

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

# Gastroenterolog

Letnik 18, številka 1, september 2014 / *Volume 18, Number 1, September 2014*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE  
ZA GASTROENTEROLOGIJU  
IN HEPATOLOGIJO



*120 let bolnišnice v Murski Soboti*

Gastroenterolog je revija z zunanjo recenzijo, ki izhaja od 1997 leta. V reviji objavljamo slovenska priporočila za obravnavo bolezni prebavil, pregledne strokovne in raziskovalne članke ter zanimive klinične primere s področja interne medicine, še posebej gastroenterologije, abdominalne kirurgije, kolo-proktologije, pediatrije, radiologije, patologije in družinske medicine.

Gastroenterolog je glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH), ki je bilo ustanovljeno 1967 leta. Predsedstvo SZGH vsako leto pripravi dva strokovna sestanka. Uredniški odbor po vsakem strokovnem sestanku SZGH povabi posamezne predavatelje, ki so predstavili še posebej zanimivo temo, da svoje doslej neobjavljeno predavanje v obliki članka objavijo v reviji.

Ker želimo, da bi bili vsi člani SZGH seznanjeni z najnovejšimi smernicami in priporočili objavljamo tudi najboljše prispevke s področja gastroenterologije, ki so jih naši člani objavili v zbornikih predavanj kot so Tavčarjevi dnevi, Plečnikovi dnevi, Sodobna interna medicina in drugi. Pred izidom so tudi ti članki recenzirani. Posebej usmerjenih strokovnjakov, ki bi bili primerni za recenzijo v Sloveniji ni dovolj, zato smo za recenzente povabili tuje strokovnjake.

V tokratni številki je v uvodniku predstavljeno stališče SZGH o uporabi podobnih bioloških zdravil, ki smo ga sprejeli na 58. rednem srečanju SZGH v Lendavi. Pri oblikovanju stališča o uporabi podobnih bioloških zdravil pri bolnikih s kronično vnetno boleznijo (KVČB) smo povzeli smernice Evropske organizacije za Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis (ECCO), ki opredeljujejo skupno stališče evropskih specialistov za KVČB do podobnih bioloških zdravil. Slovenski gastroenterologi ne nasprotujemo uporabi podobnih bioloških zdravil pri zdravljenju bolnikov s KVČB vendar želimo pred uporabo podobnega biološkega zdravila imeti neposredne dokaze o njegovi varnosti za bolnike in zagotovljeno jasno farmakovigilanco v obdobju trženja. Menimo, da se moramo za sedaj izogibati medsebojni zamenjavi bioloških in podobnih bioloških zdravil.

Kadar bolnik, ki prejema nova antikoagulacijska zdravila, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban in betriksaban potrebuje endoskopski gastroenterološki poseg, ga je potrebno ustrezno pripraviti ob upoštevanju tveganja za krvavitev ob posegu in tveganja za tromboembolični dogodek v času, ko ne bo prejemal antikoagulacijskega zdravila. Poseben izziv pri obravnavi bolnikov z novimi antikoagulacijskimi zdravili, predstavlja ukrepanje ob velikih krvavitvah, saj še ni dovolj kliničnih izkušenj.

Menimo, da bodo tovrstna priporočila, ki so bila predstavljena na Tavčarjevih dnevih in strokovnem srečanju SZGH v pomoč pri vsakodnevem kliničnem delu.

Smernice za obravnavo bolnikov z varikozno krvavitvijo iz zgornjih prebavil so bile predstavljene na 3. Slovenskem gastroenterološkem kongresu in na Tavčarjevih dnevih. V njih so podana priporočila Bavena V še posebej o ukrepih v primarni in sekundarni profilaksi.

Presejanje za raka debelega črevesa in danke se je v Sloveniji (SVIT) pričelo leta 2009. Slovenski gastroenterologi smo lahko ponosni na svojo vlogo v programu, zaradi katerega se je zmanjšala incidenca in umrljivost za rakom debelega črevesa in danke. Dveletni rezultati so predstavljeni v tej številki.

Evropske smernice z preprečevanja slabosti in bruhanja so bile objavljene leta 2013, NCCN smernice (National Comprehensive Cancer Network) pa februarja 2014. V Gastroenterologu prvič predsta-

vljamo smernice za preprečevanje slabosti in bruhanja ne samo pred onkološkim zdravljenjem, temveč tudi pri nekaterih drugih pogostih stanjih.

Uporaba maslene kisline lahko izboljša simptome bolnikov s sindromom razdražljivega črevesa. Je neškodljiva in poceni. Pred vsesplošno uporabo bi bilo potrebno narediti še kakšno raziskavo.

Za naslovnico smo izbrali sliko Splošne bolnišnice v Murski Soboti, ki letos praznuje 120. letnico obstoja, in ker je bilo 58. strokovno srečanje SZGH v Pomurju v Lendavi.

Uredništvo se zahvaljuje vsem avtorjem, recenzentom, sodelavcem in sponzorjem, ki ste s svojim delom in objavo oglasov omogočili izid nove številke Gastroenterologa. Prepričani smo, da so tudi tokrat prispevki zanimivi, hkrati pa na visoki strokovni ravni. Tako bodo lahko v pomoč pri vsakdanjem delu, mladim pa bodo služili kot spodbuda za nadaljnje znanstveno raziskovalno delo v gastroenterologiji.

Prof. dr. Borut Štabuc, urednik

# Kazalo / Contents

Uvodnik / Editorial .....	1
Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo Stališče Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o zdravljenju bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo s podobnimi biološkimi zdravili <i>Consensus of Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology for the use of biosimilars in inflammatory bowel disease</i> .....	5
Borut Štabuc, Matej Dobravec Verbič Podobna biološka zdravila <i>Biosimilars</i> .....	8
Sinéad Smith, Robert Lean, Humphrey O'Connor, Deirdre McNamara, Garret Cullen, Colm O'Morain <i>Gastroenterology in the Elderly</i> Gastroenterologija pri starejših bolnikih .....	14
Peter Popovič, Manca Garbajs, Miha Štabuc Pelvični kongestivni sindrom <i>Pelvic congestion syndrome</i> .....	20
Samo Plut, Alenka Mavri, Sanela Banović, Borut Štabuc Priporočila za endoskopske gastroenterološke posege pri bolnikih, ki prejemajo nova peroralna antikoagulacijska zdravila <i>Clinical guidelines for management of patients taking new anticoagulants in endoscopy procedures</i> .....	26
Manfred Mervic, Samo Plut, Borut Kocijančič, Borut Štabuc Smernice za obravnavo bolnikov z varikozno krvavitvijo iz zgornjih prebavil <i>Upper gastrointestinal variceal hemorrhage</i> .....	31
Matej Dobravec Verbič, Borut Štabuc Priporočila za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja <i>Recommendations for prevention and treatment of nausea and vomiting</i> .....	36
Bojan Tepeš, Borut Štabuc, Milan Stefanovič, Matej Bračko, Snežana Frković Grazio, Dominika Novak Mlakar, Jožica Maučec Zakotnik Presejanje za rak širokega črevesa in danke v Sloveniji <i>Colorectal cancer screening in Slovenia</i> .....	47
Miran Koželj, Urška Marolt, Bojan Krebs, Stojan Potrč Ali pri starostniku nad 80 let prilagajamo standarde onkološke obravnave pri zdravljenju raka debelega črevesja in danke? Does the oncological treatment of elderly people above 80 years deviate from the standar oncological tretment of colorectal cancer? .....	54
Bojan Tepeš Vpliv zdravljenja z masleno kislino na bolnike s sindromom razdražljivega črevesja <i>The effect of butyric acid in treatment of patients with irritable bowel syndrome</i> .....	62
Peter Popovič, Ana Leban, Klara Kregar, Rok Dežman Računalniško tomografska perfuzija jeter <i>Computer tomography perfusion of the liver</i> .....	69
Matjaž Homan Sindrom Shwachman-Diamond <i>Shwachman-Diamond syndrome</i> .....	75
Matic Koželj, Igor Mark, Marija Ribnikar Presaditev jeter kot način zdravljenja akutne odpovedi jeter – prikaz kliničnega primera <i>Liver transplantation as treatment of acute liver failure - a clinical case report</i> .....	79
Navodila avtorjem .....	83
<i>Instructions to the authors</i> .....	85

**Gastroenterolog**

ISSN 1408-2756

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

**Naslov uredništva / Editorial office**

**Klinični center Ljubljana**

Klinični oddelek za gastroenterologijo  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

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

Borut Štabuc

**Uredniki / Editors**

Verica Ferlan-Marolt, Eldar Gadžijev, Saša Markovič,  
Alojz Pleskovič, Milan Stefanovič, Bojan Tepeš

**Uredniški odbor / Editorial Board**

Bojan Tepeš, Milan Stefanovič, Stojan Potrč,  
Franc Jelenc, Aleš Tomažič, Alenka Forte, Pavel Skok,  
Samo Plut, Rok Orel, Peter Popovič, Nina Zidar,  
Lojze M. Šmid, David Drobne

**Uredniški svet / Editorial Council**

Darko Siuka, Mojca Jereb, Luka Strniša, Nejc Sever,  
Gregor Novak, Matic Koželj, Sanela Banović,  
Gašper Boltežar, Sanjo Finderle, Jan Drnovšek

**Priprava za tisk in tisk / Desktop publishing and printing**

Studio N, Tina Noč, s. p.

**Izdajatelj / Publisher**

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo

Gastroenterolog izhaja dvakrat letno.

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

Naklada 600 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly.

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

Printed in 600 copies.

# Stališče Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o zdravljenju bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo s podobnimi biološkimi zdravili

## Consensus of Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology for the use of biosimilars in inflammatory bowel disease

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo  
Gastroenterolog 2014; 1: 5–7

### UVOD

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) je na 58. strokovnem srečanju 30. novembra 2013 v Lendavi na priporočilo obeh univerzitetnih kliničnih oddelkov in obeh strokovnih konzilijev za zdravljenje bolnikov s kronično vnetno boleznijo (KVČB) sprejelo stališče o zdravljenju s podobnimi biološkimi zdravili pri bolnikih s KVČB. Pri pripravi priporočil so sodelovali člani konzilij za KVČB v UKC Maribor in v UKC Ljubljana in predstojnika obeh kliničnih oddelkov. Farmacevtske firme, ki proizvajajo biološka in podobna biološka zdravila pri pripravi smernic niso bile prisotne in niso v ničemer sodelovale.

Pri oblikovanju stališča glede zdravljenja bolnikov s KVČB s podobnimi biološkimi zdravili v SZGH smo povzeli smernice Evropske organizacije za Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis (ECCO), ki opredeljujejo skupno stališče evropskih specialistov za KVČB do podobnih bioloških zdravil (2).

Biološka zdravila so postala ključna za zdravljenje težko potekajočih in na druge oblike zdravljenja neodzivnih oblik Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa. Zaradi izrazito zahtevnega proizvodnega procesa so cene bioloških zdravil visoke in njihova dostopnost s tem omejena.

Medtem ko so generična zdravila kopije inovativnih (sintezno kemičnih) zdravil, podobna biološka zdravila niso kopije oziroma niso enaka originatorju. Podobna biološka zdravila so biološka zdravila, ki so podobna drugim že odobrenim biološkim zdravilom, ki so odobrena za trg ko je patent za inovativno biološko zdravilo potekel in ko so ustrezne raziskave pokazale da je podobno biološko zdravilo kakovostno, varno in učinkovito kot inovativno zdravilo.

Po izteku patentne zaščite originalnega biološkega zdravila zakonodaja omogoča registracijo t.i. »podobnih bioloških zdravil«, vendar le kadar je način delovanja popolnoma pojasnjen. Običajno so ta zdravila cenovno dostopnejša. Tovrstna zdravila so glede na kakovost, učinkovitost in varnostni profil origi-

---

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za gastroenterologijo  
Japljeva 2, 1000 Ljubljana, e-mail: borut.stabuc@kclj.si

nalnemu, referenčnemu zdravilu podobna, ne pa tudi enaka. Zaradi skorajšnjega izteka patenta za učinkovino infliximab v Evropi in nedavne regulatorne odobritve infliksimabu podobnega zdravila s strani Evropske agencije za zdravila (EMA) se slovenski gastroenterologi opredeljujemo do zdravljenja s podobnimi biološkimi zdravili (1–5).

Evropska agencija za zdravila je leta 2005 opredelila posebno pravno pot za odobritev podobnih bioloških zdravil vključno z zahtevami za raziskave, potrebne za prikaz podobnosti predlaganega podobnega biološkega zdravila z referenčnim izdelkom. Zahtevki Evropske agencije za zdravila so farmakokinetične in farmakodinamične raziskave, tako *in vitro* kot na živalih, ter raziskave, izvedene na bolnikih. EMA je junija 2012 za podobna biološka zdravila oblikovala posebne smernice za testiranje imunogenosti in smernice za specifične skupine zdravil, ki vsebujejo monoklonska protitelesa (6).

Stališče SZGH za uporabo podobnih bioloških zdravil pri zdravljenju bolnikov s KVČB je:

- Odločitev o uvedbi kateregakoli biološkega zdravila mora temeljiti na trdnih strokovnih dokazih v dobrobit bolnikov (2–4, 7–8).
- Podobnih bioloških zdravil ne bomo uporabljali dokler rezultati raziskav na bolnikih s KVČB ne bodo potrdili učinkovitosti in varnosti.
- Pravil, ki veljajo za proizvodnjo generičnih kemičnih zdravil, ni mogoče prenesti na podobna biološka zdravila.
- V elikost molekule in kompleksna struktura bioloških (in podobnih bioloških) zdravil močno otežujeta predvidevanje terapevtske ekvivalence, saj lahko tudi najmanjše spremembe med razvojem molekule pomembno spremenijo klinično učinkovitost ali imunogenosti. Tovrstne spremembe se lahko pojavijo celo pri enakem biološkem zdravilu, če so bili proizvodni procesi različni (npr. različne celične linije).
- Ekstrapolacija iz drugih indikacij na bolnike s KVČB ni mogoča, saj način delovanja teh zdravil ni pojasnjen. Mehanizem delovanja se lahko pri posameznih boleznih razlikuje.

- Biološka in podobna biološka zdravila s podobnim načinom delovanja se lahko razlikujejo po učinkovitosti, varnosti in imunogenosti pri isti terapevtski indikaciji
- Podobno biološko zdravilo, ki se je izkazalo za učinkovito in varno za eno indikacijo, morda ni učinkovito in varno za drugo, za katero se je referenčno biološko zdravilo izkazalo za varno in učinkovito.
- Za določitev učinkovitosti in varnosti za določeno indikacijo so potrebni dokazi, pridobljeni pri bolnikih s tem obolenjem, saj so izkušnje s trenutno odobrenimi biološkimi zdravili že potrdile, da klinične učinkovitosti pri KVČB ni mogoče predvideti z učinkovitostjo pri drugih indikacijah, kot je revmatoidni artritis.
- Klinična preskušanja morajo biti dovolj obsežna, da je z njimi mogoče zaznati neželene učinke in dokazati, da je zdravilo ekvivalentno referenčnemu biološkemu zdravilu ali boljše od njega.
- Vsako odločitev o zamenjavi s podobnim biološkim zdravilom je potrebno sprejeti samo z izrecnim dovoljenjem lečečega zdravnika v soglasju z bolnikom.
- Nadomestitev uveljavljenega biološkega zdravila s podobnim biološkim zdravilom z namenom znižanja stroškov je enako neprimerna kot menjavanje med trenutnimi biološkimi zdravili, ki imajo podobno ciljno delovanje, razen v primeru pomanjkanja odziva.
- Bolnikom, pri katerih smo dosegli stabilno klinično stanje, je etično in strokovno potrebno zagotoviti kontinuiteto optimalnega zdravljenja.
- za potrditev varnosti je nujno zbiranje podatkov pri otrocih in odraslih v obdobju trženja z beleženjem manj pogostih, vendar morebitnih pomembnih neželenih učinkov in prepoznavanjem vsakršnega zvečanja pogostosti predvidljivih neželenih učinkov, ki so pogojeni s širšim dostopom do zdravljenja.
- Imena podobnih bioloških zdravil se morajo jasno razlikovati od njihovih referenčnih bioloških zdravil z namenom lažjega zbiranja podatkov o varnosti in učinkovitosti, ker sicer ni omogočena sledljivost teh rezultatov in primerjava med določenimi preparati.

- Zaradi nezadostnih podatkov o neželenih učinkih in imunogenosti ob prihodu na tržišče je pri podobnih bioloških zdravilih nujno pozorno spremljanje neželenih učinkov ob popolni identifikaciji preparata, ki vsebuje tako zaščiteno kot generično ime in serijsko številko.

## ZAKLJUČEK

Podobna biološka zdravila niso primerljiva z generičnimi majhnimi molekulami, saj je njihovo učinkovitost in toksičnost težko predvideti. Minimalne spremembe molekule lahko ključno vplivajo na klinično učinkovitost in imunogenost. Pred odobritvijo zdravila je potrebno pridobiti neposredne dokaze o njegovi varnosti in prednostih v kliničnih preizkušanjih pri bolnikih s KVČB, nato pa zagotoviti farmakovigilanco v obdobju trženja in nedvoumno identifikacijo preparata kot podobnega biološkega zdravila. SZGH ni proti uvajanju podobnih bioloških zdravil saj njihova uporaba pomeni nižjo ceno. Čeprav so prihranki vedno zaželeni, morata biti varnost in učinkovitost, najvišja prednostna cilja zdravljenja, podprta z zanesljivimi znanstvenimi dokazi.

## Literatura

1. Dranistaris G, Amir E, Dorward K: Biosimilars of biological drug therapies. *Drugs* 2011; 71(12):1527–1536
2. Danese S, Gomollon F. On behalf of the Governing body and Operational Board of ECCO: ECCO Position statement: The use biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7:586–589.
3. Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T. Joint position statement by Spanish Society of Gastroenterology and Spanish Society of Pharmacology on biosimilar therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(1):37–43.
4. Gece K et al. Biosimilars in IBD: hope or expectation? *Gut* June 2013; 62: 803–7.
5. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Inflectra. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130910126737/anx\\_126737\\_sl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130910126737/anx_126737_sl.pdf)
6. European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
7. McCamish M, Wollett G: Worldwide experience with biosimilar development. *Landes bioscience* 2011; 3(2):209–217
8. Declerck P: Biosimilar monoclonal antibodies: a science-based regulatory challenge. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(2):153–156.



# Podobna biološka zdravila

## Biosimilars

Borut Štabuc\*<sup>1</sup>, Matej Dobravc Verbič<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za gastroenterologijo

<sup>2</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna - Oddelek za klinično farmacijo

Gastroenterolog 2014; 1: 8–13

**Ključne besede:** biološko zdravilo, patent, podobno biološko zdravilo, referenčno zdravilo.

**Keywords:** biological medicine, patent, biosimilars, reference drug

### IZVLEČEK

Biološka zdravila so nepogrešljivi del zdravljenja različnih bolezni. Z iztekom patentne zaščite prihajajo na trg t. i. podobna biološka zdravila, ki so podobna drugim biološkim referenčnim zdravilom z dovoljenjem za promet. Podobna biološka zdravila po definiciji niso generična zdravila, zato v EU odobritev podobnih bioloških zdravil poteka po centraliziranem postopku, ki ga izvaja Evropska agencija za zdravila (EMA). EMA podobna biološka zdravila opredeljuje kot zdravila, ki so podobna že odobrenemu biološkemu zdravilu, s podobnimi, vendar ne istimi biološkimi snovmi. Podobna biološka zdravila in biološka referenčna zdravila na splošno uporabljamo v enakem odmerku za zdravljenje iste bolezni. Zaradi kompleksne strukture in različnega proizvodnega procesa so med podobnim in referenčnim biološkim zdravilom lahko določene razlike, ki jih v raziskavah za odobritev ne moremo zaznati. Zato so pred odobritvijo uporabe podobnih bioloških zdravil potrebne predklinične in klinične raziskave, katerih namen je dokazati njihovo klinično učinkovitost, toksičnost in imunogenost. Če ima referenčno zdravilo več kot eno terapevtsko indikacijo, moramo njegovi učinkovitost in varnost potrditi pri vsaki bolezni, čeprav EMA v določenih okoliščinah dopušča možnost ekstrapoliranja tudi na indikacije, pri katerih podobno biološko zdravilo ni bilo preizkušeno. Pri predpisovanju bioloških in podobnih bioloških zdravil moramo

### ABSTRACT

Biological medicinal products are increasingly important in the treatment of various disorders. Biosimilars are appearing on the market following patent and exclusivity expiry of the innovator biopharmaceutical products. These are similar (but not identical in structure) to the reference biological medicines, but are not generic medicines by definition and are thus subject to approval by European Medicines Agency (EMA) through its centralized procedure. EMA defines biosimilar as a medicine that is similar in its effects to the reference biological medicine, which has already been authorized for use. They are generally used in the same dose for the treatment for the same indications as the reference biological medicines. However, important differences may exist among reference medicine and a biosimilar due to their complex structures and manufacturing processes. Therefore, preclinical and clinical trials, establishing quality, safety and efficacy of a biosimilar are required prior to its approval by EMA. Multiple clinical indications may exist for the use of the reference biological medicine. In general, safety and efficacy should be assessed for every indication prior to biosimilar approval; however, extrapolations of indications are possible in certain circumstances. Physicians prescribing these medicines should therefore be closely involved in the regulatory and reim-

\*Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za gastroenterologijo  
Japljeva 2, 1000 Ljubljana, e-mail: borut.stabuc@kclj.si

biti zdravniki enakovreden partner v dialogu z zakonodajnimi organi in zavarovalnico, še posebej pri podobnih bioloških zdravilih, ki dopuščajo ekstrapoliranje indikacije. Ne sme se zgoditi, da bi bili bolniki primorani zamenjati svoje inovativno zdravilo s podobnim biološkim zdravilom samo zaradi stroškov, saj tovrstne zamenjave ne prinašajo tolikšnih prihrankov kot pri generičnih zdravilih, hkrati pa lahko pomembno vplivajo na učinkovitost in varnost bolnikov.

## UVOD

Danes lahko zdravila razvrstimo v dve veliki skupini: sintezna kemična zdravila in biološka zdravila. Sinteza kemična zdravila so izdelana s kemično sintezo iz nebioloških kemičnih sestavin. Po izteku patenta za originalno (inovativno) zdravilo lahko s pomočjo kemijskih postopkov izdelamo kopije (generična zdravila) takšnih zdravil. Generično zdravilo je inovativnemu zdravilu enako po učinkovini, farmacevtski obliki, jakosti, poti uporabe ter po kakovosti, učinkovitosti in namenu uporabe. Dokazovanje enakosti generičnih zdravil z inovativnim zdravilom poteka z bioekvivalenčnimi raziskavami.

Večina bioloških zdravil so visoko prečiščene beljakovine, ki jih pridobivamo iz živih celic z biotehnološkimi postopki. Dandanes so nepogrešljivi del zdravljenja številnih bolezni in predstavljajo posamezniku prilagojeno zdravljenje. Njihova uporaba stalno narašča. Leta 2012 je bilo od desetih najbolje prodajanih zdravil kar sedem bioloških (1).

Podobna biološka zdravila so biološka zdravila, ki so podobna drugim biološkim zdravilom, že odobrenim za tržišče, ko je patent za inovativno biološko zdravilo potekel. Podobno biološko zdravilo je tisto biološko zdravilo, za katerega na podlagi ustreznih raziskav pokažemo, da je podobno kakovostno, varno in učinkovito kot inovativno zdravilo. Prihod podobnih bioloških zdravil obeta prihrankov iz zdravstvenih blagajin, ki pa zaradi specifičnosti bioloških zdravil nikakor ne bo tako velik kot pri

bursement processes. The patients should not be forced to change their existing therapy to switch to a biosimilar based on cost alone. Savings are not as substantial as those with generic medicines, while both efficacy and safety could be potentially compromised with treatment alteration.

generičnih zdravilih, še posebej, če bodo zakonodajne oblasti predpisale evidenco za spremljanje varnosti podobnih bioloških zdravil. Kljub temu pričakujemo, da bo cena podobnih bioloških zdravil nekoliko nižja in bodo tako bolj dostopna bolnikom, hkrati pa bodo spodbudila razvoj novih bioloških zdravil, kar je dolgotrajen in drag podvig za vsakega proizvajalca (2, 3).

## DEFINICIJE, RAZDELITEV IN OSNOVNI POJMI

V terminologiji tarčnih in bioloških zdravil pogosto prihaja do nedoslednosti. Izraz **tarčna zdravila** pomeni, da neko zdravilo deluje na določeno tarčo. V ožjem smislu govorimo o tarči, ki jo lahko zaznamo z določenimi metodami testiranja. Tarčno zdravilo ni vedno biološko zdravilo. **Biološko zdravilo** je zdravilo, ki kot učinkovino vsebuje biološko snov ali snov, pridobljeno z biotehnologijo, in ki za določitev kakovosti zahteva kombinacijo fizikalno-kemijskega in biološkega preskušanja skupaj s postopkom proizvodnje in nadzorom nad njim. Biološka zdravila posnemajo delovanje naravnih beljakovin in delujejo tarčno v širšem pomenu besede. Uporabljamo jih za diagnosticiranje, preprečevanje, zdravljenje ali lajšanje simptomov bolezni. Delimo jih na (4):

- biološka zdravila, pridobljena z osamitvijo iz biološkega materiala (alkaloidi, inzulin, kri in krvni izdelki, antibiotiki, steroidi, klasična cepiva);
- biološka zdravila, pripravljena s sintezo (sintezni peptidi, npr. kalcitonin, oksitocin, vazopresin);

- genske učinkovine (trenutno še v razvoju);
- monoklonska protitelesa, pridobljena s klasično hibridomsko tehnologijo;
- rekombinantna biološka zdravila ali biotehnološka zdravila (rekombinantni proteini, rekombinantna monoklonska protitelesa in rekombinantna cepiva).

V klinični praksi z biološkim zdravilom označujemo biotehnološka zdravila oz. sodobna biološka zdravila, ki so pridobljena predvsem s pomočjo rekombinantne tehnologije DNK: rekombinantni eritropoetin, rekombinantni rastni hormon, rekombinantni inzulin, rekombinantni filgrastim, rekombinantna monoklonska protitelesa in rekombinantna cepiva (4).

V medicinskem žargonu pogosto uporabljamo izraz **biološko podobna zdravila**, ko govorimo o različnih učinkovinah, pri katerih pričakujemo podoben biološki odgovor in tudi podoben klinični odgovor.

**Podobno biološko zdravilo** je zdravilo, ki je podobno biološkemu referenčnemu zdravilu z dovoljenjem za promet. Podobnost z referenčnim zdravilom mora biti dokazana z vidika biološke aktivnosti, kakovosti, varnosti in učinkovitosti na osnovi obsežnih primerjalnih raziskav. Evropska agencija za zdravila (*angl.* European Medicines Agency, EMA) je že leta 2005 izoblikovala svoje stališče ter opredelila pojem bioloških in podobnih bioloških zdravil. Biološko zdravilo je zdravilo, ki kot aktivno učinkovino vsebuje biološko snov, ki vključuje biološke vire. Podobno biološko zdravilo je po definiciji zdravilo, ki ga izdelava proizvajalec in je podobno referenčnemu biološkemu zdravilu. Pri odobritvi se sklicuje na referenčno biološko zdravilo originalnega proizvajalca, ki je odobreno v Evropski uniji. Odmerjanje in pot dajanja sta enaka kot pri referenčnem zdravilu (5).

## PRIMERJAVA SINTEZNIH KEMIČNIH IN BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Sintezna kemična zdravila so manjše molekule, ki so pridobljene s kemijskim postopkom. Njihova struktura je enostavnejša in jo s sodobnimi analitskimi

metodami lahko zelo natančno opredelimo. Po izteku patenta lahko s klasičnimi sintezniimi in proizvodnimi procesi pripravimo učinkovino in iz nje zdravilo, ki se v okviru zahtevane analitike ne razlikuje od originatorja, kar je osnova t. i. generičnih zdravil.

Biološka zdravila so srednje velike do zelo velike proteinske molekule z občutljivo terciarno strukturo, ki je bistvena za farmakološko delovanje. V primerjavi s klasičnimi zdravili gre za 100.000-krat večje molekule, ki so dodatno glikozilirane ali kemijsko spremenjene. Biotehnološki proces vključuje žive organizme kot gostiteljske celice, ki so lahko bodisi rastlinske ali živalske celice, bakterije, virusi ali kvasovke. Vsak proizvajalec ustvari svojo unikatno celično linijo in lastni proizvodni proces, ki se prične z vstavitvijo segmenta DNK v gostiteljsko celico. V celični kulturi se celice množijo in proizvajajo želeni protein. Proizvodni proces vključuje fermentacijo in čiščenje, s čimer osamijo pridobljeno beljakovino iz celic. V primerjavi z majhnimi molekulami, pri katerih je v postopku približno 50 vmesnih testov kakovosti, je teh pri biološkem zdravilu približno 250.

Pri podobnih bioloških zdravilih ne moremo govoriti o kopijah, saj zaradi kompleksne zgradbe in proizvodnega procesa ne moremo pripraviti enakega zdravila, temveč je zdravilo lahko le podobno referenčnemu zdravilu. Celični liniji in proizvodni proces dveh proizvajalcev ne morejo biti identični (6).

Za biološka zdravila, pridobljena z rekombinantno tehnologijo, velja, da je proces pridobivanja zdravila del končnega proizvoda (4,7).

## ZAKONSKA UREDITEV

EMA je na osnovi ekspertnih mnenj že leta 2005 sprejela stališče, da registracijskega postopka za generična zdravila ne moremo prenesti na biološka zdravila in da morajo biološka zdravila skupaj s podobnimi biološkimi zdravili pri odobritvi slediti centraliziranemu evropskemu postopku. Obenem je potrebno pripraviti ustrezne smernice in posa-

mezne skupine bioloških zdravil obravnavati specifično. Tako so že oblikovali posebne smernice za epoetine, heparine, inzuline, interferone ipd.

Konec leta 2012 je EMA dodala zahteve tudi za monoklonska protitelesa, ki so zaradi kompleksne zgradbe in izkušenj s podobnimi biološkimi zdravili iz preteklih let precej bolj obsežne (7, 8). Podobna biološka zdravila potrebujejo za odobritev predklinični in klinični del. V prvem delu so potrebne raziskave *in vitro*, ki so osnova za oceno dodatnih raziskav *in vivo* na živalih glede farmakokinetike, farmakodinamike ali iz varnostnih razlogov. Klinični del je sestavljen iz farmakokinetičnih raziskav na zdravih prostovoljcih ali na bolnikih ob izpolnjevanju varnostnih meril. Sledijo farmakodinamske raziskave, ki so dodaten dokaz primerljivosti. Poleg tega so potrebne tudi randomizirane slepe raziskave (9).

V življenjskem ciklu vsakega biološkega zdravila proizvajalci prilagajajo proizvodnjo, dodajajo nova proizvodna mesta in lahko celo menjajo matično celično linijo. Te spremembe vodijo v regulatorne variacije, ki lahko zahtevajo dodatne raziskave glede primerjave starih in novih celičnih linij. V desetletju proizvodnje ima lahko zdravilo več kot 20 kakovostnih variacij. Kontinuirani regulatorni proces v obdobju po odobritvi zdravila je kljub izkušnjam izziv že za proizvajalce originalnih bioloških zdravil. Proizvajalec podobnih bioloških zdravil mora z lastnim znanjem zagotoviti kakovost proizvoda in proizvodnega procesa, ki je primerljiva kakovosti referenčnega biološkega zdravila (3).

Za dokaz učinkovitosti bioloških zdravil so najpomembnejše skrbno načrtovane klinične raziskave na izbrani populaciji bolnikov. V kliničnih raziskavah moramo skrbno določiti cilje raziskav, npr. preživetje do napredovanja bolezni ali preživetje pri onkoloških zdravilih. Žal v večini kliničnih raziskav 3. faze primerjajo biološka zdravila s standardnim zdravljenjem. Zelo redke so raziskave, v katerih primerjajo učinkovitost in varnost posameznih bioloških zdravil ali s podobnimi biološkimi zdravili (7).

EMA predvideva možnost ekstrapoliranja indikacij podobnega biološkega zdravila med posameznimi boleznimi na terapevtske indikacije inovativnega biološkega zdravila, vendar le, če je način delovanja biološkega zdravila povsem znan. To pomeni, da lahko rezultate raziskav za določeno bolezen ekstrapoliramo na druge bolezni ali celo na drugo terapevtsko indikacijo (7). V primeru zdravila MabThera natančnega mehanizma delovanja pri kronični limfocitni levkemiji, ne-Hodgkinovem limfomu in revmatoidnem artritisu ne poznamo. Odmerjanje zdravila MabThera je tako za vsako terapevtsko indikacijo drugačno, zato bi morali pri podobnem biološkem zdravilu dokazati učinkovitost pri vseh treh terapevtskih indikacijah.

