogroženosti

Pred vsako koloskopijo je treba napraviti **natančno anamnezo**. V vsakem koloskopskem izvidu bi moralo biti zapisano, v katero kategorijo po klasifikaciji ASA (*American Society for Anesthesiology*), ki omogoča oceno predoperacijske morbiditete in mortalitete (3), sodi konkretni pacient:

1. Bolnik nima nobene organske, fiziološke, biokemične ali psihične motnje (zdrav, brez spremljajoče bolezni).
2. Blaga do srednje huda sistemska bolezen, ki je povzročena z motnjo, ki naj bi jo zdravili kirurško ali internistično (blago ali srednje hudo stanje, ki se da dobro urejati z zdravljenjem; primeri zajemajo sladkorno bolezen, stabilno kardiovaskularno bolezen, stabilno pljučno bolezen).
3. Resna sistemska motnja zaradi bolezni ne glede na možni vzrok, četudi ni mogoče zanesljivo ugotoviti stopnje prizadetosti (bolezen, ki resno omejuje bolnikovo normalno aktivnost in lahko zahteva hospitalizacijo ali oskrbo na domu; primeri zajemajo hujše kapi, slabo urejeno srčno popuščanje ali ledvično odpoved).
4. Resna sistemska motnja, ki že ogroža bolnikovo življenje, saj tudi zdravljenje ni vedno uspešno (primeri zajemajo komo, akutni srčni infarkt, dihalno odpoved, ki zahteva umetno predihavanje, ledvično odpoved, ki zahteva urgentno dializo, septično stanje s hemodinamsko nestabilnostjo).
5. Moribundni bolnik, ki ima malo možnosti za preživetje.

Od kategorije, v katero se uvrsti pacient, so očitno odvisni tudi varnostni ukrepi, potrebni pred koloskopijo. Endoskopist naj bi tako pri pacientih iz skupine ASA 3 poseg opravil le v hospitalnih pogojih.

Na vprašanje, ali sta pred presejalno koloskopijo nujno potrebna test hemostaze in štetje trombocitov, še ni končnega odgovora. Prevladuje mnenje, da kot rutinski storitvi nista potrebna. Vemo, da je polipektomija kontraindicirana pri protrombinskem času, za več kot dvakrat daljšem od normalnega, in pri številu trombocitov, ki je manjše od  $50 \times 10^9/l$ ; kako

ukrepati pri ljudeh na antikoagulantnem zdravljenju, pa se je vsekakor še treba dogovoriti, pripraviti enoten načrt ukrepanja in tudi evidentiranja ukrepov pri konkretnem pacientu. Enako velja za obravnavo ljudi z vgrajenim defibrilatorjem in/ali srčnim spodbujevalnikom.

Hujša kardiorespiratorna dekompenzacija je lahko kontraindikacija že za samo koloskopijo, kaj šele za polipektomijo (ASA 4). Pred koloskopijo – tudi diagnostično, ne le pred terapevtsko – potrebujejo antibiotsko profilakso pacienti z umetno srčno zaklopko in z endokarditisom ali kirurškim sistemsko-pulmonalnim šantom v anamnezi (18).

Endoskopist mora biti seznanjen z **indikacijami za koloskopijo** in naj bi jih tudi vpisal v endoskopski izvid (17, 19, 20). Če pri konkretnem pacientu ravna v nasprotju s sprejetimi smernicami, mora to vsekakor dokumentirati in utemeljiti. Zaenkrat precej gastroenterologov še ni seznanjenih s priporočili, preveč endoskopistov pa jih ne upošteva, čeprav jih poznajo. Pri ljudeh, povprečno ogroženih z rakom DČ in z normalnim izvidom koloskopije, je naslednji pregled indiciran čez 10 let. Drobne hiperplastične polipe, ki jih najdemo samo v rektosigmi in rektumu, lahko smatramo kot normalno najdbo oz. normalen izvid. Ni treba in niti ni smiselno opravljati testa na prikrito krvavitev iz prebavil 5 let po negativni koloskopiji (tabela 2).

**Dobra preglednost črevesa** je osnovni pogoj za verodostojen koloskopski izvid. Zagotoviti jo mora primerna priprava pacienta na pregled. Na voljo so številni pripravki za izčiščenje črevesa, vendar novejši, ki so najboljši in za bolnika najmanj obremenjujoči, v Sloveniji še niso registrirani. Gre za mešanice polietilenglikola, askorbinske kisline in elektrolitov, ki naj bi bili danes standard za pripravo bolnika na koloskopijo. Oceno, kako je bil pacient pripravljen na koloskopijo, torej »dobro pripravljen« ali »slabo pripravljen«, je treba zapisati v izvid. Od preglednosti je namreč odvisna velikost polipa, ki ga je še mogoče videti. Dobra preglednost dopušča vidnost polipov, manjših od 5 mm, nezadostna pa šele večjih

od 5 mm (20). Če je delež neustrezno pripravljenih bolnikov večji od 10 %, je treba pripravo spremeniti (npr. prilagoditi navodila za bolnike ali spremeniti in/ali zamenjati pripravek za očiščenje črevesa).

**Premedikacija za sedacijo med koloskopijo** naj bi ne bila rutinska, jo pa lahko koloskopist po svoji presoji priporoči oz. jo da vsakomur, ki jo zahteva, seveda ob upoštevanju potrebnih varnostnih ukrepov (21, 22). Namen sedacije, vrsta sedacije, odmerki zdravil in ime izvajalca (zdravnika, anesteziologa, medicinske sestre) je treba zapisati.

**Kompletnost preiskave.** Cilj diagnostične koloskopije je doseči cekum, torej opraviti popolno koloskopijo, česar se mora zavedati vsak endoskopist. Ali je bil cilj v konkretnem primeru dosežen, mora biti zapisano v izvidu. Izkušeni endoskopist ga doseže pri več kot 95 % koloskopij, pri presejanju asimptomatskih oseb pa še pri več, pri 97–99 % (17, 23). Delež dosežene popolne koloskopije se izračuna tako, da za števniki vpišemo (seveda ustrezno dokumentirano) število preiskav, pri katerih je bil dosežen cekum, za imenovalce pa število vseh preiskav, pri katerih je bilo pričakovati totalno koloskopijo

Tabela 2. Priporočila Ameriškega združenja za gastroenterologijo (ASGE, 15) za spremljanje zdravstvenega stanja pacientov s koloskopijo glede na diagnozo / *ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance; coloscopic follow-up depending on diagnosis (15)*

Osebna anamneza	Priporočeno koloskopsko spremljanje
Rak debelega črevesa	Koloskopija: predoperacijska odstranitev vseh neoplazem, ki ji sledi koloskopija 1 leto po radikalni operaciji. Naslednji kontrolni pregled po 3 letih in, če je njegov izvid normalen, nato na 5 let
Rak rektuma	Koloskopija: predoperacijska odstranitev vseh proksimalnih neoplazem, ki ji po 1 letu sledi koloskopija, nato po 4 letih in ob normalnih izvidih na 5 let. Fleksibilna sigmoidoskopija: po sprednji nizki resekciji, če ni bilo obsevalne terapije ali ni bila narejena mezorektalna ekscizija, na vsake 3 do 6 mesecev v naslednjih 2 do 3 letih
Poprej ugotovljeni adenomi, ≤ 2 tubularna adenoma (< 1 cm) in samo blaga displazija	Ne prej kot po 5 letih
Napredovala neoplazija ali 3-10 adenomov	3 leta
> 10 adenomov	Pred pretekom treh let
Veliki sesilni polipi z možnostjo, da je bilo endoskopsko zdravljenje nepopolno	2 do 6 mesecev
Maligni polipi z majhno grožnjo (G1 ali G2 brez invazije v mezgovnice in/ali vene)*	3 in 6 mesecev
Negativen izvid presejalne koloskopije	Ne prej kot po 5 letih
Ulcerozni kolitis ali razširjena Crohnova bolezen, ki traja vsaj 8-10 let	Kontrolna koloskopija vsako leto ali vsako drugo leto s sistematično opravljenimi biopsijami za odkrivanje morebitne displazije

(v imenovalec torej niso vštete preiskave, narejene pri stanjih, ki je ne omogočajo: pri najdeni neprehodni maligni stenozi, hudem kolitisu ali pri slabi preglednosti zaradi neustrezne priprave, kot tudi ne preiskave, kjer popolne koloskopije sploh nismo imeli namena napraviti, npr. za oceno stanja na mestu poprejšnje polipektomije ali zaustavljane krvavitve) (3).

Tehnična zahtevnost koloskopije je odvisna od primera in izkušenosti endoskopista. Tehnične težave, ki so posledica primera, je umestno dokumentirati, še posebej ker kontrolno koloskopijo pogosto dela drug endoskopist.

**Incidenca adenomatoznih polipov kot kazalec kakovosti presejalne koloskopije.** Pri zdravih asimptomatskih osebah naj bi s presejalno koloskopijo adenome našli pri  $\geq 25\%$  moških in  $\geq 15\%$  žensk, starejših od 50 let (12, 13). Vsak endoskopist naj bi sproti sam spremljal incidenčno stopnjo adenomov pri svojih bolnikih na prvi presejalni koloskopiji. Pričakovano število je izbrano na osnovi velikih koloskopskih študij; odstopanje navzdol bi lahko bilo odsev slabšega endoskopistovega dela. Poročajo, da so bili nekod spregledani polipi, veliki  $\leq 5$  mm, v kar  $25\%$ , na drugi strani pa tudi o intervalnih karcinomih, ki so nastali v kratkem času po opravljeni koloskopiji (v  $4\text{--}5\%$  primerov) (24–26).

Bolje ko ima pacient očiščeno črevo, to je iz črevesa odstranjene ostanke sluzi in tekočin, večja je občutljivost koloskopije za ugotavljanje adenomov sluznice, tudi proksimalno od gub in v zavojih.

Dokazano je, da se pri daljšem umikanju instrumenta ugotovi večje število adenomov. Tako je priporočeni povprečni čas preiskave  $\geq 8$  minut, če je izvid normalen; čas za terapevtski poseg, npr. polipektomijo, seveda vanj ni vštet. Za preiskovalce, ki odkrijejo pričakovano število AP, je očitno, da imajo zadovoljivo tehniko pregledovanja in da je zanje merjenje časa izvleka instrumenta manjšega pomena. Upoštevati je treba tudi, da novejši elektronski instrumenti z večjo ločljivostjo (*high definition television* – HDTV

in *narrow band imaging* – NBI) in večjim vidnim poljem ( $170^\circ$ ) omogočajo hitrejši pregled (27).

**Endoskopska odstranitev polipov.** Če je le mogoče, naj endoskopist vse sumljive neoplastične polipe, ki jih odkrije, v isti endoskopiji tudi odstrani. To seveda ni mogoče, ko je polip prevelik za odstranitev, ko med odstranjevanjem nastane perforacija, ko se med odstranjevanjem izkaže, da odstranitev v celoti ni možna; odstranjevanje polipov med diagnostično koloskopijo pa ni primerno, ko bolnikovega zdravstvenega stanja ne bi bilo mogoče spremljati in s tem preveriti, ali je bila endoskopska odstranitev res popolna (19).

Polipektomija ni problematična in je ponavadi uspešna pri lezijah, manjših od 10 mm. Tako velikih pa je več kot  $90\%$  polipov, najdenih pri endoskopiji (28–30). Tudi odstranitev pecljatih polipov, ne glede na njihovo velikost, ni problematična. Endoskopska odstranitev pa je problematična in naj bi se je ne lotili, če je zajeta več kot tretjina obsega esastega predela DČ in več kot  $60\%$  obsega v predelih, kot so *colon ascendens*, *colon transversum* in *rectum*. Problematični so tudi polipi, ki z bazo zajemajo dva sosednja havstruma.

Odstranitev v enem kosu, »resekcija *en bloc*«, je ponavadi možna z uporabo standardne tehnike pri sesilnih polipih, v premeru velikih do 2 cm. Prednost take odstranitve je jasna histopatološka ocena izrezanja v zdravo. Endoskopisti pri večjih lezijah uporabljamo metodo rezanja po delih, »resekcijo *piece meal*«. V tem primeru je ocena izrezanja v zdravo predvsem odvisna od endoskopista, in ne toliko od patohistologa. Obvezen je endoskopski kontrolni pregled, s katerim se izključi morebitni rezidualni polip (31). Endoskopske enote, ki imajo na voljo lasersko napravo APC (*argon plasma coagulation*), lahko dodatno požgejo robove resekcijskega mesta in tako preprečijo morebitno rezidualno raščo (32). Ploščate lezije je treba pred endoluminalno resekcijo (ELR) privzdigniti, odločiti od globljega tkiva, čemur žargonsko pravimo »podminirati«. Privzdignjeno lezijo je mogoče lažje zgrabiti, pri

čemer pa se zmanjša tudi nevarnost perforacije. Lezijo je mogoče »podminirati« z vbrizganjem fiziološke raztopine in/ali raztopine razredčenega adrenalina pod njo, vendar se taka raztopina prehitro resorbira; primernejša je raztopina natrijevega hialirunata in hidrokispropilmetilceluloze (umetnih solz), ki občutno podaljša čas privzdignjenosti lezije, kar je predvsem pomembno pri časovno daljših in zahtevnejših resekcijah (33). Seveda je treba raztopino pravilno injicirati v submukozni prostor, in to včasih tudi do 30 ml. Če se lezija ne dvigne oziroma če se mukoza ne loči od mišične plasti, lezija ni primerna za endoskopsko resekcijo (34). Polipe na slabo dostopnih mestih včasih lažje odstranimo v inverziji, kar pa je zopet lažje izvedljivo s tanjšim instrumentom, npr. z gastroskopom ali pediatričnim koloskopom, če je le na voljo. Če endoskopist meni, da je odstranitev polipa, ki ga je odkril, zanj prezahteven poseg, je prav, da bolnika napoti k bolj izkušenemu endoskopistu. Še posebej v takem primeru pa je dobro imeti ustrezno fotodokumentacijo.

Laparoskopska resekcija je ustrezna alternativa endoskopski resekciji večjih in za endoskopiste problematičnih polipov (35, 36). Poprej je treba kraj polipa ustrezno označiti, za kar pri nas uporabljamo kovinske sponke, možna pa je tudi označitev z indijskim črnilom (37). Polipov v cekumu in rektumu pred operacijo ni treba označevati. Transanalna kirurška resekcija polipov v danki ni boljša od endoskopske resekcije, razen pri prav velikih in široko priraščenih polipih.

Večina polipov, ki jih najdemo ob diagnostičnih koloskopijah, je majhnih in njihova odstranitev tehnično ni problematična. Polipektomijo je zato mogoče opraviti ambulantno, še posebej če je mogoče predvideti, da ne bo večjih zapletov. Bolnik mora seveda biti seznanjen z možnimi poznejšimi zapleti, ki so najpogostejši v prvih 12 urah, mora biti razsoden in sposoben za sodelovanje, kar pomeni, da je sposoben zaznati zaplet in poiskati pomoč v zdravstveni ustanovi, ki pa ne sme biti preveč oddaljena od njegovega bivališča. Kjer je tveganje zapletov preveliko, npr. pri odstranitvi velikih polipov s tehnično

zahtevnimi posegi, pri starejših in komorbidnih bolnikih (ASA 3), naj bi polipektomijo delali le v hospitalnih pogojih, kjer je mogoče pacienta hospitalizirati za najmanj 12 ur.

**Zapleti pri koloskopiji.** Vse dogodke, načrtovane in nenačrtovane intervencije – med posegom in po njem – je treba dokumentirati. Po polipektomiji lahko nastane postpolipektomijski sindrom (prehodna lokalna bolečina v področju ELR polipa, meteorizem, dvig telesne temperature in podobno), krvavitev, perforacija, eksplozija plinov (neustrezna očiščenost) in – če ima bolnik srčni spodbujevalnik – elektronske motnje zaradi uporabe visokofrekvenčnih tokov.

Zapleti koloskopije so sicer redki. Po podatkih Japonskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo za leto 1995 je bila splošna obolevnost 0,17-odstotna (492/296.936), smrtnost pa 0,0001-odstotna (3/296.936). Tveganje perforacije po standardni polipektomiji je bilo 0,053-odstotno (4/7592), po endoskopski mukozni resekciji (EMR) pa 0,35-odstotno (3/863); krvavitve so nastale v 0,66 % primerov (50/7592) po polipektomiji in v 1,16 % (50/7592) po EMR (30, 31). Rezidualni polip ali recidiv po EMR so našli pri 7 % bolnikov (31). Vse zaplete zaradi krvavitve po polipektomiji je mogoče rešiti endoskopsko, za perforacijo po EMR pa je ponavadi potrebno klasično operacijsko zdravljenje, čeprav že poročajo tudi o uspešnih endoskopskih posegih s kovinskimi sponkami (27, 28). Pomembno je zaplet pravočasno spoznati, treba pa ga je tudi dokumentirati. Le obravnava dokumentiranih zapletov omogoča izboljšanje posegov. Če je perforacij več kot 1/500 terapevtskih koloskopij in več od 1/1000 diagnostičnih koloskopij, mora to sprožiti alarm in analizo vzrokov. Pri presejalnih koloskopijah mora biti perforacij še precej manj; v študiji 6000 presejalnih koloskopij ni bilo enega samega primera perforacije (23). V Nemčiji opravljajo presejalne koloskopije od leta 2002. Do leta 2007 so jih napravili okrog 2.500.000; zapleti med preiskavo in po njej so povzročili (le) tri smrti (11).

**Histopatološki izvid** je pomemben del končnega poročila preiskave. Potreben je sistematičen pregled

tkivnega vzorca, dokumentiranje rezultata in ukrepanja, ki iz izvida izhaja (sledenje). Končni endoskopski izvid mora vsebovati tudi izvid patologa z navodili glede kontrolnih pregledov ali pa mu mora biti priložen.

Vzorci tkiva za histopatološki pregled vzamemo pri 30–50 % koloskopskih pregledov, seveda pa damo izkušenemu histopatologu pregledati vse odstranjene polipe. Histološki izvid mora vsebovati stopnjo displazije in oceno, ali je bil polip endoskopsko odstranjen v zdravo. Mednarodna klasifikacija TNM je uporabna tako pri polipoidnih kot tudi pri nepolipoidnih neoplazmah (40, 41). Pri malignih polipih je treba določiti še globino invazije, histološko stopnjo malignosti oziroma stopnjo diferenciranosti (G) ter morebitno invazijo v vene in/ali mezigovnice. Po teh podatkih lahko maligne polipe razdelimo na tiste z majhno grožnjo metastaziranja, za katere je endoskopska terapija zadostna, in na tiste z veliko verjetnostjo metastaziranja, pri katerih je potreben še kirurški poseg (41). Grožnja metastaziranja je majhna pri dobro ali zmerno diferenciranih (G1 ali G2) polipih, ki nimajo invazije v mezigovnice ali vene in ki so bili odstranjeni *v zdravo*. Hudo ogroženi z metastazami pa so bolniki, ki so imeli slabo diferenciran ali nediferenciran (G3 ali G4) polip in/ali invazijo v mezigovnice, polip pa zanesljivo ali celo le morda ni bil odstranjen *v zdravo*.

**Pacientovo zadovoljstvo** je pomembno za oceno kakovosti koloskopije. Primer vprašalnika, s katerim je mogoče oceniti zadovoljstvo po endoskopskem posegu, je modificirani vprašalnik GHAA9 Ameriškega združenja za gastrointestinalno endoskopijo (ASGE) (42):

1. Kako dolgo ste morali čakati na pregled (čakalna doba)?
2. Koliko časa ste čakali na preiskavo pred posegom?
3. Kakšen se vam zdi osebni odnos (vljudnost, spoštljivost, prijaznost...) preiskovalca/endoskopista, ki vam je opravil pregled?
4. Kakšna se vam zdi tehnična usposobljenost/izurjenost preiskovalca/endoskopista, ki vam je opravil pregled?

5. Kakšen se vam zdi odnos (vljudnost, prijaznost, spoštljivost...) sester in drugega osebja, ki je skrbel za vas v času vašega bivanja v ambulanti/bolnišnici?
6. Ali so bili odgovori na vaša vprašanja o vašem zdravstvenem stanju, o endoskopiji in o morebitnih nadaljnjih ukrepih razumljivi in jasni?
7. Kakšna je vaša splošna ocena obiska pri nas?
8. Ali bi preiskavo še enkrat opravili pri istem preiskovalcu/endoskopistu?
9. Ali to preiskavo še enkrat opravili v isti zdravstveni ustanovi?

Manjše endoskopske enote naj bi anketirale vse paciente, večje pa le njihov vzorec.

## ZAKLJUČEK

Kazalce kakovosti, ki jih lahko preprosto nadziramo v praktično vsaki endoskopski enoti in se nanašajo na koloskopijo, so:

- Preglednost črevesa po pacientovi pripravi na pregled, kar je osnova za možnost ugotavljanja polipov, velikih  $\leq 5$  mm.
- Odstotni delež popolnih koloskopij, kar je ustrezno fotodokumentirano z značilnimi označevalci za cekum (ustje apendiksa in/ali v. Bauchini)  $\geq 95$  %.
- Povprečni čas pregledovanja, ki je  $\geq 8$  minut (ni vštet čas, porabljen za polipektomijo in/ali biopsijo).
- Odstotni delež pacientov, pri katerih so bili najdeni adenomi pri prvi presejalni koloskopiji ( $\geq 25$  % pri moških in  $\geq 15$  % pri ženskah, starejših od 50 let).
- Število neželenih dogodkov in zapletov med koloskopijo in 24 ur po njej (število hospitalizacij, krvavitev, ki zahtevajo transfuzijo, krvavitev, ki zahtevajo nenačrtovano koloskopijo, perforacij, urgentnih kirurških posegov).
- Ustreznost dokumentacije in spoštovanja priporočil za sledenje z uporabo enotnega in standardiziranega koloskopskega izvida.

Podatki o razlikah pri opravljanju koloskopij, tudi v Sloveniji, dokazujejo, da se rezultati lahko izboljšajo,

in to z nenehno skrbjo za kakovost – z izobraževanjem endoskopistov, uporabo optimalne koloskopske tehnike, vodenjem dokumentacije, razlaganjem patološkega izvida in načrtovanjem endoskopskih kontrolnih pregledov.

Samo ustrezno opravljanje koloskopij lahko zmanjša mortaliteto in tudi prepreči nastanek raka DČ. Sprotno nadzorovanje in večanje kakovosti morata biti obvezni del vsakega presejalnega programa za raka na debelem črevesu in danki.