Po mnenju Evropske organizacije za kronično vnetno črevesno bolezen (KVČB) (*angl.* European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO) ekstrapoliranje indikacije za podobna biološka zdravila za druge terapevtske indikacije ni mogoče. Pred uporabo podobnih bioloških zdravil z dokazano varnostjo in učinkovitostjo pri eni terapevtski indikaciji, npr. revmatoidnem artritisu, moramo njihovo učinkovitost in varnost dokazati pri bolnikih s KVČB, saj vemo, da na podlagi uspešnosti zdravljenja ene bolezni ne moremo napovedati uspešnosti zdravljenja druge bolezni (10).

Vsako biološko zdravilo lahko povzroči imunske reakcije, tako preobčutljivostne kot tudi alergijske, ali nevtralizacijo s tvorbo protiteles proti zdravilu. Raziskave, potrebne za dokaz podobnosti z referenčnim zdravilom, niso vedno primerne tudi za ugotavljanje razlik v imunogenosti (3). Primer imunskega odgovora na protitelesa proti endogenemu eritropoetinu kot posledica zdravljenja z epoetinom je večji delež primerov čiste aplazije rdečih krvnih celic, ko je proizvajalec biološkega zdravila modificiral proizvodnjo (11). Ker biološka zdravila lahko povzročijo imunske reakcije, sta WHO (*angl.* World Health Organization) in EMA priporočili, naj izdelovalci podobnih bioloških zdravil izvajajo postmarketinški nadzor po enakih standardih kot izdelovalci inovativnih bioloških zdravil.

Za podobna biološka zdravila veljajo enake zahteve glede imena kot za inovativna zdravila. Vsako zdravilo mora imeti svoje lastniško ime. Če uporabljamo nelastniško ime (*angl.* International Nonproprietary Name, INN) mora del imena sestavljati tudi ime firme (npr. Epoetin Alfa Hexal). Le odobreno zaščiteno ime skupaj s serijo zdravila lahko natančno identificira zdravilo, ki je povzročilo neželeni učinek (6, 10).

## EKONOMSKI VIDIK IN MEDSEBOJNA ZAMENLJIVOST

Biološka zdravila so v splošnem dražja od klasičnih sinteznih zdravil. Tudi priprava podobnega biološkega zdravila je zahtevna in dražja kot priprava generičnih različic sinteznih kemičnih zdravil. Vendar pa podobna biološka zdravila spodbujajo konkurenčnost in obetajo prihranke pri izdatkih, ki pa so manjši kot pri generičnih zdravilih (6).

Pri generičnih zdravilih je mogoča medsebojna zamenljivost zdravil, saj je generično zdravilo enako inovativnemu po učinkovini, farmacevtski obliki, jakosti, poti uporabe ter po kakovosti, učinkovitosti in namenu uporabe, ki temeljijo na bioekvivalenčnih raziskavah na zdravih prostovoljcih. Po razvrstitvi na seznam medsebojno zamenljivih zdravil jih lahko zamenjujejo zdravniki ali farmacevti.

Pri uporabi podobnih bioloških zdravil, ki pa nikoli niso identična referenčnemu zdravilu, medsebojna zamenljivost, samodejna zamenjava in izmenična uporaba referenčnih bioloških in podobnih bioloških zdravil ni upravičena. Biološka zdravila proizvajajo živi organizmi, zato so v procesu nastajanja podvržena veliki spremenljivosti. Ker proizvajalcem tudi po preteku patenta ni treba razkriti proizvodnega procesa, so mogoče velike razlike med podobnimi biološkimi zdravili in referenčnimi biološkimi zdravili (12).

Odločitev o medsebojni zamenljivosti in / ali zamenjavi je EMA prepustila državam članicam, hkrati pa odgovornost za tovrstno zamenjavo pripisala

zdravniku. Bolniki se morajo o zamenjavi enega biološkega zdravila z drugim posvetovati z zdravnikom in s farmacevtom. V zvezi z zamenljivostjo ali izmenično uporabo je potrebnih več raziskav, zato je ameriška Zvezna agencija za zdravila (*angl.* Food and Drug Administration, FDA) zavzela stališče, da je to dopustno le z namenom pridobivanja dodatnih podatkov o varnosti podobnih bioloških zdravil na vzorcu večjega števila bolnikov v post-marketinškem obdobju (6, 13).

ECCO in španska multidisciplinarna delovna skupina za podobna biološka zdravila na področju KVČB pri Združenju za gastroenterologijo in Združenju za farmakologijo sta zavzeli stališče, da samodejna zamenjava na področju podobnih bioloških zdravil ni sprejemljiva in da je ob morebitni zamenjavi o tem potrebno obvestiti bolnika (9,10). Podobno stališče do vprašanja zamenljivosti je zavzela tudi italijanska agencija za zdravila, ki pravi, da mora za odločitvijo o zamenjavi stati odgovorni zdravnik. Tudi pri bolnikih, pri katerih prvič uvažamo zdravljenje z biološkim ali podobnim biološkim zdravilom, prvenstveno za odločitvijo stoji zdravnik, čeprav agencija predpisovanje podobnih bioloških zdravil podpira, če lahko prihranek ekonomsko upravičimo (14).

## ZAKLJUČEK

Podobna biološka zdravila bodo v prihodnje nedvomno igrala pomembno vlogo pri obvladovanju izdatkov za biološka zdravila. Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) je pripravilo svoja stališča glede uporabe podobnih bioloških zdravil pri bolnikih s KVČB, ki se ne razlikujejo od priporočil ECCO. Vsem bolnikom morajo biti na voljo najbolj varne in najbolj učinkovite metode zdravljenja ob čim nižjih stroških. Pri bolnikih inovativnega biološkega zdravila ne smemo zamenjati s podobnim biološkim zdravilom le na podlagi stroškov; vedno moramo upoštevati bolnikove specifične terapevtske potrebe, saj lahko različna zdravila pri različnih bolnikih sprožijo različne imunske reakcije. Ob tem se moramo

zavedati, da podobna biološka zdravila zaradi zakonodaje in farmakovigilance ne prinašajo tolikšnih prihrankov kot generična zdravila.

Splošno stališče SZGH je, da moramo pri bolnikih s KVČB podobna biološka zdravila pred redno klinično uporabo zaradi ugotavljanja učinkovitosti in varnosti obvezno preveriti v kliničnih raziskavah.

Ekstrapoliranje podobnih bioloških zdravil na druge indikacije ni na mestu, saj način njihovega delovanja še ni povsem pojasnjen in ker se lahko mehanizem delovanja pri posameznih boleznih pomembno razlikuje.

## Literatura

1. Biologic drugs set to top 2012 sales. *Nat Med.* 2012; 18: 636.
2. Pani L, Montilla S, Pimpinella G, Bertini Malgarini R. Biosimilars: the paradox of sharing the same pharmacological action without full chemical identity. *Expert Opin Biol Ther.* 2013; 13:1343–6.
3. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *mAbs.* 2011; 3: 209–17.
4. Štrukelj B. Razvoj, delitev in vloga bioloških zdravil. In: Štrukelj B, Kos J, eds. *Biološka zdravila: od gena do učinkovine.* Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2007. p. 4–24.
5. Pavlovic M, Girardin E, Kapetanovic L, Ho K, Trouvin J-H. Similar biological medicinal products containing recombinant human growth hormone: European regulation. *Horm Res.* 2008; 69: 14–21.
6. What you Need to Know about Biosimilar medicinal Products. A Consensus Information Document [Internet]. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf) (26.9.2013)
7. Mellstedt H. Anti-neoplastic biosimilars—the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2013; 24 Suppl 5: 23–28.
8. Multidisciplinary: Biosimilar. European Medicines Agency's scientific guidelines on biosimilar medicines [Internet]. [citirano 26 september 2013]. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curkpages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curkpages/regulation/general/general_content_000408.jsp) (1.9.2014)
9. Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T. Joint position statement by “Sociedad Española de Patología Digestiva” (Spanish Society of Gastroenterology) and “Sociedad Española de Farmacología” (Spanish Society of Pharmacology) on biosimilar therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enfermedades Dig Organo Of Soc Esp Patol Dig.* 2013; 105: 37–43.
10. Danese S, Gomollon F, Governing Board and Operational Board of ECCO. ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis.* 2013; 7: 586–9.
11. Rossert J, Casadevall N, Eckardt K-U. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2004; 15: 398–406.
12. Rinaudo-Gaujous M, Paul S, Tedesco ED, Genin C, Roblin X, Peyrin-Biroulet L. Review article: biosimilars are the next generation of drugs for liver and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: 914–24.
13. Laptoš T. Podobna biološka zdravila - vidik stroke, bolnika in plačnika. *Farm Vestn.* 2013; 4: 288–92.
14. Casadei G. Italy's final position paper on biosimilars and new price and reimbursement pathway. *Generics Biosimilars Initiat J.* 2013; 2: 106–7.

# Gastroenterology in the Elderly

## Gastroenterologija pri starejših bolnikih

Sinéad Smith<sup>\*1</sup>, Robert Lean<sup>1</sup>, Humphrey O'Connor<sup>1</sup>, Deirdre McNamara<sup>1</sup>, Garret Cullen<sup>2</sup>, Colm O'Morain<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tallaght Hospital, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland.

<sup>2</sup> St. Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland.

Gastroenterolog 2014; 1: 14–19

**Keywords:** gastroenterology, elderly, *Helicobacter pylori*, inflammatory bowel disease, colorectal cancer

**Ključne besede:** gastroenterologija, starostniki, *Helicobacter pylori*, kronična vnetna črevesna bolezen, rak širokega črevesa in danke

### ABSTRACT

Gastroenterology is one of the major specialities of internal medicine. It is estimated that one third of all acute hospital admissions have a gastrointestinal cause for their presentation. Every European citizen is likely to visit a gastroenterologist at least once in his or her lifetime. The spectrum of gastrointestinal disease affects all ages; gastroenterologists provide care for patients from the cradle to the grave. The elderly provides a particular challenge to a gastroenterologist, which is illustrated in the following examples of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, Inflammatory Bowel Disease (IBD) and colorectal cancer (CRC). The official world census estimated that the proportion of elderly patients is between 4 to 28% of the population. This will increase with the rise of life expectancy particularly in the western world.

### IZVLEČEK

Gastroenterologija velja za eno izmed osrednjih vej interne medicine. Tretjino vseh vzrokov za sprejem akutno bolnih v bolnišnico je s področja gastroenterologije in vsak Evropejec lahko pričakuje, da bo vsaj enkrat v življenju opravil pregled pri gastroenterologu. Bolezni prebavil prizadenejo posameznike vseh starosti in gastroenterologi skrbimo za bolnike od zibelke do groba. Starejši bolniki predstavljajo gastroenterologu poseben izziv. Ta pregled prikaže obravnavo starejših bolnikov z okužbo s *Helicobacter pylori*, kronično vnetno črevesno boleznijo in rakom širokega črevesa in danke. Trenuten delež starostnikov v populaciji je med 4 in 28 %, z daljšanjem pričakovane življenjske dobe pa se še povečuje.

### INTRODUCTION

Gastroenterology is one of the major specialities of internal medicine. It is estimated that one third of all acute hospital admissions have a gastrointestinal cause for their presentation. Every European citizen is likely to visit a gastroenterologist at least once in his or her lifetime. The spectrum of gastrointestinal disease affects all ages; gastroenterologists provide care for

patients from the cradle to the grave. The elderly provides a particular challenge to a gastroenterologist (1–5), which is illustrated in the following examples of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, Inflammatory Bowel Disease (IBD) and colorectal cancer (CRC). The official world census estimated that the proportion of elderly patients is between 4 to 28% of the population (6). This will increase with the rise of life expectancy particularly in the western world.

\*Sinéad Smith, PhD

Tallaght, Hospital Trinity College Dublin  
Dublin 24, Ireland, e-mail: tagg@amnch.ie

## HELICOBACTER PYLORI

*H. pylori* is a paediatric condition with geriatric consequences. 50% of the world's population is affected. *H. pylori* is acquired in childhood and persists throughout life unless treated. 90% are infected within the first twenty years of life. *H. pylori* infection is associated with lower socio-economic status and there is a higher infection rate in the developing world. The prevalence of *H. pylori* increases with age in the developing world. This is thought to be a cohort effect as the older generation were exposed to harsher socio-economic conditions (7). The most serious complication of *H. pylori* infection is gastric cancer which occurs in the seventh and eighth decade (8, 9). This, like all cancers, is never a single event but evolves through a series of steps before cancer develops (10). *H. pylori* infection always induces inflammation. Some infected patients go on to develop atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia before the development of cancer. What determines this progression is a combination of environmental and genetic factors, together with the virulence of the infecting organism (7).

Gastric cancer is a public health issue with almost one million new cases and 800,000 deaths annually, and only a 10–15% five year survival rate (8). The global burden will increase, as infected patients will live longer. There is overwhelming evidence that *H. pylori* causes gastric cancer. The World Health Organisation, through its subsidiary the International Agency for Research on Cancer, declared *H. pylori* a class I carcinogen (11). The most recent Maastricht Guidelines was mainly devoted to the implication of *H. pylori* in gastric cancer (12). There is a renewed interest in the possibility of screening for detecting gastric pre-cancerous lesions.

Useful serum biomarkers for the detection of pre-cancerous lesions in the stomach include pepsinogens and gastrin. Pepsinogen I is a precursor enzyme of pepsin and is synthesized by the chief and neck cells of the gastric corpus. The serum level of pepsinogen I correlates with the number of chief

cells in the gastric corpus mucosa. As a result, the loss of chief cells due to atrophic gastritis leads to decreased pepsinogen I. Pepsinogen II is produced by cells of the gastric mucosa in various parts of the stomach. The pepsinogen I/II ratio decreases with atrophic gastritis of the corpus. The antral hormone gastrin regulates gastric acid secretion and growth of the gastric mucosa. Low serum levels of gastrin identify patients who have an advanced atrophic gastritis in the gastric antrum. Taken together, these biomarkers have the potential to identify patients with atrophic gastritis and as a result possess an increased risk of gastric cancer (12–14).

There are guidelines on how to diagnose and monitor patients with intestinal metaplasia, atrophic gastritis and mucosal dysplasia. The age threshold for gastric cancer screening depends on the regional incidence and the individual risk. In high-incidence countries, such as Japan and Korea, the age to screen gastric cancer can be as early as 40 years (15). The mass screening program by endoscopy in these countries may detect a substantial portion of patients with early gastric cancers as well as pre-malignant lesions. For the purpose of elimination of gastric cancer, however, these screening programs should be conducted in conjunction with *H. pylori* eradication for those at risk. With regard to the high-risk individuals in low incidence countries, it seems feasible to apply a staged screening approach with invasiveness increasing stepwise according to gastric cancer risk. The initial screening should focus on epidemiological factors, genetic/hereditary risks and *H. pylori* infection. Then serologic testing for *H. pylori*, pepsinogen I and II and gastrin may detect atrophic gastritis in a non-invasive manner (15). If confirmed, premalignant lesions should be monitored by endoscopic surveillance and biopsy. In the United Kingdom health and technology assessment estimated that screening for *H. pylori* at the age of 40 would prevent gastric cancer with the cost of 5,860 per life year (16). This makes a screening programme economically viable.



## IBD

IBD is a term used to describe both Ulcerative Colitis (UC) and Crohn's disease (CD) (17). IBD can present at any age although the peak age of diagnosis is between 20 to 40 years. However, up to 10% of cases are diagnosed above the age of 60 years (4). There is evidence that in the developed world the incidences may be decreasing or reaching a plateau. The incidence of IBD is increasing in the Asia Pacific region where up to now it was relatively uncommon (18). The cause of the disease remains unknown. It is thought to be an environmental factor triggering an exaggerated immune response in genetically predisposed individuals. Patients with IBD have many unmet needs, in that treatment is far from perfect with only 50% of patient's responding completely to treatment. Treatments are aimed at reducing inflammation rather than the cause and can have serious side effects.

Data from treatment clinical trials cannot be extrapolated to the elderly, as the age of over 75 is usually an exclusion criterion, and even younger elderly patients are excluded because of comorbid diseases. Elderly patients presenting with symptoms suggestive of IBD have unique diagnostic challenges (4–6). The differential diagnosis would include diverticulitis, ischemic colitis and CRC. Better knowledge of the natural history of IBD would improve the quality of care afforded to these patients. In a recent study from northern France one in twenty cases of CD and one in eight incident cases of UC occurred in people over the age of 60 (6). The good news is that CD is less aggressive when it presents in this age group. Most stay at the inflammatory stage rather than progressing to the stricturing and penetrating phase, in contrast to a paediatric age group where the disease progresses to these later stages unless invasive treatment is instituted (6,19). The phenotypic presentation is also different and elderly patients are more likely to present with colonic involvement with milder symptoms but rectal bleeding is more common; these alarm symptoms may result in a quicker diagnosis than in the

younger age group as there is a fear of missing a diagnosis of colon cancer (see below). However the ratio of surgery is high and this might be due to a misdiagnosis of ischemic colitis or diverticulitis or the possibility of cancer. Elderly onset of UC is characterised by the predominance of left-sided colitis and extensive colitis at diagnosis and rarely disease extension is found at follow up (6). Mesalazine (5-aminosalicylic acid) in the main stay of treatment has been used in both UC and CD in elderly patients. Guidelines recommend its use in induction and maintenance of remission. It is also used in CD where there is little evidence to support its use, although it might be prescribed for its cancer prevention properties. Steroid use is recorded at around 40% although there is an increase in the use of immunomodulators and biological agents; their use in the elderly is less than in younger age group. This might reflect a less aggressive course or fear of side effects or drug interactions. Recent reports suggest that old age is a risk factor for lymphoma, skin cancer and for serious infection in those receiving immunosuppressant treatment (6, 20, 21).

Patients with a long-standing diagnosis of IBD will need colonoscopy surveillance to try and avoid colon cancer (5); current guidelines recommend a colonoscopy ten years after a diagnosis of IBD to assess the extent and severity of disease. At this stage patients should be classified into high, intermediate and low risk to determine future surveillance. The high risk category includes patients who have a pancolitis with moderate activity assessed macroscopically and histologically and requires yearly colonoscopies. Intermediate risk patients have mild active disease histologically that is confined to the left side of the colon. Low risk patients are individuals who have normal mucosa and require surveillance colonoscopy every five years. These guidelines have resource implications as it is recommended to perform four quadrant biopsies every 10 cm of the colon. The use of sprays to delineate areas of dysplasia to allow target biopsies is now frequently used. These elderly patients may have co-morbid disease making colonoscopy more hazardous.

Future research possibilities for all gastroenterologists include the study of gut microbiota in gastrointestinal health (22). This is a rapidly moving field, which is still in its infancy. Colonisation of the gastrointestinal tract begins at birth and evolves and changes over a life-time such that an adult human gastrointestinal tract is home to a unique ecosystem of several billion bacteria (23,24). A current goal is to characterise the human microbiota enabling the study of its variation according to factors such as population, disease status and profile, age, nutrition as well as exposure to various medications and dietary factors (23). Sequencing of the gut microbiome has defined three robust clusters or organisms; *Bacteroides*-, *Prevotella*- and *Ruminococcus*-dominant enterotypes, which may be influenced by long-term nutritional habits (23). As age advances in the elderly, immune function declines with an increase in facultative anaerobes, shifts in ratios of *Bacteroides* to *Firmicutes* species, and a marked decrease in *Bifidobacteria* in those over 60 years (25). It has recently been demonstrated in elderly individuals that microbial diversity and composition is mainly driven by diet and that the microbiota may directly influence inflammation and health (26). In this study, faecal microbiota composition correlated with measures of frailty, comorbidity, nutritional status, markers of inflammation and metabolites in faecal water, suggesting a role for diet-driven microbiota alterations in varying rates of health decline upon ageing (26). Future areas of research are likely to include the identification of the implications of perturbation of the gut microbome in early life to disease susceptibility in later life.

## CRC SCREENING

CRC is the second most fatal cancer and affects both men and women. The incidence of the disease increases with age (3,27). CRC can start as a polyp and progress over years to cancer. The earlier a cancer is detected, the better the prognosis. Even better would be detection at the premalignant polyp stage. There is overwhelming evidence that CRC deaths can be prevented. The most impressive data

comes from the National Polyp Study in the US, which over a twenty year period showed that the number of deaths were halved in the individuals who had a colonoscopy and a polyp was detected compared to the background population (28). Even more striking is that individuals who had a normal colonoscopy at entry had a negligible death rate from CRC. All economic analysis has shown screening to be effective (27).

Colonoscopy is the cornerstone of screening programmes. However offering colonoscopy as a primary screening method is not practical on account of cost, availability and acceptability. There is a need for an intermediate test. Faecal occult blood testing provides such an opportunity and may be guaiac- or immunochemical-based. Population screening studies utilising guaiac-based faecal occult blood tests have detected cancers at an earlier stage than in unscreened individuals and reduced the mortality from CRC by 15 to 30% (29,30). The Faecal Immunological Test (FIT), which detects the protein globin, has advantages over the guaiac-based assays as it is more specific for colonic blood loss and does not need dietary restrictions (3,27). However, the main disadvantages of faecal occult blood tests are that CRCs may only bleed intermittently. DNA analysis of stool samples provides an alternative that is more specific and sensitive for detecting CRC, but testing is expensive (31). The advantage of FIT is acceptability with an average of more than 50% participation rate. A high cut-off rate for colonoscopy is more specific but is less sensitive, but this can be adjusted according to availability of resources to accommodate the resulting colonoscopies. The positivity of the test will be between 5 to 10% and these individuals will need a colonoscopy. There are European Guidelines for quality assurances in CRC screening (32). The key performance indicators and the acceptability of the test should be over 50% of the target population. Of interest, the elderly are more likely to comply and are more likely to have a positive test. Many countries are limiting the test to those between the ages of 60 to 70, whereas if it were increased to 74 years

more cancer would be detected. This older age group are as fit as those 50 years olds twenty years ago. The provision of quality assured colonoscopies is mandatory and this is recognised by performance indicators (32). Most important is that the colonoscopist is adequately trained and performs sufficient amount of procedures with a documented adenoma detection rate (27). A photo should verify the caecal intubation; withdrawal time needs to be documented by taking photos of the rectum at withdrawal. Adequacy of the preparation is as important which can be verified also by photo documentation.

The United European Gastroenterology Public Affairs committee have been looking for screening to be available for all citizens in Europe between the ages of 50 to 74. They have been successful in having more than 50% of European Parliamentarians sign a European declaration to and to undertake this need. Despite this only eight European countries have a population based screening program, it is heartening that Slovenia has started a screening program due to the encouragement of the gastroenterology community. In summary, the elderly are of a major concern to gastroenterologists and is illustrated by the three explanations described. We have a key role to play in healthy aging by preventing gastric and colon cancer and treating IBD.

## References

1. Mönkemüller K, Fry LC, Malfertheiner P, Schuckardt W. Gastrointestinal endoscopy in the elderly: Current issues. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23: 821–7.
2. Franceschi M, Di Mario F, Leandro G, Maggi S, Pilotto A. Acid-related disorders in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23: 839–48.
3. Holt PR, Kozuch P, Mewar S. Colon cancer and the elderly: from screening to treatment in management of GI disease in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23: 889–907.
4. Picco MF, Cangemi JR. Inflammatory bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009; 38: 447–62.
5. Del Val JH. Old-age inflammatory bowel disease onset: a different problem? *World J Gastroenterol WJG.* 2011; 17:2734–9.
6. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne J-E, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut.* 2014; 63: 423–32.
7. McColl KEL. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1597–604.
8. Polk DB, Peek RM. Helicobacter pylori: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2010; 10:403–14.
9. Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of Helicobacter pylori infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology.* 2010; 139:1894–901.
10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144: 646–74.
11. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum World Health Organ Int Agency Res Cancer. 1994; 61:1–241.
12. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012; 61: 646–64.
13. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O’Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Virchows Arch Int J Pathol.* 2012; 460: 19–46.
14. Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskis L, Malfertheiner P, Di Mario F, Leja M, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol.* 2012; 47: 136–47.
15. Lin J-T. Screening of gastric cancer: who, when, and how. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2014; 12: 135–8.
16. Roderick P, Davies R, Raftery J, Crabbe D, Pearce R, Patel P, et al. Cost-effectiveness of population screening for Helicobacter pylori in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation. *J Med Screen.* 2003; 10:148–56.

17. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011; 474: 307–17.
18. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013; 62:630–49.
19. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008; 135:1106–13.
20. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009; 374: 1617–25.
21. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier A-M, Chevaux J-B, Simon T, et al. Increased risk for non-melanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011; 141: 1621–28.
22. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9: 599–608.
23. Aziz Q, Doré J, Emmanuel A, Guarner F, Quigley EMM. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2013; 25: 4–15.
24. Ray K. Gut microbiota: married to our gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9: 555.
25. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; (108 Suppl 1): 4586–91.
26. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012; 488: 178–84.
27. Lee CS, Ronan L, O'Morain C, McNamara D. Screening for colorectal cancer: what fits best? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 6:301–12.
28. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012; 366: 687–96.
29. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1365–71.
30. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996; 348: 1472–7.
31. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, Dusek L, Muzik J, Seifert B, et al. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol WJG*. 2009; 15: 5907–15.
32. Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis - First Edition. Luxembourg: European Commission, Publications Office of the European Union; 2010.

# Pelvični kongestivni sindrom

## Pelvic congestion syndrome

Peter Popovič\*, Manca Garbajs, Miha Štabuc

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo

Gastroenterolog 2014; 1: 20–25

**Ključne besede:** kronična pelvična bolečina, pelvični kongestivni sindrom, zdravljenje, znotrajžilna embolizacija

**Key words:** chronic pelvic pain; pelvic congestion syndrome, treatment, endovascular venous embolisation

### IZVLEČEK

Pelvični kongestivni sindrom (PKS) je pogost vzrok kronične pelvične bolečine in je definiran s bolečino, ki traja več kot 6 mesecev. Ženske s PKS imajo nespecifično bolečino v spodnjem delu trebuha in hrbta, brez znanega infekta. Bolečine se poslabšajo premenstrualno ter ob utrujenosti in če dalj časa stojijo. Pri postavitvi diagnoze imajo, ob natančni anamnezi, največjo vlogo neinvazivne slikovne preiskovalne metode, kot so ultrazvok, računalniško tomografska angiografija in magnetno resonančna angiografija. Slikovne preiskovalne tehnike nam pomagajo določiti morfološke značilnosti ovarične vene ter oceno okolnih in pomembnih žilnih struktur, kar nam omogoča lažje odločanje o zdravljenju. V preteklosti so skoraj vse PKS zdravili kirurško, danes pa kirurško zdravljenje v veliki meri nadomešča znotrajžilno zdravljenje z embolizacijo, ki postaja prva metoda zdravljenja, tako pri nas kot v svetu. V preglednem prispevku avtorji prikazujemo najpogostejše vzroke za nastanek pelvičnega kongestivnega sindroma, vlogo slikovno preiskovalnih metod in znotrajžilnih metod zdravljenja.

### ABSTRACT

Patients with pelvic congestion syndrome (PCS) present with otherwise unexplained chronic pelvic pain that has been present for more than 6 months. Symptoms include lower back and pelvic pain. Symptoms worsen throughout the day and are exacerbated by activity or prolonged standing. Non-invasive imaging (ultrasound, CT and magnetic resonance venography) plays a central role in establishing the diagnosis, excluding alternative causes of pelvic pain and providing a road map for novel minimally invasive treatment options that are now available. A complete work-up will help in determining the morphologic features and evaluating surrounding structures and relevant vascular anatomy, information that is essential for treatment planning. Therapeutic options have evolved in recent years from the traditional surgical option toward a less invasive approach such as endovascular management. Endovascular venous embolisation is now accepted as a valuable treatment option for PCS and is fast becoming the first-line treatment option for this condition. Herein, we review the causes of PCS, the role of invasive and noninvasive diagnostic modalities and therapeutic options.

\*Doc. dr. Peter Popovič, dr. med.

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana, e-mail: peter.popovic@kclj.si

## UVOD

Pelvični kongestivni sindrom je definiran kot kronična pelvična bolečina (KPB), ki traja več kot 6 mesecev (1). PKS je najverjetneje posledica retrogradnega pretoka po ovarialni veni z inkompetentnimi zaklopkami. Inkompetenca ovarične vene je prisotna pri približno 10 % žensk, pri 60 % le-teh pa se razvije PKS (2). Zaradi nespecifične klinične slike in pogoste napačne presoje tega kliničnega stanja, tako s strani klinika kot radiologa, diagnostika KPB in PKS dostikrat ostaja podcenjena. Namen prispevka je predstaviti najpogostejše vzroke za nastanek pelvičnega kongestivnega sindroma, vlogo slikovno preiskovalnih metod in znotrajžilnih metod zdravljenja.

## VZROKI

Vzroki za nastanek PKS niso povsem jasni, najverjetneje pa so multifaktorski, predvsem na račun mehanskih in hormonskih dejavnikov. Eden od pomembnejših dejavnikov je odsotnost venskih zaklopk v ovarialnih venah (3). Dilatacija ovarijalnih ven vodi v inkompetenco le-teh in pojav retrogradnega pretoka v venah. Verjetnost nastanka varic je bistveno višja pri rodnica in se viša s številom rojstev, na hormonsko pogojenost pa kaže tudi to, da se po menopavzi ne pojavljajo več (4, 5). Mehanski vzroki za nastanek varic so lahko prepogib ovarične vene zaradi malpozicije maternice ali pritisk na vene od zunaj, kot vidimo pri Nutackerjevem sindromu (nastane, ko je leva renalna vena stisnjena med aorto in zgornjo mezenterično veno) (5, 6). Sekundarno kongestijo ven vidimo pri portalni hipertenziji ali pri pridobljenem sindromu spodnje vene kave (5).

## KLINIKA

Ženske s PKS imajo nespecifično bolečino v spodnjem delu trebuha, brez znanega infekta. Bolečine se poslabšajo premenstrualno in v nosečnosti ter ob utrujenosti in če dalj časa stojijo. Bolečina se lahko poslabša po ali med koitusom, kar lahko vodi v tesnobo in težave v partnerskem odnosu. Prisotni so lahko tudi simptomi kot so dismeno-

reja, bolečine v hrbtu, izcedek iz nožnice, občutek napihnenosti trebuha, utrujenost, spremembe razpoloženja in depresija (7, 8). Pogosti simptomi so tudi iritabilni mehur in pogoste mikcije zaradi varic v področju trigonuma sečnega mehurja, ki posnemajo vnetje v poteku urotakta. Pri kliničnem pregledu lahko vidimo varice na eni ali obeh straneh vulve. Varice se lahko širijo po medialni strani stegen, lahko pa tudi na zadnjico.

## SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Slikovno preiskovalne metode igrajo ključno vlogo pri diagnosticiranju PKS. Ob kliničnem sumu pridejo najprej v poštev neinvazivne slikovno preiskovalne metode, zlati standard za potrditev PCS pa še vedno predstavlja invazivna selektivna venografija s prikazom dilatiranih in tortuoznih ovarialnih ven (9).

### Neinvazivne metode

Ultrazvok je navadno prva od slikovnih metod pri bolnicah s PKS. Z transabdominalnim ali transvaginalnim ultrazvokom predvsem izključimo prisotnost mas v področju trebuha ali male medenice, ki bi lahko kazale podobne klinične znake kot PKS. Če si ga z UZ uspemo prikazati, normalni pelvični venski pletež izgleda kot ena do dve ravni tubularni strukturi, ki pa nista širši od 4 mm (10). Glavne ultrazvočne najdbe pri PKS so: tortuozne pelvične vene s premerom nad 6 mm (povprečni premer ven je 8 mm); počasni (približno 3 cm/s) ali pa obrnjeni kavdalni pretok in dilatirane arkuatne vene v miometriju, ki komunicirajo z obojestranskimi pelvičnimi varicami (11, 12). Velikokrat pri teh bolnicah vidimo tudi policistično spremenjene ovarije (13).

Še bolje si vene prikažemo s CT angiografijo (CTA) in MR venografijo (MRA). Kriteriji za PKS so izpolnjeni, če najdemo najmanj štiri ipsilateralno potekajoče tortuozne parauterine vene, od katerih vsaj ena meri več kot 4 mm ali pa, če je vena ovarika širša od 8 mm (14). S tema preiskavama si dobro prikažemo tudi morebitna druga patološka dogajanja. Kljub vsemu pa je PKS pogosto spre-

gledana diagnoza, ker je večina slikovnih metod opravljenih pri ležečih bolnicah, kjer dilatacija ven ni tako izražena ali je sploh ni. Ob sumu na PKS si lahko pri ultrazvoku pomagamo tako da bolnica (tako kot pri moških s sumom na varikokelo) vstane ali pa izvede Valsalvin maneuver (15).

### **Invazivne metode**

Z laparoskopijo sicer lahko izključimo pogoste vzroke KPB, kot so na primer adhezije in endometrioza, ki jih z neinvazivnimi metodami navadno ne odkrijemo, vendar pa ta metoda lahko zaradi ležečega položaja bolnice in insuflacije s CO<sub>2</sub> prikrije obstoj oz. obsežnost varic in je zaradi tega manj uspešna pri diagnosticiranju PKS (16). Selektivna venografija je minimalno invazivna metoda. Metoda temelji na perkutanem pristopu skozi periferno veno. V venski sistem vstopamo s perkutano punkcijo spodnje tretjine ene od skupnih femoralnih ven, če tega ne preprečijo zapore ali po operativne spremembe. Poseg začnemo z lokalno anestezijo ter punkcijo vene z Seldingerjevo iglo debeline 18 gauge in dolžine 8 cm z mandrenom. Skozi iglo uvedemo vodilno žico preko katere uvedemo žilno uvajalo s hemostatsko zaklopko na plastičnem dilatatorju s katerim razširimo vstopno mesto v steni vene. Prek žilnega uvajala po vodilni žici selektivno kateteriziramo renalni veni. Po katetru apliciramo kontrastno sredstvo za izvedbo DSA s katero prikažemo mesto vtoka ovarialne vene. Leva ovarialna vena se ponavadi vteka v levo renalno veno, desna ovarialna vena pa v spodnjo veno kavo. Nato se pod diaskopsko kontrolo posamično selektivno kateterizira obe ovarialni veni ter pelvične vene ter v njih vbrizga kontrastno sredstvo. Kriteriji za PKS so: premer ovarialne vene več kot 6 mm, retrogradni pretok po ovarialnih ali pelvičnih venah, prisotnost številnih tortuoznih kolateral pelvičnih ven ter upočasnjeno ali neobstoječe izplavljanje kontrastnega sredstva po koncu injeciranja (17). Prednosti venografije so, da dobimo takojšnje informacijo o pretoku, da ko merimo širino ven lahko bolnico nagnemo da se le te dilatirajo, dodatno lahko izvedemo še balonsko okluzijo ven, tako da se nam jasneje prikaže venski refluks in pa interventni radiolog lahko ob dokazani PKS takoj izvede embolizacijo ven (17).

### **Embolizacija**

Prek žilnega uvajala po vodilni žici selektivno kateteriziramo ovarialno veno. Po katetru apliciramo kontrastno sredstvo za izvedbo DSA s katero prikažemo anatomijo. Skozi vodilni kateter, po posebno oblikovani in s hidrofilno snovjo prevlečeni žici, ki ima zelo majhen premer, dovedemo manjši kateter (mikrokateter) z lumnom premera 0,9–1 mm. Po katetru nato apliciramo embolizacijsko sredstvo. Embolizacijska sredstva delimo na mehanična in tekoča. Od mehaničnih največ uporabljamo makro in mikro metalne spirale za trajno zaporo vene (18). Za zapiranje večjih ven so na razpolago posebni čepi oziroma zamaški iz nitinola. Od tekočih uporabljamo različna sklerozantska sredstva: Z embolizacijo začnemo čim bolj distalno in nadaljujemo proksimalno proti vtočišču ovarialne vene v renalno veno ali spodnjo veno kavo. Po koncu posega odstranimo žilno uvajalo in izvedemo hemostazo. Hemostaza je običajno kompresijska – ročna. Bolnico lahko odpustimo iz bolnišnice še isti dan. Ob odpustu svetujemo 7 dnevno izogibanje težjih fizičnim naporom.

### **ZDRAVLJENJE**

Zaradi nejasne etiologije do nedavnega ni bilo uspešnih možnosti zdravljenja PKS. Leta 1984 pa je Rundquist odkril, da je po ekstraperitonealni resekciji leve ovarialne vene prišlo do olajšanja simptomov PKS (19). Od takrat je vedno bolj v veljavi mnenje, da so žilne nepravilnosti glavni vzrok PKS, resekcijo pa je s časom zamenjala laparoskopska ligacija ovarialnih ven. Pri zdravljenju PKS pridejo v poštev tudi psihoterapija, progestini, danazol, flebotoniki, agonisti gonadotropinskih receptorjev z nadomestno hormonsko terapijo, dihidroergotamin in nesteroidnimi antirevmatiki (NSAIDS) (20). Med njimi je najuspešnejše zdravljenje z medroksiprogesteron acetatom (MPA), ki poveča vensko kontrakcijo (20). Vendar pa so številne metaanalize pokazale da MPA uspešno lajša bolečino le na začetku zdravljenja, nato pa ni več učinkovit. Perkutano embolizacijo pelvičnih ven, kot možnost zdravljenja bolnic s PKS, je prvič opisal Edwards s sodelavci leta 1993 (21). Pri tej

metodi je klinični uspeh dosežen v 70–85 % (16, 22, 23). Kim in sodelavci opisujejo dolgotrajno (povprečno trajanje spremljanja 45 mesecev) klinično izboljšanje pri 83 % žensk zdravljenih z emboloterapijo (22). Pri tej metodi po navadi uporabimo femoralni pristop in selektivno kateteriziramo levo ovarialno veno, ter jo zapremo s sklerozantnim sredstvom in spiralami. Postopek vedno ponovimo še na desni. Včasih so vidne še komunikacije ovarialnega venskega pleteža z venama iliakama internama. V tem primeru je potrebna še embolizacija obeh ven iliak interes, kar pa se lahko naredi v ločenem posegu čez 3–6 tednov. Po navadi bolnice po posegu občutijo zmerne bolečine in potrebujejo analgetike. Tehnično poseg uspe v 98–100 % (16, 22, 23). Ponovitev bolezni lahko pričakujemo v 8 % (22). Bolnice v večini primerov ne rabijo biti hospitalizirane, čas okrevanja je kratek in komplikacije po posegu so redke (manj kot 4 %) in vključujejo tromboflebitis ovarialnih ven pri embolizaciji s tekočimi embolizacijskimi sredstvi, ponoven pojav varic in migracijo spiral (22, 23).

## ZAKLJUČEK

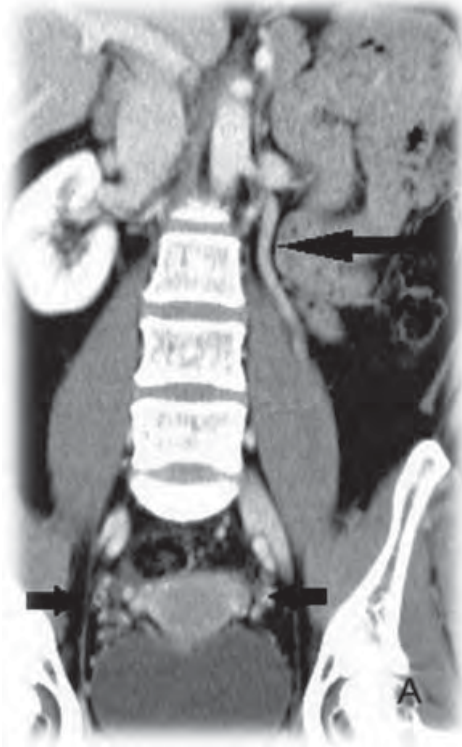
Pelvični kongestivni sindrom je čeprav pogosta, velikokrat spregledana diagnoza. Zdravniki, ki se ukvarjajo s slikovnimi diagnostikami, morajo biti pozorni na značilnosti pelvičnega kongestivnega sindroma kot enega izmed vzrokov kronične bolečine v spodnjem delu trebuha. Za postavitev diagnoze so na voljo številne slikovno preiskovalne metode, kot so ultrazvok, računalniško tomografska angiografija in magnetno resonančna angiografija. Zlati standard še vedno predstavlja selektivna venografija ovarialnih ven, ki jo ponavadi izvajamo kot uvod v znotrajžilno zdravljenje z embolizacijo, ki je varna in uspešna minimalno invazivna metoda zdravljenja.

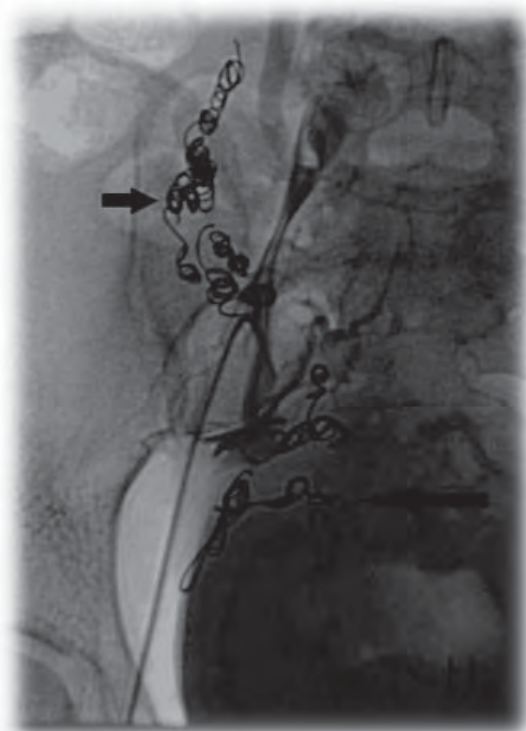
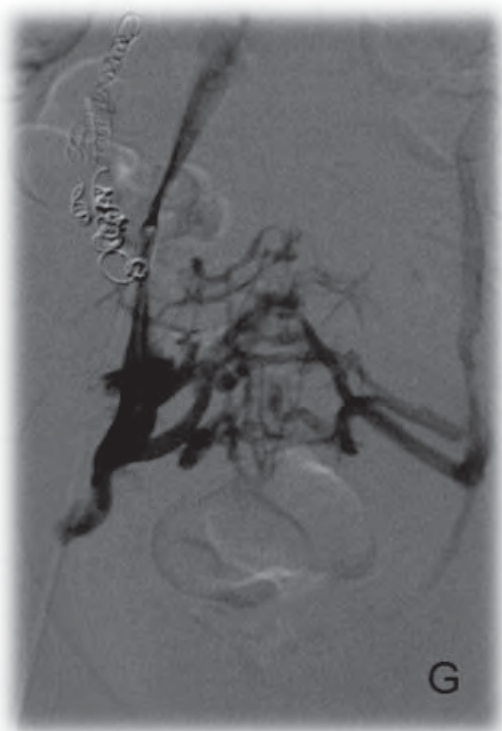
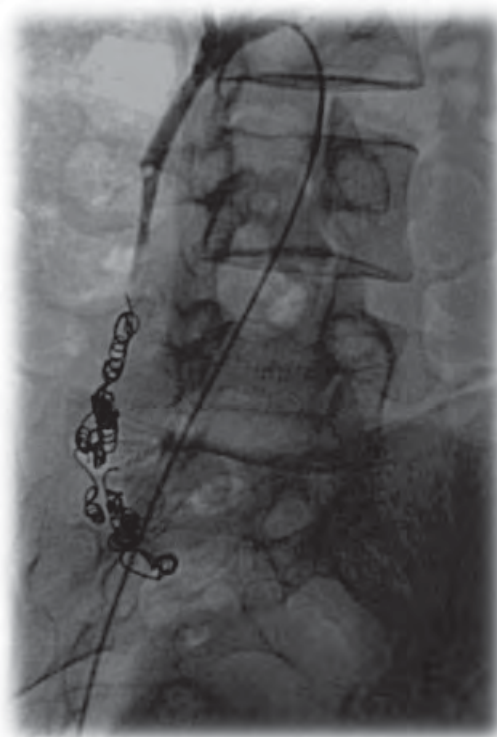
## Litearatura

- Porpora MG, Gomel V. The role of laparoscopy in the management of pelvic pain in women of reproductive age. *Fertil Steril*. 1997; 68: 765–79.
- Belenky A, Bartal G, Atar E, et al. Ovarian varices in healthy female kidney donors: Incidence, morbidity, and clinical outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 179:625–627
- Taylor HC Jr. Vascular congestion and hyperemia: Their effect on function in the female reproductive organs. Clinical aspects of the congestion fibrosis syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 57:637–653
- Lefevre H. Broad ligament varicocele. *Acta Obstet Scand*. 1964; 41:122–123
- Giacchetto C, Catizone F, Cotroneo GB, et al. Radiologic anatomy of the genital venous system in female patients with varicocele. *Surg Gynecol Obstet*. 1989; 169:403–407
- Scultetus AH, Villavicencio JL, Gillespie DL. The nutcracker syndrome: Its role in the pelvic venous disorders. *J Vasc Surg*. 2001; 34:812–819
- Durham JD, Machan L. Pelvic Congestion Syndrome. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30(4):372–380.
- Swanton A, Reginald P. Medical management of chronic pelvic pain: the evidence. *Rev Gynaecol Pract*. 2004; 4:65–70
- Popovič P, Torkar A. Znotrajžilno zdravljenje zožitev in kroničnih zapor ileofemoralnih ven. Bolezni ven : priročnik za obravnavo bolnikov. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni, Slovensko zdravniško društvo, 2011, str. 300–307.
- Cho SJ, Lee TH, Shim KY, Hong SS, Goo DE. Pelvic congestion syndrome diagnosed using endoscopic ultrasonography. *Phlebology*. 2014; 29(2):126–8
- Leiber LM, Thouveny F, Bouvier A, Labriffe M, Berthier E, Aubé C, Willoteaux S. MRI and venographic aspects of pelvic venous insufficiency. *Diagn Interv Imaging*. 2014; Mar 11. [Epub ahead of print]
- Cura M, Cura A. What is the significance of ovarian vein reflux detected by computed tomography in patients with pelvic pain? *Clin Imaging*. 2009; Jul-Aug; 33(4):306–10.
- Phillip Reginald, MD. Pelvic Congestion. The International Pelvic Pain Society. Retrieved December 23, 2010.
- Coakley FV, Varghese SL, Hricak H. CT and MRI of pelvic varices in women. *J Comput Assist Tomogr*. 1999; 23:429–434
- Mayer AI, Machan LS. Correlation of ultrasound and venographic findings in pelvic congestion syndrome. *J Vasc Interv Radiol*. 2000; 11 [Suppl]:221
- Venbrux AC, Chang AH, Kim HS, et al. Pelvic congestion syndrome (pelvic venous incompetence): impact of ovarian and internal iliac vein embolotherapy on menstrual cycle and chronic pelvic pain. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(2): 171–178
- Venbrux AC, Lambert DL. Embolization of the ovarian veins as a treatment for patients with chronic pelvic pain caused by pelvic venous incompetence (pelvic congestion syndrome). *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:395–399
- Popovič P. Znotrajžilno zdravljenje arterijskih krvavitev z embolizacijo. Združenje za žilne bolezni Slovenskega zdravniškega društva, 2010, str. 209–215.
- Rundqvist E, Sandholm LE, Larsson C. Treatment of pelvic varicosities causing lower abdominal pain with extraperitoneal resection of the left ovarian vein. *Ann Chir Gynaecol*. 1984; 73:339–341
- Soysal ME, Soysal S, Vidcan K, Ozer S. A randomized controlled trial of goserelin and medroxyprogesterone acetate I in the treatment of pelvic congestion. *Hum Reprod*. 2001; 16(5):931–939



21. Nasser F, Cavalcante RN, Affonso BB, Messina ML, Carnevale FC, de Gregorio MA. Safety, efficacy, and prognostic factors in endovascular treatment of pelvic congestion syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Apr;125(1):65–8.
22. Kim HS, Malhotra AD, Rowe PC, Lee JM, Venbrux AC. Embolotherapy for pelvic congestion syndrome: long-term results. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17:289–297
23. Maleux G, Stockx L, Wilms G, et al. Ovarian vein embolization for the treatment of pelvic congestion syndrome: long term technical and clinical results. *J Vasc Interv Radio.* 2000;11:859–864
24. Laborda A, Medrano J, de Blas I, Urtiaga I, Carnevale FC, de Gregorio MA. Endovascular treatment of pelvic congestion syndrome: visual analog scale (VAS) long-term follow-up clinical evaluation in 202 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013 Aug;36(4):1006–14.





**Slike**

Pelvični kongestivni sindrom (PKS). 56 let stara ženska, s kroničnimi bolečinami v trebuhu (A). Koronarni CTA prikaz razširjenih pelvičnih ven desno in levo ob uterusu (kratka puščica) in razširjeno levo ovarialno veno, ki se vteka v levo renalno veno (dolga puščica) (B). Selektivna venografija leve renalne vene potrди vtočišče razširjene leve ovarialne vene (C). Selektivna venografija potrди razširjeno levo ovarialno veno (D). Selektivna venografija potrди razširjeno desno ovarialno veno (E). Prikaz začetka embolizacije leve ovarialne vene s spiralami (F). Z DSA prikazana embolizacija desne ovarialne vene (G). Selektivna venografija iz povirja desne notranje ilialne vene potrди razširjene parapelvične vene desno (H). Z DSA prikazana embolizacija desnih pelvičnih ven (spirale v ovarialni veni - kratke puščica, spirale v notranjih iliakalnih venah - dolga puščica)

# Priporočila za endoskopske gastroenterološke posege pri bolnikih, ki prejemajo nova peroralna antikoagulacijska zdravila

## Clinical guidelines for management of patients taking new anticoagulants in endoscopy procedures

Samo Plut<sup>\*1</sup>, Alenka Mavri<sup>2</sup>, Sanela Banović<sup>1</sup>, Borut Štabuc<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za gastroenterologijo

<sup>2</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za žilne bolezni

Gastroenterolog 2014; 1: 26–30

**Ključne besede:** dabigatran, rivaroksaban, endoskopski posegi, krvavitve, priporočila

**Key words:** dabigatran, rivaroxaban, endoscopic procedures, bleeding, guidelines

### IZVLEČEK

Nova antikoagulacijska zdravila, rivaroksaban, apixaban, edoksaban in betriksaban, neposredno zavirajo faktor Xa, medtem ko ima dabigatran neposredni in reverzibilni učinek na trombin. Uporaba dabigatrana in rivaroxabana v zdravljenju bolnikov z atrijsko fibrilacijo in vensko trombozo je pri nas vse pogostejša. Kadar bolnik, ki prejema nova antikoagulacijska zdravila, potrebuje endoskopski gastroenterološki poseg, ga je potrebno ustrezno pripraviti ob upoštevanju tveganja za krvavitve ob posegu in tveganja za tromboembolični dogodek v času, ko bo ne bo prejemal antikoagulacijskega zdravila. Poseben izziv pri obravnavi bolnikov z novimi antikoagulacijskimi zdravili, predstavlja ukrepanje ob velikih krvavitvah, saj so dosedanje izkušnje, tako v svetu kot pri nas, zelo pičle. Na podlagi literature in dosedanjih kliničnih iskušenj smo na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo in Kliničnem oddelku za žilne bolezni UKC v Ljubljani pripravili priporočila za ukrepe ob endoskopskih posegih in ob krvavitvah pri bolnikih, ki prejemajo nova oralna antikoagulacijska zdravila.

### ABSTRACT

Novel anticoagulants rivaroxaban, apixaban, edoxaban and betrixaban directly inhibit coagulation factor Xa, while dabigatran directly and reversibly inhibits thrombin. An increasing number of patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism is being treated with dabigatran and rivaroxaban. Patients on novel anticoagulants requiring an endoscopic procedure should be adequately prepared taking into account the risk of bleeding during or after the procedure and the risk of thromboembolic event in the time of withdrawal of anticoagulant therapy. Management of acute severe gastrointestinal bleeding in patients on novel anticoagulants is particularly challenging, due to scarce experience worldwide and in Slovenia. Based on the literature and our recent clinical experience, Department of gastroenterology and Department of vascular diseases of UMC Ljubljana drafted these guidelines for management of patients on novel anticoagulant therapy for endoscopic procedures and gastrointestinal bleeding.

\*Asist. Samo Plut, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana, email: samo.plut@kclj.si

## UVOD

Nova antikoagulacijska zdravila, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban in betriksaban neposredno zavirajo aktivirani faktor X, medtem ko ima dabigatran neposredni in reverzibilni učinek na trombin. Za zdravljenje bolnikov z atrijsko fibrilacijo sta pri nas registrirana dabigatran in rivaroxaban, za zdravljenje bolnikov z vensko tromboembolijo pa je registriran rivaroksaban. Bolniki, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila so izpostavljeni večji nevarnosti za krvavitve, med katerimi so zelo pogoste krvavitve iz prebavil.

Krvavitve iz prebavne cevi so pogost problem urgentne medicine in pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti. Urgentna endoskopija z različnimi oblikami hemostaze ter sodobno podporno zdravljenje sta pomembno izboljšala prognozo bolnikov, ki krvavijo iz prebavil. V razvitih deželah predstavljajo krvavitve iz prebavil pomemben zdravstveni problem in so pogost vzrok umirljivosti, še zlasti pri starostnikih s pridruženimi obolenji. Po načinu nastanka krvavitve iz prebavne cevi razdelimo v akutne in kronične, po izvoru pa na krvavitve iz zgornje in iz spodnje prebavne cevi.

Vsak endoskopski poseg v gastroenterologiji, urgenten ali elektiven, je invaziven in prinaša določeno tveganje za krvavitev. Glede na tveganje za krvavitev razdelimo

endoskopske posege v tri skupine: majhni posegi, veliki posegi z zmernim tveganjem za krvavitev in veliki posegi z velikim tveganjem za krvavitev (tabela 1).

## PRIPRAVA BOLNIKA NA ENDOSKOPSKI POSEG

Priprava bolnika, ki prejema nova peroralna antikoaguacijska zdravila (dabigatran in rivaroksaban), na endoskopske gastroenterološke posege mora biti takšna, da izpostavi bolnika najmanjšemu možnemu tveganju za tromboembolični dogodek in za krvavitev ob posegu. Pri ukrepanju je ključno poznavanje bolnikove indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje, ledvične funkcije ter farmakokinetike zdravila, predvsem razpolovne dobe in časa največje koncentracije v krvi. Na podlagi literature in dosedanjih kliničnih iskušenj smo na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo in Kliničnem oddelku za žilne bolezni, UKC Ljubljana, pripravili sledeča priporočila.

Pri majhnih endoskopskih posegih prekinemo zdravljenje z dabigatranom ali rivaroksabanom vsaj 18 ur pred posegom. Zdravilo lahko ponovno uvedemo 12–24 ur po posegu (tabela 2). Tako bo bolnik na dabigatranu pred posegom in po njem izpustil 1 odmerek zdravila; bolnik na rivaroksabanu pa bo izpustil odmerek na dan posega (če zdravilo jemlje zjutraj) ali dan pred posegom (če zdravilo jemlje zvečer).

Tabela 1. Tveganje za krvavitev glede na endoskopski poseg

Majhni posegi	Veliki posegi z zmernim tveganjem za krvavitev	Veliki posegi z velikim tveganjem za krvavitev
Endoskopske preiskave z biopsijami zdrave sluznice	Endoskopske preiskave z biopsijami patološke sluznice	Endoskopske preiskave s polipektomijo, sklerozacijo, koagulacijo, mukozno resekcijo sluznice (EMR), ligaturo ali dilatacijo
EUZ brez biopsije	Zamenjava biliarnih in pankreatičnih stentov	ERCP s papilotomijo ali dilatacijo
		Punkcije in biopsije parenhimskih organov
		Vstavitev PEG

EUZ - endoskopski ultrazvok, ERCP - endoskopska retrogradna holangiopankreatografija, PEG - perkutana endoskopska gastrostoma

Tabela 2. Priporočila za prekinitev zdravljenja z dabigatranom in rivaroksabanom pred majhnimi endoskopskimi posegi

AK zdravilo	Ukinitev pred posegom	Ponovna uvedba po posegu
Dabigatran	≥18 ur	12–24 ur
Rivaroksaban	≥18 ur	12–24 ur

Tabela 3. Priporočila za prekinitev zdravljenja z dabigatranom in rivaroksabanom ob endoskopskih posegih z zmernim tveganjem za krvavitev

AK zdravilo	oGF ml/min	Ukinitev pred posegom	Ponovna uvedba po posegu
Dabigatran	> 50	24–48 ur	≥24 ur
	30–50	≥48 ur	≥24 ur
Rivaroksaban	> 50	≥24 ur	≥24 ur
	30–50	24–48 ur	≥24 ur

Tabela 4. Priporočila za prekinitev zdravljenja z dabigatranom in rivaroksabanom ob endoskopskih posegih z velikim tveganjem za krvavitev

AK zdravilo	oGF ml/min	Ukinitev pred posegom	Koagulacijski testi na dan posega	Ponovna uvedba po posegu
Dabigatran	> 50	72–96 ur	APTČ, TČ (s Hemoclotom)	48–96 ur
	30–50	≥ 96 ur		48–96 ur
Rivaroksaban	> 50	≥ 48 ur	PČ anti-Xa za rivaroksaban	48–96 ur
	30–50	> 48 ur		48–96 ur

V primeru načrtovanega velikega endoskopskega posega z zmernim tveganjem za krvavitev (tabela 1) zdravljenje z dabigatranom in rivaroksabanom prekinemo. Od zaužitja zadnjega odmerka zdravila do posega naj preteče vsaj 24 ur, pri bolnikih z oceno glomerulne filtracije (oGF) 30–50 ml/min pa vsaj 48 ur. Pri bolnikih z znano ledvično odpovedjo nekaj dni pred posegom določimo serumski kreatinin, saj bo ob morebitnem poslabšanju ledvične funkcije potrebno prekiniti zdravljenje še prej. Če je hemostaza ob posegu dobra lahko zdravilo ponovno uvedemo 24 ur po posegu, sicer uvedbo odložimo (tabela 3).

V primeru načrtovanega velikega endoskopskega posega z velikim tveganjem za krvavitev (tabela 1) bolnikom, ki jemljejo dabigatran, le tega ukinemo vsaj 72 ur pred posegom. Rivaroksaban pa zaradi njegove krajše razpolovne dobe ukinjamo 48 ur pred posegom. Čas prekinitve zdravljenja pred posegom naj bo podaljšan pri bolnikih z slabšo ledvično funkcijo (oGFR 30–50 ml/min). Čas prekinitve lahko podaljšamo na 96 ur pri bolnikih ogroženih za krvavitev ali pri posebno zahtevnem posegu. Pred posegom vedno preverimo ledvično funkcijo.

Na dan posega določimo klasične, če je le možno pa tudi specifične koagulacijske teste. Pri bolnikih, ki so prejeli dabigatran: aktivirani parcialni trombotoplastinski čas (aPTČ) in trombinski čas (TČ) s Hemoclotom, pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban: protrombinski čas (PČ) in določitev aktivnosti faktorja X (anti-Xa za rivaroksaban). Poseg lahko varno izvedemo le, če so vrednosti v mejah norme.

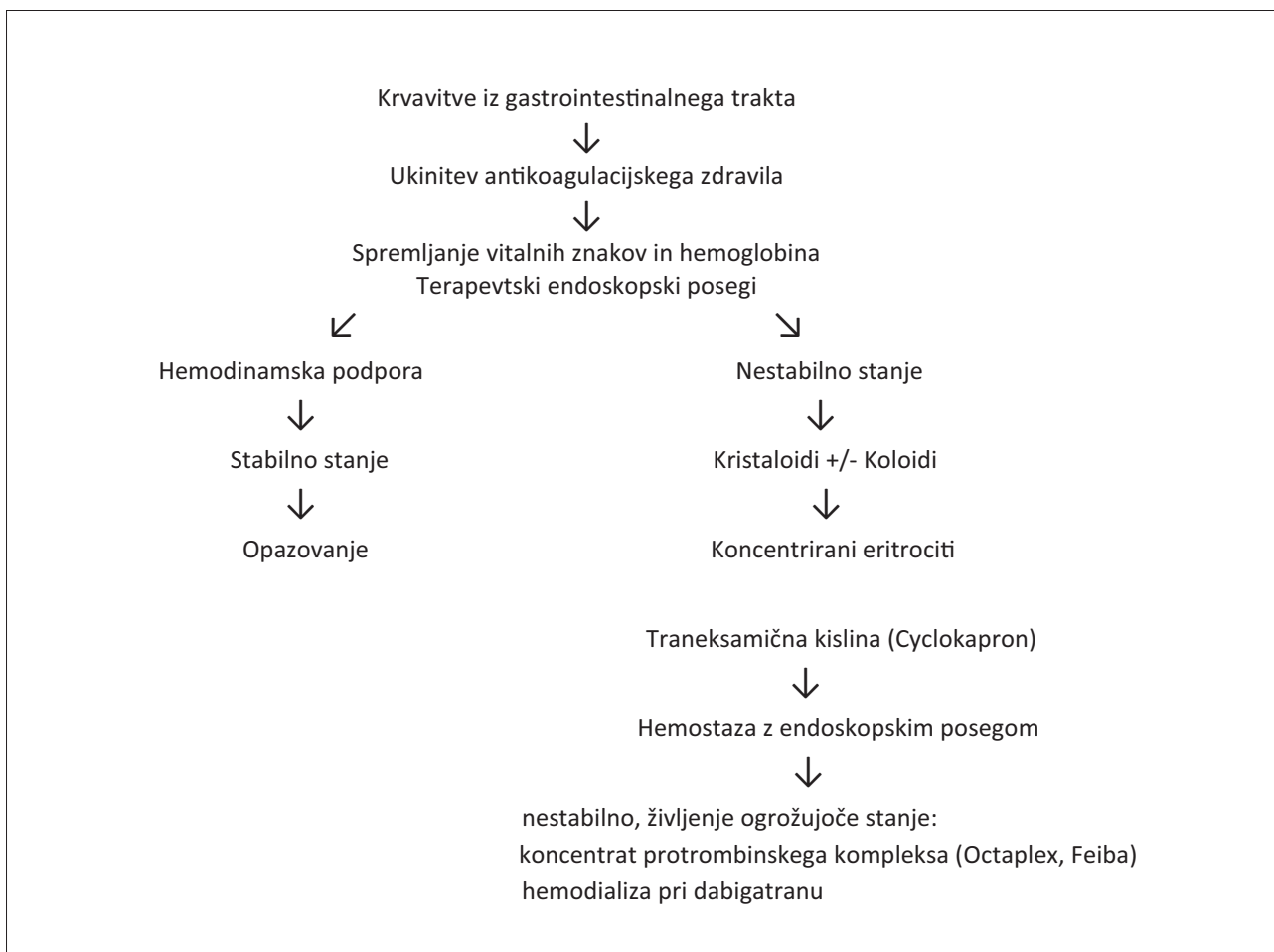
Pri odstranitvi polipov manjših od 1 cm brez krvavitve ob samem posegu in kjer niso bili potrebni dodatni ukrepi (npr.: postavitve klipov, aplikacija adrenalina) lahko antikoagulacijsko zdravilo ponovno uvedemo 48 ur po posegu. Pri odstranitvi polipov večjih od 1 cm in pri vseh drugih endoskopskih posegih z velikim tveganjem za krvavitev ponovno uvedbo zdravila odložimo na 72 oziroma 96 ur po posegu, glede na hemostazo. Bolnika, ki ima zelo veliko tveganje za trombembolični dogo-

dek, moramo v tem času zaščititi s terapevtskimi odmerki nizkomolekularnega heparina, prilagojenega na bolnikovo telesno težo in ledvično funkcijo (tabela 4).

## UKREPI OB KRVAVITVAH

Antikoagulacijskega učinka dabigatrana ali rivaroksabana ne moremo zavreti, saj s specifičnimi antidoti zaenkrat še ne razpolagamo. Zaradi njune kratke razpolovne dobe pa lahko pričakujemo, da bo učinek po prekinitvi zdravljenja dokaj hitro izzvenel.

Prvi ukrepi naj bodo usmerjeni k hemodinamski stabilizaciji bolnika in ukinitvi zdravila. Ključni so anamnestični podatki, kot so čas zaužitja zdravila in odmerki, uporaba zdravil, ki lahko povečajo plazemsko koncentracijo dabigatrana ali rivaroksabana, sočasna uporaba zdravil, ki povečujejo tveganje za



Slika 1. Ukrepanje pri akutnih gastrointestinalnih krvavitvah ob jemanju rivaroksabana in dabigatrana

krvavitev (antiagregacijska zdravila, nesteroidni anti-revmatiki), akutne bolezni ali poslabšanje kroničnih bolezni, ki vodijo v poslabšanje ledvične ali jetrne funkcije. Aktivnem oglju se izogibamo, ker moti preglednost endoskopske preiskave. Opravimo niz laboratorijskih preiskav, določimo hemogram, kreatinin, oGF, jetrne teste. Ob zdravljenju z dabigatranom, določimo aPTČ in če je možno tudi TČ s Hemoclotom. Če je aPTČ v mejah norme in TČ s Hemoclotom < 30 ng/ml, krvavitev ni povezana z učinkom dabigatrana. Ob zdravljenju z rivaroksabanom določimo PČ, če je možno tudi anti-Xa za rivaroksaban. Če je PČ v mejah norme ali anti-Xa za rivaroksaban pod 5 ng/ml, krvavitev ni povezana z učinkom rivaroksabana.