## Literatura

- Minimal standard terminology digestive endoscopy. Version 2.0h with modifications for NEED: International edition. ESGE and the members of the ESGE Committee on minimal standards. September, 30, 2005.
- Rey J, Lambert R and the ESGE quality assurance committee. ESGE recommendations for quality control in gastrointestinal endoscopy: guidelines for image documentation in upper and lower GI endoscopy. *Endoscopy* 2001; 33: 901–3.
- Lieberman D, Nadel M, Smith R, Atkin W, Duggirala SB, Fletcher R, et al. Standardized colonoscopy reporting and data system: report of the quality assurance task group of the national colorectal cancer roundtable. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 757–66.
- O'Mahony S, Naylor G, Axon A. Quality assurance in gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 2000; 32 (6): 483–8.
- Cotton P, Williams C. *Practical gastrointestinal endoscopy*. 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science, 1996.
- ESGE guidelines on cleaning and disinfection in GI endoscopy. *Endoscopy* 2000; 32: 77–83.
- Bellenhoff U, Neumann C, Rey J, Biering H, Blum R, Schmidt V. ESGE-ESGENA guideline for quality assurance in reprocessing: microbiological surveillance testing in endoscopy. *Endoscopy* 2007; 39: 175–6.
- Bellenhoff U, Neumann C, Biering H, Blum R, Schmidt V, Rey JF. ESGE-ESGENA guideline for process validation and routine testing for reprocessing endoscopes in washer-disinfectors, according to the European standard prEN ISO 15883 parts 1, 4 and 5. *Endoscopy* 2007; 39: 85–94.
- Rey JF, Spencer K, Jurkowski P, Albrecht HW. ESGE guidelines for quality control in servicing and repairing endoscopes. *Endoscopy* 2004; 36: 921–3.
- Freeman M. Training and competence in gastrointestinal endoscopy. *Rev Gastroenterol Disord* 2001; 1 (2): 73–86.
- 2<sup>nd</sup> annual report on the scientific monitoring of screening colonoscopies in Germany. Berlin, 20 June 2006.
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy: National polyp study workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977–81.
- Stefanovič M, Gorenšek M, Juteršek A, Zorko T. Koloskopija pri osebah z nizkim tveganjem karcinoma širokega črevesa. *Endosk Rev* 2000; 11: 3–13.
- Pokrajac T, Gorenšek M, Stefanovič M, Juteršek A, Pegan V, Drenovec M, et al. Dedne adenomatozne polipoze. *Endosk Rev* 2001; 6: 147–57.
- ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 546–55.
- Faigel D, Pike I, Baron T, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality indicators for gastrointestinal endoscopic procedures: an introduction. *Gastrointest Endosc* 2006; 63 (Suppl 4): S3–9.
- Rex D, Petrini J, Baron T, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101 (4): 873–85.
- Barthet M, Napoleon B, Gay G, et al. Antibiotic prophylaxis for digestive endoscopy. *Endoscopy* 2004; 36: 1123–5.
- Stefanovič M. Endoskopsko zdravljenje polipov in zgodnjega raka debelega črevesa. In: Tonin M, Repše S, editors. XLII kirurški dnevi. Zbornik predavanj, Ljubljana, 2007: 99–109.
- ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 546–57.
- BSG guidelines: Endoscopy section committee of the British society of gastroenterology: Safety and sedation during endoscopic procedures. In: *Endoscopy Directors' Workshop*. World organisation of digestive endoscopy. UEGW 2006, Berlin.
- ASGE guidelines: guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 317–22.
- Rex D, Bond J, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1296–308.
- Barclay R, Vicari J, Doughty A, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Eng J Med* 2006; 355: 2533–41.
- Rex D. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 33–6.
- Arnesen R, Adamsen S, Svendsen L, Raaschou, von Benzon E, Hansen O. Missed lesions and false-positive findings on computed-tomographic colonography: a controlled prospective analysis. *Endoscopy* 2005; 37: 937–44.
- Stefanovič M. Gastrointestinalna endoskopija danes in jutri. In: Krizman I, editor. *Interna medicina 2007, novosti in aktualnosti*. Zbornik predavanj, Ljubljana, 2007: 93–8.

28. Stefanovič M, Gorenšek M, Juteršek A, Zorko T. Kolonoskopija pri osebah z nizkim tveganjem karcinoma širokega črevesa. *Endoscopic Rev* 2000; 11: 3–13.
29. Rex D, Lehman G, Ulbright TM, Smith JJ, Pound DC, Hawes RH, et al. Colonic neoplasia in asymptomatic persons with negative fecal occult blood tests: influence of age, gender, and family history. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 825–31.
30. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: oesophagus, stomach and colon. *Gastrointest Endosc* 2003; 56 (6 Suppl 1): S3–43.
31. Stefanovič M. Ugotavljanje in odstranjevanje neoplastičnih lezij debelega črevesa. In: Repše S, Štor Z, editors. *Kirurgija raka debelega črevesa in danke – standardi in novosti. Zbornik simpozija, Ljubljana 2006*: 30–9.
32. Zlatanic J, Waye J, Kim P, Baiocco P, Gleim G. Large sessile colonic adenomas: use of argon plasma coagulator to supplement piecemeal snare polypectomy. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 731–5.
33. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Mizushima Y, Oka M, Enomoto S, et al. Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2004; 36: 579–83.
34. Kato H, Haga S, Endo S, Hashimoto M, Katsube T, Oi I, et al. Lifting of lesions during endoscopic mucosal resection (EMR) of early colorectal cancer: implications for the assessment of resectability. *Endoscopy* 2001; 33: 568–73.
35. Wilhelm D, Härtl F, Allescher H, Feussner H. Kombinierte Laparoskopisch-endoskopische Eingriffe am Gastrointestinaltrakt: die internistische Sicht - die chirurgische Sicht. *Endo Heute* 2006; 19: 9–14.
36. The clinical outcomes of surgical therapy study group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050–9.
37. Stefanovič M, Gorenšek M, Pegan V, Juteršek A. Označevanje endoskopsko ugotovljenih sprememb pred kirurškim posegom (kovinske sponke Olympus HX-5/6). *Endoscopic Rev* 1999; 8: 11–6.
38. Rösch T, Sarbia M, Schumacher B, Deinert K, Frimberger E, Toerner T, et al. Attempted endoscopic en bloc resection of mucosal and submucosal tumors using insulated-tip knives: a pilot series. *Endoscopy* 2004; 36: 788–801.
39. Yahagi N, Fujishiro M, Omata M. Endoscopic submucosal dissection of colorectal lesion. *Dig Endosc* 2004; 16 (Suppl.): S178–81.
40. Fenoglio-Preiser C. *Gastrointestinal pathology. An atlas and text.* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
41. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointestinal Endosc* 2005; 61: 1–7.
42. ASGE: quality and outcomes assessment in gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 827–30.



# Intenzivno zdravljenje akutnega pankreatitisa

## Intensive treatment of acute pancreatitis

Ana Špec-Marn<sup>1</sup>, Boriana Kremžar<sup>1</sup>, Barbara Prosen<sup>2</sup>, Tatjana Bukovac<sup>1</sup>, Primož Gradišek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo kirurških strok, Kirurška klinika.

<sup>2</sup>Anesteziološki oddelek, Splošna bolnica Novo mesto

Prispelo 19. 4. 2007, sprejeto 24. 6. 2007; Gastroenterolog 2007; 24–25: 32–37

*Ključne besede:* akutni pankreatitis, intenzivno zdravljenje

*Key words:* acute pancreatitis, intensive therapy

### Izvleček

Akutno vnetje trebušne slinavke je proces v žlezi zaradi obsežne znotrajcelične aktivacije proteolitičnih encimov, lahko pa zajame tudi sosednja tkiva ali oddaljene organske sisteme. Prav vpletenost slednjih je razlog za obolevnost in umrljivost teh bolnikov ter običajno tudi za sprejem na oddelek za zdravljenje smrtno ogroženih. Odpovedovanje organov, ki spremlja hudo obliko akutnega pankreatitisa, se kaže s hipotenzijo (sistolični tlak < 90 mmHg), tahikardijo (> 120 utripov/min), hipoksemijo (paO<sub>2</sub> < 8 kPa; 60 mmHg), oligurijo vse do anurije (diureza < 20 ml/h dve zaporedni uri), z motenim strjevanjem krvi, peptičnimi ulceracijami. Specifičnega zdravila ni; intenzivno je treba podpreti organe, ki odpovedujejo, s pravilno uravnavano prehrano, profilaktično danimi antibiotiki ter zaviranjem bolečine pa poskusiti zmanjšati sistemski vnetni odziv in preprečiti septične zaplete.

### Abstract

Acute pancreatitis is defined as an acute inflammatory process of the gland caused by an intracellular activation of pancreatic proteolytic enzymes, with variable involvement of other regional tissues or remote organ systems. Systemic manifestations of acute pancreatitis are responsible for morbidity and mortality of the patients treated in the intensive care units. Severe acute pancreatitis is associated with organ failure manifested as hypotension (e.g. systolic blood pressure < 90 mmHg), tachycardia (> 120 beats per minute), hypoxemia (paO<sub>2</sub> < 8 kPa; 60 mmHg), oliguria or anuria (urine output < 20 ml/hr for 2 consecutive hours), coagulation disorders, and peptic ulceration. Currently there is no specific treatment of acute pancreatitis. Intensive therapy should aim at supporting failing organs with optimal mode and timing of nutritional support, prophylactically given antibiotics, and pain killers for the reduction of systemic inflammatory response and prevention of septic complications.

<sup>1</sup>Prim. Ana Špec-Marn, dr. med.

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo kirurških strok

Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

## UVOD

Akutno vnetje trebušne slinavke je proces v žlezi zaradi obsežne znotrajcelične aktivacije proteolitičnih encimov, lahko pa zajame tudi sosednja tkiva ali oddaljene organske sisteme (1). Večino bolnikov na srečo prizadene le omejeni intersticijski pankreatitis, pri katerem je potrebno le nekajdnevno podporno zdravljenje. V skoraj vseh primerih akutnega pankreatitisa, tudi v blažjih oblikah, pa so vidni vsaj nekateri znaki systemskega vnetnega odziva, kot so zvišana temperatura, tahikardija, hipotenzija, tahipneja; 12 % bolnikov ima znake akutne respiratorne insuficience, šoka ali celo odpovedovanja organov (2).

Prizadetost drugih organov in organskih sistemov slabša zdravstveno stanje bolnikov z akutnim pankreatitisom in veča njihovo umrljivost; navadno je potrebno zdravljenje na oddelku za smrtno ogrožene.

Napredek intenzivnega zdravljenja je omogočil izboljšanje preživetja tudi bolnikov z začetnim odpovedovanjem organov. Danes se le redko primeri, da bolnik z akutnim pankreatitisom umre zaradi odpovedi enega samega organa, npr. zaradi srčnožilnega šoka. Čeprav zgodnje odpovedovanje organov znatno zveča obolenost bolnikov, pa je izid akutnega pankreatitisa odvisen predvsem od obsežnosti nekroz in sekundarnih okužb (3).

Ker zaenkrat še ni specifičnega sredstva proti akutnemu pankreatitisu, je zdravljenje bolnika s hudim akutnim pankreatitisom na oddelku za zdravljenje smrtno ogroženih predvsem podporno.

## ORGANSKI SISTEMI, OGROŽENI PRI AKUTNEM PANKREATITISU, IN UKREPI V PODORO ŽIVLJENJSKO POMEMBNIH FUNKCIJ

### Srce in obtočila

Ker je večina bolnikov z akutnim pankreatitisom, sprejetih na oddelek za zdravljenje smrtno ogroženih bolnikov, močno dehidriranih in hipovolemičnih, je na prvem mestu terapevtskih ukrepov nadomeščanje

znotrajžilne tekočine. Tkivna prekrvitev je v začetnem obdobju nevarno zmanjšana predvsem v prebavilih, na kar je treba biti še posebej pozoren zaradi možne posledične translokacije bakterij in systemskega vnetnega odziva, kar razkrivajo izrazitejši kazalci vnetja. Čim prej je treba zagotoviti dovajanje zadostnih količin kisika tkivom, kar je zelo pomembno za preprečevanje kasnejših, zlasti septičnih zapletov. Za rehidracijo običajno dajemo kristaloide s koloidi ali brez njih. Dajanje vazoaktivnih in inotropnih zdravil mora biti dobro pretehtano; odmerjamo jih na osnovi meritev, pridobljenih s pomočjo invazivnega nadzora. Neredko se zgodi, da moramo bolniku s klinično sliko hudega akutnega pankreatitisa dati tudi več kot 10 l tekočine v prvih 24 urah zdravljenja. Pri takem bolniku je treba spremljati vitalne znake, npr. delovanja srca in pljuč, ne le z običajnimi, ampak z invazivnejšimi metodami. Odločimo se lahko za ultrazvočno oceno hemodinamike ali pa za neprestano spremljanje parametrov s pomočjo pljučnega arterijskega katetra (LiDCO, PiCCO); po dobljenih vrednostih in izračunih ocenjujemo delovanje srca, obtočil in pljuč, spremljamo pa tudi njihov odziv na naše ukrepe (3–5).

### Prebavila

Trebuš je navadno napet zaradi zmanjšanega praznjenja želodca in zaradi črevesne pareze. Zato takemu bolniku navadno uvedemo nazogastrično sondo in črevesne cevke. Če nastane abdominalni utesnitveni sindrom (intraabdominalni tlak preseže 35 cmH<sub>2</sub>O, merjeno s senzorjem v mehurju) zaradi intraabdominalnega edema in sekvestracije tekočine, ki je življenje ogrožajoče stanje, je potrebna hitra kirurška dekompresija (3). Intraabdominalni utesnitveni sindrom nastane pogosteje pri bolnikih s paraličnim ileusom, oligurijo in visokimi inspiratornimi tlaki. Zanj so značilni zvišan intraabdominalni tlak z zmanjšano prekrvavitvijo prebavil (ishemija jeter, ishemija črevesa, propad črevesne stene, krvavitve v prebavila...), zvišan tlak v dihalih s posledično oteženim dihanjem, oligurija ali anurija, zmanjšan minutni volumen srca in dvig znotrajlobanjskega tlaka. Meritev intraabdominalnega tlaka ni draga, omogoča pa napovedovanje zapletov in izida stanja (6, 7).

Mikrocirkulacijske spremembe v prebavilih, predvsem v pankreasu, povzročajo citokini in drugi vnetni dejavniki, ki večajo prepustnost kapilarnih sten (7). Koncentracije citokinov (zlasti IL-6) v serumu so pokazatelj resnosti akutnega pankreatitisa, saj njihovo zvišanje dokaj zanesljivo napoveduje, da se bodo nekroze pankreasa okužile. Zato nekateri priporočajo določanje IL-6 v prvih 24 urah; po izmerjenih vrednostih se je mogoče odločiti, ali je nujno bolnika sprejeti na oddelek za intenzivno zdravljenje in kako invazivni in intenzivni krepki so potrebni (7). Pri bolnikih z akutnim pankreatitisom, še posebej če so mehansko predihavani, je večja verjetnost za nastanek erozivnega gastritisa in peptičnega ulkusa, zato je priporočena profilaksa z antagonisti receptorjev  $H_2$  ali z inhibitorji protonske črpalke (5).

## Dihala

Pri 10–20 % bolnikov z akutnim pankreatitisom se na začetku pojavijo atelektaze bazalnih predelov pljuč in pleuralni izliv (eksudat vsebuje amilazo, beljakovine, LDH); ker zvišani intraabdominalni tlak hkrati prepono potiska proti prsnemu košu, je dihanje še toliko plitvejše, moteno razmerje med ventilacijo in perfuzijo pa povzroča hipoksemijo. Večinoma jo je mogoče premagati z dajanjem kisika, dobro respiratorno fizioterapijo in neinvazivnim mehanskim predihavanjem. Najhujši zaplet na dihalih pa je akutna pljučna poškodba, ki se kaže s sindrom akutne dihalne stiske (*acute respiratory distress syndrome, ARDS*).

Akutna pljučna poškodba pri hudem vnetju trebušne slinavke navadno nastane posredno zaradi delovanja vnetnih dejavnikov, ki se pri obsežnem vnetju žleze sprostijo v krvni obtok in poškodujejo alveolokapilarno membrano, pa tudi zaradi vnetnih dejavnikov v pljučih. Te poškodbe navadno v do 72 urah povzročijo akutno dihalno stisko, imenovano tudi sindrom akutne respiratorne stiske. Prepoznati jo je mogoče po nenadnem (akutnem) začetku, oksigenacijskem indeksu – razmerju med delnim tlakom kisika v arterijski krvi in koncentracijo kisika v vdihani plinski zmesi ( $p_aO_2/FiO_2$ ) – manjšem od 200 (neodvisno od

velikosti pozitivnega tlaka ob koncu izdiha – *positive exhalation end-pressure, PEEP*), po obojestranskih pljučnih infiltratih, vidnih na rentgenski sliki, in po pljučnem zagozditvenem tlaku (*pulmonary artery wedge pressure, PAW*) nižjem od 18 mmHg oz 2,4 kPa, ob izključenih kliničnih znakih obremenitve levega srca (9). Taka klinična slika nujno zahteva mehansko predihavanje, ki pa mora biti pravilno uravnano. Nepravilne nastavitve so za bolnika nevarne: veliki enkratni dihalni volumni in majhne vrednosti PEEP, na primer, izzovejo sproščanje vnetnih dejavnikov v alveole in v krvni obtok, kar le pomaga vzdrževati vnetni odziv v pljučih in organizmu (10). Zato se je treba izogibati velikim enkratnim dihalnim volumnom ( $V_T$ ) in visokim tlakom platoja ( $p_{pl}$ ). Cilj je vzdrževati  $p_aO_2$  med 60 in 80 mmHg ali saturacijo ( $SpO_2$ ) med 90 in 95 %. V praksi naj bi  $V_T$  v eni uri do dveh zmanjšali do zelene vrednosti 6 ml/kg idealne telesne teže, ocenjene z izračunom, hkrati pa vzdrževali  $p_{pl} < 30$  cm  $H_2O$  (11, 12).

## Antibiotiki

Okužba nekroz v pankreasu resno ogrozi bolnikovo življenje, saj je smrtna v 70–80 % primerov (5). Bolnikom z nekrozami, dokazanimi z računalniško tomografijo, naj bi profilaktično dajali antibiotike, ki dobro prodirajo v pankreatično tkivo in v njem dosežajo baktericidno raven, npr. imipenem ali meropenem (imipenem je boljši kot kinoloni), in sicer 14 dni. Taka profilaktična terapija statistično pomembno zmanjša septične zaplete in smrtnost, ne da bi hkrati zvečala incidenco glivičnih okužb (3, 13). Drugi pa menijo, da dokazovanje nekroz ni potrebno in da kaže antibiotike dati vsem že na začetku akutnega pankreatitisa (14).

## Prehrana

Ko bolnik ni več v šoku, ga je treba začeti enteralno hraniti. Dokazano je, da sta pri zgodnjem enteralnem hranjenju vnetni odziv in pogostost septičnih zapletov zaradi okužbe nekroz manjša kot pri parenteralnem prehranjevanju (15). Zgodnjo podporo s hranili priporočajo posebej bolnikom s hudo obliko

akutnega pankreatitisa, kjer hipermetabolični, katabolični in hiperdinamični sistemski vnetni odzivi spremenijo presnovo maščob in ogljikovih hidratov. Nekateri priporočajo dodajati glutamin, češ da zmanjša prepustnost črevesne stene (5, 16, 17).

Vprašanje, ali bolnika hraniti enteralno ali parenteralno, je vedno aktualno. Odločitev ni težka, le ko so pri bolniku absolutne kontraindikacije za enteralno hranjenje, sicer pa temelji na ugotovitvi, kako bolnik prenaša enteralno hranjenje. Vsakega bolnika brez absolutnih kontraindikacij namreč začnemo hraniti enteralno; nekateri priporočajo predvsem zgodnje jejunalno hranjenje. Če po enteralni poti ni mogoče zagotoviti dovolj hranil, lahko bolnikove dnevne potrebe izpolni dodajanje po parenteralni poti. Nekateri menijo, da enteralno hranjenje spodbuja premik lizosomov na celično površino in posledično zmanjšanje intracelularnega sproščanja pankreatičnih encimov, kar je za bolnika seveda zelo ugodno; parenteralno hranjenje pa, nasprotno, večja ogroženost z okužbo in število potrebnih kirurških posegov (18).

Kalorične zahteve so za 5–20 % večje od bazalne potrebe. Preprečevati je treba hipertrigliceridemijo in ostale zaplete, ki jih lahko sproži hranjenje (3).

Izjemno pomembno je dosledno vzdrževanje normalnih vrednosti krvnega sladkorja, kar zagotavlja le neprekinjena infuzija inzulina s črpalko. Na ta način se precej zmanjšata obolevnost in umrljivost bolnikov (19, 20). Opisano je tudi, da dodajanje specifičnih laktobacilov in vlaken v enteralno hrano (ki naj jo bolnik dobi čim prej) zmanjša septične zaplete in število kirurških posegov (21).

## Koagulopatije

Bolniki z akutnim pankreatitisom imajo moteno strjevanje krvi, ki korelira z resnostjo boleznin in odpovedovanjem organov (22). Cirkulirajoči pankreasni encimi v krvi (posebno tripsin), okvara endotelija, cirkulirajoči vnetni dejavniki in hude tkivne poškodbe, ko se sprosti velika količina tkivnega faktorja,

spodbudijo obsežno nastajanje trombina, ki vstopa v krvni obtok, zaradi česar grozi diseminirana intravaskularna koagulacija (22). Poleg koagulacije se aktivira tudi fibrinolitični sistem. Če se osnovna bolezen ne umiri, se izčrpajo dejavniki fibrinolize in inhibitorji koagulacije, proces pa steče v smer koagulacije, kar pomeni nastajanje strdkov v mikrocirkulaciji, ishemijo tkiv in odpovedovanje organov. Znatno nižja raven aktivnosti proteina C in antitrombina III (AT III), visoka koncentracija dimerov D in inhibitorja aktivatorja plazminogena (*plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1*) (23) pomenijo slabo prognozo. Kadar se zaradi koagulopatije pojavijo tromboze ali krvavitve, je mogoče proti njim uporabiti heparin, antitrombin in krvne derivate. Zdravljenje z antifibrinolitiki ni umestno, ker večajo verjetnost tromboze (24). Pri 1–3 % bolnikov lahko nastanejo smrtno nevarne krvavitve zaradi žilnih zapletov. Priporočajo angiografijo z embolizacijo ali operacijo (25).

## Bolečina

Bolečina pri hudem akutnem pankreatitisu je ena najhujših, zato je nujna dobra analgezija. Zaradi aktivacije pankreatičnih proteaz in zaradi tkivnih nekroz se sproščajo vnetni dejavniki v neposredno okolico, kjer pospešujejo vnetje in delujejo na senzorično nitje celiakalnega plexusa (T5–T9), s čimer so vpleteni v visceralno bolečino (5). Analgezijo je mogoče doseči z dajanjem analgetikov (petidina, piritramida, buprenorfina) v žilo ali pa s torakalno epiduralno aplikacijo (3, 5, 26). Epiduralna analgezija je posebej primerna, ker hitro odstrani bolečino, ugodno deluje na prekrvitev črevesne stene in preprečuje razvoj ileusa (5, 27).