Spremljamo bolnikov krvni tlak, srčno frekvenco in vrednost hemoglobina. Ustrezno hemodinamsko podporo dosežemo z infuzijo kristaloidnih ali koloidnih raztopin in koncentriranih eritrocitov. Nujna je endoskopska preiskava za opredelitev vzroka krvavitve. Nekatere študije (CRASH 2 trial), priporočajo uporabo traneksamične kisline v primeru masivne krvavitve. Hemodializa ali hemofiltracija sta edina učinkovita ukrepa za odstranitev dabigatrana, okrog 60 % zdravila lahko odstranimo v 2–3 urah. Za odstranjevanje rivaroksabana metodi nista učinkoviti zaradi velike stopnje vezave rivaroksabana na plazemske proteine. Zaradi velike trombogenosti faktorjev strjevanja krvi, se zanje po skrbnem premisleku odločimo samo ob življenje ogrožajočih krvavitvah. Uporabimo koncentrat protrombinskega kompleksa, v aktivirani (Feiba) ali neaktivirani (Octaplex) obliki v odmerku 25–50 E/kg iv, izjemoma rekombinantni aktivirani faktor VII (NovoSeven) v odmerku 90 µg/kg iv. Učinkovitost zdravljenja spremljamo z določitvijo koagulacijskih testov na 4–6 ur (slika 1).

Do stabilizacije bolnika (72–96 ur po krvavitvi), se izogibamo uporabi antikoagulacijskega zdravljenja. Kasneje se za vrsto in odmerek zdravila odloči gastroenterolog skupaj z zdravnikom ki vodi antikoagulacijsko zdravljenje.

## Literatura:

1. Woodhouse C, Evans G, Muller AF. The new oral anti-coagulants: practical management for patients attending for endoscopic procedures. *Frontline Gastroenterology* 2013; 4: 213–8.
2. Mavri A. Nova peroralna antikoagulacijska zdravila. In Mavri A ed. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje trombemboličnih bolezni pri Zdrženju za žilne bolezni, 2012.
3. Boustiere C, Veitch A, Vanbiervliet G, et al. Endoscopy and antiplatelet agents. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy* 2011; 43: 445–61.
4. Anderson MA, Ben-Menachem T, et al. Management of antitrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1060–70.
5. Veitch AM, Baglin Tp, Gershlick AH, et al. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008; 57: 1322–9.
6. Ono S, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Evaluation of safety of endoscopic biopsy without cessation of antithrombotic agents in Japan. *J Gastroenterol* 2012; 47: 770–4.
7. Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des* 2012; 16: 3436–41.
8. Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol* 2012; 35: 730–7.
9. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008; 11:4871–79.

# Smernice za obravnavo bolnikov z varikozno krvavitvijo iz zgornjih prebavil

## Upper gastrointestinal variceal hemorrhage

Manfred Mervic\*, Samo Plut, Borut Kocijančič, Borut Štabuc  
*Univerzitetni klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za gastroenterologijo*  
Gastroenterolog 2014; 1: 31–35

### IZVLEČEK

Varikozna krvavitev iz zgornjih prebavil je najhujši zaplet portalne hipertenzije. Začetni ukrepi so namenjeni stabiliziranju bolnika: zavarovanje dihalne poti in dovajanje nadomestkov tekočin. Čim hitreje je treba začeti zdravljenje z vazoaktivnimi zdravili, saj je zmanjšanje tlaka v portalnem sistemu povezano z učinkovitejšim nadzorom nad krvavitvijo in olajša kasnejše endoskopske posege. Pri približno 20 % bolnikov s krvavitvijo iz varic se med hospitalizacijo razvije okužba. Antibiotična profilaksa izboljša preživetje. Endoskopsko zdravljenje zmanjša tveganje za ponovno krvavitev ter umrljivost. Ligacija varic je učinkovitejša od skleroterapije. V primeru krvavitve iz varic želodca so priporočljivi tkivni adhezivi. Pri bolnikih z jetrno cirozo moramo ob postavitvi diagnoze napraviti gastroskopijo ter ob prisotnosti varic pričeti s primarno profilakso z zdravili ali endoskopsko s postavitvijo ligatur. Sekundarno profilakso uvedemo takoj po končanem zdravljenju akutne varikozne krvavitve. Zdravili izbora sta propranolol ali karvedilol. V sekundarni profilaksi pride v poštev kombinirano zdravljenje in v primeru neuspešnosti le tega dodatni ukrepi (portosistemski shunt in presaditev jeter).

### ABSTRACT

Variceal bleeding is one of the most severe complications of portal hypertension. Initial procedures aim to secure and protect the airway, and administer volume replacement to stabilize the patient. Treatment with vasoactive drugs should start as soon as possible, since a reduction in portal pressure is associated with a better control of bleeding and may facilitate later endoscopic procedures. Approximately 20% of patients with variceal bleeding will suffer from an infection and antibiotic prophylaxis improves survival. Endoscopic therapy increases control of bleeding and decreases the risks of rebleeding and mortality. Ligation is more effective than sclerotherapy. In case of gastric variceal bleeding, tissue adhesives should be used. Gastroscopy should be performed in all patient with liver cirrhosis and if varices are found primary prophylaxis (medical or endoscopic) should be initiated. Secondary prophylaxis should start as soon as possible after the discontinuation of the vasoactive drug used for the treatment of the bleeding episode. Drugs of choice are propranolol and carvedilol. If initial secondary prophylaxis fails, combination treatment or additional interventions (porto-systemic shunt and liver transplantation) should be considered.

\*Mag. Manfred Mervic, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana  
e-mail: manfred.mervic@kclj.si



## OPREDELITEV PORTALNE HIPERTENZIJE

Vzrok portalne hipertenzije je v večini primerov ciroza jeter, manj pogosti vzroki pa so necirotična fibroza jeter, tromboza portalne vene, obstrukcija jetrnih ven, policistična bolezen jeter, jetrne metastaze, konstriktivni perikarditis. Najpogostejša vzroka za jetrno cirozo sta prekomerno uživanje alkohola in virusni hepatitis.

Krvavitev iz varic požiralnika ali želodca je najpomembnejši zaplet portalne hipertenzije. Prva krvavitev iz varic se v 30 % primerov konča s smrtjo bolnika. Do zgodnje ponovitve krvavitve v obdobju šestih tednov po prvi krvavitvi pride pri 40 % bolnikov. Tveganje ponovitve je največje prvih pet dni, nato se šest tednov postopoma zmanjšuje in se po tem obdobju skoraj izenači s tveganjem za krvavitev pred prvo krvavitvijo. Na tveganje ponovitve močno vpliva stopnja ciroze in velikost varic.

Tlak v veni porte določimo z vensko kateterizacijo. Izmerimo prosti tlak v jetrnih venah (Free Hepatic Venous Pressure) in zagozditveni tlak v jetrnih venah (Wedged Hepatic Venous Pressure). Gradient tlaka jetrnih ven (Hepatic Venous Pressure Gradient – HPVG) je enak tlaku v portalni veni. Pri zdravih ljudeh je HPVG < 5 mm Hg, o portalni hipertenziji pa govorimo, ko se poveča nad to vrednost. Klinično pomembna portalna hipertenzija nastane pri HVPG > 10 mm Hg. Napoveduje nastanek varic požiralnika in želodca in dekompenzacijo jetrne ciroze. Endoskopska ocena varic požiralnika in želodca ali

merjenje HVPG sta diagnostični metodi za odkrivanje klinično pomembne portalne hipertenzije.

## DIAGNOSTIKA PORTALNE HIPERTENZIJE

Bolnike z jetrno cirozo ob postavitvi diagnoze gastroskopiramo. Varice požiralnika in želodca opredelimo kot majhne (premer < 5 mm) ali velike (premer > 5 mm). Bolnikom s kompenzirano jetrno cirozo brez varic ponavljamo gastroskopijo na 2–3 leta.

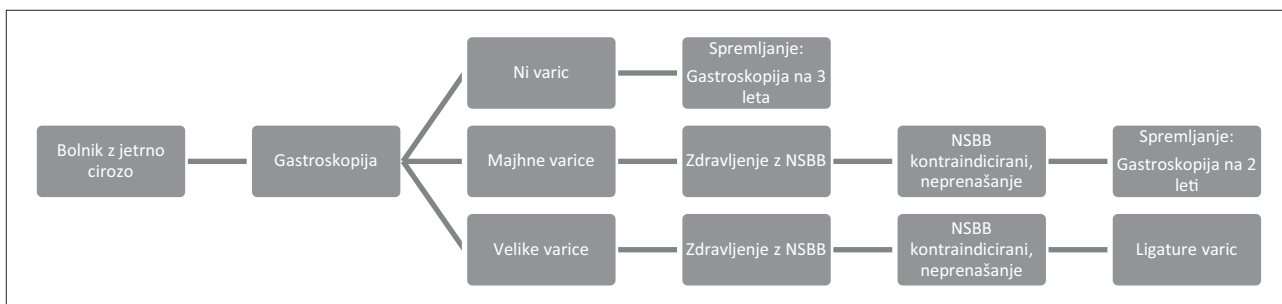
## PREPREČEVANJE NASTANKA VARIC

Dobro zdravljenje osnovne jetrne bolezni lahko zmanjša portalno hipertenzijo in prepreči njene zaplete. Spontana regresija varic je redka. Zdravljenje z neselektivnimi zaviralci receptorjev beta (Non-selective Beta-blockers – NSBB) nastanka varic pri bolnikih s portalno hipertenzijo ne prepreči, zato pri bolnikih brez varic ni priporočljivo.

## PRIMARNA PROFILAKSA

Bolnike majhnimi varicami zdravimo z NSBB, bolnike z velikimi varicami pa z NSBB ali z endoskopsko ligaturo (Endoscopic Variceal Band Ligation - EVBL). Trenutno ni dokazov ki bi podpirali kombinirano zdravljenje (NSBB + EVBL) v smislu primarne profilakse. Primarna profilaksa z NSBB je priporočena tudi pri bolnikih z izoliranimi varicami želodca. Pri bolnikih, ki jih uspešno zdravimo z NSBB, endoskopsko presejanje ni potrebno. Zdravila izbora iz skupine beta zaviralcev sta propranolol ali karvedilol.

Algoritem za primarno profilakso krvavitve iz varic iz zgornjih prebavil:



Podatki kažejo, da je morda karvedilol učinkovitejši v primarni preventivi varikozne krvavitve. V primeru kontraindikacij za zdravljenje z NSBB, če jih bolniki ne prenašajo ali pa le ti niso učinkoviti, je v primeru velikih varic indicirana EVBL.

Odmerek NSBB postopno zvišujemo do zmanjšanja srčne frekvenca v mirovanju za 25 % (vendar ne  $\leq 50/\text{min}$ ) ali dokler ne postanejo simptomatski do maksimalnega dnevnega odmerka (propranolol 240 mg/dan, karvedilol 25 mg/dan). Nekateri od teh bolnikov (a ne vsi) bodo zaščiteni pred krvavitvijo iz varic. Znižanje HVPG  $\leq 12$  mmHg ali za  $\geq 20$  % glede na osnovni tlak, je dokazano povezano z zmanjšanjem verjetnosti krvavitve. Povprečni dnevni odmerek s katerim dosežemo ciljno zmanjšanje HVPG je 80 mg propranolola in 12,5 mg karvedilola.

Endoskopska skleroterapija, vstavitve transjugularnega intrahepatalnega portosistemskega shunta (TIPSS) ali zdravljenje z isosorbid-5-mononitratom (ISMN) za primarno profilakso niso priporočeni.

## ZDRAVLJENJE AKUTNE KRVAVITVE IZ VARIC

### Splošni ukrepi

Osnovni cilji zdravljenja krvavitve iz varic požiralnika in želodca so: korekcija hipovolemije in hemodinamska stabilizacija, čim hitrejša zaustavitev krvavitve, preprečevanje ponovne zgodnje krvavitve (znotraj 72 ur) in preprečevanje zapletov povezanih s krvavitvijo.

Predpogoji za zdravljenje:

- prostori in oprema za stalno hemodinamsko monitorizacijo bolnika (dobro usposobljeni specializirani intenzivni oddelek)
- stalno merjenje saturacije krvi s kisikom
- nastavitev iv. kanala za hemodinamsko stabilizacijo in zdravljenje šoka
- intubacija pred endoskopskim posegom pri masivni in hemodinamsko nekontrolirani krvavitvi iz varic, hepatični komi (III. in IV. stopnje),

nezmožnosti vzdrževanja saturacije krvi s kisikom nad 90 %, pri sumu na aspiracijo.

Kri nadomeščamo previdno in vzdržujemo koncentracijo hemoglobina med 70–80 g/l oz. več glede na bolnikovo starost, pridružene bolezni, hemodinamski status in aktivnost krvavitve. Sistolni tlak bolnika naj bo 90–100 mm Hg, srčna frekvenca 100/min ali manj. Nadomeščanje trombocitov in zdravljenje koagulopatije ni potrebno. Bolnike z močno iztirjeno koagulacijo  $T < 30000/\mu\text{L}$  ali  $\text{P}\check{\text{C}} < 0,3$  lahko zdravimo z koncentriranimi trombociti ali svežo zmrznjeno plazmo. Zdravljenje z rekombinantnim faktorjem VIIa ni smiselno.

Antibiotično zdravljenje je pomemben del zdravljenja varikozne krvavitve. Krvavitev iz varic se v 30–40 % zaplete v okužbo. Preventivno zdravljenje z antibiotiki je priporočljivo takoj ob ugotovitvi krvavitve in pred endoskopskim zdravljenjem. Zdravljenje znižuje število bakterijskih okužb, zmanjšuje možnost ponovne krvavitve in umrljivost. Bolnike zdravimo z amoksicilinom in klavulansko kislino 1,2 g/8 ur iv ali z norfloksacinom 2 x 400 mg p.o ali ceftriaksonom 1g na dan i.v. Zdravljenje naj traja 7 dni.

Bolnike s prisotno hepatično encefalopatijo zdravimo z laktulozo ali visoko klizmo

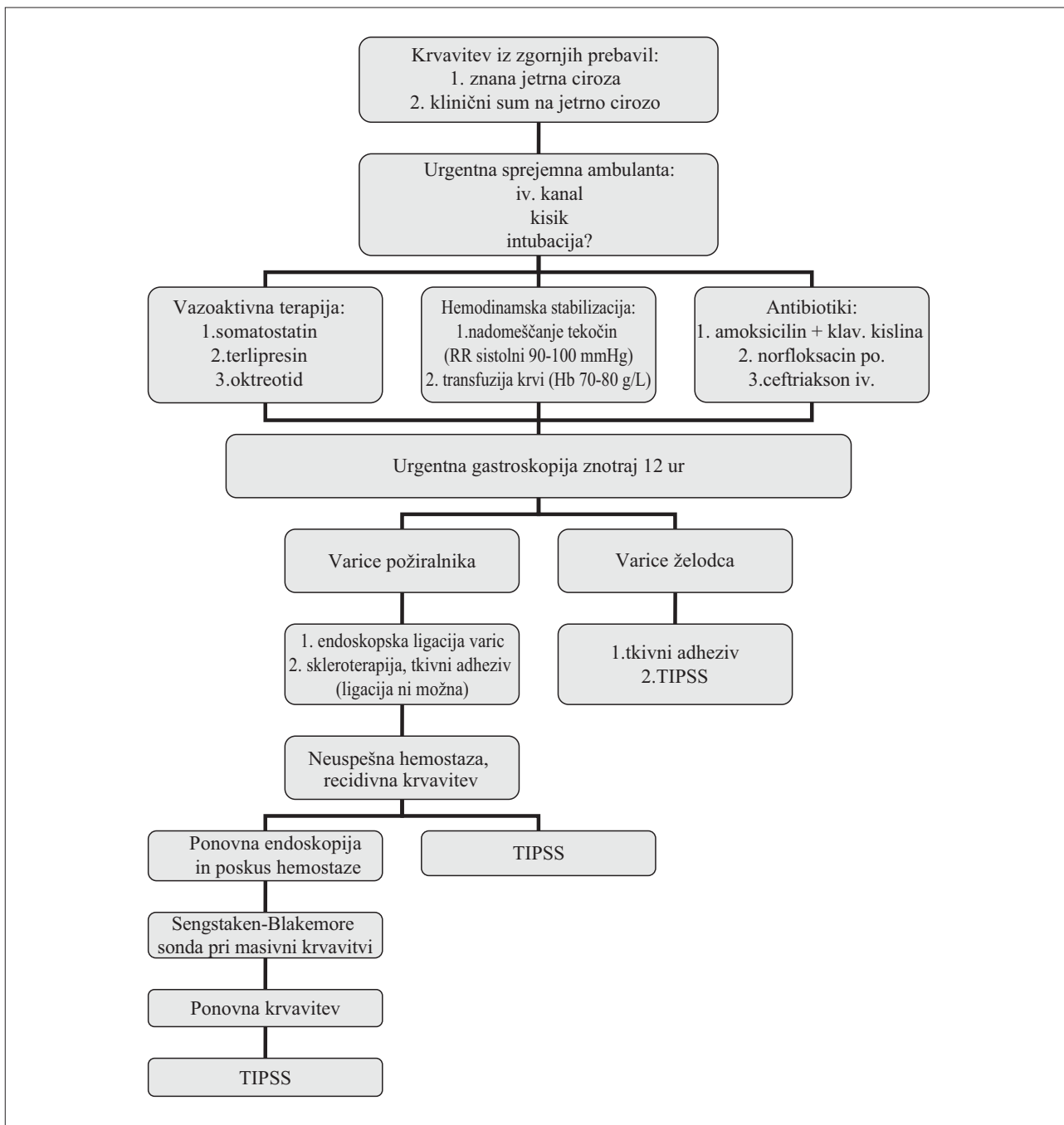
### Specifični ukrepi

Pri sumu na krvavitev iz varic pričnemo takoj in še pred endoskopskim posegom z zdravljenjem z vazoaktivnimi zdravili. Zdravila dajemo v kontinuirani infuziji ali v obliki iv injekcij:

1. Somatostatin 250 mcg iv v bolusu, nato 250 mcg/h v infuziji (v primeru hude krvavitve npr. aktivna krvavitev ob endoskopiji, lahko uporabimo dvojni odmerek)
2. Oktreotid 50 mcg iv v bolusu, nato 50 mcg/h v infuziji
3. Terlipresin 2 mg iv/4 ure, nato, če bolnik ne krvavi več po 24 urah 1 mg iv/4 ure

Zdravljenje z vazoaktivnimi zdravili nadaljujemo do 5 dni po začetku krvavitve.

Algoritem zdravljenja akutne varikozne krvavitve:



Bolnike z varikozno krvavitvijo endoskopiramo čim prej po hemodinamski stabilizaciji oz. najkasneje 12 ur po sprejemu v bolnišnico. Ligacija varic je priporočena metoda zdravljenja. Skleroterapija je primerna, če je ligacija varic tehnično prezahtevna zaradi pogojev med posegom. Krvavitev iz varic želodca ustavljamo s tkivnim adhezivom.

V primeru vztrajanja krvavitve kljub zdravljenju z vazoaktivnimi zdravili in endoskopskem posegu je indicirana vstavitev urgentnega TIPSS. Zgodnja vstavitev TIPSS je smiselna tudi pri bolnikih z jetrno cirozo Child C (vendar Child-Pugh score <14) in pri bolnikih z jetrno cirozo Child B in aktivno varikozno krvavitvijo med endoskopijo kljub zdravljenju z vazoaktivnimi zdravili in antibiotiki. V primeru zgodnje ponovne krvavitve poskusimo

krvavitev najprej ustaviti endoskopsko, v primeru neuspeha pa je potrebna vstavitev TIPSS.

## Sekundarna profilaksa

S sekundarno profilakso pričnemo čimprej, idealno 6. dan po krvavitvi (ali takoj po prenehanju zdravljenja z vazoaktivnimi zdravili). Terapija izbora je kombinirano zdravljenje z NSBB in EVBL. Podatki pridobljeni iz študij na področju primarne profilakse kažejo na to, da je karvedilol verjetno vsaj enako učinkovit kot propranolol.

Propranolol titriramo do minimalno 80 mg/dan v 2–3 odmerkih. Karvedilol titriramo do minimalno 12.5 mg/dan v 2 odmerkih. EBVL pričnemo po 2–3 tednih in jih ponavljamo do popolne eradikacije varic. V primeru kontraindikacij za medikamentozno zdravljenje, napravimo bolnikom EVBL. V primeru kontraindikacij za EVBL je zdravljenje izbora kombinirana terapija z NSBB in ISMN.

Bolniki z napredovalo jetrno boleznijo, ki so krvaveli iz varic, so potencialni kandidati za presaditev jeter. Z sekundarno profilakso nadaljujemo do presaditve. TIPSS je smiselno napraviti bolnikom uvrščenim na čakalno listo za presaditev jeter.

Bolnike, ki so iz varic zakrvaveli kljub sekundarni profilaksi, obravnavamo glede na tveganje za ponovno krvavitev.

Pri bolnikih z nizkim tveganjem za ponovno krvavitev (začetna jetrna bolezen) ponovno poskusimo napraviti EVBL. Če kljub kom-

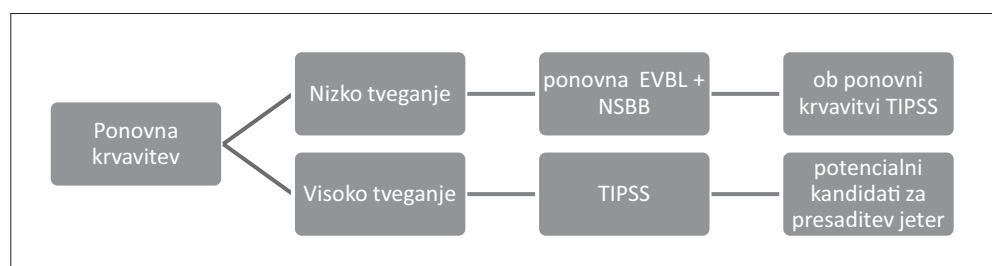
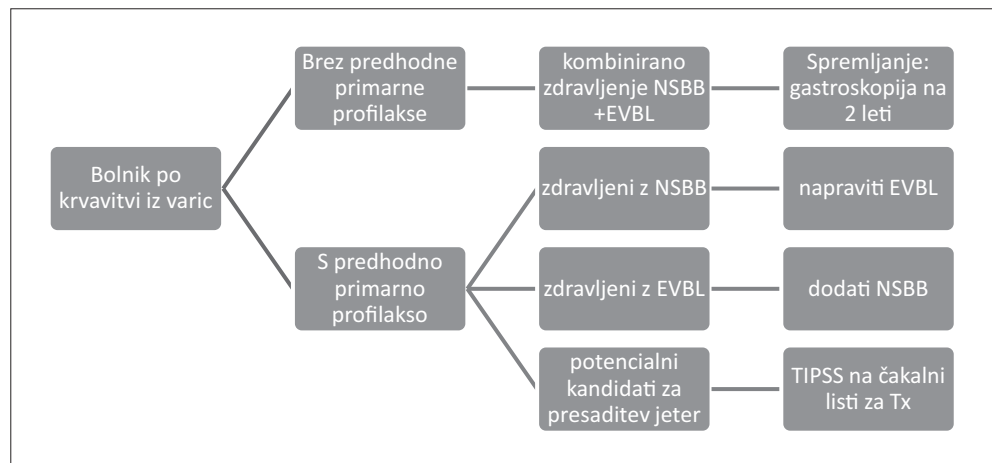
biniranem zdravljenju (NSBB + EBVL) bolnik vsaj dvakrat ponovno zakrvavi, je indicirana vstavitev TIPSS.

Pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovno krvavitev je indicirana vstavitev TIPSS, če kljub kombiniranem (NSBB + EBVL) zdravljenju vsaj 2x ponovno zakrvavijo. Rekurentne krvavitve so indikacija za transplanatacijo jeter.

## Reference

1. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann R. Portal hypertension and variceal bleeding, unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver disease and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology* 2008; 47:1764–72.
2. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998; 28: 868–80.
3. de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010 53: 762–8.
4. Peck-Radosavljevic M, Trauner M, Schreiber F. Austrian Consensus on the Definition and Treatment of Portal Hypertension and its Complications (for the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology). *Endoscopy* 2005; 37: 667–73.

Algoritem za sekundarno profilakso krvavitve iz varic iz zgornjih prebavil:



# Priporočila za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja

## Recommendations for prevention and treatment of nausea and vomiting

Matej Dobravec Verbič\*<sup>1</sup>, Borut Štabuc<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna - Oddelek za klinično farmacijo

<sup>2</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za gastroenterologijo  
Gastroenterolog 2014; 1: 36–46

**Ključne besede:** slabost, bruhanje, antiemetiki, antagonisti serotoninских receptorjev, antagonisti dopaminskih receptorjev, antagonisti histaminskih receptorjev, glukokortikoidi, antagonisti nevrokininskih receptorjev, antagonisti muskarinskih receptorjev

**Keywords:** nausea, vomiting, antiemetic drugs, serotonin antagonists, dopamine antagonists, histamine antagonists, glucocorticoids, neurokinin receptor antagonists, cholinergic antagonists

### IZVLEČEK

Slabost in bruhanje se pojavljata kot posledici številnih bolezenskih stanj. Signali, ki ju povzročajo, po različnih poteh potujejo do centra za bruhanje, v katerem se sproži emetični odziv. Zaradi različnih prenašalcev, vključenih v prenos ustreznih signalov, se tudi za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja uporabljajo različne skupine zdravil, odvisno od vzrokov oziroma oblike slabosti ali bruhanja.

Pri potovalni slabosti in vestibularnih motnjah se uporabljajo predvsem antagonisti muskarinskih in antagonisti histaminskih receptorjev. V antiemetogenih shemah pri kemoterapiji se običajno uporablja kombinacija več zdravil različnih skupin, najpogosteje antagonisti serotoninских receptorjev (granisetron ipd.), glukokortikoidi (deksametazon) in antagonisti nevrokininskih receptorjev (aprepitant). Za zdravljenje prebijajoče slabosti in bruhanja se lahko po potrebi predpišejo antagonisti dopaminskih receptorjev – bodisi fenotiazini (tietilperazin), butirofenoni (haloperidol) ali benzamidi (metoklopramid, domperidon), za preprečevanje anticipatorne slabosti pa

### ABSTRACT

Nausea and vomiting occur as a consequence of several disorders. The triggering signals reach the vomiting centre via different routes and evoke an emetic response. Because of various neurotransmitters involved in the signalling pathways, different groups of drugs can be used in the treatment, depending on the cause or the type of nausea and vomiting.

In motion sickness and vestibular disorders, anticholinergic agents and histamine antagonists are the main classes of drugs being used. In the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting, combination of antiemetic drugs is usually required, mainly serotonin antagonists (granisetron etc.), glucocorticoids (dexamethasone) and neurokinin receptor antagonists (aprepitant). To overcome breakthrough nausea and vomiting, rescue dopamine antagonists can be prescribed – either phenothiazines (tiethylperazine), butyrophenones (haloperidol), or benzamides (metoclopramide, domperidone). For the prevention of anticipatory nausea, anxiolytics

\*Matej Dobravec Verbič, mag. farm., spec.

UKC Ljubljana, Lekarna - Oddelek za klinično farmacijo  
Zaloška 2, 1000 Ljubljana, e-mail: matej.dobravecverbic@kclj.si

anksiolitiki (benzodiazepini). Antagonisti serotoninskih receptorjev, glukokortikoidi in antagonisti dopaminskih receptorjev se največkrat uporabljajo tudi za zdravljenje slabosti/bruhanja po obsevanju in po operativnih posegih.

(benzodiazepines) may be used. Serotonin antagonists, glucocorticoids and dopamine antagonists are the drugs of choice in the treatment of radiation-induced and postoperative nausea and vomiting.

## SLABOST IN BRUHANJE – DEFINICIJA, PATOFIZIOLOGIJA IN VZROKI

Slabost lahko definiramo kot neprijetni, subjektivni občutek siljenja na bruhanje (1), za pojav katerega je odgovoren center za bruhanje v podaljšani hrbtenjači. Signali, ki povzročajo slabost in bruhanje, lahko prihajajo iz periferije (žrela, gastrointestinalnega trakta, vestibularnega sistema), drugih centrov v podaljšani hrbtenjači (kemoreceptorske sprožilne cone, solitarnega jedra) ali iz višjih možganskih centrov (možganske skorje, limbičnega sistema) po različnih signalnih poteh, v katerih sodelujejo različni živčni prenašalci. Pri prenosu dražljajev so pomembni predvsem serotoninski ( $5\text{-HT}_3$ ), dopaminski ( $D_2$ ), neurokininski ( $NK_1$ ) in muskarinski ( $M_1$ ) receptorji, vključeni pa so lahko tudi kortikosteroidni, histaminski, kanabinoidni, receptorji za gama-aminobutirično kislino (GABA) in opioidni receptorji (2, 13). Na Sliki 1 je prikazana okvirna shema potovanja aferentnih signalov do centra za bruhanje in vključenih živčnih prenašalcev. Povezave iz višjih možganskih centrov so slabše poznane (2).



Slika 1: Receptorska mesta in živčni prenašalci, vključeni v prenos signalov, ki sprožijo slabost in bruhanje (2, 4, 9, 27)

Pri bruhanju gre za refleksno vračanje želodčne vsebine skozi usta (1). Sprožijo ga eferentni impulzi, ki iz centra za bruhanje potujejo do žrelnih in gastrointestinalnih ter drugih abdominalnih mišičnih vlaken (in spodbujajo kontrakcijo), centra za slinjenje, kranialnih živcev in dihalnega centra (2, 13).

Slabost in bruhanje (S/B) lahko povzročijo številni vzroki: intrakranialni (npr. migrena, povišan intrakranialni tlak), vestibularni (npr. vrtoglavica), iatrogeni (npr. kemoterapija, radioterapija, zdravljenje z opioidi), endokrini ali metabolni (npr. nosečnost, hipertiroidizem, uremija, hiperkalcemija ...), infekcijski (npr. virusni ali bakterijski gastroenteritis), druge gastrointestinalne motnje (npr. mehanska obstrukcija, organske ali funkcionalne motnje), psihogeni vzroki ali pa vzroki, povezani z bolečino (9). Zaradi različnih signalnih poti, vključenih v različne tipe S/B, se zdravljenje posameznih oblik lahko pomembno razlikuje. Predstavljeni so najpogostejši tipi S/B in skupine zdravil, ki jih pri posameznih tipih uporabljamo.

## POTOVALNA SLABOST/BRUHANJE IN SLABOST/BRUHANJE PRI VESTIBULARNIH MOTNJAH

Potovalna S/B in S/B ob vestibularnih motnjah (vrtoglavici, šumenju, Menierovi boleznih itd.) sta posledici informacij o legi oz. gibanju telesa, ki jih centru za bruhanje posredujejo vizualni, vestibularni ali telesni proprioceptorji (2).

Za preprečevanje in zdravljenje so v uporabi antagonisti muskarinskih receptorjev  $M_1$  in antagonisti histaminskih receptorjev  $H_1$ . Obe skupini zdravil sta uspešnejši pri preprečevanju S/B kot pri zdravljenju že obstoječih simptomov (2).

## Antagonisti muskarinskih receptorjev M<sub>1</sub>

Ameriška literatura za preprečevanje S/B pri potovalni slabosti priporoča uporabo skopolamina v obliki transdermalnega obliža, ki pri nas ni na voljo (2, 3). Na slovenskem tržišču je brez recepta dosegljiv butilskopolamin v obliki peroralnih tablet (3).

Med najpogostejše periferne antiholinergične neželene učinke spadajo suha usta, zaprtje, zmanjšano potenje, ataksija, zamegljen vid, poslabšanje glavkoma, tahikardija in motnje v izločanju urina. Pogosti centralni antiholinergični neželeni učinki pa so med drugimi zmedenost, vrtoglavica in omotica, lahko tudi nemir ali agitacija (2). Povzročajo manj sedativnih učinkov kot antagonisti H<sub>1</sub>-receptorjev (4). Antiholinergične neželene učinke povzročajo tudi številna zdravila, namenjena drugim indikacijam, ki se v določeni meri vežejo na M<sub>1</sub>-receptorje, na kar moramo pomisliti pri sočasnem jemanju z antagonisti M<sub>1</sub>-receptorjev. Sam butilskopolamin slabo prehaja krvno-možgansko pregrado, zato so centralni neželeni učinki redkeje izraženi.

## Antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>1</sub>

Antagonisti H<sub>1</sub>-receptorjev se za preprečevanje ali zdravljenje S/B uporabljajo v podobnih primerih kot antagonisti M<sub>1</sub>-receptorjev. Novejši, nesedirajoči antihistaminiki so v splošnem manj učinkoviti kot sedirajoči. Ker v veliki meri zavirajo tudi prenos acetilholina, najpogosteje povzročajo antiholinergične neželene učinke (9).

Vstopajo lahko v interakcije z drugimi zaviralci centralnega živčnega sistema (hipnotiki in sedativi, antipsihotiki, anksiolitiki, opioidnimi analgetiki, alkoholom) in antiholinergiki (ter drugimi učinkovinami, ki povzročajo antiholinergične neželene učinke, npr. tricikličnimi antidepresivi) (3).

V Sloveniji je brez recepta na voljo zdravilo dimenhidrinat. Cinarizin kot samostojno učinkovino ali v kombinaciji z dimenhidrinatom pa lahko predpišemo na zdravniški recept. Hidroksizin je kot neregistrirano zdravilo na voljo samo v Lekarni

Univerzitetnega Kliničnega centra Ljubljana. Vsa tri zdravila se uporabljajo v peroralni obliki (3).

Difenhidramin (sestavni del dimenhidrinata) dobro prehaja krvno-možgansko pregrado, zato lahko dodatno blaži anksioznost (5). Opozoriti velja, da lahko dimenhidrinat prikrije znake ototoksičnosti, ki se občasno pojavi kot neželeni učinek ob jemanju aminoglikozidnih antibiotikov, zato je pri sočasnem jemanju potrebna previdnost. Cinarizin je kontraindiciran pri parkinsonizmu ali motnjah ekstrapiramidnega sistema. Kombinacije cinarizina in dimenhidrinata pa ne smejo uporabljati bolniki z glavkomom z zaprtim zakotjem, konvulzijami, sumom na zvišan intrakranialni tlak, bolniki, ki zlorabljajo alkohol, ali bolniki z retenco urina zaradi uretropolitčnih motenj (3).

Betahistin se uporablja za zdravljenje S/B v sklopu Menierove bolezni. Ima nekoliko drugačen mehanizem delovanja od drugih antihistaminikov, saj deluje kot delni agonist H<sub>1</sub>-receptorjev in antagonist H<sub>3</sub>-receptorjev. Kontraindiciran je pri feokromocitomu, saj lahko kot analog histamina sproži pojav hipertenzivne krize. Redko povzroča dispepsijo ali poslabša obstoječo peptično razjedo (3).

## SLABOST/BRUHANJE PO KEMOTERAPIJI

Pojav S/B po kemoterapiji je lahko posledica dveh mehanizmov – neposrednega delovanja citostatikov na sluznico gastrointestinalnega trakta in njihovega centralnega delovanja na kemoreceptorsko sprožilno cono in center za bruhanje v podaljšani hrbtenjači (2). Ključno vlogo igrajo 5-HT<sub>3</sub>-receptorji (v tankem črevesju in centralnem živčevju), NK<sub>1</sub>- in D<sub>2</sub>-receptorji, vpleteni pa so tudi drugi (M<sub>1</sub>-, kortikosteroidni, H<sub>1</sub>-, kanabinoidni, GABA in opioidni) receptorji (2).

Glede na čas pojava slabosti delimo S/B po kemoterapiji na pet tipov:

- Akutna S/B se pojavi v roku nekaj minut ali ur, traja pa do 24 ur od začetka aplikacije kemoterapije. S/B je običajno najbolj izrazita 5–6 ur po kemoterapiji (9).

- Zakasnela S/B se v nasprotju z akutno pojavi več kot 24 ur po aplikaciji kemoterapije in traja do 5 dni (9).
- O prebijajoči S/B govorimo, kadar se ta pojavi kljub antiemetični zaščiti in zahteva dodatno zdravljenje (6).
- Refraktarna S/B se pojavlja med zaporednimi cikli kljub ustrezni antiemetični zaščiti ter dodatnemu zdravljenju. V tem primeru je potreben razmislek o zamenjavi kemoterapije (6).
- Anticipatorna S/B se pojavi pred aplikacijo kemoterapije (običajno že večer prej), je psihogeno pogojena in pogostejša pri mlajših bolnikih oziroma tistih, ki so v preteklih ciklih razvili hudo S/B (9).

Na pojav S/B po kemoterapiji vplivajo mnogi dejavniki: ženski spol, anksioznost in/ali depresija pomembno povečajo pojavnost slabosti tako v akutni kot v kasnejši fazi. Pomembni so tudi dejavniki, vezani na kemoterapijo, kot so stopnja emetogenosti in odmerki posameznih citostatikov, čas trajanja infuzije pri intravenski aplikaciji in število ciklov kemoterapije. Pri akutni slabosti so pomembni dejavniki tveganja tudi starost pod 50 let, zgodovina potovalne slabosti ali S/B v nosečnosti ter slab nadzor S/B v predhodnih ciklih kemoterapije. Na zakasnelo slabost pomembno vpliva neustrezen nadzor v akutni fazi. Alkoholizem pa pojavnost S/B v akutni fazi celo znižuje (2).

Za uspešno preprečevanje oz. zdravljenje S/B po kemoterapiji je največkrat (odvisno od emetogenosti kemoterapevtskega režima) potrebna kombinacija zdravil z različnimi mehanizmi delovanja.

### **Antagonisti serotoninskih (5-HT<sub>3</sub>) receptorjev**

Antagonisti 5-HT<sub>3</sub>-receptorjev inhibirajo delovanje serotonina, tako v gastrointestinalnem traktu kot v centralnem živčevju (9). Ob kemoterapiji so primerni za preprečevanje akutne slabosti, za preprečevanje zakasnele slabosti pa niso prva izbira zaradi majhne dodane vrednosti (2).

Učinkovine ondansetron, granisetron in tropisetron dosegajo primerljiv učinek, odziv je dosežen pri 60–80 % bolnikov. Pomembno je, da se preseže spodnjo koncentracijsko mejo (prag) za blokado serotoninskih receptorjev, nadaljnje naraščanje koncentracij v krvi nad določeno mejo (t. i. »ceiling«) pa uspeha zdravljenja ne povečuje. Učinkovitost po peroralni in intravenski aplikaciji je primerljiva, v obeh primerih zadostuje enkratni odmerek neposredno pred aplikacijo kemoterapije; nadaljnje aplikacije nadzora nad S/B po kemoterapiji bistveno ne izboljšujejo (9,16).

Najnovejši med antagonisti 5-HT<sub>3</sub>-receptorjev je palonosetron. Ta ima nekoliko drugačen molekularni mehanizem delovanja (povzroči internalizacijo 5-HT<sub>3</sub>-receptorjev), boljše vezavno kapaciteto in daljši razpolovni čas, zaradi česar je inhibicija 5-HT<sub>3</sub>-receptorjev podaljšana. Tako je pri preprečevanju akutne in zakasnele slabosti učinkovitejši od ostalih predstavnikov v tej skupini antiemetikov, vendar pa je tudi cena zaenkrat bistveno višja (3,7). Palonosetron je v MASCC/ESMO (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society for Medical Oncology*) in ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) smernicah naveden kot zdravilo izbora za preprečevanje akutne S/B pri zmerno emetogenih shemah, v smernicah NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) pa pri zmerno in visoko emetogenih shemah v kombinaciji z olanzapinom in deksametazonom (13, 24, 30). V novejšem pregledu randomiziranih kontroliranih študij pa so raziskovalci zaključili, da ni zadostnih dokazov za preferenčno rabo palonosetrona (25).

Neželeni učinki antagonistov 5-HT<sub>3</sub>-receptorjev so relativno blagi. Najpogosteje se pojavljajo glavobol, zaprtje ali driska, lahko tudi utrujenost, somnolenca ali omotica, urtikarija in prehodno povišanje testov jetrne funkcije (9, 18). Povišano pa je (z izjemo palonosetrona) tudi tveganje za spremembe na elektrokardiogramu (pride lahko do podaljšanja PR- ali QT-intervalov). Zaradi tega so leta 2012 najmanjši enkratni intraveniski odmerek ondansetrona omejili na 16 mg, svetuje



pa se aplikacija v obliki vsaj 15-minutne intravenske infuzije (8). NCCN smernice tudi najvišji intravenski odmerek granisetrona omejujejo na 1 mg (13).

## Glukokortikoidi

Mehanizem delovanja glukokortikoidov pri preprečevanju S/B ni popolnoma pojasnjen, najverjetneje pa gre za kombinacijo zaviranja sproščanja serotonina in inhibicije 5-HT<sub>3</sub>-receptorjev ter aktivacijo kortikosteroidnih receptorjev v centralnem živčevju (2). Pri maligni intestinalni obstrukciji dodatno zavirajo (edematozna) vnetja okrog obstruktivnih lezij (9). Za preprečevanje akutne in zakasnele S/B je v uporabi deksametazon v peroralni ali intravenski obliki (3). Metilprednizolon se uporablja le izjemoma (oziroma, kadar predstavlja del predpisanega kemoterapijskega režima – v tem primeru dodaten predpis deksametazona za preprečevanje S/B ni potreben). Deksametazon za 15–20 % poveča antiemetični nadzor, ki ga dosežemo z antagonistami 5-HT<sub>3</sub>-receptorjev (2).

Neželeni učinki glukokortikoidov so številni, od nespečnosti, nemira, eforije in drugih motenj razpoloženja, do povečanega apetita, gastrointestinalnih motenj, hiperglikemije, perinealne srbečice itd. (2). Potrebna je previdnost pri sočasnem jemanju z učinkovinami, ki inhibirajo oz. inducirajo encimski sistem citokrom P3A4. Pri emetogenih shemah v kombinaciji z aprepitantom (antagonistom NK<sub>1</sub>-receptorjev) je najvišji priporočeni dnevni odmerek deksametazona znižan na 12 mg (19).

## Antagonisti NK<sub>1</sub>-receptorjev

Delujejo tako, da preprečujejo vezavo substance P na NK<sub>1</sub>-receptorje aferentnih vagalnih nevronov, ki oživčujejo solitarno jedro. Uporabljajo se za preprečevanje akutne in zakasnele slabosti pri zmerno in visoko emetogenih režimih (v kombinaciji z antagonistami 5-HT<sub>3</sub>-receptorjev in glukokortikoidi) (9). Aprepitant se daje v obliki peroralnih kapsul enkrat dnevno 3 zaporedne dni. Pri tem je bistven prvi odmerek, ki se aplicira neposredno pred kemoterapijo, saj ta zasede 80 % NK<sub>1</sub>-receptorjev

(2). Fosaprepitant je predzdravilo aprepitanta, ki se uporablja v obliki enkratne intravenske infuzije 30 minut pred kemoterapijo (3).

Neželeni učinki antagonistov NK<sub>1</sub>-receptorjev so blagi, najpogostejši so utrujenost, neješčnost, kolcanje, glavobol, driska in zaprtje. Z drugimi zdravili lahko vstopajo v interakcije kot inhibitorji in substrati encimov citokrom P3A4 ter kot induktorji encimov citokrom P2C9. Tako lahko med drugim pospešijo npr. metabolizem varfarina (2, 11).

## Antagonisti dopaminskih (D<sub>2</sub>) receptorjev

Pri kemoterapiji se uporabljajo za lajšanje prebijačice in refraktorne S/B (2,13). Med antagoniste D<sub>2</sub>-receptorjev lahko uvrstimo več skupin zdravil: butirofenone in fenotiazine, ki se sicer uporabljajo predvsem kot antipsihotiki; ter benzamide, ki izkazujejo dodatno prokinetično delovanje – z zaviranjem dopaminskih receptorjev na periferiji povečujejo tonus požiralnikovega sfinktra in spodbujajo krčenje mišic želodca in dvanajstnika (16).

Vse učinkovine lahko povzročajo splošne neželene učinke pri blokadi dopaminskih receptorjev, kot so ekstrapiramidne reakcije in ob daljši uporabi tardivna diskinezija, sedacija, izguba orientacije ipd., v redkih primerih tudi nevroleptični maligni sindrom (10, 16). Izjema je domperidon, ki slabo prehaja krvno-možgansko pregrado in ima posledično minimalno izražene nevrološke neželene učinke (16). Antagonisti D<sub>2</sub>-receptorjev se lahko vežejo tudi na druge receptorje, npr. M<sub>1</sub> in H<sub>1</sub>, s čimer je povezan profil drugih neželenih učinkov (9).

Med butirofenoni se uporablja predvsem haloperidol v peroralni, intramuskularni ali intravenski obliki. Droperidol, na voljo le za intravensko uporabo, ima bistveno krajši razpolovni čas, kar lahko pomeni manjše tveganje za neželene učinke, cena pa je precej višja (3, 16).

Poleg antidopaminergičnih imajo butirofenoni lahko antiadrenergične neželene učinke, haloperidol tudi

antiholinergične. Redko povzročajo podaljšanje QT-intervalov, kar je pomembno pri višjih odmerkih ali sočasni uporabi drugih zdravil s tem neželenim učinkom (11, 16). Poročani so bili posamezni primeri venskih tromboembolizmov (3, 12).

**Fenotiazini** imajo antagonističen vpliv tudi na  $M_1$ - in  $H_1$ -receptorje (16). Tietilperazin se lahko uporablja peroralno, rektalno, intramuskularno ali intravensko, vendar raztopina za intramuskularno in intravensko injiciranje trenutno ni dosegljiva na tržišču (3). Tudi proklorperazin, naveden v številnih tujih smernicah za zdravljenje S/B po kemoterapiji (npr. NCCN), ni na voljo na slovenskem tržišču (3, 13).

Povzročajo lahko antiholinergične in kardiovaskularne neželene učinke (hipotenzija ob intravenski aplikaciji) ter povečano občutljivost kože (3,16).

Med **benzamid** je na voljo metoklopramid, sorodna učinkovina je tudi domperidon. Metoklopramid dodatno deluje kot holinomimetik, deluje pa tudi na različne 5-HT-receptorje (3, 28). Zaradi prokinetičnega delovanja sta metoklopramid in domperidon lahko bolj učinkovita od drugih antiemetikov pri gastrointestinalnih in biliarnih boleznih (9).

Zaradi nevarnosti ekstrapiramidnih neželenih učinkov od januarja 2014 velja omejitev najvišjega dnevnega odmerka metoklopramida na 30 mg ter omejitev najdaljšega priporočenega časa jemanja na 5 dni. Intravenske odmerke je potrebno aplicirati v obliki počasne bolusne injekcije, ki traja vsaj 3 minute (8). Ni primeren za bolnike z epilepsijo, Parkinsonovo boleznijo ali krvavitvami iz prebavil. Redko povzroča resne kardiovaskularne neželene učinke, poročali so tudi o primerih methemoglobinemije (3).

Pri domperidonu je tveganje za ekstrapiramidne neželene učinke bistveno manjše, vendar pa od marca 2014 tudi za to učinkovino velja omejitev predpisovanja zaradi nevarnosti resnih kardiovaskularnih neželenih učinkov, kot so podaljšanje QT-intervalov in posledične aritmije. Najvišji priporočeni odmerek je zato 10 mg do trikrat dnevno, najdaljši priporočeni

čas zdravljenja pa 1 teden (8). Ni primeren za bolnike z zmerno ali hudo jetrno okvaro, krvavitvami iz prebavil ali prolaktinomom, saj spodbuja sproščanje prolaktina iz hipofize (hiperprolaktinemijo sicer občasno povzroča tudi metoklopramid, pri katerem pa kontraindikacija prolaktinomom ni izrecno navedena) (3).

## **Anksiolitiki**

Benzodiazepini, ki se uporabljajo kot anksiolitiki, povečujejo aktivnost GABA – živčnega prenašalca, ki deluje zaviralno na noradrenergični, serotonin-ski in dopaminski sistem predvsem v višjih možganskih centrih, največ v talamusu, hipotalamusu in limbičnem sistemu (3). Uporabljajo se zlasti pri anticipatorni S/B, najbolje že večer pred kemoterapijo (6). Sicer pa kot monoterapija niso učinkoviti antiemetiki (2, 16).

Najpogosteje se uporabljajo lorazepam, diazepam in alprazolam (2, 5, 13). Lorazepam naj bi imel kljub krajšemu razpolovnemu času dolgotrajnejši in močnejši učinek po enkratnem odmerjanju kot diazepam (26). Njegova uporaba je priporočena v številnih tujih smernicah (2, 10, 13).

Benzodiazepini pogosto povzročajo centralne neželene učinke, kot so sedacija in utrujenost, motnje koncentracije, zmedenost ali halucinacije. Po drugi strani lahko povzročijo tudi paradokсно agitacijo in nespečnost (5).

## **Olanzapin**

NCCN smernice kot učinkovit antiemetik pri kemoterapiji navajajo tudi atipični antipsihotik olanzapin, tako za preprečevanje akutne in zakasnele S/B (v kombinaciji s palonosetronom in deksametazonom), kot za zdravljenje prebijajoče in refraktorne S/B (13, 14, 15). Zavira številne receptorje, tako serotonin-ske ( $5\text{-HT}_{2a,2c,3,6}$ ) in dopaminske ( $D_{1-4}$ ) receptorje, kot  $\alpha_1$ -adrenergične,  $M_1$ - in  $H_1$ -receptorje (10). V novejši raziskavi tretje faze se je v kombinaciji z deksametazonom in palonosteronom olanzapin izkazal za učinkovitejšega kot aprepitant (14).

Najpogostejša neželena učinka sta sedacija in zaspanost, povzročata lahko tudi antiholinergične neželene učinke, po dolgotrajnem prejetju visokih odmerkov (npr. nad 10 mg dnevno več kot 3 mesece) se lahko pojavi povečanje telesne teže ali sladkorna bolezen (3).

## Kanabinoidi

V vedno pogostejšo rabo v onkološki praksi prihajajo kanabinoidi. Med drugim naj bi imeli zmerno antiemetično aktivnost. Nabilon in dronabinol se uporabljata v peroralni obliki, vendar nista dostopna na slovenskem tržišču (2, 3).

Zaradi pomanjkanja oprijemljivih dokazov o učinkovitosti in zaradi centralnih neželenih učinkov, kot so disforija ali eforija, paranoidne reakcije, vrtoglavica in omotica, se priporočajo le pri refraktorni S/B, ko se bolniki ne odzivajo ustrezno na druga zdravila (2, 9, 16). NCCN smernice jih kljub temu navajajo tudi kot eno od možnosti pri zdravljenju prebijajoče S/B (13).

V preglednicah so navedene priporočene sheme zdravljenja z antiemetiki glede na stopnjo emetoge-

nosti uporabljenega kemoterapevtskega režima, izdelane na podlagi smernic NCCN, MASCC/ESMO in ASCO (13, 24, 30). Preglednica 1 prikazuje antiemetično shemo pri predpisu visoko-emetogene intravenske kemoterapije, pri kateri je tveganje za pojav S/B nad 90 % (npr. zdravljenje s cisplatinom). Preglednica 2 prikazuje shemo ob predpisu zmerno-emetogene intravenske kemoterapije – tveganje za S/B znaša med 30 in 90 % (npr. zdravljenje z oksaliplatinom, irinotekanom). Preglednica 3 se nanaša na nizko-emetogene kemoterapijske režime, pri katerih je tveganje za S/B med 10 in 30 % (npr. zdravljenje z etopozidom, gemcitabinom ali 5-fluorouracilom), Preglednica 4 pa na minimalno-emetogene režime, pri katerih tveganje znaša pod 10 % (npr. zdravljenje z monoklonskimi protitelesi – bevacizumabom, cetuksimabom, panitumumabom itd.). Pri kombiniranih kemoterapijskih režimih antiemetično zdravljenje predpišemo glede na protitumorno učinkovino z najvišjim emetogenim potencialom (13).

Pri kemoterapijskih režimih, ki trajajo več zaporednih dni, so bolniki izpostavljeni tveganju tako za akutno kot zakasnelo S/B, zato je težko priporočiti enotno antiemetično shemo, saj je ta odvisna od posameznih protitumornih učinkovin, predpisanih

Preglednica 1: Antiemetična shema pri visoko-emetogeni intravenski kemoterapiji (13, 24, 30)

-1. dan	1. dan		2. dan	3. dan	4. dan	5. dan
	pred	po	po kemoterapiji			
	kemoterapiji					
<b>Anticipatorna slabost<sup>A</sup></b>						
lorazepam	lorazepam					
	<b>Akutna slabost</b>		<b>Zakasnela slabost</b>			
	NK <sub>1</sub> -antagonist		aprepitant (če uporabljen 1. dan)	aprepitant (če uporabljen 1. dan)		
	deksametazon		deksametazon	deksametazon	deksametazon	
	5-HT <sub>3</sub> -antagonist					
	<b>Prebijajoča slabost<sup>A</sup></b>					
	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam

A = predpis po potrebi

Preglednica 2: Antiemetična shema pri zmerno-emetogeni intravenski kemoterapiji (13, 24, 30)

-1. dan	1. dan		2. dan	3. dan	4. dan	5. dan
	pred	po				
kemoterapiji			po kemoterapiji			
<b>Anticipatorna slabost</b> <sup>A</sup>						
lorazepam	lorazepam					
<b>Akutna slabost</b>			<b>Zakasnela slabost</b>			
	NK <sub>1</sub> -antagonist <sup>B</sup>		aprepitant (če uporabljen 1. dan) <sup>B</sup>	aprepitant (če uporabljen 1. dan) <sup>B</sup>		
	deksametazon		deksametazon	deksametazon	deksametazon	
	5-HT <sub>3</sub> -antagonist					
			<b>Prebijajoča slabost</b> <sup>A</sup>			
		metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam

A = predpis po potrebi; B = predpis pri bolnikih s pridruženimi dejavniki tveganja za slabost in bruhanja

Preglednica 3: Antiemetična shema pri nizko-emetogeni intravenski kemoterapiji (13, 24, 30)

-1. dan	1. dan		2. dan	3. dan	4. dan	5. dan
	pred	po				
kemoterapiji			po kemoterapiji			
<b>Anticipatorna slabost</b> <sup>A</sup>						
lorazepam	lorazepam					
<b>Akutna slabost</b>			<b>Zakasnela/Prebijajoča slabost</b> <sup>A</sup>			
	deksametazon ALI 5-HT <sub>3</sub> -antagonist ALI metoklopramid ALI tietilperazin	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam

A = predpis po potrebi

Preglednica 4: Antiemetična shema pri minimalno-emetogeni intravenski kemoterapiji (13, 24, 30)

-1. dan	1. dan		2. dan	3. dan	4. dan	5. dan
	pred	po				
kemoterapiji			po kemoterapiji			
<b>Anticipatorna slabost</b> <sup>A</sup>						
lorazepam	lorazepam					
<b>Akutna slabost</b> <sup>A</sup>			<b>Zakasnela/Prebijajoča slabost</b> <sup>A</sup>			
	/	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam	metoklopramid ALI tietilperazin ALI lorazepam

A = predpis po potrebi

na določen dan. Pri visoko- in zmerno-emetogenih kemoterapijski režimih se antagonisti 5-HT<sub>3</sub>-receptorjev, z izjemo palonosetrona (ki se predpiše samo prvi dan kemoterapije), uporabijo vsak dan kemoterapije. Deksametazon pa se za preprečevanje zakasnele slabosti lahko predpiše še 2–3 dni po aplikaciji kemoterapije (Preglednici 1 in 2) (13).

Pri onkoloških bolnikih je poleg same kemoterapije potrebno pomisliti tudi na številne druge možne vzroke slabosti, kot so obstrukcija črevesja ali zaprtje, vestibularna disfunkcija, prisotnost metastaz v možganih, elektrolitsko neravnovesje (hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatriemija), uremija, gastropareza (kot posledica tumorja ali kemoterapije), okužbe, anksioznost, druge komorbidnosti ali pa drugo farmakološko zdravljenje (npr. z opioidi, antibiotiki, antimikotiki ali anestetiki) (6, 9).

Tudi način prehranjevanja lahko pomembno vpliva na slabost. Onkološkim bolnikom svetujemo uživanje lažjih in pogostejših, lahko prebavljivih obrokov (npr. tekočo hrano, hrano na sobni temperaturi). Pri preprečevanju anticipatorne slabosti so lahko v pomoč druge tehnike – sprostitvene, vedenjska terapija, desenzitizacija, hipnoza, akupunktura ali akupresura (2, 5).

Preglednica 5: Algoritem za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja po obsevanju pri bolnikih z različno stopnjo tveganja (2, 20)

tveganje za slabost in bruhanje	minimalno (<30%)	nizko (30-60%)	zmerno (60-90%)	visoko (>90%)
<b>področje obsevanja</b>	ekstremitete, dojka	spodnji del toraksa, medenica, kranio-spinalna regija, glava/vrat	zgornji abdomen, zgornji del telesa	celotno telo
<b>preprečevanje</b>	ni potrebno	(5-HT <sub>3</sub> -antagonist)	5-HT <sub>3</sub> -antagonist (IN glukokortikoid)	5-HT <sub>3</sub> -antagonist IN glukokortikoid
<b>zdravljenje</b>	D <sub>2</sub> -antagonist ALI 5-HT <sub>3</sub> -antagonist	5-HT <sub>3</sub> -antagonist	5-HT <sub>3</sub> -antagonist (IN glukokortikoid)	5-HT <sub>3</sub> -antagonist IN glukokortikoid

## SLABOST/BRUHANJE PO OBSEVANJU

Pri obsevanju so v pojav S/B vključeni enaki mehanizmi kot pri S/B po kemoterapiji. Prizadene 40–80 % bolnikov, odvisno od področja in obsega obsevanja, radiacijskega odmerka in predhodne aplikacije kemoterapije. Preglednica 5 prikazuje priporočila za preprečevanje in zdravljenje S/B po obsevanju glede na stopnjo tveganja za njen pojav (2, 20).

## POOPERATIVNA SLABOST/BRUHANJE

Pojav pooperativne S/B je odvisen od mnogih dejavnikov, tako v povezavi s stanjem bolnika (ženski spol, nekadilski status in potovalna ali pooperativna S/B v preteklosti pomenijo višje tveganje), kot kirurških in farmakoloških dejavnikov (lokalna/splošna anestezija, raba opioidov). Pojavi se pri 25–30 % bolnikov po operaciji (2, 9).

Mehanizma pojava pooperativne S/B sta dva: prvega predstavlja iritacija črevesja in pooperativna pareza, ki sprožita prenos ustreznih signalov iz enteričnega živčnega sistema do centra za bruhanje; zdravila, ki so v uporabi za splošno anestezijo, pa lahko (kot mnogi drugi endo- ali eksotoksini) vplivajo neposredno na kemoreceptorško sprožilno cono (27).

Preglednica 6: Predlog algoritma za preprečevanje in zdravljenje pooperativne slabosti in bruhanja (2, 29)

tveganje za slabost in bruhanje	majhno ( $\leq 1$ dejavnik tveganja)	zmerno (2-3 dejavniki tveganja)	visoko ( $\geq 4$ dejavniki tveganja)
<b>preprečevanje</b>	ni potrebno	5-HT <sub>3</sub> -antagonist IN deksametazon ALI popolna intravenska anestezija	5-HT <sub>3</sub> -antagonist IN deksametazon IN popolna intravenska anestezija
<b>zdravljenje</b>	1. linija 5-HT <sub>3</sub> -antagonist 2. linija: droperidol	1. linija: droperidol 2. linija: dimenhidrinat	1. linija: droperidol 2. linija: dimenhidrinat

Preprečevanje pooperativne S/B je odvisno od ocene tveganja, v katero so zajeti zgoraj navedeni dejavniki. Preglednica 6 povzema priporočila za posamezne skupine bolnikov (2).

Pri bolnikih z zmernim ali visokim tveganjem za pojav pooperativne S/B se lahko že v preventivi kot ena od učinkovin uporabi tudi droperidol. Haloperidol zaradi nevarnosti podaljšanja QTc-intervalov ne spada v prvo linijo zdravljenja (29). Kadar preventiva ni učinkovita, se za zdravljenje lahko uporabljajo tudi antagonisti NK<sub>1</sub>-receptorjev (aprepitant v 40 mg peroralnem odmerku) in drugi antagonisti D<sub>2</sub>-receptorjev (poleg droperidola – npr. fenotiazini, metoklopramid) in antagonisti H<sub>1</sub>-receptorjev (2, 29). Predoperativno so sicer v uporabi tudi antiholinergiki, saj zmanjšujejo slinjenje in pretirano respiratorno sekrecijo med anestezijo (9). Tudi propofol, ki se uporablja za indukcijo in vzdrževanje splošne anestezije, ima antiemetične lastnosti (29).

## SLABOST/BRUHANJE V NOSEČNOSTI

Pojavi se pri okoli 70 % nosečnic v prvem trimestrju, najo pa vplivajo številni hormonalni, psihološki in nevrološki dejavniki (9). Pri blagih oblikah se svetujejo nefarmakološki ukrepi (manjši, pogostejši obroki, bogati z ogljikovimi hidrati), v primeru neodzivnosti lahko pomagata ingver ali vitamin B<sub>6</sub> (9, 21), vendar so dokazi o njeni učinkovitosti vprašljivi (22). Pri hudih oblikah slabosti se lahko uporabljajo antagonisti H<sub>1</sub>-receptorjev (dimenhidrinat, hidroksizin), fenotiazini (tietilperazin) ali metoklopramid. Pri posebno težki obliki – t.i. »*hyperemesis gravidarum*« se lahko uporabijo antagonisti 5-HT<sub>3</sub>-receptorjev, pri refraktorni S/B pa tudi glukokortikoidi (23).

## AKUTNA SLABOST/BRUHANJE OB GASTROENTERITISU

Kot prva linija zdravljenja se priporočajo antagonisti D<sub>2</sub>-receptorjev ali antagonisti 5-HT<sub>3</sub>-receptorjev. Njihova uporaba pri otrocih ni priporočena (17, 27).

## SLABOST/BRUHANJE OB MIGRENSKEM GLAVOBOLU

Ob migrenskem glavobolu se za preprečevanje S/B lahko uporabljajo metoklopramid, proklorperazin (v Sloveniji na voljo tietilperazin) in antagonisti 5-HT<sub>3</sub>-receptorjev (3, 27). Metoklopramid zaradi agonističnega delovanja na 5-HT<sub>4</sub>-receptorje v centralnem živčevju lahko učinkuje tudi proti samemu migrenskemu glavobolu (28).

## RABA DRUGIH UČINKOVIN

Za preprečevanje ali zdravljenje slabosti so v različni literaturi navedene še številne učinkovine, ki sicer nimajo uradne indikacije - govorimo o t.i. »*off-label*« uporabi:

- Makrolidni antibiotik eritromicin je agonist motilinskih receptorjev in ima ozko terapevtsko okno. Pri gastroparezi lahko spodbudi praznjenje želodca, sam vpliv na S/B pa je vprašljiv (1, 17). V višjih koncentracijah lahko slabost celo poslabša (17).
- Oktreotid (analog somatostatina) lajša simptome pri gastrointestinalni obstrukciji in zavira bruhanje z zmanjševanjem gastrointestinalne sekrecije in motilitete (9).
- Antidepresivi se redko uporabljajo pri funkcionalni S/B, kadar so antiemetiki neučinkoviti,

vendar ni oprijemljivih dokazov o njihovi učinkovitosti (17). Mirtazapin je pokazal učinek pri pooperativni S/B (29).

- Antiepileptik gabapentin po nekaterih podatkih pomaga proti S/B po kemoterapiji (v kombinaciji z drugimi antiemetiki) in v pooperativnem obdobju (10, 29).

## ZAKLJUČEK

Slabost in bruhanje ob različnih vzrokih lahko pomembno vplivata na kakovost življenja bolnikov. Za ustrezno preprečevanje in zdravljenje je potrebno poznavanje etiologije S/B. Glede na vzroke in obliko S/B se odločamo za antiemetik določene skupine oziroma kombinacijo zdravil iz različnih skupin.

## Literatura

1. Štabuc B. Slabost in bruhanje. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*. 3. izd. Littera picta, 2005: 12–16.
2. Lohr LK. Nausea and Vomiting. In: Koda-Kimble and Young's *Applied Therapeutics – The Clinical Use of Drugs*. 10th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 98–111.
3. <http://www.cbz.si/> (14.11.2014)
4. The gastrointestinal tract. In: Rang HP, Dale MM. *Pharmacology*. 6th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 385–96.
5. ASCO Curriculum: Optimizing Cancer Care – The Importance of Symptom Management. American Society of Clinical Oncology. Kendall/Hunt Publishing Company, 2001.
6. Pajk B. Onkologija/priporočila: Priporočila za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja zaradi zdravljenja s citostatiki: 80–3. [dosegljivo na: [http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/2\\_2003\\_8.pdf](http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/2_2003_8.pdf) (18.11.2014)]
7. Botrel TE, Clark OA, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2011; 19 (6): 823–32.
8. <http://www.jazmp.si/> (15.11.2014)
9. Mason A, Routledge PA. Nausea and vomiting. In: Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 487–95.
10. Navari RM. Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Drugs* 2013; 73: 249–62.
11. <http://online.lexi.com/> (15.11.2014)
12. Antipsychotic drugs. In: Rang HP, Dale MM. *Pharmacology*. 6th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 545–56.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. Version 2.2014. National Comprehensive Cancer Network, 2014. [dosegljivo na: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf) (15.11.2014)]
14. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011; 9: 188–95.
15. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. Olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21 (6): 1655–63.
16. Longstreth GF et al. Characteristics of antiemetic drugs. [dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/> (15.11.2014)]
17. Longstreth GF. Approach to the adult with nausea and vomiting. [dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/> (15.11.2014)]
18. Goodin S, Cunningham R. 5-HT<sub>3</sub>-Receptor Antagonists for the Treatment of Nausea and Vomiting: A Reappraisal of Their Side-Effect Profile. *The Oncologist* 2002; 7: 424–36.
19. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations. *The Oncologist* 2007; 12: 1143–50.
20. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v232–43.
21. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD000145.
22. Matthews A, Haas DM, O'Mathuna DP, Dowswell T, Doyle M. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD007575.
23. Ung KD, McNulty J. Obstetric Drug Therapy. In: Koda-Kimble and Young's *Applied Therapeutics – The Clinical Use of Drugs*. 10th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 1107–48.
24. Gralla RJ, Roila F, Tonato M, Herrstedt M. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013. Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2013. [dosegljivo na: [http://www.mascc.org/assets/documents/mascc\\_guidelines\\_english\\_2013.pdf](http://www.mascc.org/assets/documents/mascc_guidelines_english_2013.pdf) (18.11.2014)]
25. Yeh YC, Blouin GC, Reddy P. Evidence to support use of palonosetron over generic serotonin type 3-receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Am J Health-Syst Pharm* 2014; 71: 500–6.
26. Bishop JF, Olver IN, Wolf MM, Matthews JP, Long M, Bingham J et al. Lorazepam: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study of a New Antiemetic in Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy and Prochlorperazine. *J Clin Oncol* 1984; 2 (6): 691–5.
27. Flake MD, Scalley RD, Bailey AG. Practical selection of Antiemetics. *Am Fam Physician* 2004; 69 (5):1169–74.
28. Other peripheral mediators: 5-hydroxytryptamine and purines. In: Rang HP, Dale MM. *Pharmacology*. 6th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 189–201.
29. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA et al. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2014; 118: 85–113.
30. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011; 29 (31): 4189–98.