## Zaviranje izločanja pankreatičnih encimov, uporaba proteaznih inhibitorjev, anticitokinsko zdravljenje

Somatostatin pri zdravih zmanjša izločanje iz pankreasa za 70 %. Analogi somatostatina pri živalih po začetku pankreatitisa zvečajo sintezo DNA in proteinov, kar pomaga pri regeneraciji pankreasa.

Z metaanalizo primerjalnih študij so ugotovili, da somatostatin izboljša preživetje ljudi z akutnim pankreatitisom (28). Menda zavira sproščanje tumorskega nekroznega dejavnika in interferona gama iz monocitov. Vendar pa zaradi stranskih učinkov, kot sta močna vazokonstrikcija v splahnju in zmanjšanje prekrvitve pankreasa, somatostatin in oktreotidi niso primerni za zdravljenje zmerne do hude oblike pankreatitisa (29).

Pri patogenezi pankreatitisa ima menda pomembno vlogo tudi porušeno razmerje med proteazami in antiproteazami. Aprotinin in mezilat gabeksata sta inhibitorja številnih serinskih proteaz, vendar ugodno delovanje proteaznih inhibitorjev še ni toliko dokazano, da bi jih lahko priporočili za zdravljenje hudega pankreatitisa (29).

IL-10 je protivnetni citokin, ki ga izločajo številne celice, predvsem aktivirani makrofagi in limfociti Th2CD4+ T. Njegovo lastnost, da lahko modulira akutni vnetni odziv, so uporabili v številnih eksperimentalnih modelih, kjer so z uporabo rekombinantnega IL-10 (rIL-10) zmanjšali intenzivnost akutnega pankreatitisa in sistemske zaplete. Ker so bili rezultati eksperimentalnih študij zelo spodbudni, so rekombinantni IL-10 začeli uporabljati tudi klinično, in sicer predvsem za preprečevanje pankreatitisa po endoskopski retrogradni holangiopankreatografiji (zmanjšanje nekroze acinarnih celic) (8).

## Ledvice

Pri bolniku z akutnim pankreatitisom je prepočasno nadomeščanje tekočin najpogosteje vzrok za akutno ledvično popuščanje, ki se kaže s pešanjem diureze in kasneje s višanjem serumskih koncentracij dušikovih presnovkov – sečnine in kreatinina. Moteno je tudi vzdrževanje ravnovesja vode, elektrolitov in acidobaznega stanja. Akutna ledvična odpoved je lahko oligurična (seča je manj kot 400 ml/24 ur), anurična (seča je manj kot 100 ml/24 ur) ali pa neoligurična (količina seča je normalna). Ko se ledvično delovanje obnavlja, nastane poliurična faza akutne ledvične odpovedi.

Pri bolniku z akutnim pankreatitisom je treba ugotoviti, ali je med bolj ogroženimi z akutno ledvično odpovedjo, potem pa poskusiti preprečiti njen nastanek z odstranjevanjem možnih škodljivih dejavnikov. Kadar s konservativnimi ukrepi za doseganje tekočinskega, elektrolitskega, acidobaznega in presnovnega ravnovesja ni mogoče normalizirati delovanja ledvic, ga je treba podpreti ali nadomestiti z aparaturnimi, ki naj bolnikovemu telesu zagotovijo normovolemijo, normalno elektrolitsko in acidobazno stanje, odstranijo uremične simptome in znake. Indikacije za tako takojšnje nadomestno zdravljenje so hipervolemija, hiperkaliemija, huda acidoza in naraščajoča uremija z znaki oženja zavesti (30).

Če pri bolniku hitro izzvenijo znaki akutnega pankreatitisa, je mogoče pričakovati, da se bo kmalu popravilo tudi delovanje ledvic.

## ZAKLJUČEK

Intenzivno zdravljenje pri akutnem pankreatitisu je kompleksno in vedno izziv za zdravnika, ki dela na oddelku za zdravljenje smrtno ogroženih bolnikov. Izid je še vedno nepredvidljiv.

V zdravljenju bolnika z akutnim pankreatitisom je izjemno pomembno dobro in usklajeno delovanje intenzivistov, kirurgov, gastroenterologov in intervencijskih radiologov. Prav tako je izjemno pomembno delo medicinskih sester, respiratornih in lokomotornih fizioterapevtov. Dobro znanje, dobro sodelovanje in uporaba vseh novih medicinskih tehničnih dosežkov so ključ do uspeha zdravljenja bolnika s hudim akutnim pankreatitisom.

## Literatura

1. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the international symposium on acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128: 586–90.
2. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76–83.
3. Dugernier T, Frileux P, Reynaert M. Pancreatitis. In: Ramsay G, editor. *An ESICM multidisciplinary distance learning programme for intensive care training*. Brussels: Robert Clerebaut, 2005: 1–30.
4. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32: 1928–48.
5. Mayerle J, Simon P, Lerch MM. Medical treatment of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2004; 33: 855–69.
6. World society of the abdominal compartment syndrome. Preliminary consensus definitions on intra-abdominal hypertension (IAH) and abdominal compartment syndrome (ACS): results from the international ACS consensus definitions conference. [www.wsacs.org](http://www.wsacs.org).
7. Malbrain MLNG. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med* 2004; 30: 357–71.
8. Kremžar B, Špec-Marn A. Vloga citokinov in anticitokinskega zdravljenja pri pankreatitisu. *Gastroenterolog* 2004; 8: S125–8.
9. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994; 20: 225–32.
10. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1999; 282: 54–61.
11. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 2000; 342: 1334–49.
12. The Acute Respiratory Distress Syndrome network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 2000; 342: 1301–8.
13. Heinrich S, Schäfer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg* 2006; 243: 154–68.
14. Manes G, Uomo I, Menchise AM, Rabitti PG, Ferrara EC, Uomo G. Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1348–53.
15. Kompan L, Kremžar B, Gadžijev E, Prosek M. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999; 25: 157–61.
16. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004; 328: 1407.
17. Stecher A. Prehrana bolnikov po kirurških posegih in opeklinah. In: Kremžar B, editor. *Šola intenzivne medicine*. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino, 2000; 245–5.
18. Meier R, Beglinger C, Luyer P, Gullo L, Keim V, Laugier R, et al. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002; 21: 173–83.
19. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *NEJM* 2001; 345: 1359–67.
20. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *NEJM* 2006; 354: 449–61.
21. Oláh A, Belágyi T, Issekutz Á, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 1103–7.
22. Sawa H, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Nakajima T, et al. Elevation of plasma tissue factor levels in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 575–81.
23. Radenković D, Bajec D, Karamarkivc A, Stefanović B, Milić N, Ignjatović S, et al. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2004; 29: 152–6.
24. Preložnik Zupan I. Diseminirana intravaskularna koagulacija. In: Pernat A, Voga G, editors. *Zbornik predavanj Šola intenzivne medicine: 2 let.; 2006 nov; Ljubljana*. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino, 2006; 133–6.
25. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 2005; 54: 426–36.
26. Jakobs R, Adamek MU, von Bubnoff AC, Riemann JF. Buprenorphine or procaine for pain relief in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 12: 1319–23.
27. Baker S. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Crit Care Resusc* 2004; 6: 17–27.
28. Bentrem DJ, Joehl RJ. Pancreas: healing response in critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31: S582–7.
29. Wyncoll DL. The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature. *Intensive Care Med* 1999; 25: 146–56.
30. Ponikvar R. Akutna ledvična odpoved. In: Kocijančič A, Mrevlje F, editors. *Učbenik interne medicine*. Ljubljana: DZS, 1994: 787–98.

# Imunosupresivna terapija in zavrnitvena reakcija po presaditvi jeter

## Immunosuppressive therapy and rejection reaction after liver transplantation

Mojca Ribnikar<sup>1</sup>

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana  
Prispelo 19. 4. 2007, sprejeto 20. 6. 2007; Gastroenterolog 2007; 24–25: 38–40

*Ključne besede: imunosupresivna terapija, transplantacija jeter, zavrnitvena reakcija*

*Key words: immunosuppressive therapy, liver transplantation, rejection reaction*

### Izvleček

Kljub sodobni imunosupresivni terapiji ostaja zavrnitvena reakcija eden najpomembnejših razlogov bolezni in izgube presajenih jeter.

### Abstract

Despite recent improvements in immunosuppressive therapy, hepatic allograft rejection remains one of the major causes of morbidity and late graft loss in patients undergoing liver transplantation.

### UVOD

Imunosupresivna terapija je ključna za preživetje presadka in bolnika po transplantaciji jeter (1). Čeprav se sheme imunosupresivne terapije med transplantacijskimi centri razlikujejo, večinoma temeljijo na kortikosteroidih v kombinaciji s ciklosporinom ali takrolimusom (2). Naši bolniki prve 3 mesece po presaditvi jeter prejemajo še azatioprin.

### IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA

Imunosupresive delimo v 6 skupin:

- splošni imunosupresivi (kortikosteroidi),
- kalcinevrinski inhibitorji (ciklosporin in takrolimus),
- antimetaboliti (6-merkaptopurin, mikofenolat mofetil in azatioprin),
- inhibitorji TOR (*target of rapamycin* – sirolimus in everolimus),
- protitelesa (OKT3, IL-2R),
- novejši imunosupresivi (FTY720, leflunomid, FK778, FK779) (1).

Imunosupresivov iz zadnjih treh skupin pri nas ne uporabljamo.

<sup>1</sup>Mojca Ribnikar, dr. med.  
Klinični oddelek za gastroenterologijo  
Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

**Kortikosteroidi** so nespecifična protivnetna zdravila, ki inhibirajo sintezo citokinov (IL-1, 2, 6, TNF in IF gama) (3), migracijo in fagocitozo makrofagov in večajo stabilnost membrane (4).

Takoj po presaditvi jeter začnemo dajati metilprednizolon v velikih odmerkih, ki jih potem počasi manjšamo in – navadno v 6 do 12 mesecih po transplantaciji – prenehamo dajati, če je delovanje jeter stabilno (2). Izjema so i) bolniki, pri katerih je bila presaditev potrebna zaradi imunske bolezni jeter; da bi preprečili ponovitev osnovne bolezni, navadno potrebujejo kortikosterode v stalnem majhnem odmerku, in ii) bolniki, okuženi s HBV in HCV, pri katerih zaradi nevarnosti reinfekcije presadka poskusimo zdravljenje s kortikosteroidi prekiniti prej, v 3–6 mesecih po presaditvi. Z dolgotrajnim jemanjem kortikosteroidov so povezani številni stranski učinki, ki so večinoma odvisni od odmerka: sladkorna bolezen, okužbe, Cushingov sindrom, osteoporoza, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, hirzuitizem, razjede želodca in dvanajstnika, katarakta (4).

**Ciklosporin in takrolimus** sta kalcinevrinska inhibitorja. Zavirata od IL-2 odvisno proliferacijo celic T (3). Obe zdravili bolniki jemljejo vsakih 12 ur; odmerjamo jih po ravni zdravila v krvi, na katero lahko vpliva sočasno jemanje drugih zdravil. Med njunimi stranskimi učinki je najpomembnejši nefrotoksični, ki se pojavlja v 40–70 % (1); arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, hirzuitizma in gingivalne hiperplazije je več pri ciklosporinu, sladkorne bolezni in nevrotoksičnosti pa pri takrolimusu (4). Oba omogočata približno enako preživetje presadka in bolnika. Pri bolnikih, ki dobivajo takrolimus, je manj zavrnitvenih reakcij, manjše so potrebe po kortikosteroidih, ciklosporin pa ima prednost pri bolnikih, okuženih z virusom hepatitisa C, ker *in vivo* zavira replikacijo virusa (1), pri bolnikih z imunskimi boleznimi ali jetrnoceličnim rakom. Ciklosporin ni kontraindiciran v nosečnosti (5).

**Azatioprin** je purinski analog, ki inhibira proliferacijo limfocitov B in T (3). Bolniki ga dobivajo prve

tri mesece po presaditvi jeter. Njegov najpomembnejši stranski učinek je zaviranje delovanja kostnega mozga.

**Mikofenolat mofetil (MMF)** prav tako inhibira proliferacijo limfocitov B in T (3). Ker ni nefrotoksičen, ga dajemo po transplantaciji jeter bolnikom z ledvično insuficienco, ki jemljejo ciklosporin ali takrolimus, saj dodatek MMF omogoča zmanjšanje odmerka nefrotoksičnih kalcinevrinskih inhibitorjev in s tem izboljša okrnjeno ledvično funkcijo. Menda zmanjšuje tudi grožnjo nastanka malignoma po presaditvi jeter, zlasti kake limfoproliferativne bolezni.

Najpomembnejša stranska učinka sta driska in zaviranje delovanja kostnega mozga.

## ZAVRNITEV PRESADKA

Zavrnitev presadka je reakcija imunskega sistema prejemnika na presadek, ki povzroči poškodbo presajenega organa. Tarče imunskega odziva so epitelijske celice žolčnih vodov in endotelij jetrnih arterij in ven, hepatociti so manj občutljivi. Glede na histološke značilnosti, čas pojavljanja, odziv na zdravljenje in reverzibilnost razlikujemo hiperakutno, akutno in kronično zavrnitveno reakcijo (6).

**Hiperakutna (humoralna) zavrnitvena reakcija** je redka, nastane v prvih dneh po presaditvi. Povzročajo jo protitelesa (proti antigenom MHC – *Major Histocompatibility Complex* – in proti antigenom krvne skupine darovalca, ki nastanejo pred presaditvijo jeter ali pa takoj po njej) in komplement; poškodujejo žilni epitelij. Za hiperakutno zavrnitveno reakcijo je značilno hitro slabšanje delovanja jeter s klinično sliko akutne jetrne odpovedi. Edino uspešno zdravljenje je urgentna retransplantacija jeter (5).

**Akutna (celična) zavrnitvena reakcija** se pojavi pri 30–70 % bolnikov po transplantaciji jeter, najpogosteje v prvih treh tednih, lahko pa kadar koli. Povzročajo jo senzibilizirani limfociti T. Pogosto je klinično nema, lahko pa se pokaže z bolečino pod desnimi rebrnim lokom in vročino. Rezultati jetrnih



testov so patološki, vendar neznačilni, in zato z njimi ne moremo razlikovati akutne zavrnitvene reakcije od drugih zapletov po presaditvi jeter, kot so biliarni in vaskularni zapleti ter okužbe. Za diagnozo akutne zavrnitvene reakcije je ključna biopsija jeter, ki lahko pokaže portalno vnetje, poškodbo žolčnih vodov in endotelitis. Akutno zavrnitveno reakcijo navadno dobro umiri zdravljenje s pulzi kortikosteroidov; je torej reverzibilna (5).

**Kronična (duktopenična) zavrnitvena reakcija** nastane v do 10 % bolnikov po presaditvi jeter. Povzročajo jo limfociti T. Pojavi se kadar koli po transplantaciji jeter, vendar je v prvih mesecih po presaditvi redka. Klinično poteka kot napredujoča holestaza z zlatenico, predvsem so zvišane koncentracije serumskega bilirubina, alkalne fosfataze in  $\gamma$ -GT, koncentracije AST in ALT pa so le nekoliko višje. Tudi za diagnozo kronične zavrnitvene reakcije je ključna biopsija jeter, s katero lahko dokažemo izginevanje žolčnih vodov. Kronična zavrnitvena reakcija je navadno ireverzibilna, saj razen retransplantacije ni učinkovitega zdravljenja (5).

## ZAKLJUČEK

Od 20. 6. 1995 do konca leta 2006 smo pri nas presadili jetra 82 bolnikom. Pri 24 (29 %) smo histološko dokazali vsaj eno (in največ tri) epizode akutne zavrnitvene reakcije, pri 10 (12 %) pa kronično zavrnitveno reakcijo, pri dveh od slednjih je bila potrebna retransplantacija.

## Literatura

1. Perry I, Neuberger J. Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. *Clin Exp Immunol* 2005; 139 (1): 2–10.
2. Vogt. DP, Henderson JM. Liver transplantation: patient selection and postoperative management. In: Brandt LJ, editor. *Clinical practice of gastroenterology*, Vol. 2. Philadelphia: Current Medicine, 1999: 1024.
3. Martin P, Rosen HR. Liver transplantation. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Gastrointestinal and liver Disease*. 8<sup>th</sup> ed., vol.1. Philadelphia: Saunders, 2006: 2049–50.
4. Encke J, Uhl W, Stremmel W, Sauer P. Immunosuppression and modulation in liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 4): 22–5.
5. O'Grady J, Lake JR, Howdle PD. *Comprehensive clinical hepatology*. Harcourt, 2000: 36.1–20, 39.9–10.
6. Wiesner RH. Advances in diagnosis, prevention and management of hepatic allograft rejection. *Clin Chem* 1994; 40 (11): 2174–85.

# Zdravljenje Crohnove bolezni z adalimumabom (Humira)

## Treatment of Crohn's disease with adalimumab (Humira)

Ivan Ferkolj<sup>1</sup>

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana  
Prispelo 3. 10. 2007, sprejeto 5. 11. 2007; Gastroenterolog 2007; 24–25: 41–45

*Ključne besede: adalimumab, Crohn's disease, infliximab*

*Key words: adalimumab, Crohnova bolezen, infliximab*

### Izveček

Adalimumab (Humira) je prvo popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo, ki je uperjeno proti TNF- $\alpha$  in je, dano subkutano, učinkovito zdravilo za tiste bolnike s Crohnovo boleznijo, ki so se poprej že zdravili z infliksimabom, a je zdravilo bodisi izgubilo učinek ali pa ga bolniki niso več prenašali. Adalimumab pa je učinkovit tudi pri bolnikih, ki se z infliksimabom še niso zdravili. Inducira remisijo in jo tudi vzdržuje, je varen in ima majhno imunogenost. Klinično učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1400 bolnikih z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo v štirih randomiziranih dvojno slepih, s placebo primerjalnih raziskavah. V Sloveniji smo z adalimumabom zdravili deset bolnikov: devet so jih poprej zdravili z infliksimabom, a je le-ta izgubil učinek ali pa bolniki zdravila niso več prenašali, en bolnik pa tega zdravila še ni prejel. Pri sedem bolnikih je bil odziv zelo dober, pri enem odziva ni bilo, pri dveh pa je bilo treba zdravljenje prekiniti zaradi perianalnih abscesov.

### Abstract

Adalimumab (Humira), fully human TNF- $\alpha$  antagonist, administered subcutaneously, is effective in patients with Crohn's disease who were treated with infliximab until it lost its effect or they developed intolerance against it. Adalimumab is also effective in patients naïve to infliximab. It induces remission and maintains clinical response, is safe and has low immunogenicity. The clinical efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe Crohn's disease was demonstrated in four pivotal randomized, double-blind trials that included a total of more than 1400 patients. In Slovenia, we treated ten patients: nine of them were intolerant or refractory to infliximab, while one was naïve to this agent. Good clinical response was achieved in seven patients, while none response was seen in one patient and in the remaining two treatment had to be discontinued due to perianal abscess.

<sup>1</sup>Doc. dr. Ivan Ferkolj, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo

Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Japljeva 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

Osnovni namen internističnega zdravljenja Crohnove bolezni (CB) je prekinitev akutnega zagona, nato pa vzdrževanje čim daljše remisije. Ker osnovnega vzroka bolezni ne poznamo, zdravimo samo simptomatično. Pred začetkom zdravljenja moramo poznati anatomsko lego vnetnih sprememb, razširjenost bolezni ter njeno aktivnost.

Bolnike z blago ali zmerno aktivno obliko **Crohnovega kolitisa** začnemo zdraviti s sulfasalazinom 4–6 g dnevno ali pa z mesalazinom 3–4,5 g dnevno. Če imajo bolniki prizadet tudi rektum, zdravimo še lokalno z mesalazinom ali s kortikosteroidi (KS) v svečkah ali klizmah.

Če je zdravljenje neuspešno ali pa če je bolezen hujša, sulfasalazinu ali mesalazinu dodamo še KS v tabletah, pri zelo hudih oblikah bolezni pa parenteralno. Najučinkovitejši je 6-metilprednizolon 0,5–1 mg/kg telesne teže v enem jutranjem odmerku po zajtrku. Odmerek na 3–4 dni manjšamo za 4 mg, po 6–8 tednih pa zdravljenje ustavimo (1).

**Terminalni ileitis** lahko poskusimo zdraviti z mesalazinom 3–4,5 g dnevno, vendar je poskus najpogosteje neuspešen in kaže takoj na začetku uporabiti budesonid. Dnevni odmerek je 9 mg (trikrat 3 mg), indiciran pa je pri CB terminalnega ileuma in/ali cekum-ascendensa. Če budesonid ni učinkovit, uporabimo 6-metilprednizolon v enakih odmerkih kot pri Crohnovem kolitisu. Z njim zdravimo tudi bolnike s CB v ostalih segmentih tankega črevesa in v zgornjih prebavilih (1).

Če bolniki potrebujejo KS neprestano ali pa če so le-ti neučinkoviti oziroma imajo prehude stranske učinke, jih zamenjamo z azatioprinom 2–2,5 mg/kg telesne teže, ki je učinkovit tudi pri nekaterih bolnikih, ki imajo zaradi CB fistule med votlimi organi ali navzven skozi kožo. Če bolniki azatioprina ne prenašajo ali pa ni učinkovit, ga zamenjamo s 6-merkaptopurinom v odmerku 1–1,5 mg/kg telesne teže, če pa tudi ta ne učinkuje, pa z metotreksatom v odmerku 25 mg intramuskularno ali peroralno enkrat tedensko (1–3).

Imunosupresivi so tudi edina vzdrževalna zdravila, ki dokazano daljšajo remisijo CB. Učinek mesalazina, ki ga za vzdrževalno zdravljenje uporabljamo najpogosteje, pa ni dokazan (1–3).

## BIOLOŠKA ZDRAVILA

Pri približno 20 % bolnikov je bolezen ves čas aktivna, nam je ne uspe umiriti ali pa bolniki potrebujejo stalno velike odmerke KS, ki imajo številne stranske učinke. Pri nekaterih bolnikih nastanejo fistule med črevesno steno in drugimi votlimi trebušnimi organi ali skozi kožo. Zdravljenje teh dveh skupin bolnikov je najtežje, zato zadnjih deset let zanje uporabljamo tudi biološko zdravljenje, ki bodisi sloni na zaviranju sproščanja in delovanja vnetnih citokinov ali pa na pospeševanju delovanja protivnetnih citokinov.