# Presejanje za rak širokega črevesa in danke v Sloveniji

## Colorectal cancer screening in Slovenia

Bojan Tepeš\*<sup>1</sup>, Borut Štabuc<sup>2</sup>, Milan Stefanovič<sup>3</sup>, Matej Bračko<sup>4</sup>,  
Snežana Frkovič Grazio<sup>4</sup>, Dominika Novak Mlakar<sup>5</sup>, Jožica Maučec Zakotnik<sup>5</sup>

<sup>1</sup> *Abakus medico d.o.o., Diagnostični center Rogaška, Rogaška Slatina*

<sup>2</sup> *Univerzitetni klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za gastroenterologijo,*

<sup>3</sup> *Diagnostični center Bled*

<sup>4</sup> *Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za patologijo*

<sup>5</sup> *Inštitut za javno zdravje Republike Slovenije*

Gastroenterolog 2014; 1: 47–53

**Ključne besede:** rak širokega črevesja in danke, nacionalni program presejanja, imunski test za odkrivanje prikrite krvavitve, prva faza programa

**Key words:** colorectal cancer, national screening programme, FIT test, first phase of the programme

### IZVLEČEK

**Izhodišča:** Rak širokega črevesa in danke (RŠČD) je drugi najpogostejši rak v Sloveniji. Petletno preživetje je odvisno od stadija bolezni ob diagnozi. Več kot 70 % bolnikov z RŠČD je odkritih v stadijih III in IV, petletno preživetje bolnikov je 52,7 %. Le nacionalni program presejanja omogoča, da se RŠČD odkrije v večjem procentu bolnikov v bolj zgodnjem stadiju, kar omogoča tudi boljše preživetje.

**Rezultati:** V prvem presejalnem obdobju dveh let (od 17. 4. 2009 do 31. 3. 2011) smo v presejalni program SVIT povabili 536.636 prebivalcev Slovenije starih od 50 do 69 let. 56,41 % vabljenih se je v program odzvalo. Zaradi izključitvenih kriterijev (predhodno odkriti rak ali polipi, bolnik je v programu rednih kontrol; kronična vnetna bolezen črevesja; normalna kolonoskopija v zadnjih 3 letih) smo izključili 36.361 (12,09 %) tistih, ki so se odzvali vabilu. Preostali preiskovanci so prejeli po dva imunska testa za prikrto krvavitve v blatu. Test je bil pozitiven pri 15.113

### ABSTRACT

**Background:** Colorectal cancer is the second most common cancer in Slovenia. Five-year survival depends on the clinical stage at presentation. More than 70% of CRC are diagnosed at stage III and IV, five year survival is 52.7%. To improve the detection rate of CRC in its early and more curable stage, a national screening programme is needed.

**Results:** In the first two years of the National colorectal cancer screening programme, named SVIT (CRCS), which took place between 17<sup>th</sup> April 2009 to 31<sup>th</sup> March 2011 we invited 536,636 Slovene residents from 50–69 years. 56.41% of them responded positive and were included in the programme. Because of the exclusion criteria (previous cancer or polyps, patients in regular follow-up programmes, inflammatory bowel disease, normal colonoscopy in the previous three years) 36,361 (12.09%) participants were excluded. All the other participants received two fecal immune tests (FIT). Test was positive in 15,113 (6.22%) of participants. 24 endosco-

\*Prof. dr. Bojan Tepeš, dr. med., spec. internist gastroenterolog, FEBGH  
Abakus medico d.o.o., Diagnostični center Rogaška, Prvomajska 29 A, 3250 Rogaška Slatina  
e-mail: bojan.tepes@siol.net



(6,22 %). V 24 endoskopskih centrih, ki so bili akreditirani za program SVIT, smo izvedli 13.928 kolonoskopij, kar 97,79 % je bilo totalnih kolonoskopij. Odlična in dobra čistost črevesja je bila ugotovljena pri 96,08 % kolonoskopij. Med vsemi kolonoskopijami smo imeli 36,95 % terapevtskih kolonoskopij (odstranjen napredovali adenom > 10 mm). Pri 864 preiskovancih (6,21 %) smo odkrili rak ŠČD, napredovale adenome pri 5.148 preiskovancih (37,02 %), adenome pri 1.700 preiskovancih (12,23 %). Izvid brez potrebe za odvzemom histologije pa smo našli pri 5.090 preiskovancih (36,61 %). V prvih dveh letih programa smo imeli 16 perforacij (0,1 %).

**Zaključek:** Rezultati prve faze programa SVIT so zelo dobri. Kar 71,63 % RŠČD je bilo najdeno v stadiju I in II. Adenome smo odstranili pri 6.848 preiskovancih. Zapleti so bili v pričakovanem procentu. Potrebno je zvišati odzivnost prebivalcev za vstop v program SVIT. Potreben je tudi stalni nadzor kvalitete vseh faz programa in stalno dodatno izobraževanje vseh izvajalcev programa.

## UVOD

Rak širokega črevesja in danke (RŠČD) je drugi najpogostejši rak, za rakom kože, v Sloveniji. Incidenca RŠČD je bila leta 2008 82,9 /100.000 za moške in 60,8 /100.000 za ženske. RŠČD je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v Sloveniji. Povprečno petletno preživetje bolnikov z RŠČD je 52,7 %. Več kot 70 % RŠČD je ugotovljenih v kliničnem stadiju III in IV (1). Številne raziskave so pokazale, da je klinični stadij RŠČD najpomembnejši napovedni dejavnik preživetja. Z uvedbo nacionalnega programa presejanja na rak širokega črevesja in danke smo želeli več RŠČD ugotoviti v začetnih stadijih. Z ugotavljanjem in odstranitvijo adenomov pa želimo zmanjšati pojavnost RŠČD.

Tri randomizirane raziskave ugotavljajo (2–4), da je s presejanjem prebivalstva na prikrito krvavitev iz črevesja možno zmanjšati umrljivost zaradi RŠČD. V meta analizi, v katero je bila ob teh treh vključena

pic centers were accredited to participate in SVIT programme. They performed 13,928 colonoscopies and in 97.79% intubation was done to the cecum. Colon cleansing was excellent and good in 96.08% of colonoscopies. Advanced adenomas (> 10 mm) were found in 36,95% of endoscopies. Colorectal cancer (CRC) was found in 864 endoscopies (6.21%), advanced adenoma were found in 5,148 participants (37.02%), adenomas were found in 1,700 participants (12.23%), no biopsies were taken in 5,090 participants (36.61%). In the first two years of the CRC programme we have 16 perforations (0.1%).

**Conclusions:** Results of the first two years of the CRC programme SVIT are very good. We found 71.63% of CRCs in clinical stage I and II. We performed one or more polypectomies in 6,848 participants. Complications appeared in a percentage as expected. For the next phase of our CRC programme SVIT we will have to improve acceptance rate. Quality assurance and continuous audit of all parts of the programme is necessary.

še ena neobjavljena raziskava, so ugotovili 16 % (95 % IZ: 10 % to 22 %) zmanjšanje smrti zaradi RŠČD ob uporabi Hemokult testa za odkrivanje prikrite krvavitve iz DČD (5).

V Sloveniji smo s pripravami na nacionalni program za presejanje RŠČD začeli leta 2006, pilotska faza je bila narejena v letih 2008 in 2009. Z nacionalnim presejanjem pa smo pričeli leta 2009. Cilji programa so:

1. Zmanjšati umrljivost zaradi RŠČD za 25 %–30 %, kar pomeni rešiti 200 življenj vsako leto
2. Zmanjšati pojavnost RŠČD za 300 primerov letno
3. Povečati procent odkritih RŠČD v zgodnjih stadijih (I, II).
4. Izboljšati kvaliteto življenja bolnikov z RŠČD
5. Zmanjšati stroške za obravnavo bolnikov z RŠČD

V program so vključeni vsi prebivalci Slovenije z urejenim osnovnim zdravstvenim zavarovanjem v starostnem obdobju 50 do 69 let. V program SVIT

so vabljeni vsaki dve leti. Vsi, ki pozitivno odgovorijo na vabilo v program, dobijo dva testa za imunsko ugotavljanje človeškega hemoglobina (FIT) v blatu. FIT ima boljšo senzitivnost in specifičnost kot guaiac test. Ker pri FITu ni potrebnih nobenih omejitev v prehrani, je ta test tudi enostavnejši za uporabo in naj bi omogočal boljše sodelovanje preiskovancev (6). Z določitvijo zgornje meje normale lahko spreminjamo procent preiskovancev, ki bodo imeli pozitiven rezultat testa. Tako lahko število pozitivnih preiskovancev uskladimo z zmogljivostjo endoskopske službe v državi (7–9).

## BOLNIKI IN METODE

V obdobju med 17. 4. 2009 in 31. 3. 2011 smo iz centra SVIT poslali 536.636 vabil prebivalcem Slovenije starim od 50 do 69 let in jih povabili k sodelovanju v nacionalnem programu presejanja za RŠČD (tabela 1, 3). Pritrdilen odgovor je poslalo 56,41 % povabljenih. Obstajajo razlike v odzivnosti med regijami, ki niso statistično značilne. Večja je odzivnost žensk kot moških ( $p < 0,05$ ; Tabela 4).

K privolitvi za vključitev v program so vsi poslali tudi izpolnjen anketni vprašalnik. Na osnovi odgovorov smo izključili 36.361 oseb (12,09 %), ki so bodise že imele postavljeno diagnozo RŠČD in so v programu sledenja, ali so imele ugotovljene in odstranjene adenome črevesja in imajo redne kontrole, ter

bolnike z kronično vnetno boleznijo črevesja, ki so pod redno gastroenterološko kontrolo. V nadaljnjem postopku je dodatnih 1.361 (0,26 %) preiskovancev umaknilo soglasje za udeležbo v programu SVIT.

Po dva FIT sta bila tako poslana 245.107 (49,36 %) preiskovancem. Uporabili smo test MagStream HT proizvajalca Fujirebio, Japonska, z zgornjo mejo normale 20 ng/ml. Pozitivnih je bilo 15.113 (6,22 %) preiskovancev, negativnih je bilo 277.915 (93,78 %) preiskovancev. Statistično značilno več je bilo pozitivnih izvidov pri moških in v višjih starostnih skupinah (Tabela 5). Napačno je teste uporabilo 2.079 (0,85 %) preiskovancev, katerim smo poslali nov komplet testov.

Bolnike s pozitivnim FIT testom smo napotili v enega od 24 akreditiranih kolonoskopskih centrov (tabela 2). Na kolonoskopijo so se preiskovanci pripravili po enakih navodilih (2 litra Donata in dva litra Moviprepa). Odlično čistost črevesja med preiskavo je imelo 11.419 (82,45 %) preiskovancev, dobro čistost (vidljivost vseh sprememb  $> 5$  mm) pa 1.888 (13,63 %) preiskovancev. V dveh letih je bilo narejenih 13.928 kolonoskopij, cekum je bil dosežen pri 97,79 % kolonoskopijah. Vsak endoskopist je moral priložiti sliko cekuma k izvidu kot dokaz totalne kolonoskopije. Resekcijski in bioptični vzorci so bili naključno poslani v enega izmed treh akreditiranih histopatoloških centrov v Sloveniji.

Tabela 1. Algoritem programa SVIT – 1 del.

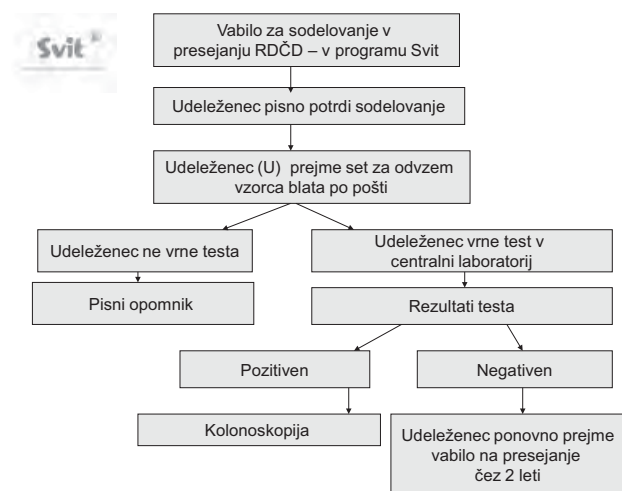
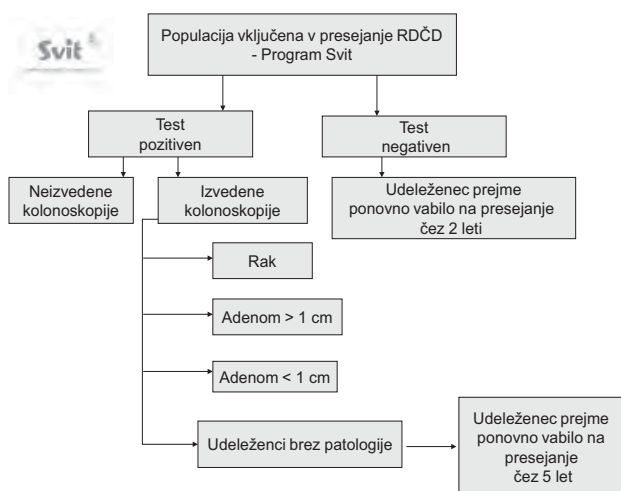


Tabela 2. Algoritem programa SVIT – 2 del.



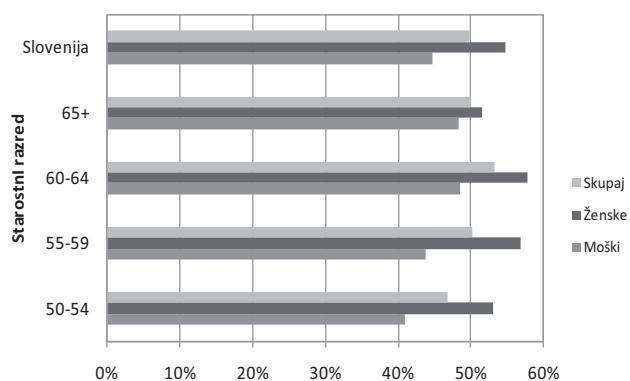
Med vsemi kolonoskopijami je bilo 5.146 (36,95 %) terapevtskih (odstranjen polip > 10 mm). Rak ŠČD (Tabela 6, 7) je bil odkrit pri 864 (6,21 %) preiskovanih. Napredovali adenom kot najvišja patološka najdba (> 10 mm, vilozni, displazija visoke stopnje; Tabela 8) je bil najden pri 5.148 (37,02 %) preiskovancev. Ugotovili smo 20,14 % vseh napredovalih adenomov v desnem delu ŠČD (do lienalnega zavoja). Adenom kot najvišja patološka najdba (Tabela 9) je bil najden pri 1.700 (12,23 %) preiskovancev. V desnem delu ŠČD smo ugotovili 30,47 % vseh adenomov. NET smo našli pri 8 (0,06 %) preiskovanih. Pri 5.090 (36,61 %) preiskovancev vzorci za histologijo niso bili odvzeti.

Kar 583 (71,62 %) RŠČD (Tabela 7) je bilo odkritih v kliničnem stadiju 1 in 2. Samo z elektroresekcijo je bilo odstranjenih 148 (18,18 %) rakov v polipu. Več rakov je bilo odkritih pri moških in več jih je bilo odkritih pri starejših preiskovanih.

Tabela 3. Odzivnost v programu SVIT v prvih dveh letih vabljenja.

Poslana povabila	536 636 (95,43 %)
Prejeta povabila	532 954 (99,31 %)
Vrnjena podpisana izjava o sodelovanju	302 173 (56,41 %)
Izključeni iz SVITa	36 361 (12,09 %)
Kasnejša zavrnitev sodelovanja	1361 (0,26 %)
FIT test poslan	263 683 (87,97 %)
Število vrnjenih FIT testov	245 107 (49,36 %)
Pozitivni FIT	15 113 (6,22 %)
Negativni FIT	227 915 (93,78%)
Neustrezni FIT	2 079 (0,85 %)

Tabela 4. Odzivnost po starostnih skupinah in po spolu.



V prvih dveh letih smo imeli 22 resnih zapletov pri kolonoskopijah. V 17 primerih je bila potrebna operacija (16 perforacij (0,1 %), ena težja arterijska krvavitev).

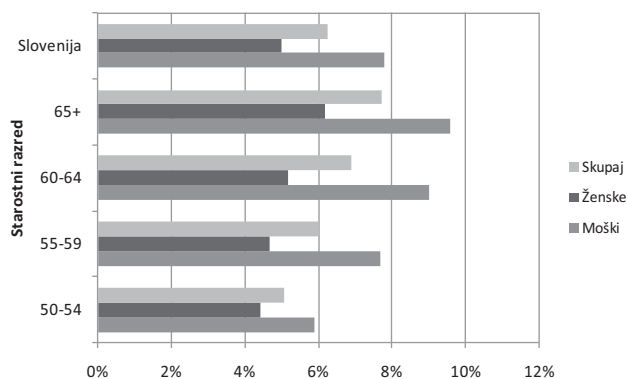
V statistični obdelavi smo uporabili hi kvadrat test, statistično značilne so bile razlike s  $p < 0.05$ .

## RAZPRAVA

Najpomembnejši faktor uspešnosti vsakega presejalnega programa je odzivnost prebivalstva. Le ta je seveda odvisna od vrste testa, ki ga v programu uporabljamo. Hol je primerjal odzivnost prebivalstva glede na različne metode presejanja in ugotovil, da je bila odzivnost v programu presejanja za RŠČD za guaiac test prikritih krvavitve v blatu 49,5 %, za FIT test 61,5 % in za sigmoidoskopijo 32,4 % (10). Quintero je v veliki kohortni raziskavi ugotovil, da je bila stopnja odkritih rakov ŠČD pri 34,2 % odzivnosti enaka v skupini z FIT testom kot v skupini, ki je imela direktno kolonoskopijo (11).

Stopnja odzivnosti v prvi fazi nacionalnega programa presejanja za RŠČD je bila 56,41 %. S tem smo presegli sprejemljiv prag 45 %, ki je postavljen v Evropskih smernicah za presejanje raka ŠČD (12). Dodatni napori pa bodo potrebni, da bi dosegli in presegli zaželjenih 65 % vključitve prebivalcev v program. Potrebni bodo dodatni napori vseh udeležencev programa, predvsem na primarnem nivoju in v stiku z mediji (13).

Tabela 5. Pozitivni FIT testi po spolu in po starostnih skupinah



V drugih nacionalnih presejalnih programih za rak ŠČD v Evropi je bila stopnja odzivnosti prebivalstva med 47,1 % in 67,2 % (13–17). Za dvig odzivnosti je potrebno pošiljati pismerne opomnike v vseh fazah programa za tiste, ki se v program ne vključijo (18). To smo v programu SVIT tudi počeli.

V nekaterih državah (ZDA, Nemčija) imajo preiskovanci v nacionalnih programih za presejanje za RŠČD direkten dostop do kolonoskopije. V večini drugih držav pa je prvi test v programu presejanje na prikrito krvavitev v blatu. V času priprave na uvedbo programa SVIT je večina držav uporabljala guaiac test (2–5). Mandel poroča o upadu umrljivosti zaradi RŠČD za 21 % v 18 letih po uvedbi testiranja na prikrito krvavitev vsako drugo leto, oziroma celo 31 % ob uporabi testa vsako leto. (3). Programi presejanja za RŠČD so iz stališča analiz stroški-korist program, ki privarčujejo sredstva zdravstvenim zavarovalnicam in ne strošek (19).

Več raziskav je potrdilo, da ima FIT boljšo senzitivnost in specifičnost za ugotavljanje napredovalih adenomov

in raka ŠČD kot guaiac test (20–24). Preiskovanci pri izpolnjevanju FIT ne potrebujejo predhodnih dijetnih omejitev. Postopek testiranja je tako enostavnejši kar izboljša sodelovanje. FIT je semikvalitativen test, ki nudi možnost spreminjanja zgornje meje normale. Z zniževanjem vrednosti normale, povečamo število pozitivnih izvidov. S tem se natančnost testa lahko poveča, vendar se poveča tudi število potrebnih kolonoskopij. V slovenskem nacionalnem programu presejanja za rak ŠČD smo se že leta 2008 odločili za FIT. V Evropskih priporočilih, ki so bila objavljena leta 2010, je FIT priporočen kot test izbire (25).

Denis poroča o 3,4 % pozitivnosti guaiac testa v pilotnem programu presejanja v Franciji ob 55 % odzivnosti prebivalstva. Stopnja odkrivanja adenomov je bila 34,3 %, RŠČD pa so odkrili pri 7 % (15).

V italijanskem programu presejanja je bila odzivnost 47,1 %, guaiac test je bil pozitiven pri 5,8 % preiskovancev cekum je bil dosežen pri 91 % preiskovancev, napredovali adenoma so bili odkriti pri 16,8 % preiskovancev, rak ŠČD pa pri 3,7 % preiskovancev (16)

Tabela 6. Ugotovitve pri kolonoskopijah

Najtežja najdba	Število	Procent
Rak	864	6,21 %
Napredovali adenom	5148	37,02 %
Adenom	1700	12,23 %
Hiperplastični polip -SSL 53	1071	7,70 %
Ostalo (NET 8)	32	0,23 %
Brez histologije	5090	36,61 %
<b>Skupaj</b>	<b>13905</b>	<b>100 %</b>

Tabela 7. Klinični stadij raka ŠČD v programu SVIT

Stadij	Število	Delež (%)
1* (T1NxMx)	148	18,18 %
1 (T1/2N0M0)	263	32,31 %
2 (T3/4 N0M0)	172	21,13 %
3 (vsak T N1/2M0)	198	24,32 %
4 (Vsak TvsakNM1)	33	4,05 %
<b>Skupaj</b>	<b>814</b>	<b>100 %</b>

1\* le ELR, kirurgija ni potrebna

Tabela 8. Napredovali adenomi po segmentih širokega črevesja in danke

Stadij	Število	Delež (%)
1* (T1NxMx)	148	18,18 %
1 (T1/2N0M0)	263	32,31 %
2 (T3/4 N0M0)	172	21,13 %
3 (vsak T N1/2M0)	198	24,32 %
4 (Vsak TvsakNM1)	33	4,05 %
<b>Skupaj</b>	<b>814</b>	<b>100 %</b>

1\* le ELR, kirurgija ni potrebna

Tabela 9. Lokacija vseh adenomov po segmentih ŠČD

Stadij	Število	Delež (%)
1* (T1NxMx)	148	18,18 %
1 (T1/2N0M0)	263	32,31 %
2 (T3/4 N0M0)	172	21,13 %
3 (vsak T N1/2M0)	198	24,32 %
4 (Vsak TvsakNM1)	33	4,05 %
<b>Skupaj</b>	<b>814</b>	<b>100 %</b>

1\* le ELR, kirurgija ni potrebna

Nizozemci so primerjali guaiac test z FIT in ugotovili, da je FIT odkril 2,2 krat več adenomov kot guaiac test in celo trikrat več rakov ŠČD (9). O podobnih rezultatih v korist FIT testa poročajo tudi drugi avtorji (26, 27).

V podatkih prvih dveh let programa SVIT smo imeli pozitiven FIT test pri 6,22 % preiskovancev, rak ŠČD je bil odkrit pri 6,21 % kolonoskopij. Napredovale adenome smo odkrili pri 37,02 % kolonoskopij, adenome pa pri dodatnih 12,23 % kolonoskopij. Ti višji procenti patoloških najdb v primerjavi z rezultati drugih presejalnih programov, ki so uporabljali guaiac test, govorijo za večjo občutljivost FIT testa.

Več raka in napredovalih adenomov smo odkrili pri moških ( $p < 0.05$ ). Pričakovano je bilo tudi več patoloških sprememb pri starejši populaciji ( $p < 0,05$ ). Podobne podatke so imeli tudi v ZDA in Japonski (28, 29).

Povsem se je spremenil tudi klinični stadij odkritih RŠČD. Če smo imeli pred uvedbo SVITa le 14 % vseh RŠČD v stadiju I in II, imamo v SVITu odkritih kar 71,62 % vseh RŠČD v kliničnem stadiju I in II.

V slovenskem programu SVIT smo lahko zadovoljni s kvaliteto dela v endoskopiji saj s 97,79 % primerov totalnih koloskopij presegamo ciljni normativ Evropskih priporočil (12). Le-te postavljajo 90 % totalnih kolonoskopij kot minimalni in 95 % kot ciljni normativ. Ameriška priporočila zahtevajo 95 % totalnih kolonoskopij za presejalne programe in 90 % za redne diagnostične kolonoskopije (30, 31).

Tudi z drugimi kazalniki (čistost črevesja, procent ugotavljanja adenomov, napredovalih adenomov, rakov..) izpolnjujemo željene standarde, ki so sprejeti v Evropskih priporočilih). Enako velja tudi za ostale stopnje v presejalnem programu.

Žal smo imeli 22 resnih zapletov, v sedemnajstih primerih je bila potrebna kirurška intervencija. Vendar tudi glede tega ne presegamo povprečnega števila zapletov, ki so sprejemljivi (0,2–0,3 %; 32, 33).

## ZAKLJUČKI

Z rezultati prve faze (prvih dveh let) nacionalnega programa presejanja za rak ŠČD SVIT smo skoraj v celoti dosegli željene parameter kot so zapisani v Evropskih priporočilih za zagotavljanje kvalitete in nadzora v presejalnih programih za RŠČD. Želeli bi si še dvigniti odzivnost prebivalstva. Pri tem si bomo prizadevali za večjo medijsko odmevnost programa, prisotnost strokovnih delavcev med ljudmi (predavanja v manjših skupinah) in večjo vključitev družinskih zdravnikov in patronažnih sester (34). Potrebna bo tudi stalna skrb za izboljšanje dela v vseh fazah programa in stalni nadzor nad kvaliteto dela.

## Literatura

1. Primic Zakelj M, Bracko M, Hocevar M, Krajc M, Pompe Kirn V, Strojani P, et al. Cancer in Slovenia 2008. National Cancer Registry. Institute for Oncology, Ljubljana 2012.
2. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; 50: 29–32.
3. Mandel JS, Church TR, Ederer F, et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 434–7.
4. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, et al. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; 50: 840–4.
5. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. In: *The Cochrane Library*. Issue 3. 2008.
6. Caligiore P, Macrae FA, St John DJ. Peroxidase levels in food: relevance to colorectal cancer screening. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1487–9.
7. Smith A, Young GP, Cole SR, et al. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 2006; 107: 2152–9.
8. Désirée L. Colorectal Cancer Screening improved with immunochemical fecal occult blood test. *Ann Intern Med*. 2007;146: 244–255.
9. Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135: 82–90.
10. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegoijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink YC, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010; 59: 62–6.

11. Quintero E, Castells A, Bujanda, Cubiella J, Salas D, Lanas A. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2012; 366: 697–706.
12. Segnan N, Patnick J, von Karsa L eds. European Guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010
13. Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sandergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood. *Lancet* 1996; 348: 1467–71.
14. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472–7.
15. Denis B, Ruetsch M, Strentz P, Vogel JY, Guth F, Boyaval JM, Pagnon X, et al. Short term outcomes of the first round of a pilot colorectal cancer screening programme with guaiac based faecal occult blood test. *BMJ* 2004; 329: 133–5.
16. Zorzi M, Barca A, Falcini F, Grazzini G, Pizzuti R, Ravaioli A, Sassoli de Bianchi P, et al. Screening for colorectal cancer in Italy: 2005 survey. *Epidemiol Prev.* 2007; 31 (2–3 Suppl 2): 49–60.
17. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whyntes DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut* 2012; 61:1036–40.
18. Myers RE, Ross EA, Wolf TA, Balshem BA, Jepson C, Millner L. Behavioral Interventions to Increase Adherence in Colorectal Cancer Screening. *Med Care.* 1991; 29:1039–50.
19. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev* 2011; 33: 88–100.
20. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 1999; 334:155–9.
21. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Mazzotta A, Biagini M, Salvadori P, ET AL. Immunochemical vs guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer. *Br J Cancer* 1996; 74:141–4.
22. Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Comparative screening with a sensitive guaiac and specific immunochemical occult blood test in an endoscopic study. *Cancer* 2000; 89: 46–52.
23. Zappa M, Castiglione G, Paci E, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, et al. Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the District of Florence experience. *Int J Cancer* 2001; 92: 151–4.
24. Ko CW, Dominitz JA, Nguyen TD. Fecal occult blood testing in a general medical clinic: comparison between guaiac-based and immunochemical-based tests. *Am J Med* 2003; 115: 111–4.
25. Halloran S, Launoy G, Zappa M. Faecal occult blood testing. In: Segnan N, Patnick J, von Karsa L, eds. European Guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010: 103–44.
26. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Levillain R, Tichet J, Launoy G. Comparison of a guaiac and an immunochemical faecal occult blood test for the detection of colonic lesions according to lesion type and location. *Br J Cancer.* 2009; 100: 1230–5.
27. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 162–9
28. Martinez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009; 136: 832–41.
29. Yamai Y, Mitsushima T, Ikuma H, Watanabe H, Okamoto M, Wada R, et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese. *Gut* 2004; 53: 568–72.
30. 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 U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenter* 2002; 97: 1296–1308.
31. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group, US Multi-Society Task Force, American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58:130–60.
32. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008; 149:638–58.
33. Chukmaitov A, Bradley CJ, Dahman B, Siangphoe U, Warren JL, Klabunde CN. Association of polypectomy techniques, endoscopist volume, and facility type with colonoscopy complications. *Gastrointest Endosc.* 2013; 77: 436–46.
34. Zajac IT, Whibley AH, Cole SR, Byrne D, Guy J, Morcom J, et al. Endorsement by the primary care practitioner consistently improves participation in screening for colorectal cancer: a longitudinal analysis. *J Med Screen.* 2010; 17: 19–24.

# Ali pri starostniku nad 80 let prilagajamo standarde onkološke obravnave pri zdravljenju raka debelega črevesja in danke?

## Does the oncological treatment of elderly people above 80 years deviate from the standard oncological treatment of colorectal cancer?

Miran Koželj\*<sup>1,2</sup>, Urška Marolt<sup>1,2</sup>, Bojan Krebs<sup>1,2</sup>, Stojan Potrč<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo

<sup>2</sup>Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta

Gastroenterolog 2014; 1: 54–61

**Ključne besede:** rak debelega črevesja in danke, staranje, onkološko zdravljenje, zapleti zdravljenja

**Key words:** colorectal cancer, aging, oncology, complications of treatment

### IZVLEČEK

Rak debelega črevesja in danke predstavlja velik javnozdravstveni problem, saj pojavnost obolenja še naprej narašča in predstavlja tretji vzrok smrti zaradi raka. Z višanjem starosti pa se celo povzpne na drugo mesto po vzroku smrti zaradi raka. Namen prispevka je opredeliti veljavnost onkoloških standardov pri populaciji bolnikov starih 80 ali več let in opazovati pooperativni potek znotraj posameznih skupin. V ta namen smo izbrali populacijo bolnikov z rakom debelega črevesja in danke operiranih na oddelku za splošno in abdominalno kirurgijo, UKC Maribor v obdobju med 1.1.2008 in 31.12.2010. Skupaj smo v analizo vključili 460 programsko operiranih bolnikov in 44 urgentno operiranih. Pri tem so bili izključitveni kriteriji ASA 4 ali več, oddaljeni zasevki in predhodna maligna obolenja oziroma operacije zaradi njih. V analizi smo ugotovili, da se samo zdravljenje ne razlikuje bistveno med posameznimi skupinami pri programsko operiranih bolnikih, nekoliko višje je število operativnih posegov s tvorbo stome pri urgentno ope-

### ABSTRACT

Colorectal cancer is an important public health issue, due to its rising incidence and high mortality. It is the third leading cancer-related cause of death in all age groups and the second leading cause of cancer-related mortality in the elderly. The authors aim to define the principles of treatment of elderly (above 80 years old) colorectal cancer patients. Postoperative course of 504 colorectal cancer patients, who were treated between January 1<sup>st</sup> 2008 and December 31<sup>st</sup> 2010 at the General Surgery Department at the UKC Maribor was retrospectively analyzed. Patients with ASA score of 4 or more, metastatic disease or prior malignancies were excluded from the analysis. 460 elective and 44 urgent procedures were analyzed; our findings show, that age does not significantly influence treatment decisions except for lower primary anastomosis rate in urgently treated elderly patients. Pre and postoperative treatments differ among age groups and complication rate is higher in the elderly

\*Prim. Miran Koželj, dr. med.

Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, UKC MB

Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija, e-mail: miran.kozelj@ukc-mb.si

riranih starostnikih. Starostne skupine se med seboj razlikujejo po predoperativnem in pooperativnem dodatnem zdravljenju. Prav tako lahko opazujemo več zapletov in smrtnih izidov pri populaciji stari nad 80 let, razlika pri urgentno operiranih bolnikih pri tem ni očitna. Tri letno preživetje se značilno razlikuje pri starostnih skupinah v slučaju programske operacije, pri urgentno operiranih te razlike niso bile očitne. Z analizo smo ugotovili, da ne odstopamo v starostnih skupinah bistveno od onkoloških standardov, pri samih posegih je pa zmanjšana tvorba primarne anastomoze pri starejših bolnikih.

---

## UVOD

Staranje prebivalstva je eden od večjih izzivov javnega zdravja in zdravstvenega sistema predvsem v državah Evropske unije in v razvitem svetu. Predvideva se, da bo leta 2025 več kot 20 % prebivalstva starega nad 65 let (1). V letu 2009 je bil delež prebivalstva v Sloveniji starega med 65 let in 80 let 13,1 %, nad 80 let pa 3,9 % (2). S staranjem pride do zmanjšanja funkcionalnih rezerv v organskih sistemih in s tem do razvoja kroničnih sistemskih obolenj. Posledično pride do zmanjšanja stresne tolerance, zmanjšanja funkcionalne neodvisnosti in življenjskega pričakovanja. Prav tako je staranje povezano s spremembami v socialno-ekonomskem statusu in s čustvenimi spremembami, ki prav tako vplivajo na uspeh različnih oblik zdravljenja. S staranjem pa se viša tudi pojavnost rakavih obolenj. Delež rakavih obolenj v svetu in pri nas je v populaciji nad 65. let 60 % (2, 3). Najpogostejše lokacije raka predstavljajo prostata, dojka, koža brez melanoma, debelo črevo in danka ter pljuča. Približno 25,4 % vseh rakavih obolenj predstavlja RDČD, pri tem se v približno 50 % bolezen pojavi po 70 letu starosti in je drugi vzrok umrljivosti zaradi rakavega obolenja v tej populaciji (2, 4).

Zdravljenje RDČD je prvotno kirurško z dodatkom predoperativne ali pooperativne kemoterapije oziroma radioterapije. Obravnava vsakega bolnika je

patients (in both, elective and urgent procedures). Three-year survival rate is significantly higher in younger, electively treated patients, while no significant difference exists in the urgently treated patients.

multidisciplinarna. Rak debelega črevesa se v stadijih I in II zdravi operativno, v stadiju III se doda še adjuvantna kemoterapija. Pri napredovalem obolenju prejmejo bolniki sistemsko kemoterapijo, nato sledi operativni poseg, v kolikor je to mogoče. V primeru sinhronih metastaz se v večini primerov priporoča odstranitev primarnega tumorja, sledi kemoterapija s potencialno operacijo zasevkov. Nekoliko prirejena je shema zdravljenja jetrnih zasevkov. Pri napredovalem raku danke se k operativni terapiji v večini primerov doda predoperativna oziroma pooperativna radioterapija ali/in kemoterapija. Število potencialno kurativnih resekcij zaradi RDČD upada s starostjo, tako je v zdravo operiranih približno 75 % bolnikov pod 65 let, 73 % bolnikov med 75–84 let in 67 % bolnikov nad 84 let (5). Sodobnejše raziskave pa nakazujejo izboljšanje trenda, saj bi naj bilo procent kurativnih resekcij raka debelega črevesja enakomerno porazdeljen do 85. leta, pri raku danke pa do 80 leta. Tako se opravi nekje 90 % kurativnih resekcij raka debelega črevesja in 85 % raka danke (6). Totalna mezorektalna ekscizija ostaja poseg izbora pri raku danke, čeprav se poseg opravi redkeje pri starejših bolnikih (7) Prav tako je se manj bolnikov zdravi z dodatnimi načini zdravljenja, predvsem zaradi majhnega števila raziskav o delovanju kemoterapevtikov pri starejših, stranskih učinkov in dodatnih obolenj (8). Raziskava iz Nemčije je pokazala, da prejme adjuvantno terapijo 29–36 % bolnikov nad 75 let s stadijem III obolenja in v



stadiju IV od 33–37 %, medtem ko je bil procent višji pri mlajših bolnikih 69 % in 63 % (9). Nekoliko višji je procent starejših bolnikov z dodatno terapijo v ZDA in sicer med 40–50 % (10).

Pri odločanju o načinu zdravljenja moramo upoštevati fiziološko starost in ne kronološke, zato mora biti zdravljenje individualno in usmerjeno k bolniku. Zraven stadija rakavega obolenja moramo dodatno oceniti vse dejavnike, ki bi lahko vplivali na preživetje in zdravljenje starejših bolnikov (11, 12). V ta namen je bil izdelan model za oceno geriatričnega bolnika, ki upošteva zmožnost opravljanja dnevnih aktivnosti, vsa dodatna obolenja, prehranjenost, geriatrične sindrome (depresija, motne pomnjenja, več kot 3 padci na mesec, spontani zlomi, inkontinenca itd.), število zdravil in socialno ozadje. Ugotovljeno je bilo, da so zapleti do trikrat pogostejši pri bolnikih med 75–84 let ter šestkrat pri tistih nad 85 let (13, 14). Petletno preživetje po primarnem zdravljenju RDČD je v Sloveniji približno 60 % in upada s starostjo (2).

Zavedati se moremo, da se s kopičenjem kroničnih obolenj slabša funkcionalno stanje organizma, kar pušča trajne posledice na telesnih in duševnih sposobnostih starostnika in ga tako sili k odvisnosti od drugih. Pri zdravstveni obravnavi starostnikov nas ne sme voditi zgolj želja po podaljševanju življenja, temveč se moremo osredotočiti predvsem na kvaliteto življenja ter kakovostno staranje (15). S tem prispevkov smo želeli prikazati onkološko zdravljenje bolnikov z RDČD glede na starostne skupine ter dokazati, da zdravimo vse bolnike po onkoloških standardih ne glede na starost, saj nas pri obravnavi vodi fiziološka starost in ne kronološka. Tako smo domnevali, da so pooperativni zapleti sorazmerno porazdeljeni po starostnih skupinah.

## POPULACIJA IN METODE

### Bolniki

V analizo so bili zajeti bolniki z RDČD, ki so bili kirurško zdravljeni v obdobju med 1. 1. 2008 in 31. 12. 2010 na Oddelku za splošno in abdominalno

kirurgijo, UKC Maribor. Podatke smo zbirali prospektivno s pomočjo protokolov operacij RDČD, ki so v uporabi od leta 1998 in se jih sprti posodablja. Retrospektivno smo pridobili podatke o pooperativnem poteku preko zdravstvenega informacijskega sistema Medis in Registra raka Republike Slovenije. Diagnoza je bila v večini primerov postavljena s kolonoskopijo, v primeru raka danke so bili uporabljeni še drugi diagnostični postopki kot so endoskopski ultrazvok, računalniška tomografija in magnetna resonanca danke. Prisotnost oddaljenih zasevkov se je ugotavljala s pomočjo: RTG pljuč ali CT prsnega koša, UZ trebuha ali CT trebuha, z odvzemom krvi za biokemične preiskave in tumorske označevalce (CEA, CA19–9). V primeru suma na jetrne zasevke je bila potrebna MRI diagnostika jeter oziroma v primeru suma na kostne zasevke je bilo potrebno odrediti scintigrafijo okostja (16).

Od leta 2008 do 2010 je bilo na našem oddelku zaradi RDČD operiranih 597 bolnikov. Nekoliko višje je število opravljenih operacij zaradi te diagnoze, skupaj smo tako opravili 614 posegov. Razlika je posledica operacij lokalnih recidivov. Ob tem so izvzete sinhronne operacije zaradi zasevkov v jetrih in operacije zaradi komplikacij po primarnem posegu. V tem prispevku smo se osredotočili na dve populaciji bolnikov. Prva ustreza naslednji pogojem:

- Prva in programska operacija zaradi RDČD,
- Ocena po ASA (»American Society of Anesthesiologists«) manjša od 4,
- Odsotnost oddaljenih zasevkov in dodatnih malignih obolenj.

Druga preučevana populacija pa je ustrezala sledečim pogojem:

- Prva in urgentna operacija zaradi RDČD,
- Ocena po ASA (»American Society of Anesthesiologists«) manjša od 4,
- Odsotnost oddaljenih zasevkov in dodatnih malignih obolenj.

Na podlagi teh kriterijev je naša prva populacija programske operiranih bolnikov obsega 460 oseb, 198 žensk (43 %) in 262 moških (57 %) s povpre-

čno starostjo 67,5 let  $\pm$  10, 1 let. V tej populaciji je bilo 34 % bolnikov starih pod 65 let, 56 % med 65 in 79 let ter 10 % 80 ali več let. Bolnikom je bila pred posegom dodeljena ocena po ASA. Največ bolnikov je bilo ocenjenih z ASA 2 (v skupini do 65 let 59 %, v skupini od 65–79 let 65 % in v skupini 80 ali več 51 %). Bolnikom smo sledili od 7 do 1992 dni s povprečjem 1180  $\pm$  493 dni.

Druga populacija, ki obsega urgentno operirane bolnike, šteje 44 oseb, 23 moških (53,3 %) in 21 žensk (47,7 %) s povprečno starostjo 69,9 let  $\pm$  12 let. Izmed teh je 34,1 % starih pod 65 let, 43,2 % med 65 in 79 let ter 22,7 % 80 ali več let. Sledenje je trajalo od 10 do 1826 dni s povprečjem 977  $\pm$  550 dni.

Osnove demografske skupin so podane v tabeli 1 in v tabeli 2.

## Zdravljenje

Uporabili smo standardno kirurško zdravljenje RDČD +/- predoperativna in/ali pooperativna terapija (16).

Stadij obolenja smo določili na podlagi histološkega izvida, TNM klasifikacije in opredelitvijo stadija po AJCC 8. izdaja (17).

Tabela 1: Osnovne značilnosti programsko operiranih bolnikov zaradi raka debelega črevesa in danke glede na starostne skupine.

	Starost pod 65 let			Starost med 65 in 79 let			Starost 80 ali več let					
	Ž	M		Ž	M		Ž	M				
Spol (p = 0,189)	59 (37,8%)	97 (62,2%)		114 (44,4%)	143 (55,6%)		25 (53,2%)	22 (46,8%)				
Starost	56 $\pm$ 6			72 $\pm$ 4			83 $\pm$ 3					
ASA (p = 0,000)	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
	52 (33,3%)	92 (59%)	12 (7,7%)	26 (10,1%)	167 (65%)	64 (24,9%)	4 (8,5%)	24 (51,1%)	19 (40,4%)			
Ležalna doba	11,7 $\pm$ 5			13,6 $\pm$ 8,7			17,6 $\pm$ 13,2					
Stadij (p = 0,396)	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III
	11 (7%)	33 (21,2%)	64 (41,1%)	48 (30,7%)	18 (7%)	63 (24,5%)	103 (40,1%)	73 (28,4%)	0 (23,4%)	11 (53,2%)	25 (63,4%)	11 (23,4%)
Predoperativno zdravljenje (p = 0,01)	33 (21,2%)			52 (20,2%)			6 (12,8%)					
Pooperativno zdravljenje (p = 0,56)	68 (43,6%)			81 (31,5%)			6 (12,8%)					
Smrtni primeri (p = 0,00)	31 (19,9%)			66 (25,7%)			25 (53,2%)					
Sledenje	1258 $\pm$ 442			1186 $\pm$ 489			894 $\pm$ 578					

## Pooperativni potek in sledenje

Bolnike smo spremljali do 31. 12. 2010 oziroma do njihove smrti. Zaplete, ki so se pojavili 30 dni po kirurški posegu, smo upoštevali kot pooperativne zaplete. Zgodnjo smrt smo opredelili kot dogodek s smrtnim izidom, ki se je pojavil do 90 dni po operaciji. Skupno preživetje smo definirali kot obdobje med operacijo in smrtjo oziroma do 31. 12. 2010. Sledenje bolnikov je v prvih dveh letih potekalo na 3 mesece in v naslednjem letu na 6 mesecev. Obravnave so vsebovale klinične preglede, odvzem tumorskih označevalcev, endoskopske, radiografske in ultrazvočne preiskave v določenih časovnih zaporedjih. Dodatno so bili bolniki obravnavani na onkološkem inštitutu, v kolikor so bili na pooperativnem zdravljenju. Podatke o vitalnem statusu in vzroku smrti smo pridobili iz ambulantnih popisov in s pomočjo Registra raka Republike Slovenije.

## Statistične metode

Statistično analizo smo opravili s SPSS programom (verzija 20, Chicago, IL). Pri analizi smo uporabili deskriptivne statistične metode, Pearsonov Chi-Square test in ANOVA one-way test. Krivulje preživetja smo pridobili s Kaplan-Meierjevim testom. Z modelom sorazmernih tveganj smo pridobili dejavnike, ki bi lahko vplivali na preživetje. Za signifikantne smo šteli vrednosti  $p < 0,05$ .

Tabela 2: Osnovne značilnosti urgentno operiranih bolnikov zaradi raka debelega črevesa in danke glede na starostne skupine.

	Starost pod 65 let			Starost med 65 in 79 let			Starost 80 ali več let					
	Ž	M		Ž	M		Ž	M				
Spol (p = 0,807)	7 (46,7%)	8 (53,3%)		10 (52,6%)	9 (47,6%)		4 (40%)	6 (60%)				
Starost	55 $\pm$ 7			72 $\pm$ 4			84 $\pm$ 3					
ASA (p = 0,433)	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
	2 (13,3%)	9 (60%)	4 (26,7%)	2 (10,5%)	11 (57,9%)	6 (31,6%)	0 (40%)	4 (60%)	6 (60%)			
Ležalna doba	14,9 $\pm$ 8			16 $\pm$ 8,2			17,1 $\pm$ 4					
Stadij (p = 0,083)	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III
	0 (46,7%)	0 (63,3%)	7 (47,7%)	8 (52,6%)	0 (47,7%)	0 (52,6%)	10 (10%)	1 (80%)	0 (10%)	1 (80%)	1 (10%)	
Pooperativno zdravljenje (p = 0,01)	9 (60%)			8 (42,1%)			0					
Smrtni primeri (p = 0,585)	6 (40%)			11 (57,9%)			5 (50%)					
Sledenje	1138 $\pm$ 488			884 $\pm$ 547			911 $\pm$ 642					

## REZULTATI

### Programsko operirani bolniki z RDČD

V skupini programsko operiranih bolnikov pod 65 let je bilo 81 bolnikov zdravljenih zaradi raka danke in 75 zaradi raka na debelem črevesju, ki je bil največkrat lociran v sigmi in sicer v 23,1 %. V skupini med 65 in 79 let je bilo 98 rakov danke in 159 rakov debelega črevesja, rak sigme se je v tej skupini pojavil v 19,1 %. V skupini nad 80 let je bilo 21 tumorjev danke in 26 rakov na debelem črevesju, še vedno najpogosteje v sigmi v 17 %. Najpogosteje opravljen poseg znotraj prve skupine je bila sprednja resekcija s 47,1 %, sledila je resekcija sigme s 17,9 %. V drugi in tretji skupini je bila najpogosteje izvedena desna hemikolektomija s 29,2 % in 34 %. Sledila je sprednja resekcija s 26,8 % in 23,4 %. 10 resekcij (2,1 %) ni bilo izvedeno v zdravo. V skupini programsko operiranih bolnikov pod 65 let so bile 4 resekcije z makroskopskim preostankom tumorja (2,6 %), v skupini med 65 in 79 let je bila ena resekcija z mikroskopskim ostankom tumorja (0,4 %) in 4 resekcije z makroskopskim ostankom tumorja (1,6 %), v skupini bolnikov nad 80 let je bila izvedena ena resekcija z mikroskopskim ostankom tumorja (2,1 %). Histološko je bil v 89 % potrjen žlezni karcinom

Tabela 3: Prikaz operativnih posegov pri programsko operiranih bolnikih zaradi raka debelega črevesa in danke glede na starostne skupine.

	Starost pod 65 let	Starost med 65 in 79 let	Starost 80 ali več let
Desna hemikolektomija	22 (14,1%)	75 (29,2%)	16 (34%) <sup>1</sup>
Sprednja resekcija	65 (41,7%)	69 (26,8%)	11 (23,4%)
Operacija po Hartmanu	3 (1,9%)	7 (2,7%)	2 (4,3%)
Ileotifektomija	1 (0,6%)	0	0
Laparaskopsko asistirana sprednja resekcija	2 (1,3%)	0	1 (2,1%)
Laparaskopsko asistirana resekcija sigme	1 (0,6%)	8 (3,1%)	0
Abdominoperianalna ekscizija	16 (10,3%)	22 (8,6%)	8 (17%)
Resekcija sigme	27 (17,3%)	40 (15,6%)	6 (12,8%)
Leva hemikolektomija	12 (7,7%)	25 (9,7%)	1 (2,1%)
Subtotalna kolektomija	3 (1,9%)	2 (0,8%)	1 (2,1%)
Transanalna ekscizija	0	3 (1,2%)	1 (2,1%)
Resekcija transverzuma	3 (1,9%)	4 (1,6%)	0
Izpeljava stome	1 (0,6%)	2 (0,8%)	0

debelega črevesja ali danke. Predoperativno zdravljenje je prejelo skupaj 24,8 % bolnikov, pooperativno pa 33,7 % bolnikov. Porazdelitev po starostnih skupinah je razvidna iz tabele 1. Po operaciji so se pojavili zapleti v 26,5 %, pri tem jih je bilo največ v skupini bolnikov, ki so bili stari 80 ali več let, kjer so se pojavili v 46,7 %. Pri bolnikih pod 65 let je bilo zapletov 22,4 %, v skupini med 65 in 79 let pa 25,3 %. Porazdelitev posameznih zapletov je razvidna iz tabele 5. Med skupinami je značilna razlika glede na pojavnost zapletov ( $p = 0,007$ ), le ti so pogostejši v skupini 80 ali več let. Smrt 90 dni po operaciji se je pojavila v 16. primerih (3,5 %). Znotraj skupine bolnikov nad 80 let se je pojavila v 14,9 %, znotraj skupine od 65–79 let v 2,7 % in znotraj skupine pod 65 let v 1,3 %. V štirih primerih izmed zgodnjih smrti je bil prisoten zaplet v smislu dehiscence anastomoze. Ponovno je bila potrebna operacija v 30 %. Iz tabele 1 je razvidno, da je bila ležalna doba višja pri bolnikih z 80 ali več leti, prav tako je bilo v tej skupini opaziti več smrtnih izidov (53,2 %). Razlike v smrtnem izidu so signifikantne med skupinami ( $p = 0,00$ ). Sledenje bolnikov in ležalna doba sta bili značilno različni pri bolnikih z 80 ali več leti ter pri bolnikih pod 65 let ( $p = 0,00$  in  $p = 0,00$ ), prav tako je bila razlika očitna, če primerjamo to skupino s skupino od 65 do 79 let ( $p = 0,001$  in  $p = 0,009$ ). Medtem pri primerjavi preostalih dveh skupin ni bilo bistvenih razlik ( $p = 0,176$  in  $p = 0,06$ ). Kot najpogostejši vzrok smrti je bil zabeležen progres osnovnega obolenja in sicer v 52 % pri skupini bolnikov 80 in več, v 55 % v skupini od 65 do 79 let ter v 80,6 % v skupini bolnikov pod 65 let.

Tabela 4: Prikaz operativnih posegov pri urgentno operiranih bolnikih zaradi raka debelega črevesa in danke glede na starostne skupine.

	Starost pod 65 let	Starost med 65 in 79 let	Starost 80 ali več let
Desna hemikolektomija	2 (13,3%)	9 (47,2%)	2 (20%)
Operacija po Hartmanu	3 (20%)	4 (21,1%)	6 (60%)
Ileotifektomija	1 (6,7%)	0	0
Resekcija sigme	0	1 (5,3%)	0
Leva hemikolektomija	5 (33,3%)	3 (15,8%)	0
Subtotalna kolektomija	3 (20%)	1 (5,3%)	2 (20%)
Totalna kolektomija	1 (6,7%)	1 (5,3%)	0

S pomočjo Coxovega modela smo kot dejavnike, ki vplivajo na preživetje, opredelili starostno skupino ( $p = 0,005$ ), stadij obolenja ( $p = 0,000$ ), predoperativno onkološko zdravljenje ( $p = 0,008$ ) in pojavnost zapletov ( $p = 0,001$ ). Medtem, ko ASA in pooperativno zdravljenje nista bila povezana s preživetjem.

## Urgentno operirani bolniki z RDČD

V skupini urgentno operiranih bolnikov je bil povod za operacijo ileus, ob tem je bila v 10 primerih prisotna tudi perforacija (22,7 %). V skupini bolnikov pod 65 let je bil v 13 primerih prisoten rak debelega črevesja (86,7 %) in v 2 primerih rak danke (13,3 %). V skupini med 65 in 79 let je bilo 17 tumorjev na debelem črevesju (89,5 %) in 2 v danki (10,5 %). Pri bolnikih starih 80 ali več let je bil povod za urgentno operacijo karcinom debelega črevesja v 7 primerih (70 %) in v 3 primerih rak danke (30 %). Najpogosteje izveden poseg v skupini 80 in več je bila operacija po hartmanu s 60 %, sledili sta desna in subtotalna hemikolektomija. Desna hemikolektomija je bila najpogostejši poseg v skupini bolnikov od 65 do 79 let v 47,2 %, sledila je operacija po hartmanu v 21,1 %. Leva hemikolektomija je bil najpogostejši poseg v skupini bolnikov pod 65 let s 33,3 %, sledili sta subtotalna hemikolektomija in operacija po hartmanu v 20 %. Podrobnejše so operacije predstavljene v tabeli 4. V 84 % je bil potrjen žlezni karcinom debelega črevesja oziroma danke. Resekcija v zdravo je bila potrjena pri 93,2 % bolnikov, dva primera makroskopsko zaostalega tumorja sta bila prisotna znotraj skupine bolnikov pod 65 let (14,3 %) in en primer znotraj skupine od 65 do 79 let (5,3 %). Po operaciji smo lahko opazovali v 34,1 % pooperativne zaplete, 40 % jih je bilo v skupini bolnikov, ki so bili stari 80 ali več, 36,8 % v skupini od 65 do 79 ter 26,7 % v skupini pod 65 let. Razlike med skupinami niso bile signifikantne ( $p = 0,848$ ). Najpogostejši so bili internistični zapleti v 13,6 %. Kirurško je bilo potrebno ukrepati v 3 primerih (21,4 %). Zgodnjo smrt smo opazovali v 2 primerih (4,5 %) in je bila posledica razvoja septičnega šoka. Pooperativno terapijo je prejelo 52,9 % bolnikov pod starostjo 65 let in 47,1 % bolnikov med 65 in 79

let, medtem ko v zadnji skupini ni nihče prejel dodatnega zdravljenja ( $p = 0,01$ ). V poteku sledenja bolnikov je bila najvišja stopnja smrtnost v skupini bolnikov starih med 65 in 79 let in sicer v 57,9 %, sicer razlike med skupinami niso bile potrjene ( $p = 0,583$ ). Skupna umrljivost v času sledenja je bila 50 %, v 43,2 % bi naj bil vzrok smrti progres osnovnega obolenja. Med skupinami ni značilnih razlik po času sledenja in odpustu iz bolnišnice. Kot dejavnik tveganja na preživetje se je pri urgentno operiranih bolniki izkazal stadij obolenja ( $p = 0,018$ ). Preostali testirani dejavniki kot so spol, starostne skupine, ASA in pooperativno zdravljenje niso bili značilni.

## RAZPRAVA

S staranjem prebivalstva smo postavljeni pred izziv uspešne onkološke oskrbe starostnika, kjer se je potrebno s še z večjo preudarnostjo odločiti o najboljšem načinu zdravljenja. Pri tem nas ne sme voditi kronološka starost bolnika, temveč njegova funkcionalna sposobnost, zmožnost samostojne oskrbe, čustvena stabilnost in njegova pričakovana. S prispevkom smo želeli opredeliti, če zdravimo vse bolnike, tudi starejše od 80 let po enotnih onkoloških standardih. Opazovali smo dve populaciji bolnikov in sicer programsko in urgentno operirane. Izključili smo visoko rizične bolnike. Znotraj programsko operiranih bolnikov je bilo za opaziti, da je so se prve razlike pojavile že znotraj predoperativne terapije, saj so je bili bol-

Tabela 5: Zapleti po operaciji pri programsko operiranih bolnikih zaradi RDČD.

	Starost pod 65 let	Starost med 65 in 79 let	Starost 80 ali več let
Adhezijski ileus	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0
Paralitični ileus	8 (5,1%)	10 (3,9%)	4 (8,5%)
Akutni holecistitis	0	2 (0,8%)	0
Dehiscenca anastomoze	4 (2,6%)	10 (3,9%)	3 (6,4%)
Dehiscenca trebušne stene	0	4 (1,6%)	0
Krvavitev	0	2 (0,8%)	1 (2,1%)
Nespecifični infekt	4 (2,6%)	6 (2,3%)	5 (10,6%)
Vnetje rane	5 (3,2%)	8 (3,1%)	1 (2,1%)
Ostale kirurške	1 (0,6%)	1 (0,4%)	0
Uroinfekt	2 (1,3%)	5 (1,9%)	1 (2,1%)
Internistične	7 (4,5%)	6 (2,3%)	5 (10,6%)
Plijučnica	3 (1,9%)	5 (1,9%)	1 (2,1%)
Ostalo nekirurško	0	5 (1,9%)	1 (2,1%)

niki nad 80. letom deležni manj, ob tem je bil rak danke sorazmerno porazdeljen v prvi in tretji skupini, pri bolnikih med 65 in 79 let ga je bilo bistveno manj (38,1 % proti 51,9 % in 44,7 %). Do podobnih zaključkov so prišli tudi drugi avtorji (9). So pa bili starejši bolniki nekoliko slabše ocenjeni po ASA lestvici kot preostali dve skupini. V samem izboru kirurškega zdravljenja ni bilo opaziti bistvenih razlik med skupinami, morda je bilo izpeljanih nekoliko več protektivnih ali trajnih stom. Ponočno pa se je razlika izrazila v pooperativnem dogajanju, saj smo v skupini 80 in več let lahko opazovali več pooperativnih zapletov, višjo zgodnjo umrljivost in umrljivost splošno, kar opisujejo tudi druge raziskave (13, 14). Prav tako so bili starejši bolniki dalje hospitalizirani in njihovo sledenje je bilo krajše. Kot dejavnik preživetja se je v tej skupini izkazala starostna skupina, predoperativno zdravljenje in stadij obolenja. Stadij obolenja se ni značilno razlikoval med skupinami, zato z njim ne moremo razložiti do 2,5-krat višje smrtnosti pri bolnikih z 80 ali več leti.

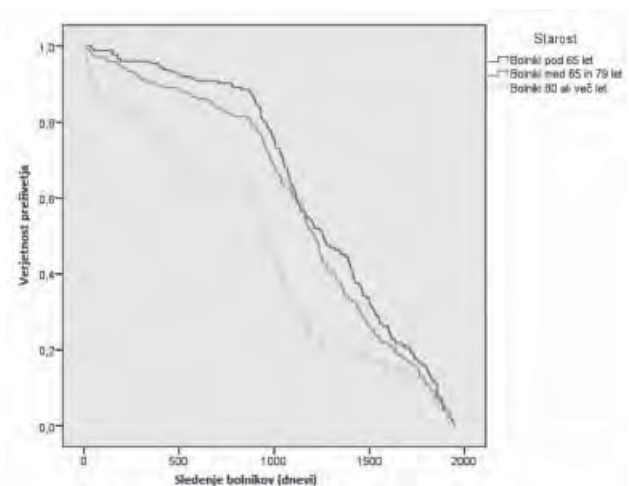
V skupini urgentno operiranih je bilo manj očitnih razlik v porazdelitvi pooperativnih zapletov in stopnji smrtnosti znotraj skupin. Razlago razlik lahko poiščemo v krajšem opazovanju bolnikov, enakomerne porazdelitve stadijev in ocene po ASA znotraj skupin. Pri urgentno operiranih smo bele-

žili višji delež zapletov, ki pa so bili relativno enakomerno porazdeljeni med skupinami, medtem ko je bila število zapletov pri bolnikih z 80 ali več let približno enkrat več v primerjavi s preostalima skupinama.

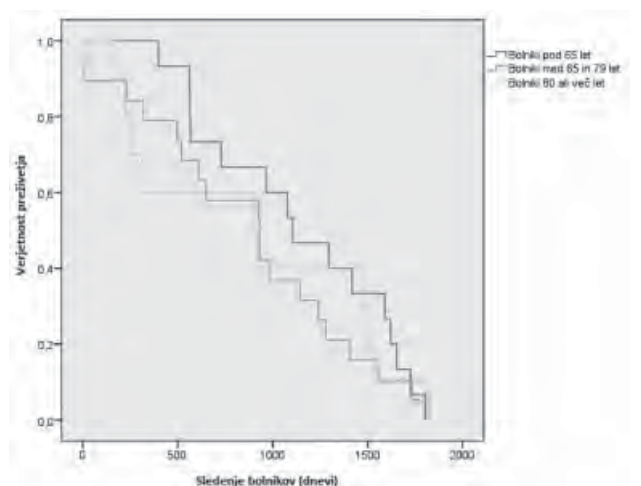
Izkazalo se je, da je starost eden od glavnih dejavnikov slabe prognoze pri operaciji zaradi karcinoma (18), zato v bistvu kljub optimalni oskrbi vidimo višjo obolevnost in umrljivost pri programsko operiranih bolnikih starih 80 ali več let. Predvsem zaradi zmanjšane funkcionalne rezerve telesa, zmanjšane sposobnosti odziva na stres in zmanjšane imunskega odziva starostnika v primerjavi z mlajšimi vrstniki (19). Tako je pričakovano, da imajo starejši bolniki slabši pooperativni potek v primerjavi z mlajšimi ne glede na oceno po ASA. Pri tem igrajo dodatno še vlogo družbeni dejavniki in čustveni dejavniki, ki so nemalokrat izraženi pri starejši populaciji bolnikov.

Zavedeti se moremo, da je naš primaren cilj izboljšava kvalitete življenja in ne zgolj višanje življenjske dobe, zato se moremo lotiti zdravljenja na način, da bo usmerjeno k potrebam in željam bolnika. Ob tem bi bilo smiselno v splošno onkološko obravnavo starejših bolnikov uvesti modele geriatrične ocene bolnika.