Citokini so topne beljakovine, ki jih izločajo spodbujene celice imunskega sistema in epitelija sluznic in so namenjene komuniciranju med obrambnimi celicami. Vsak imunski odziv poteka v medsebojnem sodelovanju raznovrstnih in številnih imunskih celic (makrofagov, celic T pomagalk, citotoksičnih limfocitov, limfocitov B, celic NK – *natural killer cells*). Na mestu vdora mikrobov v telo se morajo zbrati ustrezne imunske celice in z medsebojnim signaliziranjem uskladiti svoje aktivnosti v primerno organiziran imunski odziv (4). Za medsebojno komuniciranje uporabljajo neposredne receptorske povezave, predvsem prek adhezijskih molekul. Zelo pomembno je tudi signaliziranje s topnimi proteinskimi signalnimi molekulami – citokini. Citokini so topni glikoproteini neimunoglobulinske narave, ki delujejo neencimsko v pikomolarnih in nanomolarnih koncentracijah in uravnavajo delovanje raznih celic.

Raziskave so pokazale, da je TNF- $\alpha$  tipičen vnetni citokin in da igra pomembno vlogo v patogenezi CB. To je bila osnova za razvoj nove oblike zdravil, ki nevtralizirajo učinke TNF- $\alpha$ . V številnih predkliničnih študijah so preskušali več bioloških zdravil, ki nevtralizirajo učinek TNF- $\alpha$ : CDP571 in CDP870 – himerna protitelesa proti TNF- $\alpha$ , ki so sestavljena iz humanih (95 %) in mišjih (5 %) protiteles, etanercept

(humanizirani topni TNF- $\alpha$  receptorji), infliksimab (Remicade – 75 % humanih in 25 % mišjih) ter v zadnjih letih še prvo popolnoma humanizirano antiTNF- $\alpha$  protitelo adalimumab (Humira).

## Infliksimab

Prvo in zelo učinkovito biološko zdravilo je infliksimab (Remicade), ki je z genetskim inženirstvom pridobljeno protitelo IgG1 proti TNF- $\alpha$ . To so himerna (himere so bila v grški mitologiji bitja, ki so bila mešanica človeka in živali) človeško-mišja protitelesa, usmerjena v nevtralizacijo TNF- $\alpha$ . Sestavljena so iz 75-odstotnega deleža humanih in 25-odstotnega deleža mišjih protiteles, pridobljena iz rekombinantne celične linije, gojene s kontinuirano perfuzijo. Z veliko afiniteto se vežejo na topne in membranske oblike TNF- $\alpha$  ter tako zavirajo njegovo delovanje. Delovanje topnega TNF- $\alpha$  je tako preprečeno že v prvih 24 urah. Mehanizem njegovega delovanja pri CB ni povsem raziskan: morda nevtralizira TNF- $\alpha$  s protitelesi antiTNF- $\alpha$ , morda ovira antigenske predstavitve, morda ovira aktivacijo in delovanje vnetnih limfocitov ali pa preprečuje prehajanje aktiviranih imunskih celic v tkivo. Po infuziji infliksimaba so opazili apoptozo limfocitov T in monocitov v črevesni sluznici.

Infliksimab so prvič uporabili že leta 1993 pri deklariaciji s CB, odporno proti mesalazinu, prednizolonu in azatioprinu. Intravensko dajanje infliksimaba v odmerku 10 mg/kg je doseglo opazno klinično izboljšanje, ki je trajalo tri mesece. To odkritje je sprožilo serijo raziskav s protitelesi proti TNF- $\alpha$ , ki so vse potrdile njegovo učinkovitost pri zdravljenju bolnikov z aktivno luminalno in fistulirajočo obliko CB ali aktivnim ulceroznim kolitisom (5–9). Zdravilo je registrirano v Sloveniji že od leta 2001.

Infliksimab je torej učinkovito in varno zdravilo za zdravljenje bolnikov z aktivno in/ali fistulirajočo obliko CB in bolnikov z ulceroznim kolitisom, ki se ne odziva na standardno zdravljenje. Žal pa se pri nekaterih bolnikih pojavijo stranski učinki ali pa začne učinek zdravila (zaradi tvorbe protiteles) po nekaj mesecih upadati in je treba zdravljenje opustiti.

## Adalimumab

Adalimumab (Humira) je prvo popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, uperjeno proti TNF- $\alpha$ . Izdelali so ga s tehniko rekombinantne DNA. Z visoko afiniteto in specifičnostjo se veže na topni TNF- $\alpha$  ter nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavira interakcijo TNF- $\alpha$  z receptorji p55 in p75. Modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF- $\alpha$ , vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov.

Adalimumab je bil v Evropi najprej registriran za zdravljenje odraslih z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom, kasneje sta indikacija zanj postala še psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis, od junija 2007 pa je indiciran tudi za zdravljenje bolnikov s hudo aktivno CB, ki se ne odziva na popolni in ustrezni ciklus zdravljenja s KS in/ali imunosupresivi, in bolnikov, ki takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1400 bolnikih z zmerno do hudo aktivno CB (CDAI med 220 in 450) v štirih randomiziranih dvojno slepih študijah, narejenih v primerjavi s placebom. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil (10–13).

**Indukcijo klinične remisije** (opredeljene kot *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, CLASSIC I in GAIN (10, 11). V študiji CLASSIC I so 299 bolnikov, ki poprej še niso dobivali antagonistov TNF- $\alpha$ , randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji GAIN so 325 bolnikov, pri katerih je infliksimab nehal delovati ali pa ga niso prenesli, randomizirali bodisi v skupino s 160 mg 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi v skupino s placebom 0. in 2. teden. V obeh raziskavah je bil adalimumab statistično značilno učinkovitejši od placeba.

Ključna študija, ki je ocenjevala **vzdrževanje klinične remisije**, je CHARM (12). V njej je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg adalimumaba 0. teden in 40 mg 2. teden. V 4. tednu so bolnike randomizirali v skupine s 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden in skupino s placebom; v celoti je študija trajala 56 tednov. Vzdrževanje klinične remisije in vztrajanje odziva so ugotavljali tudi v študiji CLASSIC II, ki je bila nadaljevanje indukcijske študije CLASSIC I (13). Tudi v teh dveh raziskavah je bil adalimumab statistično značilno učinkovitejši od placeba.

### Primerjava med obema zaviralcema TNF- $\alpha$

Infliksimumab je himerno monoklonsko protitelo, ki vsebuje 25 % murinih sekvenc. Te so odgovorne za pogost nastanek sekundarnih protiteles, imenovanih HACA (*human antichimeric antibodies*). Bolnike, ki imajo HACA, 2–3-krat bolj ogrožajo alergijske reakcije, ki so lahko takojšnje ali reakcije kasne občutljivosti. Razvoj HACA je povezan tudi s slabitvijo kliničnega odziva na infliksimumab (14). Protitelesa proti infliksimumabu so odkrili pri povprečno 14 % bolnikov, ki so hkrati prejeli imunosupresiv, in pri 24 % tistih brez imunosupresiva. Zmanjšanje nastajanja sekundarnih protiteles proti infliksimumabu torej lahko dosežemo s kombiniranjem z imunosupresivnimi zdravili, vendar se tako zveča verjetnost neželenih učinkov (15).

Ob slabitvi odziva na infliksimumab je mogoče zvečati odmerek zdravila do 10 mg/kg ali skrajšati časovni interval med posameznimi odmerki (npr. na 6 namesto na 8 tednov), kar pa veča ceno zdravljenja.

Adalimumab pa je popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo z lastnostmi človeškega imunoglobulina IgG. Zato je malo imunogeno, povzroča malo alergijskih reakcij in ima dolgo razpolovno dobo. V kliničnih preskušanjih so protitelesa proti adalimumabu odkrili le pri 2,6 % bolnikov. Ugotovljena protitelesa so bila tudi povezana z zmanjšanjem terapevtskega odziva na adalimumab. Priporočeni odmerek je enak ne glede na bolnikovo telesno težo in po podatkih študije CHARM je le pri majhnem

deležu (13 %) bolnikov potreben prehod na pogostejše odmerjanje (12). Zdravilo je enako učinkovito brez imunosupresiva ali v kombinaciji z njim.

Infliksimumab je pripravljen kot liofiliziran prašek in se aplicira intravensko z dveurno infuzijo, med katero je potreben strokovni nadzor zaradi možnosti takojšnjih alergijskih reakcij. Za aplikacijo zdravila mora bolnik v bolnišnici ali specializirani zdravstveni ustanovi ležati povprečno 3–4 ure. Priporočena shema odmerjanja je 5 mg/kg telesne teže 0. teden, nato enaka količina 2. in 6. teden, nato pa vsakih 8 tednov.

Dajanje adalimumaba je za bolnike udobnejše in preprostejše. Pripravljen je v injekcijski brizgi; le-ta vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,8 ml sterilne raztopine. Bolnik si ga daje pod kožo sam. Priporočena shema odmerjanja je 80 mg (dve injekciji) 0. teden, 40 mg (ena injekcija) 2. teden in nato 40 mg (ena injekcija) vsak drugi teden. Razen za indukcijo zadošča za enomesečno terapijo ena škatla z dvema napolnjenima injekcijskima brizgama.

Neposrednih primerjalnih študij med infliksimumabom in adalimumabom ni. Klinični učinek infliksimumaba je v primerjavi z adalimumabom zaradi intravenske uporabe hitrejši, saj nastopi najpogosteje že po nekaj dnevih. Po rezultatih kliničnih preskušanj s trajanjem do enega leta imata zdravili primerljivo učinkovitost glede deleža kliničnega odziva, remisij, zapiranja fistul in možnosti ukinjanja steroidov. Cena enoletnega zdravljenja z adalimumabom je nižja kot z infliksimumabom (tudi na račun enodnevnih hospitalizacij za infuzije infliksimumaba).

### NAŠE IZKUŠNJE Z ADALIMUMABOM

Na KO za gastroenterologijo UKC v Ljubljani smo do septembra 2007 zdravili deset bolnikov s CB. Devet od njih smo najprej zdravili z infliksimumabom: nanj se je bolezen pri vseh odlično odzvala, vendar smo ga morali pri 4 bolnikih prenehati dajati zaradi stranskih učinkov, pri 5 pa prekiniti zaradi upadanja učinka zdravila. Pred uvedbo adalimumaba (junij–september 2007) smo pri vseh bolnikih

ponovno izključili oz. poprej pozdravili morebitno okužbo, negativna pa sta morala biti tudi rezultata rentgenskega slikanja pljuč in tuberkulinskega testa. Prvi odmerek (0. teden) adalimumaba je bil 160 mg s.c., naslednji (2. teden) 80 mg s.c., nato pa vsaka dva tedna 40 mg.sc. (ena ampula). Dva bolnika sta morala po dveh mesecih zaradi nastanka abscesov zdravljenje prekiniti (abscesi so se jima pojavljali že tudi poprej) in sta bila uspešno operirana. Pri eni bolnici je bil po treh mesecih učinek zelo šibek in smo zdravljenje z adalimumabom prekinili, ostalih šest bolnikov pa je klinično v remisiji. Drugih stranskih učinkov nismo zaznali. Deseti bolnik, ki smo ga začeli zdraviti oktobra 2007, pa poprej ni bil zdravljen z infliksimabom, ampak samo s KS in azatiopriinom, ki pa niso imeli učinka. Tudi pri njem je bilo opazno klinično izboljšanje, in to že po tretjem podkožnem injiciranju zdravila. V prvi polovici novembra 2007 smo začeli zdraviti še tri nove bolnike.

## ZAKLJUČEK

Infliksimab in adalimumab sta zdravili izbire za zdravljenje CB, ki se ne odzove na standardna zdravila. Adalimumab pa je tudi zdravilo izbire za tiste bolnike, pri katerih je infliksimab izgubil terapevtski učinek ali pa ga zaradi stranskih učinkov ne smejo več prejemati. Približno pri dveh tretjinah bolnikov se bolezen odzove na zdravljenje, dolgotrajno remisijo pa zdravilo doseže le pri dobri tretjini do polovici zdravljenih. Pozorni moramo biti na stranske učinke zdravil (alergijske reakcije, imunogenost, okužbe, abscese, reaktivacijo TBC itd). Z infliksimabom smo v Sloveniji hospitalno zdravili že več kot 100 bolnikov, od 11. decembra 2007 dalje pa bo adalimumab na pozitivni listi ZZZS in ga bomo gastroenterologi bolnikom po odobritvi na konzilijih za biološka zdravila predpisovali tudi ambulantno.

## Literatura

1. Travis SPL, Strange EF, Lémann M, Öresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl 1): i16–35.

2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641–57.
3. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940–87.
4. Schreiber S. Inflammatory bowel disease: immunologic concepts. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47: 15–28.
5. Van Dullemen HM, Van Deventer SJH, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GNJ, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129–35.
6. Targan SR, Hannauer SB, Van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–35.
7. Present DH, Rutgeers P, Targan SR, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (18): 1398–405.
8. Hanauer SB, Feagan BBG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–9.
9. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2962–72.
10. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, et al. Human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–33.
11. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–38.
12. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
13. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232–9.
14. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601–8.
15. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Meyer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 542–3.

# Endoskopska hemostaza in farmakološko zdravljenje pri nevarikoznih krvavitvah iz zgornje prebavne cevi

## Endoscopic haemostasis and pharmacologic treatment in nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhage

Pavel Skok<sup>1</sup>

*Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor*

Prispelo 19. 4. 2007, sprejeto 30. 5. 2007; *Gastroenterolog* 2007; 24–25: 46–55

*Ključne besede: endoskopska hemostaza, farmakološko zdravljenje, nevarikozna krvavitev, smrtnost, zgornja prebavna cev*

*Key words: endoscopic hemostasis, mortality, nonvariceal haemorrhage, pharmacologic treatment, upper gastrointestinal tract*

### Izvleček

Tehnološki razvoj endoskopskih instrumentov in pripomočkov je zlasti v zadnjih dveh desetletjih v gastroenterologiji omogočil vrsto novih diagnostičnih postopkov in nove načine zdravljenja. Endoskopija se je potrdila kot učinkovita pri hemostazi krvavečih virov v prebavni cevi in pri raznih drugih intervencijskih posegih v prebavilih. Nujna endoskopija omogoča natančno oceno vira krvavitve in ogroženosti bolnika, izbiro najprimernejše metode hemostaze ter olajša in usmerja klinične odločitve. Napredek v zdravljenju in izidu krvavitev je omogočilo tudi sodobno farmakološko zdravljenje.

Prikazani so uspešnost endoskopske hemostaze pri nevarikoznih krvavitvah v zgornji prebavni cevi in sodobna načela farmakološkega zdravljenja. Zaviralci protonske črpalke pomenijo pomemben

### Abstract

The technological development of endoscopic instruments and their accessories, especially in the last two decades, introduced several new diagnostic and therapeutic procedures in the digestive tract. Endoscopy has proved successful in haemostasis of bleeding sources in the gastrointestinal tract and in other interventional endoscopic procedures. In gastrointestinal haemorrhage, urgent endoscopy enables identification of the bleeding source, selection of most appropriate haemostatic method, risk assessment, and facilitates clinical decisions. Improvement of the gastrointestinal haemorrhage outcome was achieved also with modern pharmacologic treatment.

The efficacy of several endoscopic haemostatic methods in nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhages and principles of modern pharmacologic treatment

<sup>1</sup>Prof. dr. Pavel Skok, dr. med.

Klinični oddelek za interno medicino,  
Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo,  
Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

napredek pri zdravljenju kraveče peptične razjede in hemoragičnoerozivnih sprememb sluznice prebavne cevi, ki so najpogostejši vzrok krvavitv. Endoskopski posegi pri bolnikih s krvavitvami v prebavilih in sodobno farmakološko ter ustrezno podporno zdravljenje v usmerjenih enotah intenzivne medicine zagotavljajo dober izid zdravljenja.

are presented. The introduction of proton pump inhibitors was a significant advancement in treating bleeding peptic ulcer and erosive mucosal lesions of the digestive tube. Various factors affect the success of treatment in patients with digestive tract haemorrhage – besides endoscopic hemostatic procedures mainly modern pharmacologic and adequate supportive treatment in intensive care units.

## UVOD

Akutne krvavitve iz zgornje prebavne cevi sodijo med življenje ogrožajoča stanja, ki so dnevno obravnavana na gastroenteroloških in oddelkih za nujne posege (1, 2). Kljub napredku obravnave teh bolnikov so krvavitve iz zgornje prebavne cevi še vedno pogosto smrtne, še posebej zaradi zapletov med zdravljenjem starejših ljudi (3). Krvavitve iz prebavne cevi so po nastanku akutne in kronične, po izvoru pa krvavitve iz zgornje ali spodnje prebavne cevi, pri čemer je meja duodenojejunalni zavoj oz. Treitzov ligament. Po kliničnih značilnostih, uveljavljenih smernicah zdravljenja, prognozi ter po izidu delijo krvavitve tudi v *varikozne* in *nevarikozne* (4–6). Raziskave v razvitih deželah so potrdile, da so akutne krvavitve iz zgornje prebavne cevi pogoste; okoli 90 % virov je menda v tem delu prebavil, okoli 10 % v debelem črevesu, 1–2 % pa med duodenojejunalnim zavojem in ileocekalno zaklopko (3). Tudi sodobnejše epidemiološke in endoskopske raziskave so potrdile tako porazdelitev virov krvavitve (7, 8). Med vzroki prevladujejo zapleti peptične razjede dvanajstnika ali želodca, nadalje hemoragičnoerozivne spremembe sluznice zgornje prebavne cevi, raztrgane varice požiralnika in/ali želodca, pok sluznice v predelu ezofagogastrične stičnice (Mallory-Weissov sindrom) in tumorji v zgornji prebavni cevi (8–13). Pogostejši vzroki krvavitv iz spodnje prebavne cevi pa so pri starejših divertikli, hemoroidi, vnetne spremembe črevesa, polipi, tumorji ter rak debelega črevesa in danke (7, 14). Podobno pogostost vzrokov krvavitv so našle tudi analize, opravljene v Sloveniji.

Akutna nevarikozna krvavitve iz zgornje prebavne cevi je običajno ogrožajoče stanje, ki zahteva natančno klinično in hemodinamsko oceno, učinkovito simptomatsko zdravljenje ter nujno endoskopsko preiskavo (15, 16). Pri večini bolnikov preiskava odkrije vzrok krvavitve, omogoča izbiro najprimernejše metode hemostaze, oceno grožnje morebitne ponovne krvavitve ter olajša in usmerja klinične odločitve o nadaljnjem zdravljenju (3, 7, 17). Kljub napredku pri celoviti obravnavi teh bolnikov, ki vključuje boljše razumevanje patofizioloških mehanizmov pri akutnih obilnih krvavitvah in njihovih posledic, in kljub učinkovitejšemu farmakološkemu in podpornemu zdravljenju v usmerjenih intenzivnih enotah je smrtnost 5–15-odstotna, zlasti zaradi vse večjega deleža starejših bolnikov s pridruženimi boleznimi (8, 11, 19), pri katerih so zapleti vsakršnega zdravljenja – endoskopskega, radiološkega, kirurškega ali kombiniranega – pogostejši.

V prispevku so prikazane nekatere oblike sodobnega endoskopskega in farmakološkega zdravljenja pri nevarikoznih krvavitvah iz zgornje prebavne cevi.

## ENDOSKOPSKO ZDRAVLJENJE

Akutne krvavitve iz zgornje prebavne cevi so pogost vzrok obolevnosti in umrljivosti; njihova incidenca je 100–150/100.000 prebivalcev (3, 12, 15, 17, 20). Med vzroki prevladujejo zapleti peptične razjede, pogosto povzročeni z nekritično uporabo zdravil, kot so nesteroidna protivnetna zdravila, salicilati in razne kombinacije zdravilnih učinkovin. Neželene



učinki teh zdravil so posebej pogosti pri starostnikih, saj so presnova, porazdelitev in izločanje zdravilnih učinkovin pri njih zaradi let manj predvidljivi. Čeprav je pogosto zapisano, da se akutne krvavitve iz prebavne cevi zaustavijo spontano v 80 % primerov, pa so ljudje v ostalih 20 % hudo ogroženi; smrtnost med njimi je velika (3, 9, 21).

Uvedba endoskopskih preiskav z upogljivimi instrumenti ob koncu šestdesetih let prejšnjega stoletja je gastroenterologiji omogočila uspešnejšo obravnavo bolnikov z različnimi boleznimi prebavne cevi (1, 2, 8, 22, 23), nadaljnji tehnološki razvoj endoskopskih instrumentov, videoendoskopije in pripomočkov za endoskopske posege v osemdesetih letih prejšnjega stoletja pa je omogočil minimalno invazivne posege na prebavni cevi, žolčnih izvodilih in drugih votlih organih ter pomembno zmanjšal potrebo po nekaterih kirurških posegih, posebej za zaustavljanje krvavitve, odstranjevanje tujkov, razširjanje zoženih mest prebavne cevi in žolčnih izvodil, prerezanje izvodil, vstavljanje opornic, drobljenje in odstranjevanje kamnov, izrezovanje polipov, injiciranje zdravil/barvil in usmerjanje odvzemov tkiva za histološko in citološko preiskavo (8, 12, 24, 25).

Razvoj instrumentalnih pripomočkov je omogočil uvedbo različnih metod endoskopske hemostaze, najprej injekcijskega zdravljenja (z vazokonstriktorskimi ali sklerozacijskimi sredstvi, fibrinskim lepilom, trombinom, dejavniki strjevanja krvi), kasneje pa tudi toplotne koagulacije (električne, laserske ali s toplotno sondo) in v zadnjem obdobju mehanskih pripomočkov (zank, kovinskih sponk, podvezovanja) (2–4, 8, 13, 22, 26–30).

Učinke vsake od novih metod endoskopske hemostaze so najprej preverjali na poskusnih živalih z ishemično ali mehansko povzročeno razjedo sluznic, in sicer z makroskopskim in histološkim pregledovanjem reseciranih delov obravnavane prebavne cevi (1, 2, 6). Izkazalo pa se je, da izsledkov, pridobljenih na živalskih modelih, ni mogoče brez zadržkov prenesti na ljudi, saj je bilo v prvem obdobju precej poročil o neželenih zapletih posegov (5, 6, 8).

V Nemčiji so injekcijsko zdravljenje uvedli leta 1976 (Soehendra in Werner: 2 bolnika z arterijsko krvavitvijo, injiciranje adrenalina in polidokanola), na Japonskem pa 1983 (Asaki s sodelavci: 332 bolnikov, injiciranje 98-odstotnega alkohola). Metoda se je razvila iz sklerozacijskega zdravljenja varic (4, 28, 31). Sredstva, ki so bila injicirana v neposredno okolico vira krvavitve, so zagotovila zaustavitev krvavitve, običajno z vazokonstrikcijo (razredčeni adrenalin), kasneje pa s tvorbo krvnega strdka in trombozo drobnih žil v mukozi in submukozi (po injiciranju polidokanola ali absolutnega alkohola) ali z mehničnim pritiskom na krvavečo žilo (fibrinsko lepilo, trombin). V osemdesetih in začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja so v številnih endoskopskih centrih z uspehom uporabljali tudi toplotno hemostazo, v zadnjih 10 letih pa mehanske pripomočke (podvezovanje, kovinske sponke), ki so jih izpopolnjevali (npr. *Resolution Clip*, *TriClip*, *QuickClip2*) in so se v primerjalnih raziskavah izkazali kot zelo učinkoviti pri nekaterih virih krvavitve (28–31). Da bi zvečali uspešnost endoskopske hemostaze, so ponekod metode kombinirali (injekcijsko hemostazo in lasersko fotokoagulacijo ali elektrokoagulacijo, injekcijsko in mehanske metode...), vendar poskusi pogosto niso izpolnili pričakovanj (27, 29–31).

Najpogosteje uporabljene metode endoskopske hemostaze so:

- injekcijsko zdravljenje
  - raztopina adrenalina (1/10.000),
  - raztopina adrenalina in polidokanola (1 % ali 1,5 %),
  - raztopina adrenalina in natrijevega tetrade-cilsulfata (3 %),
  - raztopina adrenalina in trombina (30 IE/ml),
  - fibrinsko lepilo,
  - alkohol (98-, 99-odstotni, absolutni),
  - hipertonična (3,6- ali 7,2-odstotna) fiziološka raztopina (NaCl) in polidokanol,
  - 0,9-odstotna fiziološka raztopina (NaCl);
- toplotno zdravljenje
  - elektrokoagulacija (z monopolarno/bipolar-no/multipolarno elektrodo),
  - toplotna sonda,

- fotokoagulacija z laserjem (Nd:Yag, CO<sub>2</sub>),
- argonska plazemska koagulacija (APK);
- mehanske oblike zdravljenja
  - endoskopsko podvezovanje,
  - kovinske sponke,
  - zanke,
  - tamponada z balonom;
- lokalne (topične) metode zdravljenja
  - fibrinsko lepilo,
  - trombin,
  - vazokonstriksijska sredstva,
  - dejavniki strjevanja krvi.

Kmalu po uvedbi prvih metod endoskopske hemostaze, po njihovi tehnološki izpopolnitvi in po razvoju drugih metod so skušali raziskovalci oceniti uspešnost endoskopskih posegov pri zdravljenju bolnikov z akutnimi krvavitvami iz prebavne cevi (8, 11, 27–32). Običajno so v različno zasnovanih raziskavah (retro- ali prospektivnih, kohortnih, primerjalnih in neprimerjalnih, nerandomiziranih in randomiziranih) skušali pojasniti, kako je uporabljena metoda hemostaze vplivala na:

- uspešnost posega in delež bolnikov, ki so ponovno zakraveli,
- število transfuzij, dolžino bolnišničnega zdravljenja,
- delež bolnikov, kjer endoskopska hemostaza ni bila uspešna in je bila potrebna operacija,
- umrljivost endoskopsko ali kirurško zdravljenih bolnikov in
- dejavnike, ki so prispevali k neuspehu zdravljenja ali smrtnosti (9, 11, 14, 22, 24, 28).

Med pogosto citiranimi raziskovalci so zlasti Forrest (1974), Soehendra (1977, 1985), Sugawa (1984, 1997), Panes (1987, 1991), Laine (1990, 1994), Rutgeerts (1989, 1993), Chung (1987, 1988, 1991, 1993), Rockall (1995), Segal (1997), Fock (1997), v zadnjem obdobju pa Goldstein (2000), Palmer (2000), Aabakken (2001), Kovacs (2002, 2004) in Jensen 2004 (1–3, 5, 8, 13, 14, 18, 27, 28, 31, 32, 34, 35). Uspešnost endoskopskega zdravljenja so najpogosteje primerjali v prospektivnih raziskavah pri krvaveči peptični razjedi, ocenjeni v skladu s Forrestovo klasifikacijo. Laine in Peterson sta že 1994. objavila raziskavo, v kateri sta ugotovila:

- peptična razjeda tipa F Ia ima 18-odstotno prevalenco (razpon 4–26 %); verjetnost ponovne krvavitve je 55-odstotna (razpon 17–100 %), kirurško zdravljenje je potrebno pri 35 % primerov (razpon 20–69 %), njena smrtnost je 11-odstotna (razpon 0–23 %);
- peptična razjeda tipa F IIa ima 17-odstotno prevalenco (razpon 4–35 %), verjetnost ponovne krvavitve je 43-odstotna (razpon 0–81 %), kirurško zdravljenje je potrebno v 34 % primerov (razpon 0–56 %), njena smrtnost je 11-odstotna (0–21 %);
- peptična razjeda tipa F IIb ima 17-odstotno prevalenco (razpon 0–49 %), verjetnost ponovne krvavitve je 22-odstotna (razpon 14–36 %), kirurško zdravljenje je potrebno v 10 % primerov (razpon 5–12 %), njena smrtnost je 7-odstotna (0–10 %);
- peptična razjeda tipa F IIc ima 20-odstotno prevalenco (razpon 0–42 %), verjetnost ponovne krvavitve je 10-odstotna (razpon 0–13 %), kirurško zdravljenje je potrebno v 6 % (razpon 0–10 %), njena smrtnost je 3-odstotna (0–10 %),
- peptična razjeda tipa F III ima 42-odstotno prevalenco (razpon 19–52 %), verjetnost ponovne krvavitve je 5-odstotna (razpon 0–10 %), kirurško zdravljenje je potrebno v 0,5 % (razpon 0–3 %), njena smrtnost je 2-odstotna (0–3 %) (13).

Avtorja sicer pri tem kritično poudarjata, da raziskovalci zelo različno vrednotijo endoskopski videz peptične razjede. Rezultate metaanaliz prospektivnih raziskav endoskopske hemostaze je mogoče strniti v nekaj zaključkov:

- uspešnost laserske koagulacije pri krvavitvah iz peptične razjede tipa Forrest Ia je 67–100-odstotna, elektrokoagulacije 79–100-odstotna, injekcijskega zdravljenja 83–100-odstotna;
- pri ponovitvi krvavitve je uspešnost laserske metode 13–57-odstotna, elektrokoagulacije 0–25-odstotna, injekcijskega zdravljenja 5–25-odstotna;
- dokončna hemostaza z laserjem uspe v 43–80 % primerov, z elektrokoagulacijo v 57–100 % in z injekcijskim zdravljenjem v 75–96 %;

- pri uporabi laserske koagulacije je bil delež nujnih operacij 13–61-odstoten, pri elektrokoagulaciji 0–75-odstoten in pri injekcijskem zdravljenju 4–25-odstoten;
- smrtnost je bila pri istem viru krvavitve pri laserski koagulaciji 0–30-odstotna, pri elektrokoagulaciji 0–25-odstotna in pri injekcijskem zdravljenju 0–10-odstotna;
- v endoskopskih centrih, kjer so preiskovalci izkušeni zaradi velikega števila obravnavanih bolnikov, se pri krvaveči razjedi F Ia pričakuje, da je endoskopska hemostaza dokončna v 80–90 % posegov (27–31, 33, 36, 37).

Pri krvavečih razjedah tipa Forrest Ib, IIa, IIb, IIc dosežejo dokončno hemostazo v 95–99 % primerov, delež ponovnih krvavitev pa je običajno med 20–30 % (v razponu od 3–40 %) (27–29, 36). Raziskovalci menijo, da so podatki o uspešnosti metod endoskopske hemostaze in o deležih ponovnih krvavitev tako različni, ker so odvisni od opremljenosti, usposobljenosti in veščine preiskovalca, deloma pa se razlikujejo tudi zaradi neenakih meril (kliničnih, endoskopskih ali laboratorijskih) za opredelitev ponovne krvavitve. Med raziskovalci ni soglasja o koristnosti endoskopskega kontrolnega pregleda 24 ur po endoskopski hemostazi: nekateri menijo, da je koristen, saj omogoča ponovno oceno vira, ponovitev hemostaze, če je krvavitev znova aktivna ali pa ni bila povsem zaustavljena, ter natančno oceno bolnikove ogroženosti (29, 31, 36), drugi pa ga odsvetujejo, če ni kliničnih znakov za krvavitev, ker da lahko ponovni poseg povzroči stresno poškodbo sluznice (27, 32). Nekatere od raziskav, kjer so peptične razjede razdelili le v aktivno krvaveče (F Ia, F Ib) in nekrvaveče, z vidnim krnom žile ali krvnim strdkom, pri opisovanju uspešnosti metod hemostaze niso bile dovolj kritične (19, 29, 34).

Podobna uspešnost endoskopske hemostaze, 90–95-odstotna, je pričakovana tudi pri drugih nevarikoznih vzrokih krvavitve iz zgornje prebavne cevi, kot so raztrganina Mallory-Weiss, razjeda Dieulafoy, angiodisplazije (v literaturi pogosto sinonimi:

*angiomi, žilne malformacije*), krvavitve iz krna po polipektomiji, po endoskopski papilotomiji ali po difuznih krvavitvah iz površine tumorjev (10, 11, 22, 31, 36, 38). Prospektivnih raziskav o uspešnosti hemostaze pri teh virih krvavitve je seveda bistveno manj, saj so redkejšje in v posameznih centrih nimajo zadostnega števila bolnikov. Številni raziskovalci ob tem poudarjajo, da je metodo hemostaze treba prilagoditi viru krvavitve. Žal to povsod ni mogoče, saj so metode endoskopske hemostaze cenovno zelo različne in nekatere ponekod niso dostopne. Med najcenejšimi je seveda injekcijsko sklerozacijsko zdravljenje, ki pa so ga v zadnjem desetletju začeli opuščati zaradi zapletov, zlasti predrtja in obsežne nekroze stene prebavne cevi (21, 22, 27, 32, 33), ki pa so – resnici na ljubo – običajno posledica (pre)velikih odmerkov sklerozacijskih sredstev. Sklerozacijo kljub temu ponekod še vedno s pridom uporabljajo. Razvitejši endoskopski centri v zadnjem času uporabljajo zlasti toplotne metode hemostaze, razne kovinske sponke, fibrinsko lepilo ali kombinacije posameznih metod, zato so številnejše tudi objave o njihovi uspešnosti (37, 39, 40, 41). Pri kritičnem vrednotenju uspešnosti predstavljenih metod ni mogoče prezreti, da nobena metoda ne odstopa toliko, da bi jo bilo mogoče brez pomislekov predlagati kot najustreznejšo pri vseh nevarikoznih virih krvavitev.

V zadnjih letih so bili objavljeni tudi slovenski rezultati uspešnosti endoskopske hemostaze pri nevarikoznih vzrokih krvavitve iz zgornjih prebavil, zlasti pri peptični razjedi in razjedi Dieulafoy (21–24, 33, 40). Avtorji menijo, da med uporabljenimi metodami ni statistično pomembnih razlik, da pa na uspešnost hemostaze in izid zdravljenja vplivajo zlasti preiskovalčevo število opravljenih endoskopskih posegov, obvladanje posamezne tehnike hemostaze ter neugodni napovedni dejavniki na strani bolnika.

Med sodobnimi (poskusnimi) metodami hemostaze, ki jih ponekod razvijajo, je opisano endoskopsko prešitje krvavečega vira (metodo so začeli razvijati z namenom endoskopske fundoplikacije pri refluksni

bolezni požiralnika) in krioterapijo, pri kateri uporabljajo tekoči dušik ali dušikov oksid (39, 41). Pri krioterapiji se izkorišča Joule–Thompsonov učinek: stisnjeni plin se ob sprostitvi in stiku s tkivom prostorninsko razširi ob izrazitem znižanju temperature, kar omogoči »zamrznitev« krvavečega vira.

Pri bolnikih s ponavljajočimi se krvavitvami in neuspešno endoskopsko hemostazo so klinične odločitve zahtevne. Smiselno je, da se o najustreznejši obliki zdravljenja dogovorijo endoskopist, abdominalni kirurg, intervencijski radiolog in lečeči zdravnik v intenzivni enoti (22, 33, 40). Le tako so klinične odločitve najbolj premišljene, sprejete v soglasju in prilagojene ogroženosti bolnika, njegovim pridruženim boleznim, možnostim v ustanovi in lahko odločilno prispevajo k ugodnemu izidu zdravljenja.

## FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Boljše razumevanje učinkov želodčne kisline je omogočilo pojasniti tudi njeno vlogo pri nevarikoznih krvavitvah iz zgornje prebavne cevi in vplivu na uspešnost endoskopskega in podpornega zdravljenja (42). Nekateri raziskovalci so zato nedavno s peroralnimi oblikami zaviralcev želodčne kisline (Michel 1994, Khuroo 1997 in 2005, Corragio 1998, Jahrid 2001 in Kaviani 2003) in z intravenskimi oblikami zdravil (Lanas 1995, Villanueva 1995, Hasselgren in Schaffalitsky 1997, Lin 1998, Lau 2000, Sheu 2002 ter Leontiadis 2005 in 2006) skušali opredeliti pomen teh učinkovin na izid zdravljenja bolnikov s krvavitvami (43–50).

Želodčna kislina v fizioloških okoliščinah uniči zaužite mikrobe, aktivira proteolitični encim pepsinogen in sodeluje pri prebavi, neugodno pa deluje na strjevanje krvi in zlepljanje, agregacijo trombocitov. Za dokončno zaustavitev krvavitve sta ključnega pomena zlepljanje trombocitov in tvorba krvnega strdka, ki zapre žilo in prepreči nadaljnjo krvavitev (41, 48, 51, 52). Ob krvavitvi iz sluzničnih razjed ali erozij v želodcu in dvanajstniku kislina preprečuje zlepljanje trombocitov, sočasno pa aktivira encim pepsin, ki lahko krvni strdek raztopi. Dvig pH na

več kot 4 prepreči aktiviranje pepsinogena, za agregacijo trombocitov pa je potreben pH > 5,4. Z raznimi farmakološkimi učinkovinami se da vplivati na izločanje želodčnega soka in fiziološke učinke. Ob krvavitvi naj bi bila inhibicija želodčne sekrecije hitra, dovolj učinkovita in dolgotrajna (45, 53, 54). Dvig pH na več od 5 že zmanjša tveganje za krvavitev, dvig pH nad 7 pa je najustreznejši za preprečevanje krvavitev.

Izsledki raziskav (predvsem z omeprazolom) so potrdili, da se učinek zaviralca protonske črpalke večja s trajanjem zdravljenja, v istem obdobju pa se učinkovitost antagonistov receptorjev  $H_2$  manjša, saj se kmalu, že v prvih 48 urah, razvije toleranca, tahifilaksija, ki pomembno zmanjša učinkovitost, kljub večanju odmerka (54). Infuzija omeprazola lahko trajno vzdržuje pH, ki je nujen za preprečevanje stresnih krvavitev in za zdravljenje krvavitev iz zgornjega dela prebavne cevi.

Pri zdravljenju krvaveče razjede želodca ali dvanajstnika so skušali opredeliti tudi, kako inhibicija želodčnega soka deluje na izid zdravljenja in zaustavitev krvavitve. V začetku so preverjali učinkovitost zdravljenja z i.v. uporabo antagonistov receptorjev  $H_2$  pri bolnikih s krvavečo peptično razjedo; izkazalo se je, da antagonisti receptorjev  $H_2$  niso učinkoviti pri krvavečih razjedah dvanajstnika, pri bolnikih s krvavečo želodčno razjedo pa i.v. uporaba teh učinkovin le malo, a statistično značilno zmanjša grožnjo ponovne krvavitve (7,2 %), potrebo po kirurškem zdravljenju (6,7 %) in smrtnost (3,2 %) (54). Ker rezultati zdravljenja s temi zdravili niso nedvomno potrdili pričakovane koristi ali pa je bila le-ta majhna, antagonisti receptorjev  $H_2$  niso najprimernejša zdravila za zdravljenje krvavitev iz razjede želodca ali dvanajstnika (45, 48, 54).

Zaviralci protonske črpalke v i.v. obliki so učinkoviti pri zaviranju želodčnega izločanja; metaanalize so potrdile njihovo korist pri preprečevanju ponovne krvavitve pri bolnikih z akutno krvavečo razjedo (45, 47, 48, 54). V primerjavi s placebom ali ranitidinom zaviralec protonske črpalke zmanjša grožnjo

krvavitve za 50 % in potrebo po kirurškem zdravljenju za 53 %. Analiza 24 randomiziranih kliničnih raziskav s 4373 bolniki je pokazala, da zaviralci protonske črpalke zmanjšajo grožnjo ponovne krvavitve, ne pa celokupno umrljivost (54). Treba pa je poudariti, da smrt bolnikov s krvavečo razjedo običajno ni povezana z nadaljevanjem krvavitve ali njeno ponovitvijo, temveč s spremljajočimi boleznimi ali zapleti, ter da akutna krvavitev lahko dramatično poslabša potek pridružene/osnovne bolezni (32, 40, 53, 55). Ob učinkovitem zdravljenju same krvavitve in uspešni preprečitvi njene ponovitve je lahko usodno poslabšanje osnovne bolezni.

Analiza podskupin je pokazala, da zdravljenje z zaviralcem protonske črpalke zmanjša tako umrljivost kot tudi potrebo po kirurškem zdravljenju in grožnjo ponovne krvavitve pri najbolj ogroženih bolnikih, med katere sodijo bolniki z aktivno krvavitvijo ali vidnim krnom žile, tudi če iz nje ne krvavijo več. Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke zmanjša potrebo po transfuziji in skrajša hospitalizacijo bolnikov s krvavečo razjedo, a ne vpliva na umrljivost (47, 48). Med pomembne indikacije za zdravljenje s temi pripravki sodi tudi preprečevanje stresnih krvavitev pri bolnikih v enotah intenzivne medicine (53, 56). Klinično pomembna krvavitev pri teh bolnikih podaljša njihovo bivanje v intenzivni enoti za povprečno 7 dni in zveča njihovo umrljivost za okrog 5-krat, najpogosteje zaradi večorganske odpovedi ali generaliziranih okužb.

Stresne krvavitve najbolj ogrožajo umetno predihovane bolnike in tiste z motnjami strjevanja krvi (56) pa tudi bolnike s srčnim popuščanjem, napredovalo ledvično ali jetrno okvaro, politravmatizirane ljudi, bolnike po obsežnih operacijah ali opeklinah, ki zajemajo več kot 30 % telesne površine. Glede na ugotovljene farmakološke učinke ima omeprazol izrazito prednost pred ranitidinom.

Učinek omeprazola je odvisen od odmerka, prvih 12 ur po dajanju sta učinka 40 mg omeprazola i.v. in 80 mg v enkratnem odmerku, čemur sledi infuzija omeprazola v odmerku 8 mg/uro, enaka. Če pa

želimo vzdrževati  $\text{pH} > 6$  vseh 24 ur na dan pri vseh bolnikih, je potreben enkratni odmerek 80 mg, nato pa infuzija 8 mg omeprazola/uro (48, 54).

Najpogostejša indikacija za uporabo i.v. oblik zaviralcev želodčne sekrecije je zdravljenje nevarikoznih krvavitev iz zgornjega dela prebavil in preprečevanje stresnih. V Sloveniji nobeden od registriranih zaviralcev protonske črpalke – omeprazol, lansoprazol, pantoprazol ali esomeprazol – nima uradno potrjene katere od teh indikacij; enako velja tudi za nekatere druge države (50, 54). Poleg raziskav, ki so v preteklosti potrdile učinkovitost teh zdravil za navedeni indikaciji, pa je zanimiva še uporaba v sklopu predoperacijske priprave bolnikov (54).

V klinični raziskavi, v kateri so merili pH in volumen želodčnega soka pri bolnikih, ki so jim predoperacijsko dali omeprazol ali placebo, so ugotovili, da bi uporaba omeprazola domnevno lahko zmanjšala tveganje za aspiracijo želodčnega soka med operacijo. Sprejete klinične smernice obravnave bolnikov z nevarikozno krvavitvijo iz zgornjih prebavil ali krvavitvijo iz peptične razjede priporočajo na začetku zdravljenja enkratni i.v. odmerek (80 mg) zaviralca protonske črpalke, nato pa zdravljenje s trajno infuzijo (8 mg/uro naslednjih 72 ur). Takšno zdravljenje učinkovito zmanjša grožnjo ponovne krvavitve po endoskopskem zdravljenju (45, 46, 54).

Če ob endoskopiji ugotovimo spremembe z majhnim tveganjem za ponovno krvavitev, nekateri priporočajo takojšnjo uporabo peroralnih oblik zaviralcev protonske črpalke (36, 42). Majhno tveganje za ponovitev krvavitve imajo bolniki, pri katerih med endoskopijo vidimo razjedo s čistim dnom (Forrest III) ali pa s črnimi ali rdečimi "pegami" (Forrest II c). Hudo ogroženi pa so bolniki, ki med endoskopijo še zmeraj krvavijo iz žile, in tisti, pri katerih je viden krn žile (Forrest II a). Tudi bolnike, katerih razjeda je pokrita s krvnim strdkom, precej ogroža vnovična krvavitev. Vsi bolj ogroženi bolniki potrebujejo vsaj tridnevno bolnišnično oskrbo, saj se večina krvavitev ponovi v tem obdobju. Kako dolgo naj bi bilo sicer bolniš-

nično zdravljenje, še ni dorečeno (23, 27, 31, 36, 43), kot tudi še ni znano, kateri najmanjši odmerik zaviralca protonske črpalke je še dovolj učinkovit za zanesljivo preprečitev vnovične krvavitve. V uporabi je nekaj kliničnih smernic, vendar pa najustreznejše odmerjanje še ni znano, saj je bilo doslej opravljenih še premalo primerjalnih kliničnih raziskav.

## PODPORNO ZDRAVLJENJE

Med pomembne dodatne ukrepe zdravljenja bolnikov z akutno nevarikozno krvavitvijo sodi skrben hemodinamski nadzor v enotah intenzivne medicine ali enotah, kjer je zagotovljen tak nadzor (53, 55–57). Bolniki imajo za ustrezno dovajanje tekočin običajno vstavljen centralni venski kateter, so elektrokardiografsko nadzorovani, redno jim merijo (neinvazivno ali invazivno) arterijski krvni tlak, če jim grozi šok, imajo za merjenje urne diureze vstavljen urinski kateter. Nujno je nadomeščanje tekočin; transfuzija krvi je potrebna, če je hemoglobina manj od 100 g/l, infuzija plazme pa, če so ugotovljene motnje strjevanja krvi.

V primerih krvavitve iz sluzničnih razjed ali erozij zgornjega dela prebavne cevi sodi med dodatne oblike zdravljenja tudi dajanje traneksamične kisline (do 2000 mg i.v./24 ur) in/ali oktreotida v sistemski i.v. infuziji (i.v. v enkratnem odmerku 50 µg, nato sistemska infuzija 25–50 µg/uro do 5 dni) (34, 35, 47, 53, 56). Nujno je tudi skrbno farmakološko zdravljenje osnovnih bolezni in/ali zapletov, npr. popuščanja srca in ožilja, okužb, napredovanja pljučne, ledvične ali jetrne bolezni..., saj so lahko usodne.

Prospektivne raziskave primerov nevarikoznih krvavitve iz zgornje prebavne cevi so potrdile, da so neugodni napovedni dejavniki za izid zdravljenja zlasti hemoragični šok ob sprejemu, značilnost krvavečega vira in ponovitev krvavitve po endoskopski hemostazi, število transfuzijskih enot krvi, potrebnih med zdravljenjem, starost nad 65 let ter število in vrsta pridruženih bolezni (8, 13, 32, 50, 53, 56).

## ZAKLJUČEK

Akutne nevarikozne krvavitve iz zgornje prebavne cevi so življenje ogrožajoča stanja, ki so del vsakdanje klinične prakse. Često prizadenejo starejše bolnike, ki imajo več bolezni, žal pa pogosto nastanejo zaradi neželenih učinkov zdravil ali neustreznih kombinacij pripravkov. Zapleti peptične razjede in hemoragičnoerozivne spremembe sluznice zgornjih prebavil so najpomembnejši vzrok teh krvavitve. Izboljšane endoskopske tehnike so zmanjšale neposredno smrtnost, saj omogočajo natančno oceno vira krvavitve, učinkovito hemostazo, oceno bolnikove ogroženosti in verjetnost ponovitve krvavitve. Natančna endoskopska ocena olajša in usmerja klinične odločitve ter predvidevanje morebitnih zapletov. Izsledki kliničnih raziskav so potrdili, da zaviralci protonske črpalke zmanjšajo grožnjo ponovne krvavitve, potrebo po transfuzijah in kirurškem zdravljenju ter ogroženost s stresno krvavitvijo, ne zmanjšajo pa umrljivosti zdravljenih bolnikov.

Sodobno podporno zdravljenje v usmerjenih enotah intenzivne medicine je obvezni del celovite obravnave teh ogroženih bolnikov. Kljub napredku pri obravnavi bolnikov z nevarikoznimi krvavitvami iz zgornje prebavne cevi pa je zdravljenje zahtevno in izid često negotov, ker nanj delujejo preštevilni neodvisni dejavniki. Med najpomembnejše napovedne dejavnike sodijo starost nad 65 let, pridružene bolezni, značilnosti vira krvavitve, (pre)pozne odločitve o kirurškem zdravljenju in zapleti med zdravljenjem. Zlasti pri ljudeh s slabšimi napovednimi dejavniki je treba odločitve o metodi zdravljenja – endoskopski, kirurški ali radiološki – sprejeti čim prej in v soglasju z drugimi strokovnjaki, ki sodelujejo v obravnavi.

Pričakovati je, da bosta obravnava in zdravljenje starostnikov s krvavitvami iz prebavne cevi postala še zahtevnejša, pa čeprav bo razumevanje vzrokov in posledic tega stanja vedno boljše. Bolnike bo treba obravnavati celostno in odločitve o zdravljenju sprejemati po skrbnem premisleku.

## Literatura

1. Forrest JN, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; II: 94–97.
2. Frühmorgen P, Bodem F, Kaduk B. The first endoscopic laser coagulation in the human gastrointestinal tract. *Endoscopy* 1975; 7: 156–7.
3. Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, Buenger NK, Persing J. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. Clinical risk factors. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 80–93.
4. Soehendra N, Grimm H, Stenzel M. Injection of non-variceal bleeding lesions of the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 1985; 17: 129–32.
5. Panes J, Viver J, Forne M, Garcia-Olivares E, Marco C, Garau J. Controlled trial of endoscopic sclerosis in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1987; 2: 1292–4.
6. Randall GM, Jensen JM, Hirabayashi K, Machicado GA. Controlled study of different sclerosing agents for coagulation of canine gut arteries. *Gastroenterology* 1989; 96: 1274–81.
7. Gilbert DA. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S8–13.
8. Pitscher JL. Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers: historical overview. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S2–7.
9. Swain CP. Nd:Yag laser for treatment of bleeding peptic ulcers. Techniques and results of randomized prospective trials. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1991; 341–66.
10. Rajgopal C, Palmer KR. Endoscopic injection sclerosis. Effective treatment for bleeding peptic ulcer. *Gut* 1991; 34: 727–9.
11. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute non variceal upper gastrointestinal haemorrhage: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1992; 102: 139–48.
12. Laine L. Rolling review: upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 207–32.
13. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; 331: 717–27.
14. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *BMJ* 1995; 311: 226–30.
15. Kreiss C, Blum AL. Epidemiology and risk factors of gastroduodenal ulcer. *Chirurg* 1996; 67: 7–13.
16. Fock KM. Peptic ulcer disease in the 1990s: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: S23–8.
17. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 2–17.
18. Segal WN, Cello JP. Hemorrhage in the upper gastrointestinal tract in the older patient. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 42–6.
19. Hudson N. Excess long-term mortality in patients with ulcer complications. *Lancet* 1997; 349: 968–9.
20. Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997; 8: 18–24.
21. Skok P. The epidemiology of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract in the mid-nineties – has anything changed? *Hepato-Gastroenterol* 1998; 24: 2228–33.
22. Skok P. Endoscopic hemostasis in exulceratio simplex – Dieulafoy's disease hemorrhage: a review of 25 cases. *Endoscopy* 1998; 30 (7): 590–4.
23. Skok P. Peptic ulcer hemorrhage: evaluation of risk factors of mortality. In: Bismuth H, Galmiche JP, Huguier M, Jaeck D, editors. 8<sup>th</sup> world congress of the International gastro-surgical club; 1998 Apr 15–18; Strasbourg, France. Bologna: Monduzzi editore, 1998; 97–100.
24. Skok P, Pocajt M. Argon plasma coagulation in giant antral polyp, causing intermittent gastric outlet obstruction – case report. *Endosc Heute* 1999; 12(2): 20–2.
25. Pasricha PJ, Hill S, Wadwa KS, Gislason GT, Okolo PI 3rd, Magee CA, et al. Endoscopic cryotherapy: experimental results and first clinical use. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 627–31.
26. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (7): 1681–90.
27. Palmer KR. Ulcers and nonvariceal bleeding. *Endoscopy* 2000; 32: 118–23.
28. Jensen D. Thermal contact methods for endoscopic hemostasis. In: Sivak M, Schleutermann DA, editors. *Gastrointestinal Endoscopy*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000, 317–29.
29. Christopher PS. Laser therapy. In: Sivak M, Schleutermann DA, editors. *Gastrointestinal Endoscopy*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000, 330–44.
30. Chung SC, Leung J. Injection therapy for ulcer bleeding. In: Sivak M, Schleutermann DA, editors. *Gastrointestinal Endoscopy*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000, 345–55.
31. Aabakken L. Nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2001; 33: 16–23.
32. Skok P, Sinkovič A, Čeranić D, Pocajt M. Peptic ulcer bleeding in intensive care unit (ICU): a prospective, controlled, randomized study. *Critical care* 2001; 5: (Suppl 1): S65.
33. Skok P, Čeranić D, Sinkovič A, Pocajt M. Peptic ulcer hemorrhage: Argon plasma coagulation versus injection sclerotherapy: a prospective, randomized, controlled study. *Verdauungskrankheiten* 2001; 19: 107–13.
34. Collins D, Worthley LI. Acute gastrointestinal bleeding: Part I. *Crit Care Resusc* 2001; 3(2): 105–16.
35. Collins D, Worthley LI. Acute gastrointestinal bleeding: Part II. *Crit Care Resusc* 2001; 3(2): 117–24.
36. Kovacs TO, Jensen DM. Recent advances in the endoscopic diagnosis and therapy of upper gastrointestinal, small intestinal and colonic bleeding. *Med Clin North Am* 2002; 86: 1319–56.
37. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): 2161–5.

38. Skok P, Skok M. Krvavitve iz zgornje prebavne cevi in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) – 5-letna prospektivna študija. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 153–6.
39. Kantsevov SV, Cruz-Correa MR, Vaughn CA, Jagannath SB, Pasricha PJ, Kalloo AN. Endoscopic cryotherapy for the treatment of bleeding mucosal vascular lesions of the GI tract: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 403–6.
40. Skok P, Križman I, Skok M. Argon plasma coagulation versus injection sclerotherapy in peptic ulcer hemorrhage – a prospective, controlled study. *Hepato-Gastroenterol* 2004; 51: 165–70.
41. Ferguson CB, Mitchell RM. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: standard and new treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 607–21.
42. Rockey DC. Proton pump inhibitors in acute peptic ulcer bleeding. *Gastroenterology* 2005; 129 (2): 756–7.
43. Dajčman D. Vloga gastrointestinalne endoskopije v zgodnji oskrbi bolnikov s krvavitvijo iz zgornjih prebavil. *Isis* 2005; 14 (10): 78–80.
44. Esrailian E, Gralnek IM. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 589–605.
45. Khuroo MS, Khuroo M, Farahat KLC, Kagevt IE. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 11–25.
46. Lo CC, Hsu PI, Lo GH, Lin CK, Chan HH, Tsai WL, et al. Comparison of hemostatic efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(6): 767–73.
47. Leontiadis GI, Howden CW. To establish the efficacy of PPI therapy for ulcer bleeding in the United States, do we need more patients or more PPIs? *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (9): 2000–2.
48. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1): CD002094.
49. Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, Blatchfords O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs - a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 285–9.
50. Skok P. Krvavitve iz zgornje prebavne cevi kot posledica neželenih učinkov zdravil. In: Križman I, editor. *Interna medicina 2005: novosti in aktualnosti. Zbornik predavanj 2. kongres Združenja internistov SZD; 2005 okt 21–22; Ljubljana. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje internistov, 2005; 113–8.*
51. Kocijančič B. Endoskopsko in medikamentozno zdravljenje bolnikov z ulkusno boleznijo. In: Repše S, Tonin M, Tomažič A, et al, editors. *Zbornik predavanj 41. podiplomskega tečaja kirurgije; 2006 feb 10–11; Ljubljana. Ljubljana: Kirurška klinika, Klinični center, 2006; 33–9.*
52. Stiegmann GV. Endoscopic approaches to upper gastrointestinal bleeding. *Am Surg* 2006; 72(2): 111–5.
53. Sinkovič A. Dejavniki bolnišnične umrljivosti bolnikov z akutno obilno krvavitvijo iz zgornjega dela prebavne cevi. *Zdrav Vestn* 2006; Suppl II: 63–8.
54. Ivanuša M. Uporaba intravenskih oblik zaviralcev protonske črpalke. *Zdrav Vestn* 2006; Suppl II: 69–74.
55. Skok P, Skok M, Ocepek A, Čeranič D. Krvavitve iz prebavne cevi – nekatere epidemiološke značilnosti bolnikov v obdobju 1994–2003. *Zdrav Vestn* 2006; Suppl II: 75–80.
56. Pehnec Z, Urlep D. Pregled bolnikov, ki so se zdravili na Oddelku za intenzivno interno medicino Splošne bolnišnice Maribor zaradi nevarikozne krvavitve iz zgornjih prebavil v obdobju od leta 2001 do leta 2005. In: Skalicky M, editor. *Zbornik predavanj Internistična gastroenterologija. Maribor 50: 1956–2006; 2006 nov 17–18; Maribor. Maribor: Splošna bolnišnica Maribor, 2006; 175–85.*
57. Schemmer P, Decker F, Dei-Anane G, Henschel V, Buhl K, Herfarth C, et al. The vital threat of an upper gastrointestinal bleeding: Risk factor analysis of 121 consecutive patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (22): 3597–601.



# Zdravljenje iatrogenih in spontanih perforacij požiralnika

## Surgical management of iatrogenic and spontaneous oesophageal perforations

Bojan Veingerl<sup>1</sup>, Aljaž Hojski, Damjan Vidovič, Anton Zorko  
Oddelek za torakalno kirurgijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor

Prispelo 19. 4. 2007, sprejeto 30. 6. 2007; Gastroenterolog 2007; 24–25: 56–60

*Ključne besede:* perforacija požiralnika: iatrogena, spontana, kirurško zdravljenje

*Key words:* oesophageal perforation: iatrogenic, spontaneous, surgical management

### Izvleček

*Izhodišča.* Iatrogena in spontana perforacija požiralnika ogrožata življenje in imata tako veliko mortaliteto in morbiditeto, da sta najusodnejši perforaciji prebavil. Iatrogena perforacija nastane pri približno 0,4 % rutinskih ezofagoskopij z rigidnim ezofagoskopom. Možnost zanjo pri preiskavi, biopsiji ali terapevtski dilataciji je večja, če je požiralnik patološko spremenjen. Čas od poškodbe do njene diagnoze in ukrepanja je najpomembnejši dejavnik ozdravitve. Oskrbo perforacije vodijo štiri načela: odstraniti je treba izvor nečistoč, poskrbeti za zadostno drenažo, podpreti imunski sistem z antibiotiki in zagotoviti zadostno hranjenje bolnika.

*Metode.* V zadnjih pet letih smo na našem oddelku zdravili 7 bolnikov s perforacijo požiralnika, 5 z iatrogeno in 2 s spontano. Iatrogena perforacija je pri štirih nastala pri odstranjevanju tujka, koščka hrane, z rigidnim ezofagoskopom, pri enem pa pri odstranjevanju polipa želodčne kardije. Dva primera spontane rupture sta bili posledica Boerhaavejevega sindroma.

### Abstract

*Background.* If not diagnosed and treated quickly, iatrogenic and spontaneous (Boerhaave's syndrome) oesophageal perforations are associated with high mortality and morbidity. They are the most lethal perforations of the gastrointestinal tract. Delayed intervention is directly associated with increased mortality. Their management is based on four principles: elimination of the source of soiling, provision of adequate drainage, augmentation of the host defence by antibiotics, and maintenance of adequate nutrition.

*Methods.* Seven cases of iatrogenic and spontaneous oesophageal perforations treated in our institution from 2002 to 2006 are presented in this review. In 4 patients the oesophagus was perforated during endoscopic removal of a foreign body and in one during endoscopic oesophageal intervention of a tumour, located in the gastric cardia; Boerhaave's syndrome was the cause of perforation in the other two cases.

<sup>1</sup>Asist. mag. Bojan Veingerl, dr. med.  
Oddelek za torakalno kirurgijo  
Splošna bolnišnica Maribor,  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

*Rezultati.* Razen enega so bili vsi bolniki operirani v prvih 24 urah po perforaciji; vsi ti so bili odpuščeni kot ozdravljeni v roku enega do treh tednov; perforacijo smo jim prešili in dodatno prekrili z delom želodca, parietalne plevre ali peče. Bolniku, ki ni bil operiran v 24 urah po poškodbi, smo najprej napravili torakalno drenažo, teden dni po nastanku iatrogene perforacije pa smo mu mesto perforacije še prešili in prekrili. Kljub temu je en mesec po perforaciji umrl.

*Zaključek.* Perforacija požiralnika ogroža življenje. Kljub sodobni kirurgiji ima še vedno veliko morbiditeto in mortaliteto. Pognoza je odvisna od časa od nastanka poškodbe do prepoznanja stanja in terapije. Menimo, da je v zdravljenju perforacij požiralnika ključna pravočasna operacija, ki naj bo v prvih 12 urah po poškodbi. Perforacija naj bo prešita in prekrita z dosegljivo vitalno strukturo. Ezofagektomija je indicirana le pri velikih raztrganinah požiralnika, ko je že vidna nekroza, in pri ljudeh, ki imajo še kako drugo hudo bolezen.

*Results.* The only decisive prognostic factor was the time of observation: the patient who was treated more than 24 hours after the injury died because of the delayed diagnosis joined with a concomitant disease. The other patients were treated within 24 hours. Their postoperative status was uneventful and they were discharged on the seventh to twenty-first post-operative day.

*Conclusions.* Oesophageal perforation is a life-threatening condition. Despite advances in surgical techniques and endoscopic therapies, it is associated with high morbidity and mortality rates. Prognosis depends on the time between the diagnosis and treatment. We recommend that the rupture is repaired and covered with a pleural (fundus, omentum) flap within 12 hours of the injury. Oesophagectomy is indicated only when primary repair cannot be carried out, i.e. in extensive perforations with necrosis, and in cases with a concomitant disease.

## UVOD

Stena požiralnika se lahko predre (perforira) ob različnih neizoglednih okoliščinah. Tiste sile, ki delujejo in povzročijo predrtje »od znotraj«, imenujemo intraluminalne penetracije, tiste, ki »od zunaj«, pa ekstraluminalne. Intraluminalne so posledica prevelikega pritiska kirurških instrumentov, zaužitega tujka ali prehitrega dviga tlaka. Ekstraluminalne so posledica penetrantnih in, redkeje, topih poškodb prsnega koša in vratu (1–3).

Intraluminalne penetrantne poškodbe požiralnika delimo v tri kategorije:

1. Instrumentalne poškodbe
  - ezofagoskopija,
  - dilatacija,
  - pnevmatska dilatacija,
  - nastavev intraezofagealnih cevok,
  - biopsije ezofagealnih mas,
  - sklerozacija ezofagealnih varic,
  - endotrahealna intubacija;

2. poškodbe s tujki
3. neinstrumentalne
  - barotravma,
  - kavstična poškodba.

## INSTRUMENTALNE POŠKODBE

Instrumentalne poškodbe lahko nastanejo med diagnostičnimi in terapevtskimi posegi na požiralniku. Incidenca perforacij pri ezofagoskopiji z neupogljivim ali upogljivim aparatom je majhna. Stena požiralnika se predre v približno 0,4 % vseh rutinskih pregledov z neupogljivim ezofagoskopom, vendar pa je dejanska incidenca perforacij večja, ker nastajajo tudi pri pregledih z upogljivim ezofagoskopom, takih pregledov pa je vse več (1, 4, 5).

Perforacije so najpogostejše na obeh anatomskih zožitvah – v višini stika med notranjo konstriktorsko mišico žrela in krikofaringealno mišico v vratu ter na prehodu požiralnika skozi trebušno prepono;

tretje zoženo mesto, ki je v višini aortnega loka in levega glavnega bronhija, pa je poškodbam manj podvrženo (1, 6). Verjetnost perforacije med pregledom, biopsijo ali terapevtsko dilatacijo je seveda večja, če je požiralnik patološko spremenjen. Takih perforacij je okrog 20 % vseh (1, 7, 8).

Klinična slika in zdravljenje tovrstnih perforacij sta odvisna od njihove višine in obsežnosti. Čas od poškodbe in njene diagnoze je še dodaten pomemben dejavnik (1, 4, 6, 8–12, 14).

### **Poškodbe vratnega dela požiralnika**

Delno predrtje vratnega požiralnika z raztrganino sluznice pogosto ostane skrito, resen je predvsem njen zaplet, intramuralni absces. Pogostejše so perforacije vseh plasti. Običajno jih najde endoskopist, ko pregled spremljajo neobičajne težave in krvavitve. Zrak in slina, ki med požiranjem prehajata skozi poškodovano steno požiralnika v okolne vratne predele, onesnažita tamkajšnja tkiva in organe ter jih okužita z mikroorganizmi; okužba se kasneje pogosto širi navzdol v mediastinum (1, 15, 16). V nekaj urah po poškodbi začne bolnik tožiti zaradi bolečin, trdega vratu, težav pri požiranju in dihanju. Postane vročičen, spremeni se mu barva glasu, vrat je boleč, zaznavne so krepitacije. Radiološke preiskave pokažejo zrak med vratnimi fascijami, razširitev retroezofagealnega prostora, kasneje morda tudi absces z zračno-tekočinskimi nivoji (3, 7, 9).

Za oskrbo sta čim prej potrebna dobra drenaža in dajanje antibiotikov, laceracijo pa zašijemo s posameznimi resorbilnimi šivi. Morbiditeta po takšni, dovolj hitro prepoznani in oskrbljeni perforaciji je minimalna; morebitna smrt je redek izid in je predvsem posledica širjenja vnetja v mediastinum (1, 13, 15).

### **Poškodbe prsnega dela požiralnika**

Perforacija prsnega dela požiralnika povzroči kontaminacijo mediastinuma in okužbo plevralnega prostora. Proksimalne perforacije običajno prizadenejo desni, distalneje pa levi plevralni prostor. Vnetni proces z

nekrozo hitro zajame vezivo in organe, stanje pogosto slabša še refluks želodčnega soka (1, 5, 11).

Poškodbe so povezane z močno bolečino, visoko temperaturo, disfagijo, dihalno stisko in tahikardijo. Prsna bolečina lahko seva v epigastrij in v hrbet, med lopatici. Ob perforaciji v plevralni prostor se v prizadetem hemitoraksu pojavi še huda bolečina, ki jo večja dihanje. Bolnik je prizadet, diha plitko, pogosto so zaznavni krepitacije v podkožju in znaki plevralnega izliva (1, 9, 12).

Nativno radiološko slikanje razkrije razširjen mediastinum, v njem zrak, v eni plevralni votlini ali v obeh pa več ali manj tekočine. Vendar študije kažejo, da je izvid lahko v 12–33 % v mejah normale. Zato je diagnostična predvsem diaskopija po kontrastnem sredstvu ali pa računalniška tomografija (1, 11).

### **Poškodbe trebušnega dela požiralnika**

Iatrogena poškodba abdominalnega dela je redka. Povzroči kontaminacijo peritonealne votline z znaki akutnega abdomna, vendar podobne simptome lahko povzroči tudi poškodba prsnega dela požiralnika. Radiografska preiskava prsnega koša, abdomna in kontrastne preiskave lahko prikažejo mesto perforacije. Če se predrtje odpira v retroperitonealni prostor, so simptomi manj jasni. Kirurški posegi so podobni kot pri višje ležečih poškodbah, bolj učinkoviti pa so transabdominalni pristopi (1, 14, 16).

## **ZDRAVLJENJE PREDRTJA POŽIRALNIKA**

Oskrbo perforacije vodijo štiri načela:

1. odstraniti izvor nečistoč,
2. poskrbeti za zadostno drenažo,
3. podpreti imunski sistem z antibiotiki,
4. zagotoviti zadostno hranjenje bolnika.

Večina kirurgov zagovarja takojšen kirurški poseg in le v izjemnih primerih konservativno zdravljenje (npr. pri kronični omejeni perforaciji, pri kateri

kontrastno sredstvo lahko izteka iz požiralnika in nazaj vanj, ter pri hudo slabem splošnem stanju bolnika). V večini primerov so najboljši ukrep primarno zaprtje in podporni šivi (1, 8–10, 12, 14). Sicer so možni naslednji posegi:

- primarno zaprtje,
- primarno zaprtje s podpornimi šivi,
- ekscizija in obvod,
- T-drenaža,
- resekcija požiralnika s primarno ali zakasnelo rekonstrukcijo,
- intraluminalni stent,
- samo drenaža.

## **SPONTANA RUPTURA POŽIRALNIKA – BOERHAAVEJEV SINDROM**

Tipični bolnik s spontano rupturo toži nad hudo bolečino v prsih in težkim dihanjem, ki sta nastala po bruhanju. Bolečina se projicira v ramena in v epigastrij. Nekateri bolniki so hudo žejni. Mnogokrat ni mogoče dobiti anamneze – npr. od nezavestnih ljudi in alkoholikov. Diagnozo je v takih primerih treba postaviti na osnovi radioloških preiskav, včasih pa s plevralno pukcijo (1, 10, 12).

Klinični znaki so odvisni od časa, ki je potekel od perforacije, in morebitne prizadetosti plevralnih prostorov. Najti je mogoče podkožni emfizem, vidni so cianoza in znaki akutnega abdomna (1, 10, 12).

Radiološke preiskave prikažejo različne stopnje mediastinalnega emfizema, plevralnega izliva, redkeje pnevmoperitonej. Pri bolnikih z abdominalnimi znaki na rentgenskem posnetku se zgodaj v poteku bolezni včasih prikaže nepravilna senca za silhueto levega srca, t.i. znak V ali Nacleriov znak. Diaskopija s kontrastnim sredstvom najzanesljiveje pokaže mesto perforacije. Pri odraslih s potrjenim piopnevmotoraksum je perforacija požiralnika osnovna diferencialna diagnoza, vse dokler ni dokazan kakšen drug vzrok (1, 11, 12).

Ob potrjeni diagnozi perforacije usmerimo terapijo v dosego že omenjenih štirih ciljev. Neposredno

prešitje v 6–12 urah pri sicer zdravih ljudeh zagotavlja najmanjšo morbiditeto in mortaliteto. Poseg pa priredimo dejanskim razmeram, ugotovljenim ob reviziji: rano dodatno prešijemo, izdatno dreniramo, profilaktično predpišemo antibiotik; poskrbeti je treba za izdatno bolnikovo prehrano (10–12).

Mortaliteta pri bolnikih s spontanimi rupturami je odvisna predvsem od intervala od poškodbe do diagnoze, splošnega zdravstvenega stanja, agresivnosti terapije in prireditvi le-te individualnim potrebam bolnika. Študije kažejo, da ni pomembnih razlik med smrtnostjo po iatrogeni in spontani perforaciji požiralnika. (8–10, 12, 15)

## **NAŠE IZKUŠNJE**

V zadnjih 5 letih smo na našem oddelku zdravili 7 bolnikov z iatrogeno in spontano perforacijo požiralnika. Pet je bilo moških (71,4 % bolnikov), starih od 44 do 64 let, dve pa sta bili ženski (28,6 %), obe starejši od 70 let; starejša od njiju, stara 78 let, je umrla. Povprečna starost vseh je bila 59,85 let. Pri 4 od 5 bolnikov z iatrogeno perforacijo je le-ta nastala med odstranjevanjem tujka, koščka hrane, z rigidnim ezofagoskopom, pri enem pa med odstranjevanjem polipa želodčne kardije. Dva bolnika sta imela spontano rupturo, oz. Boerhaavejev sindrom. Razen enega so bili vsi bolniki operirani v prvih 24 urah; kot ozdravljeni so bili odpuščeni po enem do treh tednov. Pri petem je bila perforacija ugotovljena šele po dveh dneh; zaradi slabega splošnega stanja smo mu najprej napravili torakalno drenažo, nato pa – teden po nastanku iatrogene perforacije – še prešli in prekrili mesto perforacije. Kljub temu je en mesec po nastanku perforacije umrl. Mortaliteta v naši seriji je tako bila 14,28-odstotna. Vse bolnike smo zdravili s prešitjem mesta perforacije in prekritjem z delom želodca, parietalne plevre ali peče.

Menimo, da je v zdravljenju perforacij požiralnika ključna pravočasna operacija, ki naj bo v prvih 12 urah po nastanku poškodbe. Napravljeno naj bo prešitje perforacije in prekritje z dosegljivo vitalno strukturo (želodčni fundus, del vitalne parietalne

plevre, peča). Če je bolnik v slabem splošnem stanju, priporočamo začasno vstavitev stenta, po stabilizaciji stanja pa dokončno oskrbo. Ezofagektomija je indicirana le pri velikih raztrganinah požiralnika z nekrozo in v primerih s pridruženo hudo boleznijo (npr. resektabilnim tumorjem požiralnika). Po naših izkušnjah drenaža kot edini ukrep ni primerna terapija perforacije požiralnika.

## Literatura

1. Shields TW. Esophageal trauma. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, editors. *General thoracic surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 1769–82.
2. Matsuda A, Miyashita M, Sasajima K, Nomura T, Makino H, Matsutani T, et al. Boerhaave syndrome treated conservatively following early endoscopic diagnosis: a case report. *Nippon Med Sch* 2006; 73 (6): 341–5.
3. Ginsberg GG, Fleischer DE. Esophageal tumors. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology/diagnosis/management*. 7th ed. Philadelphia (Pa): Saunders, 2002: 647–68.
4. Orel J. Torakalna kirurgija. In: Smrkolj V, editor. *Kirurgija*. Ljubljana: Sledi, 1995: 228–77.
5. Moghissi K. *Moghissi's essentials of thoracic and cardiovascular surgery*. Elsevier Science, 2003: 379–433.
6. Payne WS, Olsen AM. *The esophagus*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1974: 239–59.
7. Khatri VP, Asensio JA. *Operative surgery manual*. Philadelphia: Saunders, 2003: 45–52.
8. Sanna S, Taurchini M, Mengozzi M, Monteverde M, Argnani D, Dell'Amore D. Esophageal perforation: analysis of seven cases treated by early surgical treatment with good functional results. *Ann Ital Chir* 2006; 77 (6): 481–3.
9. Linden PA, Bueno R, Mentzer SJ, Zellos L, Lebenthal A, Colson YL, et al. Modified T-tube repair of delayed esophageal perforation results in a low mortality rate similar to that seen with acute perforations. *Ann Thorac Surg* 2007; 83 (3): 1129–33.
10. Wolfson D, Barkin JS. Treatment of Boerhaave's syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10 (1): 71–7.
11. Miyashita M, Nomura T, Makino H, Hagiwara N, Takahashi K, Sakata Y, et al. Computed tomography-guided mediastinal drainage for iatrogenic perforation of the esophagus. *J Nippon Med Sch* 2006; 73 (6): 337–40.
12. Ashrafi AS, Awais O, Alvelo-Rivera M. Minimally invasive management of Boerhaave's syndrome. *Ann Thorac Surg* 2007; 83 (1): 317–9.
13. Andreetti C, Anile M, Diso D, Francioni F, Venuta F, De Giacomo T, et al. Surgical treatment of iatrogenic esophageal perforations. Personal experience. *Minerva Chir* 2006; 61 (5): 367–71.
14. Lautermann J, Radecke K, Sudhoff H, Lang H, Neumann A, Jahnke K, et al. Management of iatrogenic esophageal perforations. *HNO* 2007; 55 (9): 723–8.
15. Rossetti G, Maffettone V, Napolitano V, Bruscianno L, del Genio G, Russo G, et al. Esophageal perforation: which factors affect the prognosis? Results of a 10-year experience. *Chir Ital* 2006; 58 (5): 577–81.
16. Radecke K, Lang H, Frilling A, Gerken G, Treichel U. Successful sealing of benign esophageal leaks after temporary placement of a self-expanding plastic stent without fluoroscopic guidance. *Z Gastroenterol* 2006; 44 (10): 1031–8.

# Manifestacija sistemske vezivnotkivne bolezni pri bolnici s celiakijo – opis primera

## Manifestation of a systemic connective tissue disease in a celiac patient – a case report

Denis Perko<sup>1</sup>, Rado Janša

*Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana*  
Prispelo 19. 4. 2007, sprejeto 25. 10. 2007; *Gastroenterolog* 2007; 24–25: 61–64

*Ključne besede: avtoimunske bolezni, celiakija, sistemska vezivnotkivna bolezen*

*Key words: autoimmune disorders, celiac disease, systemic connective tissue disease*

### Izvleček

Celiakija je avtoimunska bolezen (AB) tankega črevesa, ki je klinično bodisi povsem nema, lahko pa se kaže tudi kot resen malabsorpcijski sindrom. Bolniki s celiakijo so do 10-krat bolj nagnjeni še k drugim avtoimunskim boleznim. V njihovem krvnem serumu so zato poleg standardnih celiakalnih protiteles (EMA, AGA, tTG, ARA) pogosto dokazljiva še razna druga avtoprotitelesa (ANA, ANCA, AMA itd.), ki nakazujejo, da imajo pridružene še druge AB. Opisan je primer celiakije pri bolnici, pri kateri je bil ob zvišanem titru ANA in IgG aCL podan sum na sistemske vezivnotkivne bolezni.

### Abstract

Celiac disease is an autoimmune disease of small bowel, presenting with a wide clinical picture, spanning from a silent disease to a severe malabsorption syndrome. Patient with celiac disease have 10-fold predisposition to other autoimmune diseases, so that beside the standard celiac autoantibodies (EMA, AGA, tTG, ARA), autoantibodies (ANA, ANCA, AMA, etc.) of associated autoimmune diseases can also be detected in their blood serum. A case of celiac disease in a female patient in whom a systemic connective tissue disease is suspected on the basis of high ANA and IgG aCL titre is presented.

---

<sup>1</sup>Denis Perko, dr. med.

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

## UVOD

Celiakija ali glutenska enteropatija je avtoimunska bolezen tankega črevesa, ki nastane kot posledica sluznične preobčutljivosti na frakcionirane produkte glutena (gliadine) pri genetsko predisponiranih osebah. Klinično lahko poteka povsem nemo, lahko pa se kaže tudi kot hud malabsorpcijski sindrom. Ekstraintestinalne manifestacije nakazujejo sistemskost bolezni (1). V zadnjem desetletju se je dokončno vzpostavila vez med celiakijo in številnimi drugimi avtoimunskimi boleznimi (AB) (2–5). Študije so pokazale, da je nastanek AB odvisen od časa diagnosticiranja bolezni in s tem posledično od časa trajanja glutenski izpostavljenosti (6). V serumu bolnikov s celiakijo, ki imajo pridružene ali se jim nakazujejo še druge AB, je mogoče poleg antiendomizijskih (EMA), antigliadinskih (AGA), proti tkivni transglutaminazi (tTG) usmerjenih in antiretikulinskih protiteles (ARA) dokazati še razna druga avtoprotitelesa (ANA, ANCA, AMA itd.).

Opisujemo primer celiakije pri bolnici, ki ji je bil ob hudem perikardialnem izlivu in zvišanem titru ANA in IgG aCL postavljen sum na pridruženo sistemsko vezivnotkivno bolezen (SVTB).

### Opis primera

Štiridesetletna bolnica je bila kot deklica slabokrvna, bolj suhe postave in nikakor se ni mogla zrediti. Zdravili so jo zaradi nevrodermitisa, ki pa se ji je po porodu leta 1995 pojavil še v hujši obliki. Po terapiji s ciklosporinom je izzvenel. Zaradi težav z dihanjem so ji leta 1996 opravili kožno alergološko testiranje s standardno serijo antigenov; pokazala se je preobčutljivost na pršico in brezo. Leta 1999 je prebolela virusni enterokolitis, po katerem so se pojavile težave z iztrebljanjem. Blato je bilo mehkejše, občutila je pretakanje v trebuhu, bila je meteoriistična. Novembra 2002 so jo poslali k hematologu zaradi hude mikrocitne anemije (Hb 61, MCV 57) in trombocitoze (608). Mesec dni kasneje so ji ugotovili hud perikardialni izliv, zaradi katerega so jo sprejeli na kardiološki oddelek. Izvida citološke in

mikrobiološke preiskave izpraznilne punkcije perikardialnega transudata sta bila negativna. Našli pa so pozitivne vrednosti EMA in tTG, zaradi česar je bila napravljena gastroskopija z biopsijami. Ugotovili so celiakijo Marsh IIIc. Poleg EMA in tTG so našli pozitivno vrednost tudi za ANA, in sicer v titru 1 : 320, ter ENA HSE. Protiteles anti ds-DNA ni bilo. Analiza celic kostnega mozga po punkciji je pokazala reaktivno trombocitozo zaradi mikrocitne anemije. Le-to so nato odpravili z železovimi preparati. Po diagnosticirani bolezni je dva meseca imela brezglutensko dieto. Počutila se je nekoliko bolje, še vedno pa je bila utrujena, bolele so jo mišice, večkrat so ji nastali edemi okončin in hitreje se je zadihala. Zaradi visokih titrov ANA, zaradi mialgij, artralgi in suma na Raynaudov fenomen so jo poslali k revmatologu. Tam so po kliničnih znakih začeli sumiti na sistemsko vezivnotkivno bolezen (SVTB), še posebej ker jo je imela že bolničina teta.

Ob naslednjem kontrolnem pregledu v gastroenterološki ambulanti sta bila izvida EMA in tTG še vedno pozitivna, kar je nakazovalo, da bolnica ni povsem upoštevala zahteve po brezglutenski dieti. Marca 2003 so ji ponovno napravili gastroskopijo z biopsijami duodenuma in želodca. Histopatološki izvid je pokazal kronični duodenitis z nekoliko pomnoženimi limfociti CD8+, hipertrofične kripte blago vnete želodčne sluznice (HP-negativna) in blag limfocitni infiltrat v epiteliju. Svetovali so ji strogo brezglutensko dieto. Bolnica je tokrat bolj upoštevala nasvet in dispnoične težave so minile.

Po mnenju intersticijskega pulmološkega konzilija pljuča v sklopu morebitne SVTB niso bila prizadeta. Zaradi vztrajnih mialgij so ji napravili elektromiografijo; pokazala je možne miozitične spremembe proksimalnih mišic, ki pa jih biopsija jih ni dokazala. Očitno bolnica še vedno ni v celoti upoštevala nasveta, naj ima strogo brezglutensko dieto, saj sta bili vrednosti EMA in tTG še vedno zvišani. Šele po ponovnem pogovoru z gastroenterologom je resnično začela paziti na prehrano. Kliničnih težav nato nekaj časa ni bilo.

Po nehotenem dietnem prekršku – moka, ki jo je uporabila, je bila napačno deklarirana kot brezglutenska – so se znova pojavile hude bolečine v mišičju zgornjih udov in trupa. Ponovno merjenje ANA je pokazalo zvišanje titra (1 : 640), našli pa so tudi nizke pozitivne vrednosti antikardiolipinskih protiteles (IgG) (6). Kljub strogemu upoštevanju diete in negativnih izvidih za EMA in tTG 5,3 pa težave niso in niso minile. Bolnica se je znova počutila zelo utrujeno.

Nazadnje je bila bolnica ambulantno pregledana septembra 2006. Poslali so jo na meritev kostne gostote, ki je pokazala blage osteopenične spremembe skeleta. Trenutno ni znakov poslabšanja bolezni.

## RAZPRAVLJANJE

Celiakija je kronična avtoimunska bolezen sluznice tankega črevesa, predvsem jejunuma. Pri odraslih se najpogosteje kaže kot malabsorpcijski sindrom ali pa z ekstraintestinalnimi znaki – kožnomišičnimi, hepatičnimi, nevrološkimi, revmatološkimi (7, 8). Slednji so bili vidni tudi pri naši bolnici. V več kot 90 % primerov je zaznavna ekspresija HLA-D2 ali -D8 haplotipov (DQA °0501 in DQB °0201) (9, 10). Pri ljudeh s temi haplotipi HLA postane sluznica preobčutljiva na frakcionirane produkte glutena – gliadine. Manj kot 5 % zbolelih pa ima avtoimunsko enteropatijo, nespecifično na gliadine. Na izraženost celiakije vplivajo tudi dejavniki okolja, zlasti virusne okužbe (adenovirus) (11).

Bolniki s celiakijo do 10-krat pogosteje zbolijo še za drugimi AB kot ostala populacija (11). Te AB so lahko organsko specifične (npr. Hashimotov tiroiditis) ali nespecifične (sistemski lupus eritematosus, druge SVTB). Povezanost med celiakijo in AB dokazujejo organsko specifična avtoprotitelesa, podobne limfocitne in mononuklearne infiltracije tarčnih organov ter enaka ekspresija HLA (11). Nekatere študije so pokazale, da je pojav drugih AB odvisen od časa izpostavljenosti glutenu (6), kar številne druge študije potrjujejo z dejstvom, da zgodnje odkritje bolezni in uvedba brezglutenske diete

pripomoreta k zmanjšanju simptomov in zapletov AB (12–15). Ena AB lahko tako prispeva k nastanku drugih (16–18).

Pri bolnici smo ob diagnosticiranju celiakije našli zvišan titer ANA (1 : 320). Študija, ki so jo opravili Utiyama in sodelavci (19), je pokazala, da je pri bolnikih s celiakijo prevalenca ANA 8,9-odstotna. Ob nadaljnjih kontrolnih merjenjih avtoprotiteles so bili titri ANA še višji (1 : 640), kar je ob šibko pozitivnih IgG aCL, izrazitih mialgijah, artralgiyah, Raynaudovem fenomenu in pozitivni družinski anamnezi SVTB podalo sum na sočasno SVTB, in sicer v smeri SLE ali polimiozitisa, vendar ob negativnem izvidu antiribonukleinskih protiteles prave diagnoze še ni.

Ker doslej še nobena izmed velikih retrospektivnih študij ni dokazala jasne povezave med celiakijo in SLE (20–25), je povezava med tema dvema boleznima morda naključna (5, 26–30). Zato še vedno velja načelo »avtoimunske mozaičnosti«, ki sta ga podala Shoenfeld in Isenberg (31).

Pri naši bolnici bo tako ob upoštevanju stroge brezglutenske diete in spremljanju titrov avtoprotiteles za SVTB in celiakijo potrebna nadaljnja diagnostika za opredelitev SVTB.

## Literatura

1. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383–9.
2. Sategna-Guidetti C, Bruno M, Mazza E, Carlino A, Predebon S, Tagliabue M, et al. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10 (11): 927–31.
3. Sheehan NJ, Stanton-King K. Polyautoimmunity in a young woman. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (3): 254–6.
4. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998; 42 (1): 120–2.
5. Mukamel M, Rosenbach Y, Zahavi I, Mimouni M, Dinari G. Coeliac disease associated with systemic lupus erythematosus. *Isr J Med Sci* 1994; 30 (8): 656–8.
6. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with coeliac disease. SIGEP study group for autoimmune disorders in coeliac disease. *Gastroenterology* 1999; 117 (2): 297–303.



7. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180–8.
8. Feighery C. Fortnightly review: coeliac disease. *BMJ* 1999; 319: 236–9.
9. Howell MD, Austin RK, Kelleher D, Nepom GT, Kagnoff MF. An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac disease. *J Exp Med* 1986; 164: 333–8.
10. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med*, 1989; 169: 345–50.
11. Volta U, De Franceschi L. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43 (10): 2190–5.
12. Vitoria JC, Castano L, Rica I, Bilbao JR, Arrieta A, Garcia-Masdevall MD. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: a study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27 (1): 47–52.
13. Cuoco L, Certo M, Jorizzo RA, De Vitis I, Tursi A, Papa A, et al. Prevalence and early diagnosis of coeliac disease in autoimmune thyroid disorders. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 (4): 283–7.
14. Toscano V, Conti FG, Anastasi E, Mariani P, Tiberti C, Poggi M, et al. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (7): 1742–8.
15. Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, Citta A, Neri E, Geatti O, et al. Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 2000; 45 (2): 403–6.
16. Sheehan NJ, Stanton-King K. Polyautoimmunity in a young woman. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (3): 254–6.
17. Kaukinen K, Collin P, Mykkanen AH, Partanen J, Maki M, Salmi J. Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders. *Dig Dis Sci* 1999; 44 (7): 1428–33.
18. Vilppula AH, Aine RA. Polymyositis associated with several immunological disorders. *Clin Rheumatol* 1984; 3 (4): 533–9.
19. da Rosa Utiyama SR, da Silva Kotze LM, Nisihara RM, Carvalho RF, de Carvalho EG, de Sena MG, et al. Spectrum of autoantibodies in celiac patients and relatives. *Dig Dis Sci* 2001; 46 (12): 2624–30.
20. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A. Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35: 1215–8.
21. Cooper BT, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease and immunological disorders. *Br Med J* 1978; 1: 537–9.
22. Corazza GR, Frisoni M, Treggiari EA, Valentini RA, Filipponi C, Gasbarrini G. Clinical features of adult coeliac disease in Italy. In: Mearin ML, Mulder CJJ, editors. *Coeliac disease. 40 years gluten free*. Dordrecht: Kluwer Academic, 1991: 117–21.
23. Lancaster-Smith MJ, Perrin J, Swarbrick ET, Wright JT. Coeliac disease and autoimmunity. *Postgrad Med J* 1974; 50: 45–8.
24. Midhagen G, Jarnerot G, Kraaz W. Adult coeliac disease within a defined geographic area in Sweden. A study of prevalence and associated diseases. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 1000–4.
25. Snook JA, De Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *QJM* 1989; 72: 835–40.
26. Boyer J, Chouvet B, Gebuhrer L, Betuel H, Descos L, Thivolet J. Maladie coeliaque et lupus érythémateux disséminé. Association familiale et relation avec le système HLA-DR. *Presse Med* 1982; 11: 525–6.
27. Komatireddy GR, Marshall JB, Aqel R, Spollen LE, Sharp GC. Association of systemic lupus erythematosus and gluten enteropathy. *South Med J* 1995; 88: 673–6.
28. Mercie P, Viillard JF, Faure I, Moreau JF, Pellegrin JL, Leng B. Association d'une maladie coeliaque a un lupus. *Presse Med* 1999; 28 (10): 532.
29. Rustgi AK, Peppercorn MA. Gluten-sensitive enteropathy and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*, 1988; 148: 1583–4.
30. Varkel Y, Braester A, Suprun H, Nusem D, Horn Y. Simultaneous occurrence of systemic lupus erythematosus and coeliac disease-like features. *Postgrad Med J* 1989; 65: 600–2.
31. Shoenfeld Y, Isenberg DA. The mosaic of autoimmunity. *Immunol Today* 1989; 10 (4): 123–6.

# Multipla limfomatozna polipoza po remisiji velikoceličnega B limfoma tonzil in vratnih bezgavk – opis primera

## Multiple lymphomatous polyposis after remission of diffuse large cell B lymphoma of cervical lymph nodes and tonsils – a case report

Denis Perko<sup>1</sup> Rado Janša

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana  
Prispelo 19. 4. 2007, sprejeto 24. 10. 2007; Gastroenterolog 2007; 24–25: 65–68

*Ključne besede: gastroenterološki simptomi, limfom plaščnih celic, multipla limfomatozna polipoza*

*Key words: gastroenterologic symptoms, mantle cell lymphoma, multiple lymphomatous polyposis*

### Izvleček

Gastrointestinalni (GIT) ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) obsegajo 4–20 % vseh NHL in skoraj polovico ekstranodalnih NHL (2). V 80–85 % primerov tvorijo NHL celice B. Velika večina je sekundarnih, v 5 % pa so primarni GIT NHL. Najdemo jih v celotnem poteku prebavnega trakta, od ustne votline do rektuma. V približno 1/2 do 2/3 primerov GIT NHL gre za difuzno B-velikocelični limfom, manj je limfomov MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*), redki pa so limfom plaščnih celic (LPC), Burkittov limfom, limfom marginalnih celic in folikularni limfom. Opisan je primer bolnika z limfomom plaščnih celic, ki se je kazal kot limfomatozna polipoza.

### Abstract

Gastrointestinal (GIT) non-Hodgkin lymphoma (NHL) represent 4–20% of all NHL and almost half of extranodal NHL; 80–85% of NHL are B-NHL. Almost all of them are secondary and 5% of them are primary GIT NHL. They can arise anywhere in the GIT, from the oral cavity to the rectum. About 1/2 to 2/3 of GIT NHL are diffuse big cell B lymphoma, less MALT lymphoma, rarely mantle cell lymphoma, Burkitt's lymphoma, marginal cell lymphoma and follicular lymphoma. A case of a patient with mantle cell lymphoma manifesting with lymphomatous polyposis is presented.

---

<sup>1</sup>Denis Perko, dr. med.

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

## UVOD

Gastrointestinalni (GIT) ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) obsegajo 4–20 % vseh primerov NHL (1) in skoraj polovico ekstranodalnih NHL (2). V Sloveniji je bilo leta 2003 registriranih 57 bolnikov z GIT NHL. Hodgkinovi limfomi GIT so zelo redki. V 80–85 % primerov so NHL celic B. Velika večina je sekundarnega izvora, le v 5 % primerov so primarni GIT NHL (2). Vznikajo v celotnem poteku prebavnega trakta, od ustne votline do danke. V zahodnem svetu so največkrat zajeti organi želodec, tanko črevo, debelo črevo z danko, zelo redko pa so v požiralniku, jetrih in trebušni slinavki (3, 4). Približno 1/2 do 2/3 GIT NHL so difuzni velikocelični B limfomi (5), sledijo limfomi MALT (6), redki pa so limfomi plaščnih celic (LPC), Burkittov limfom, limfom marginalnih celic in folikularni limfom. Le izjemoma pa se ti GIT NHL kažejo kot multiple limfomatozne polipoze (MLP). Od leta 1961 je bilo v literaturi opisanih okrog 70 primerov MLP. Klinično se MLP lahko manifestira kot anoreksija, melena, diareja, abdominalna bolečina, malabsorpcija, ileus, abdominalne mase, hematemeza in dispeptične težave.

## Opis primera

Marca 2004 se je 79-letni polimorbiden bolnik začel zdraviti zaradi difuznega velikoceličnega B limfoma (stadij IIA) tonzil in vratnih bezgavk. Biopsija kostnega mozga ni pokazala infiltracije z limfomskimi celicami. Po rentgenogramu prsnega koša so posumili, da je limfom v zgornjem mediastinumu, vendar ga nadaljnje preiskave tam niso dokazale. Zaradi starosti je bolnik prejel šest ciklov kemoterapije po shemi CHOP, v 75-odstotnem odmerku. Po zadnjem ciklusu junija 2004 so mu julija in avgusta 2004 prizadete predele obsevali, s čimer so dosegli popolne remisijo.

Konec aprila 2006 je bolnik prišel po internistično prvo pomoč zaradi krvavega gnojnega izpljunka. Ugotovili so okužbo dihal. Po antibiotični terapiji z Aveloxom se je dobro počutil, potem pa so se mu pojavile pekoče bolečine pod desnim rebrnim lokom. Izvidi kontrolnih ultrazvočnih pregledov tre-

buha od marca 2004 do maja 2006 so bili v mejah normalnega, zato mu je osebna zdravnica predpisala Gasec, po katerem so bolečine popustile. Kmalu zatem pa je občasno opazil, da je blato krvavo.

Rektoskopija na kirurškem oddelku je pokazala do 8 cm velik rektalni polip. Novembra 2006 je bil naročen na koloskopijo, dva tedna pred načrtovanim pregledom pa se je pojavila rumenica telesa. Postal je neješč, slaboten in sililo ga je na bruhanje. Laboratorijski izvidi so odkrili iztirjene vrednosti holestaznih encimov, aminotferaz in bilirubina, kar je kazalo na obstruktivski ikterus. Ultrazvočni pregled trebuha je pokazal nekoliko razširjene vode hepatobilarnega sistema, jetrno steatozo, slabo pregledno trebušno slinavko, infiltrativno spremenjeno dvanajstnikovo steno in zvečane, do 4 cm velike bezgavke ob velikih žilah, iliakalnem žilju, v hepatoduodenalnem ligamentu in ob trunkus celiakusu. Opravili so ezofagogastroduodenoskopijo, ki je v bulbosu dvanajstnika pokazala polipoidne formacije malignega videza in deformirano steno pilorusa zaradi zunanega pritiska. Koloskopsko so bile vidne tudi polipoidne formacije sesilnega tipa v ampuli rektuma in solitaren polip v rektosigmi. Pri obeh endoskopskih preiskavah so odvzeli bioptične vzorce prizadetega tkiva.

Zlatenica se je večala, zato so napravili endoskopsko retrogradno holedohopankreatikografijo; potrebna je bila endoskopska papilotomija in vstavitve endoproteze v srednji del sicer zoženega žolčevoda. Odtokanje žolča je bilo zatem dobro.

Z računalniško tomografijo trebuha so nato našli 2 cm veliko hipodenzno spremembo v parenhimu glave trebušne slinavke, okrog 2 cm zadebeljeno medialno steno descendentnega dela dvanajstnika in zvečane bezgavke v celotnem poteku retroperitoneja. Vrednosti CA19-9 in CEA sta bili v mejah normalnega, kar ni bilo v prid diagnozi primarni karcinom glave trebušne slinavke. Naknadno prispeli histopatološki izvid bioptičnih vzorcev iz bulbosa dvanajstnika pa je bil *limfom plaščnih celic* in *velikocelični B limfom* iz vzorcev, odvzetih v danki.

Bolnika smo znova poslali na kontrolni pregled v ambulantno Internistične onkologije na Onkološkem inštitutu; spet je bila indicirana kemoterapija. Bolnik je zaradi svojih let v prvem ciklusu znova prejel 75-odstotni odmerek CHOP.

Ker dotlej še ni bil opisan noben primer limfomatozne polipoze, ki bi jo povzročil difuzno velikocelični B limfom, je bila opravljena revizija duodenalne in rektalne biopsije. S translokacijo t(11:14)(q13;q32) se je izkazalo, da je tudi limfomatozna polipoza v rektumu povzročil limfom plaščnih celic.

## RAZPRAVLJANJE

MLP je posebna oblika gastrointestinalne limfoproliferativne lezije, za katero so značilni multipli nodularni ali polipoidni tumorji, veliki 0,2–2 cm, ki infiltrirajo intestinalne segmente (8, 9). Običajno so zelo redka najdba (9 % primarnih GIT limfomov) (7), še največkrat pri LPC, redko pa pri limfomu marginalnih celic, folikularnih limfomih in limfomih MALT (10–16). Še redkejša je pri T-celičnih limfomih (ATCL, T-celični limfom) (17, 18). Maligne celice imajo največkrat morfološke, citološke in imunofenotipične karakteristike plaščnih celic, zaradi česar je MLP pravzaprav entiteta LPC (19). Najpogostejši fenotip LPC je CD20+, CD10–, CD5+, površinski IgM+ in ciklinD1, ki je asociiran z bcl-1-prerazporeditvijo (t(11:14)(q13;q32)). Zaradi nespecifičnosti ekspresije ciklinD1 pri LPC je mogoče diagnozo LPC potrditi z določitvijo razmerja ciklinD1/ciklinD3 (20–22).

Pri našem bolniku, ki se je dve leti poprej uspešno zdravil zaradi velikoceličnega B limfoma tonzil in vratnih bezgavk, je limfomatozna polipoza nastala v rektumu in duodenumu. Sprva sta histopatološka izvida pokazala, da je polipoza rektuma posledica infiltracije celic difuznega velikoceličnega B limfoma, polipoza duodenuma pa infiltracije celic limfoma plaščnih celic. Zaradi atipične najdbe povzročitelja rektalnih polipov pa je bila opravljena revizija obeh biopsij. S translokacijo t(11:14)(q13;q32) smo dokazali, da so tudi rektalni polipi posledica sluznične infiltracije limfoma plaščnih celic.

Zaradi pospešene proliferacije neoplastičnih celic je prognoza LPC zelo slaba. Večini bolnikov je bolezen prepoznana šele v napredovali fazi. Srednji čas preživetja je kljub agresivni terapiji s CHOP le 20–30 mesecev po diagnozi. Nekatere najnovejše študije poročajo o nekoliko boljšem izidu po zdravljenju s kombinacijo CHOP in rituksimab (23), od še bolj agresivnih terapij, kot sta na primer hiper-CVAD (ciklofosamid, vinkristin, doksorubicin, deksametazon, metotreksat, citarabin) (24) in EPOCH, pa pričakujejo še boljši rezultat.

Limfom marginalnih celic največkrat spremljajo solitarni polipi. Bistvenega pomena je točna citološka diagnoza, kajti nekateri tipi limfomov se razlikujejo po kliničnem poteku in prognozi.

## Literatura

1. Kohno S, Ohshima K, Yoneda S, Kodama T, Shirakusa T, Kikuchi M. Clinicopathological analysis of 143 primary malignant lymphomas in the small and large intestines based on the new WHO classification. *Histopathology* (Oxf) 2003; 43: 135–43.
2. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997; 8: 727–37.
3. Koniaris LG, Lillemoe KD, Yeo CJ, Abrams RA, Colemann J, Nakeeb A, et al. Is there a role for surgical resection in the treatment of early-stage pancreatic lymphoma? *J Am Coll Surg* 2000; 190: 319–30.
4. Orvidas LJ, McCaffrey TV, Lewis JE, Kurtin PJ, Habermann TM. Lymphoma involving the esophagus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 843–8.
5. Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, Eckert F, Hansmann ML, Hedderich J, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991; 101: 1159–70.
6. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1628–38.
7. Corners JS. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *Cancer* 1961; 14: 249–57.
8. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Hum Pathol* 1994; 25: 1020–9.
9. Ruskone-Fourmestreaux A, Delmer A, Lavergne A, Molina T, Brousse N, Audouin J, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: prospective clinicopathologic study of 31 cases. *Groupe D'etude des Lymphomes Digestifs. Gastroenterology* 1997; 112 (1): 7–16.

10. Fraga M, Lloret E, Sanchez-Verde L, Orradre JL, Campo E, Bosch F, et al. Mucosal mantle cell (centrocytic) lymphomas. *Histopathology* 1995; 26: 413–22.
11. Kumar S, Krenacs L, Otsuki T, Kumar D, Harris CA, Wellmann A, et al. Bcl-1 rearrangement and cyclin D1 protein expression in multiple lymphomatous polyposis. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 737–43.
12. Lavergne A, Brouland JP, Launay E, Nemeth J, Ruskone-Fourmestraux A, Galian A. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *Cancer* 1994; 74: 3042–50.
13. Moynihan MJ, Bast MA, Chan WC, Delabie J, Wickert RS, Wu G, et al. Lymphomatous polyposis. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 442–52.
14. Smir BN, Ramaika CA, Ho CG, Gulley ML. Molecular evidence links lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract with mantle cell lymphoma. *Hum Pathol* 1995; 26: 1282–5.
15. Weisenburger DD, Armitage JO. Mantle cell lymphoma – an entity comes of age. *Blood* 1996; 87: 4483–94.
16. Yatabe Y, Nakamura S, Nakamura T, Seto M, Ogura M, Kimura M. Multiple polypoid lesions of primary mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of colon. *Histopathology* 1998; 32: 116–5.
17. Isomoto H, Maeda T, Akashi T, Tsuchiya T, Kawaguchi Y, Sawayama Y, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the colon originating from T-cells: a case report. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 218–21.
18. Itsuno M, Makiyama K, Muta K, Furukawa K, Hara K, Tabata S, et al. Adult T-cell leukemia with multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 1995; 27:700–3.
19. Hirakawa K, Fuchigami T, Nakamura S, Daimaru Y, Ohshima K, Sakai Y, et al. Primary gastrointestinal T-cell lymphoma resembling multiple lymphomatous polyposis. *Gastroenterology* 1996; 111: 778–82.
20. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84 (5): 1361–92.
21. Jones CD, Darnell KH, Warnke RA, Zehnder JL. CyclinD1/cyclinD3 ratio by real-time PCR improves specificity for the diagnosis of mantle cell lymphoma. *J Mol Diagn* 2004; 6: 84–9.
22. Tamura S, Ohkawauchi K, Yokoyama Y, Higashidani Y, Daibata M, Hiroi M, et al. Non-multiple lymphomatous polyposis form of mantle cell lymphoma in the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 2004; 39: 995–1000.
23. Kauh J, Baidas SM, Ozdemirli M, Cheson BD. Mantle cell lymphoma: clinicopathologic features and treatments. *Oncology (Huntingt)* 2003; 17: 879–91, discussion 896–8.
24. Jermann M, Jost LM, Taverna C, Jacky E, Honegger HP, Betticher DC, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004; 15: 511–6.

# Navodila avtorjem

## Splošna načela

Uredništvo revije Gastroenterolog objavlja še neobjavljene članke. Avtor je odgovoren za vse trditve, ki jih v prispevku navaja. Če je prispevek napisalo več avtorjev, je treba navesti natančen naslov in naslov elektronske pošte tistega, s katerim bo uredništvo sodelovalo pri urejanju besedila za objavo ter mu poslalo prošnjo za pregled odtisa. Za dele članka, ki so povzeti iz drugih člankov (predvsem slike in tabele), mora avtor predložiti dovoljenje za ponatis od imetnika pravice *copyright*.

Če prispevek obravnava slovensko raziskavo na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da je raziskavo odobrila državna Komisija za medicinsko etiko ali kaka druga ustrežna etična komisija.

Prispevki morajo biti napisani v slovenščini ali v angleščini, strokovno in slogovno pravilno. Pri raziskovalnih in strokovnih prispevkih morajo biti naslov, izvleček, ključne besede, tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

## Spremni dopis

Prispevku, namenjenemu za objavo, mora biti priloženo spremno pismo, ki ga morajo podpisati vsi avtorji. Vsebuje naj izjavo, da članek še ni bil objav-

ljen ali poslan v objavo kakšni drugi reviji (to ne velja za izvlečke in poročila s strokovnih srečanj), da so vsi besedilo prebrali in se strinjajo z njegovo vsebino in navedbami ter kdaj je raziskavo odobrila etična komisija. Naveden naj bo natančen naslov tistega avtorja, s katerim bo uredništvo sodelovalo (polni naslov, telefonska številka in e- naslov).

## Tipkopis

Prispevke pošljite na naslov uredništva: Gastroenterolog, Japljeva 2, 1000 Ljubljana. Pošljite 3 kopije članka in originalne slike ter članek na disketi ali po elektronski pošti na naslov borut.stabuc@kclj.si Besedilo na disketi napišite z urejevalnikom Word for Windows. Članek naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju ISO A4 (212 x 297 mm). Besedilo napišite z dvojnimi razmikom, strani označite z zaporednimi številkami v zgornjem ali spodnjem desnem kotu. Robovi naj bodo široki najmanj 25 mm.

Raziskovalni članki naj imajo naslednja poglavja: uvod, metode, rezultati, razpravljanje in zaključek. Ostale oblike člankov, pregledni članki in primeri iz klinične prakse in uvodni članki so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna iz velikosti črk naslovov.

**Naslovna stran** članka naj vsebuje slovenski naslov dela, angleški naslov dela, ime in priimek avtorja z natančnim strokovnim in akademskim naslovom, popoln naslov ustanove, kjer je bilo delo opravljeno (če je delo skupinsko, naj bodo navedeni ustrezni podatki za vse soavtorje). Naslov dela naj jedrnato zajame bistvo vsebine članka.

Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za soavtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi, oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za soavtorstvo. Soavtorji lahko v spremnem pismu določijo vrstni red avtorjev prispevka.

## Druga stran

Izvleček in ključne besede (Abstract, key words): druga stran naj obsega izvleček v slovenščini. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran in naj ne bo daljši od 250 besed, izvlečki ostalih člankov naj bodo nestrukturirani in naj ne presegajo 150 besed. Izvleček naj vsebinsko povzema bistveno vsebino dela. Izogibajte se kraticam in okrajšavam. Izvleček raziskovalnega članka naj povzema:

**Izhodišča (Background):** Navedite glavni problem in namen raziskave ter hipotezo.

**Metode (Methods):** Opišite značilnosti izvedbe raziskave, vzorec, ki se preučuje (npr. randomizacija, dvojno slepi poskus, navzkrižno testiranje, testiranje s placebom itd.), standardne vrednosti za teste, časovni odnos (prospektivna, retrospektivna študija).

**Rezultati (Results):** Opišite rezultate študije in navedite interval zaupanja in natančno raven statistične značilnosti. Pri primerjalnih študijah se mora interval zaupanja nanašati na razlike med skupinami.

**Zaključki (Conclusions):** Navesti je treba le tiste zaključke, ki izhajajo iz podatkov, dobljenih pri raziskavi; treba je navesti morebitno klinično uporabnost rezultatov. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot negativne ugotovitve in katere raziskave so še potrebne pred klinično uporabo.

Izvečke prispevkov, ki nimajo običajne strukture članka (npr. primeri iz klinične prakse, pregledni članki), ustrezno prilagodite. Vsebujejo naj od 50 do 200 besed.

Pod izvleček navedite 3 do 10 *ključnih besed*, ki naj bodo v pomoč pri indeksiranju. Uporabljajte deskriptorje iz *MeSH – Medical Subject Headings*, ki jih navaja *Index Medicus*.

Na **tretjo stran** napišite angleški naslov članka, ključne besede v angleščini in angleški prevod izvlečka.

Na **naslednjih straneh** naj sledi besedilo članka, ki naj bo smiselno razdeljeno v poglavja in podpoglavja, kar naj bo razvidno iz načina krepkega tiska naslovov ali podnaslovov. Naslovi poglavij in podpoglavij morajo biti napisani z malimi črkami. Odstavki morajo biti označeni s prazno vmesno vrstico. Tabele s svojimi naslovi in legendami ter besedila k slikam morajo biti napisani na posebnem listu na koncu članka, za literaturo.

## Literatura

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco, na katero se v besedilu sklicujete z zaporedno arabsko številko v oklepaju. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene s številko, kot jim pripada glede na vrstni red citatov v besedilu. Seznam citirane literature dodajte na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medicine* v *Index Medicus*. Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index Medicus*.

Navedite imena vseh avtorjev če jih je šest ali manj; če jih je več, navedite prvih šest in dodajte *et al.*

Primeri:

- članek v reviji:  
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980-3.

- volumen s suplementom:  
Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.
- številka s suplementom:  
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.
- poglavje v knjigi:  
Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press, 1995: 465–78.
- internetni vir:  
<http://www.stat.si/demografsko.asp> (3. 9. 2006)  
Pojasnilo: navedite spletni naslov, v oklepaju dodajte datum dostopa; ohranite iztis.

**Tabele** naj sestavljajo vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Tabele oštevilčite po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom v slovenščini in angleščini. Pojasnjene naj bodo vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

**Slike** morajo biti profesionalno izdelane. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Priložite originale slik oz. fotografije. Na zadnji strani

slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime pisca in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj na sliki je zgoraj oz. spodaj. Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Če ste slike in tabele vgradili tudi v besedilo, ki ste ga poslali v e-obliki, nujno posebej pošljite tudi originalne datoteke slik in/ali tabel. Besedilo k sliki mora biti napisano v slovenščini in angleščini. Pojasnite vse okrajšave s slike. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

**Merske enote** naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

**Kraticam in okrajšavam** se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovih in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, zapišite njen pomen (razvezavo), v nadaljnjem besedilu (razen v podnaslovih) uporabljajte le kratico.

**Uredniško delo.** Prispele rokopise da uredništvo v pregled lektorju za slovenski jezik in strokovnemu recenzentu. Po končanem uredniškem delu dobi avtor svoje delo v pregled, da popravke odobri in upošteva. Avtor dobi v pogled tudi prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskovnih napak. Krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinjate.



# Instructions to the authors

*Gastroenterolog* is the official journal of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology. Its primary language is, hence, the Slovenian, however, scientific articles, invited papers, and abstracts of professional meetings can also be published in English.

Texts with eventual tables and figures should be submitted in electronic version by e-mail to borut.stabuc@kclj.si. The text should be prepared with Word for Windows (any version), while figures should be attached in the ".tif" format files, and not incorporated in the text, so as to ensure better quality of the printed article. In the paper, location of figures should be clearly indicated, and texts to figures typed at the end of the paper. Tables (with their "titles" and eventual legends) should be written either in plain text, with columns uniformly separated by tabulators, or by the "insert table" (not "draw table") tool on the toolbar menu, without special (auto)formatting. In addition to the above mentioned formats of files, a low resolution ".pdf" file or an out-print of your complete contribution would be welcome, especially if special characters and/or more elaborated formatting (e.g. math formulas) are used in your paper. Names of files should indicate the author and contents, e.g. *Author.doc*, *Author\_Fig1.tif* etc.

For the articles, short, concise titles are preferred. Full names of all authors, their academic titles, and affiliations should be stated. Phone, fax, postal and e-mail address of the corresponding author should be provided.

A structured abstract (with Background, Patients and Methods, Results, Conclusions or similarly subtitled paragraphs) of about 250 words, as well as 3–10 key-words (in alphabetical order) should be provided.

The text should give background, methods and results of the research work, a discussion of the latter, and the derived conclusions. The background should explain the main problem, the end-points, and the hypotheses of the research. In presentations of clinical cases the background of the clinical problem should be explained, followed by relevant information on the patients' case. The Patients and Methods should include information on the main characteristics of the carrying out of the research, the studied groups, time relation of the research. In the Results and Discussion sections, only the main results of the research should be presented and discussed, respectively. In Conclusions only those drawn from the

stated results should be stated. In presentations of clinical cases discuss the diagnostic and therapeutic steps taken.

Internationally acknowledged abbreviations are permitted; any other abbreviations should be explained when first used in the text (they should not appear in the title or subtitles).

In the text, every reference to published results, ideas or statements should be clearly marked with ascending numbers in parentheses following the citations. The cited publications should be stated in a list of consecutively numbered references at the end of text. Medline abbreviations of journal titles should be used. If the number of authors exceeds 6, state the first three and add et al., according to the following examples:

- **Article from a Journal:**

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980–3.

- **Article from a Supplement:**

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 2): 275–82.

- **Chapter from a Book:**

Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465–78.

- **Internet Source:**

<http://www.stat.si/demografsko.asp> (3. 9. 2006)

State the URL and the date of access (in the brackets); keep the outprint.

The papers are peer reviewed and you may be asked for eventual amendments as to the contents or/and technical quality.

Address for correspondence:

Prof. Borut Štabuc, MD, PhD, *Editor*

Department of Gastroenterology

University Medical Centre Ljubljana

SI-1525 Ljubljana, Slovenia

E-mail address: borut.stabuc@kclj.si