Graf 1: Izračun preživetja programsko operirani bolnikov zaradi raka debelega črevesa in danke po Kaplan-Meierju (Log-rank test,  $p = 0,006$ )



Graf 2: Izračun preživetja urgentno operirani bolnikov zaradi raka debelega črevesa in danke po Kaplan-Meierju (Log-rank test,  $p = 0,625$ )



## Literatura

1. Statistični urad Republike Slovenije  
<http://www.stat.si/obcinevstevilkah/Vsebina.aspx?leto=2012&ClanekNaslov=PrebivalstvoIndeks>. 2013 (10.5.2013).
2. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
3. Aapro MS, Kohne CH, Cohen HJ, Extermann M. Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *The oncologist* 2005; 10: 198–204.
4. Folprecht G, Cunningham D, Ross P, Glimelius B, Di Costanzo F, Wils J, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2004; 15: 1330–8.
5. Alley PG. Surgery for colorectal cancer in elderly patients. *Lancet* 2000; 356:956.
6. Bouvier AM, Launoy G, Lepage C, Faivre J. Trends in the management and survival of digestive tract cancers among patients aged over 80 years. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005; 22: 233–41.
7. Lemmens VE, Janssen-Heijnen ML, Verheij CD, Houterman S, Repelaer van Driel OJ, Coebergh JW. Comorbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. *The British journal of surgery* 2005; 92: 615–23.
8. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Begg CB. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2001; 93: 850–7.
9. Fietkau R, Zettl H, Klocking S, Kundt G. Incidence, therapy and prognosis of colorectal cancer in different age groups. A population-based cohort study of the Rostock Cancer Registry. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* 2004; 180: 478–87.
10. Ayanian JZ, Zaslavsky AM, Fuchs CS, Guadagnoli E, Creech CM, Cress RD, et al. Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for colorectal cancer in a population-based cohort. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21: 1293–300.
11. Carreca I, Balducci L, Extermann M. Cancer in the older person. *Cancer treatment reviews* 2005; 31: 380–402.
12. Gosney MA. Clinical assessment of elderly people with cancer. *The lancet oncology* 2005; 6: 790–7.
13. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Critical reviews in oncology/hematology* 2005; 55: 241–52.
14. Balducci L, Colloca G, Cesari M, Gambassi G. Assessment and treatment of elderly patients with cancer. *Surgical oncology* 2010; 19: 117–23.
15. Pavel P. Zdravstveni problemi starostnikov. XI Kongres in 141 skupščina slovenskega zdravniškega društva; Starost, staranje in skrb za stare; 2004; Ljubljana. Ljubljana: Zdravniški vestnik 2004; 73: 753–6.
16. Smernice za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesja in danke. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2010.
17. National Cancer Institute. AJCC staging system. <http://www.cancer.gov/dictionary?CdrID=256554> (10.5.2013).
18. Mroczkowski P, Schmidt U, Sahn M, Gastinger I, Lippert H, Kube R. Prognostic factors assessed for 15,096 patients with colon cancer in stages I and II. *World journal of surgery* 2012; 36: 1693–8.
19. Kowdley GC, Merchant N, Richardson JP, Somerville J, Gorospe M, Cunningham SC. Cancer surgery in the elderly. *TheScientificWorldJournal* 2012; 2012: 303–52.

# Vpliv zdravljenja z masleno kislino na bolnike s sindromom razdražljivega črevesja

## The effect of butyric acid in treatment of patients with irritable bowel syndrome

Bojan Tepeš\*

*Abakus medico d.o.o., DC Rogaska*

*Gastroenterolog 2014; 1: 62–68*

**Ključne besede:** *sindrom razdražljivega črevesja, Natrijev butirrat, IBS-QOL,*

**Key words:** *irritable bowel syndrome, Butyric acid, IBS-QOL*

### IZVLEČEK

**Izhodišča.** Sindrom razdražljivega črevesja (SRČ) je kronična bolezen s prevalenco med 10 % in 15 %. Točna razlaga etiopatogeneze boleznini ni znana. Zdravljenje je simptomatsko. V raziskavi smo želeli preveriti učinek zdravljenja z natrijevim butiratom na bolnike s SRČ.

**Metode.** V prospektivno odprto raziskavo smo vključili 30 bolnikov, ki so izpolnjevali kriterije Rim III. Bolniki so tekom 2 mesecev prejeli 2 X 150 mg natrijevega butirata (Butifar). Pred vključitvijo v raziskavo in po 2 mesecih so bolniki opravili klinični pregled. Zdravnik je izpolnil vprašalnik IBS-QOL.

**Rezultati.** V raziskavo smo vključili 30 bolnikov, 14 moških in 16 žensk. Pri prvem pregledu so bile najbolj pogosto prisotne bolečine v trebuhu (93,3 %), napenjanje (93,3 %) ter sluz v blatu (60 %). Povprečna vrednost skupne kvalitete življenja bolnikov s SRČ je znašala 58,9 ( $\pm 22,1$ ) točk ob prvem pregledu in 79,7 ( $\pm 18$ ) točk ob drugem pregledu. Razlika 20,8 točk na lestvici od 0 do 100 je statistično značilna (Wilcoxon W test,  $z = -3,556$ ,  $p = 0,000$ ). Najnižje povprečne

### ABSTRACT

**Background.** Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic disease with prevalence between 10% and 15%. Etiopathology of this syndrome is still uncertain. Therapy is symptom-based. In our study we wanted to find out the effect of treatment with butyric acid on patients with IBS.

**Methods.** Thirty consecutive patients, that fullfield Rome III criteria were included in prospective open study. They received 150 mg of butyric acid bid for two months. Clinical exam and IBS-QOL score were performed before and after two months.

**Results.** Thirty patients (14 men, 16 women) were included. Most common symptoms were abdominal pain (93.3%), bloating (93.3%) and mucus in the stool (60%). IBS-QOL score was 58,9 ( $\pm 22,1$ ) at the entrance in the study and 79,7 ( $\pm 18$ ) after two months (Wilcoxon W test,  $z = -3,556$ ,  $p = 0,000$ ). Patients had the lowest scores, under 50, for »Avoiding food« and »Fear for the health«. Parameter »Avoiding food« improved for 30,7 points ( $p < 0,05$ ) and »Fear for the

\*Izr. prof. Bojan Tepeš, dr. med, specialist internist gastroenterolog  
Abakus medico d.o.o., DC Rogaska  
Prvomajska 29A, 3250 Rogaska Slatina, e-mail: bojan.tepes@siol.net

vrednosti kvalitete življenja bolnikov s SRČ ob prvem pregledu, 50 točk in manj, sta imeli dimenziji »Izogibanje hrane« in »Skrb za zdravje«. Ob drugem pregledu se je ocena dimenzije »Izogibanje hrane« izboljšala za 30,7 % ( $p < 0,05$ ), dimenzija »Skrb za zdravje« pa za 24,8 % ( $p < 0,05$ ). Bolniki med jemanjem butirata niso imeli stranskih učinkov zdravljenja.

**Zaključki.** Zdravljenje z Butiratom je statistično značilno izboljšalo kvaliteto življenja bolnikov. Za dokončno potrditev terapevtskega učinka butirata pri bolnikih s SRČ je potrebno narediti prospektivno randomizirano raziskavo s placebo.

---

## UVOD

Sindrom razdražljivega črevesja (SRČ) je kronična bolezen za katero je značilna bolečina v trebuhu, sprememba v odvajanju blata in odsotnost dokazane organske bolezni. Po Rim III. kriterijih je za postavitev diagnoze dovolj, da so simptomi prisotni vsaj 3 dni mesečno, vsaj 3 mesece, ob tem pa še: izboljšanje ob odvajanju; začetek težav povezan s spremembo v obliki blata in številom odvajanj.

Bolečina je krčevita po naravi, različne intenzitete, z obdobji poslabšanj. Stres in včasih hrana lahko težave povečajo, odvajanje blata pa jih običajno zmanjša. V kolikor je bolečina progresivna ali ima bolnik anoreksijo in hujša, v kolikor ga bolečina zbuja ponoči, je potrebna natančna diagnostična obdelava. Bolniki z SRČ imajo spremenjeno odvajanje blata (driske, zaprtje, ali izmenjaje oboje). Polovica bolnikov ima ob odvajanju tudi prisotno sluz.

Bolniki z SRČ imajo pogosto pridružene tudi druge bolezni zgornjih prebavil (GERB, dispepsija, nekar-diogena prsna bolečina, napihovanje, spahovanje, vetrovi). Pogosto imajo tudi zunajčrevesne simptome (motnje spolnih funkcij, dismenoreja, dispareunija, pogosto uriniranje in simptomi fibromialgije).

Sindrom razdražljivega črevesja predstavlja najbolj pogosto diagnozo na področju gastroenterologije.

health » for 24,8 points ( $p < 0,05$ ) after two months. No side effects were recorded in the study.

**Conclusions.** Treatment with butyric acid significantly improved IBS-QOL score in patients. Prospective randomized placebo controlled study is needed to confirm our positive results.

Prevalenca v razvitem svetu je med 10 % in 15 % (1–6). Prisotna je lahko v vseh starostnih obdobjih, razmerje med ženskami in moškimi je 2:1 (4). Čeprav le 15 % bolnikov išče pomoč pri svojem zdravniku, pa zaradi velikega števila bolnikov s SRČ le ti predstavljajo okrog 25 % vseh bolnikov, ki jih družinski zdravnik napoti k gastroenterologu (1, 6).

Etiologija SRČ danes ni znana. Med možnimi razlogi za nastanek bolezni so: hipersenzitivnost visceralnih aferentnih živčnih vlaken (7), aktivacija lokalnega imunskega sistema, posebej po preboleli enteralni okužbi (8, 9), spremembe v lokalni mikroflori (10), ali vpliv psihosocialnih faktorjev na ekspresijo simptomov (11).

Bolnike s SRČ zdravimo glede na težavnostno stopnjo prisotnih simptomov. Pri blagi obliki je običajno zadosti bolniku razložiti, da ni resno bolan in mu dati koristne nasvete glede prehrane (dodatek vlaken pri obliki z zaprtjem), nasvete glede zmanjševanja aerofagije in lajšanja težav z lokalno masažo, ali pregrevanjem. Pri bolnikih z srednje težko obliko, ki vplivajo na vsakodnevno kvaliteto življenja, je zdravljenje z zdravili usmerjeno k vodilnemu simptomu, uporabljamo pa tudi antidepressive. Bolniki z najtežjo obliko, ki ne reagirajo na zgoraj povedano, potrebujejo hospitalno obdelavo, vedensko terapijo in zdravljenje s psihoaktivnimi zdravili (12).



V raziskavah je bilo ugotovljeno, da ima maslena kislina (butirat) pomembno vlogo pri uravnavanju motorične aktivnosti črevesja in absorpciji natrija in vode, tako v tankem kot v debelem črevesju. Natrijev butirat je pomemben vir energije za enterocite, stimulira proliferacijo celic, zavira apoptozo in ima protivnetno delovanje (13,14)

V prospektivni multicentrični pilotski raziskavi smo želeli ugotoviti ali ima dodajanje butirata v prehrano bolnikov z SRČ terapevtske učinke.

## **BOLNIKI IN METODE**

Diagnozo SRČ smo postavili na osnovi Rim III. kriterijev.:

Bolnik je imel v zadnjih 3 mesecih vsaj 3 dni, sledeče simptome:

- neugodje ali bolečina v trebuhu, ki ima vsaj dve od naslednjih treh lastnosti
  1. popusti po izločanju blata
  2. nastop bolezn je povezan s spremembami pogostnosti izločanja blata
  3. nastop bolezn je povezan s spremembo videza/ konsistence blata.

### **Vključitveni kriteriji:**

- Izpolnjeni Rim III kriteriji za SRČ
- Normalna koloskopija (narejena v zadnjem letu)
- Izključeno aktivno vnetno stanje (vročinsko stanje, levkocitoza) zadnja 2 tedna pred vključitvijo v raziskavo,
- niso imeli operacije v trebušni votlini,
- razumejo cilj in naravo raziskave, se strinjajo z njenimi pogoji in pred vključitvijo v raziskavo podajo zavestno pisno soglasje,
- so fizično in umsko zmožni sodelovati v raziskavi.

### **Izključitveni kriteriji:**

- Ne izpolnjujejo Rim III kriterijev
- Niso imeli koloskopije v zadnjem letu
- zdravljenje zaradi malignih bolezn
- nosečnost

- Jemanje močnih opioidnih in psihotropnih zdravil: barbiturati in benzodiazepini,
- Alergija na natrijev butirat ali druge sestavine raziskovanega zdravila,
- Sodelujejo pri drugi klinični raziskavi v zvezi z zdravljenjem SRČ ali jemljejo natrijev butirat.

Ob izpolnjevanju vključitvenih kriterijev in neprijetnosti izključitvenih kriterijev smo bolnike vključili v raziskavo. Dva meseca so prejeli 2 X 150 mg Na butirata (Butifar). Ob vključitvi in po 2 mesecih je lečeči zdravnik izpolnil testni obrazec (ananmeza in klinični pregled) in IBS QOL vprašalnik. Vprašalnik IBS-QL 34 je posebej validiran za oceno kvalitete življenja bolnikov s SRČ.

Vprašalnik vsebuje 34 vprašanj s petstopenjsko Likertovo lestvico za odgovore od 0 do 4, pri čemer pomeni odgovor 0 »nikoli«, odgovor 1 »redko«, odgovor 2 »včasih«, odgovor 3 »pogosto« in odgovor 4 »zelo pogosto«. Vsota vseh odgovorov predstavlja nek splošni rezultat kvalitete življenja bolnika s SRČ, kjer je višji skupni rezultat pomeni nižjo kvaliteto življenja in obratno. Vrednosti originalne lestvice so običajno zaradi lažje interpretacije obrnjene in preračunane v razponu od 0 do 100 točk. Rezultat 100 točk pomeni visoko kvaliteto življenja, pri čemer manjše število točk pomeni nižjo kvaliteto življenja. Ker lestvica kvalitete življenja bolnikov s SRČ vsebuje 8 dimenzij kvalitete, običajno transformiramo tudi vse podlestvice v intervalu od 0 do 100 točk. S tem postopkom omogočimo primerljivost med posameznimi dimenzijami kvalitete življenja bolnikov s SRČ. Podlestvice so sestavljene iz posameznih postavk vprašalnika IBS QL za dimenzije: anksioznost (depresija, nemir), vpliv na življenjske aktivnosti, spolnost, skrb za zdravje, izogibanje hrane, socialna reakcija, socialni odnosi in predstava o lastnem telesu (15).

V obdobju od oktobra 2011 do aprila 2012 je bilo v šestih zdravstvenih ustanovah (AM DC Rogaška, SB Murska Sobota, UKC Maribor, ZD Cerknica, ZR - Zdravstvo d.o.o Rogaška Slatina in ZZZ Krivec Bled) v raziskavo vključenih 30 bolnikov.

Bolniki so pred vključitvijo podpisali prostovoljni zavestni pristanek za sodelovanje. Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko Ministrstva za zdravje Slovenije (149/10/11).

V statistični analizi so v rezultatih prikazane porazdelitve podatkov v obliki frekvenc in centralnih vrednosti ter mer razpršenosti za zvezne spremenljivke. Wilcoxonov značilni test rangov in Kruskal Wallisov test sta uporabljena za testiranje centralnih vrednosti dveh oziroma več porazdelitev, ki so nenormalne ali pa sestavljene iz podatkov Likertovih lestvic. S Chronbachovim alfa koeficientom smo ocenili notranjo konsistentnost skupne lestvice in njenih posameznih dimenzij. Za oceno povezanosti med posameznimi sklopi oziroma dimenzijami lestvice kvalitete življenja smo uporabili neparametrični Spearmanov test, ki z ozirom na velikost vzorca in opazovane spremenljivke intervalnega tipa, najbolj ustreza. Uporabili smo statistični paket SPSS v. 16.

## REZULTATI

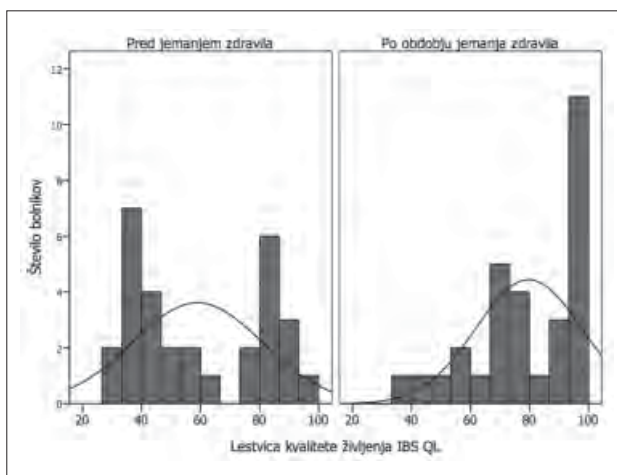
- V raziskavo smo vključili 30 bolnikov, 14 moških in 16 žensk. Pri prvem pregledu bolnikov, ki so se vključili v študijo, so bile najbolj pogosto prisotne bolečine v trebuhu (93,3 %) in napenjanje (93,3 %) ter sluz v blatu (60 %). Ob kliničnem pregledu je imelo 12 bolnikov boleč trebuh (40 %), od tega 6 v epigastriju.
- Povprečno trajanje SRČ pred vključitvijo v vzorčno skupino je za moške znašalo 5 let ( $\pm 6,2$  leta), za ženske pa manj kot 3 leta ( $\pm 4$  leta). Velika večina moških v tem vzorcu je bilo glede na normirane vrednosti indeksa telesne mase predebelih (85,7 %).
- IBS QL vprašalnik je na tem vzorcu pokazal visoko notranjo konsistenco, ki pomeni, da so posamezne postavke v resnici sestavine enega in istega latentnega konstrukta, in sicer tako ob prvem kot ob drugem izpolnjevanju vprašalnika (Cronbachov alfa koeficient: 0,96 in 0,97).
- Povprečna vrednost skupne kvalitete življenja bolnikov s SRČ je znašala 58,9 ( $\pm 22,1$ ) točk ob prvem pregledu in 79,7 ( $\pm 18$ ) točk ob drugem

pregledu. Razlika 20,8 točk na lestvici od 0 do 100 je statistično značilna (Wilcoxon W test,  $z = -3,556$ ,  $p = 0,000$ ).

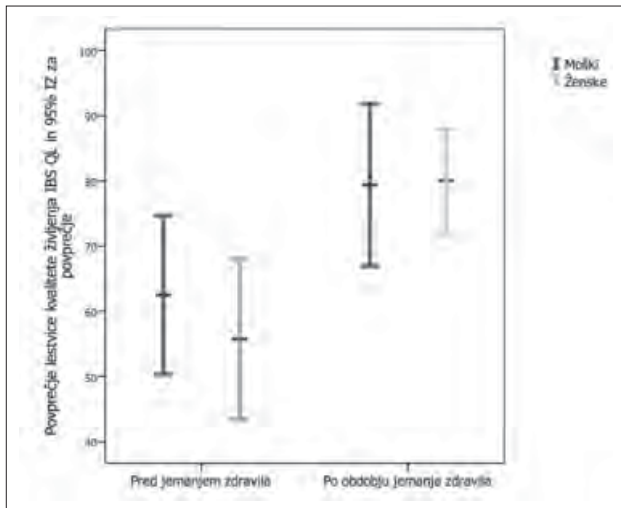
- Najnižje povprečne vrednosti kvalitete življenja bolnikov s SRČ ob prvem pregledu, 50 točk in manj, sta imeli dimenziji »Izogibanje hrane« in »Skrb za zdravje«. Ob drugem pregledu se je ocena dimenzije »Izogibanje hrane« izboljšala za 30,7 % ( $p < 0,05$ ), dimenzija »Skrb za zdravje« pa za 24,8 % ( $P < 0,05$ ).
- Vse dimenzije kvalitete življenja pri opazovanih bolnikih razen »Socialni odnosi« so se po oceni drugega pregleda statistično značilno izboljšale v primerjavi z ocenami prvega pregleda.

V skupini 30 bolnikov je ob prvem izpolnjevanju vprašalnika polovica bolnikov imela nižjo oceno kvalitete življenja od 51 točk na lestvici od 0 do 100 točk, tri četrtine bolnikov pa ocene do 81 točk kvalitete življenja. Ob drugem izpolnjevanju vprašalnika se je porazdelitev ocen kvalitete življenja ne samo premaknila navzgor po lestvici, pač pa se je tudi spremenila oblika porazdelitve. Polovica bolnikov je imela oceno višjo od 82 točk (slika 1).

Vzorčna porazdelitev lestvice kvalitete življenja bolnikov s SRČ je neodvisna od spola. Oba spola bolnikov sta ob prvem in drugem pregledu zelo podobno ocenila kvaliteto življenja (slika 2).



Slika 1. Histogram porazdelitve ocen kvalitete življenja ob prvem izpolnjevanju vprašalnika – pred jemanjem zdravila in ob drugem izpolnjevanju vprašalnika



Slika 2. Porazdelitev lestvice kvalitete življenja ob prvem izpolnjevanju vprašalnika – pred jemanjem zdravlila in ob drugem izpolnjevanju vprašalnika

### Dimenzije kvalitete življenja bolnikov s SRČ

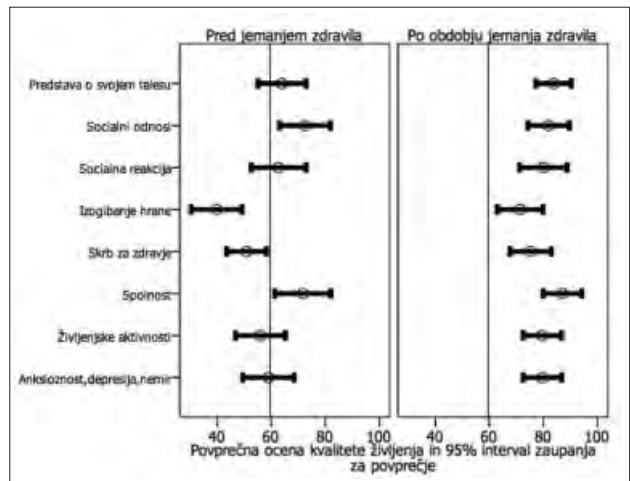
Skupna lestvica kvalitete življenja, ki je sestavljena iz 34 vprašanj, je po zasnovi kompozit osmih dimenzij kvalitete življenja, ki med seboj pozitivno korelirajo, tako da višji rezultati v eni dimenziji pomenijo tudi višje rezultate v drugi dimenziji. (Tabela 1). Dimenzija spolnost na tem vzorcu ni statistično značilno povezana z dimenzijo Skrb za zdravje. Dimenzija Skrb za zdravje ni statistično značilno povezana z dimenzijo Izogibanje hrane (Tabela 1).

Najnižje povprečne vrednosti kvalitete življenja bolnikov s SRČ ob prvem pregledu, 50 točk in manj, sta imeli dimenziji »Izogibanje hrane« in »Skrb za zdrava«.

Tabela 1. Prikaz povezanosti med osmimi dimenzijami lestvice kvalitete življenja s Spearmanovimi korelacijski koeficienti (S sivo so označeni pari povezav, ki statistično značilno ne korelirajo).

	depresija, nemir	Življenjske aktivnosti	Spolnost	Skrb za zdravje	Izogibanje hrane	Socialna reakcija	Socialni odnosi
Življenjske aktivnosti	.918**						
Spolnost	.545**	.595**					
Skrb za zdravje	.649**	.712**	.247				
Izogibanje hrane	.757**	.781**	.618**	.305			
Socialna reakcija	.864**	.849**	.636**	.603**	.789**		
Socialni odnosi	.792**	.803**	.555**	.581**	.742**	.822**	
Predstava o svojem telesu	.756**	.724**	.662**	.415*	.678**	.781**	.743**

vje«. Ob drugem pregledu se je ocena dimenzije »Izogibanje hrane« izboljšala za 30,7 %, dimenzija »Skrb za zdravje« pa za 24,8 %. Vse dimenzije, razen socialnih odnosov, so se statistično značilno izboljšale po 2 mesecih zdravljenja (Slika 3).



Slika 3. Primerjava povprečnih vrednosti posameznih dimenzij kvalitete življenja med ocenjevanjem pri prvem in drugem pregledu. (Prikazani so 95 % intervale zaupanja za povprečja)

Najnižjo notranjo konsistentnost (Cronbach alfa koeficient) so imele dimezije »Skrb za zdravje« (0,37), »Izogibanje hrane« (0,65) in »Predstava o svojem telesu« (0,67).

### Ocena posameznih dimenzij kvalitete življenja na prvem in drugem pregledu

Povprečne vrednosti vseh dimenzij kvalitete življenja so se v primerjavi med prvem in drugim pregledom povečale. Najmanjšo razliko v pridobitvi kvalitete življenja med prvem in drugim pregledom je imela dimenzija »Socialni odnosi« in sicer 9,4 %, največjo razliko pa dimenzija »Izogibanje hrane« (31,7 %) (Tabela 2). Skladnost posameznih dimenzij kvalitete življenja ob drugem pregledu je bila višja kot ob prvem (Cronbach alfa koeficienti: 0,71-0,94) (Tabela 2).

Vse dimenzije kvalitete življenja pri opazovanih bolnikih razen »Socialni odnosi« so se po oceni drugega pregleda statistično značilno izboljšale v primerjavi z ocenami prvega pregleda.

## DISKUSIJA

Povprečna vrednost skupne kvalitete življenja bolnikov s SRČ je znašala 58,9 ( $\pm 22,1$ ) točk ob prvem pregledu in 79,7 ( $\pm 18$ ) točk ob drugem pregledu (Wilcoxon W test,  $z = -3,556$ ,  $p = 0,000$ ). Nihče izmed bolnikov ni imel sopojavov ob jemanju butirata, ki bi zahtevali prekinitev jemanja preparata. Najnižje povprečne vrednosti kvalitete življenja bolnikov s SRČ ob prvem pregledu, 50 točk in manj, sta imeli dimenziji »Izogibanje hrane« in »Skrb za zdravje«. Ob drugem pregledu se je ocena dimenzije »Izogibanje hrane« izboljšala za 30,7 %, dimenzija »Skrb za zdravje« pa za 24,8 %.

Vse dimenzije kvalitete življenja pri opazovanih bolnikih razen »Socialni odnosi« so se po oceni drugega pregleda statistično značilno izboljšale v primerjavi z ocenami prvega pregleda.

Kako si lahko razlagamo učinek butirata pri bolnikih z SRČ? Enterociti potrebujejo za svojo prehrano kratkoveržne maščobne kisline (ocetna kislina, propionska kislina, maslena kislina), ki jih iz oligosaharidov proizvedejo bakterije v širokem črevesju. Butirat vpliva na

Tabela 2. Ocena povprečnih vrednosti in standardnih odklonov in testiranje razlik med obema pregledoma ter koeficienti reliabilnosti (Cronbach alfa) za posamezne dimenzije kvalitete življenja

	Prvi pregled		Drugi pregled		Razlika	
	Povprečje (St. odklon)	Alfa koeficient	Povprečje (St. odklon)	Alfa koeficient	% razlike	(Kruskal Wallis test) P
Skupna lestvica	58,9 (22,1)	,964	79,7 (18,0)	,973	20,8	0,001
<i>Podlestvice (Število vprašanj)</i>						
Anksioznost, depresija, nemir (8)	59,0 (25,5)	,915	79,7 (19,1)	,935	20,7	0,001
Življenjske aktivnosti (7)	56,0 (24,7)	,839	79,6 (19,0)	,873	23,7	0,000
Spolnost (2)	71,7 (27,8)	,876	87,1 (19,3)	,928	15,4	0,025
Skrb za zdravje (3)	50,8 (19,7)	,368	75,3 (20,6)	,709	24,4	0,000
Izogibanje hrane (3)	39,7 (25,3)	,646	71,4 (22,7)	,788	31,7	0,000
Socialna reakcija (4)	62,7 (27,3)	,846	80,0 (23,7)	,880	17,3	0,010
Socialni odnosi (3)	72,5 (25,3)	,763	81,9 (20,5)	,714	9,4	0,178
Predstava o svojem telesu (4)	64,0 (23,9)	,670	83,8 (17,6)	,755	19,8	0,001

absorbicijo natrija in vode, stimulira obnovo celic in deluje protivnetno. Butifar vsebuje natrijev butirata v lipidni matriki kar omogoča dostavo butirata v široko črevo, kjer ga po disociaciji v butanojski ion absorbirajo enterociti.

Večina raziskav s prebiotiki je bila narejena na živalih, podatkov prospektivnih raziskav pri ljudeh je malo (16). Tarnowski je v svoji prospektivni kontrolirani preiskavi pri 59 bolnikih potrdil ugoden učinek zdravljenja z Butifarjem pri bolnikih s SRČ. Statistično značilno se je zmanjšala bolečina, zmanjšala se je intenzivnost motenj izločanja blata in napihovanje (17). Podobni so tudi rezultati Banasiewiczza in sodelavcev (18).

V raziskavi Vernia so poskušali ugotoviti ali ima dodatek natrijevega butirata k terapiji z mesalazinom ugoden učinek pri bolnikih z ulceroznim kolitisom. Vključili so 30 bolnikov, statistično značilne razlike niso dokazali (19). Di Sabatino in sod. so pri manjši skupini bolnikov z ileokolično obliko Crohnove bolezni preiskusili učinek zdravljenja s 4,0 g natrijevega butirata dnevno 8 tednov. Glede na začetno stanje je prišlo do signifikantnega izboljšanja endoskopske in histološke slike, signifikantno pa se je znižalo tudi število levkocitov, sedimentacija in mukozne vrednosti NF-kB ter Il-1b (20).

Vse omenjene raziskave so bile narejene na relativno majhnem številu bolnikov in metodološko niso bile dvojno slepe. Vemo, da je pri bolnikih s SRČ, placebo učinek dokaj visok (21). Zato bi bilo za potrditev ugodnega učinka zdravljenja z natrijevim butiratom (Butifarjem) pri bolnikih z SRČ potrebno izvesti prospektivno dvojno slepo randomizirano raziskavo z zamenjavo skupin.

## Literatura

1. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ 3rd. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 101: 927–34.
2. Kellow JE, Drossman DA. Rome Foundation diagnostic algorithms for common gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 775–85.
3. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, et al. U.S. household survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1569–80.

4. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt LJ, Chey WD, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; (104 Suppl 1):S1–35.
5. Saito YA, Locke GR, Talley NJ, et al. A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2816–24.
6. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 643–50.
6. Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100: 998–1005.
7. Lawal A, Kern M, Sidhu H, Hofmann C, Shaker R. Novel evidence for hypersensitivity of visceral sensory neural circuitry in irritable bowel syndrome patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 26–33.
8. Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778–83.
9. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome—a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1894–9.
10. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkivuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133: 24–33.
11. Chang L. The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 140: 761–5.
12. Camilleri M, Tack JF. Current medical treatments of dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin N Am* 2010; 39: 481–93.
13. Guilloteau P, Martin L, Eechaut V, Ducatelle R, Zabielski R, Van Immerseel F. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutritional Research Reviews* 2010; 23: 366–84.
14. Claus R, Gunthner D, Letzger H. Effects of feeding fat coated butyrate on mucosal morphology and function in the small intestine of the pig. *J Animal Physiol Anim Nutr* 2007; 91: 312–8.
15. Drossman DA, Patrick DL, Whitehead WE, Toner BB, Diamant NE, Hu Y, Jia H, et al. Further Validation of the IBS-QOL: A Disease-Specific Quality-of-Life Questionnaire. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 999–1007.
16. Quingley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics probiotics, symbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin N Am* 2011; 40: 207–22.
17. Tarnowski W, Borycka Kiciak K, Kiciak A, Friediger J, Cienciala A, Zabielski R. Outcome of treatment with butyric acid in irritable bowel syndrome – preliminary report. *Gastroenterologia Praktyczna* 2011; 11: 1–6.
18. Banasiewicz T, Kaczmarek E, Maik J, Stojcev Z, Marciniak R, Krokkowicz P, et al. Quality of life and the clinical symptoms at the patients with irritable bowel syndrome treated complementary with protected sodium butyrate. *Gastroenterologia Praktyczna* 2011; 5: 1–9.
19. Vernia P, Monteleone G, Grandinetti G, Villotti G, Di Giulio E, Frieri G, et al. Combined Oral Sodium Butyrate and Mesalazine Treatment Compared to Oral Mesalazine Alone in Ulcerative Colitis Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Digestive Diseases and Sciences*, 2000; 5: 976–81.
20. Di Sabatino A, Morera R, Ciccocioppo R, Cazzola P, Gotti S, Tinozzi FP, et al. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 789–94.
21. Spiller S. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 385–96.

# Računalniško tomografska perfuzija jeter

## Computer tomography perfusion of the liver

Peter Popovič\*<sup>1</sup>, Ana Leban<sup>2</sup>, Klara Kregar<sup>2</sup>, Rok Dežman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo

<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Gastroenterolog 2014; 1: 69–73

**Ključne besede:** Računalniško tomografska perfuzija, funkcionalna računalniška tomografija, jetra

**Key words:** Computed tomography perfusion, functional computed tomography, liver

### IZVLEČEK

Moderne radiološke slikovne preiskave ne posredujejo več zgolj informacij o anatomskih, morfoloških in makropatoloških spremembah na opazovanih organih, temveč nudijo vpogled tudi v funkcionalne, patofiziološke ter vse pogosteje celo histološke značilnosti tkiv. Računalniško tomografska (CT) perfuzija (CTP) jeter predstavlja novo neinvazivno, funkcionalno slikovnopreiskovalno metodo, ki omogoča prikaz določenih fizioloških parametrov preiskovanega področja. Metoda temelji na razmerju obarvanja s kontrastnim sredstvom med arterijsko, tkivno in vensko fazo, kar omogoča izračun perfuzijskih parametrov. Ti parametri so jetrni pretok krvi, jetrni volumen krvi, povprečni čas pretoka krvi, površina kapilarne prepustnosti, jetrna arterijska perfuzija, perfuzija portalne vene, jetrni arterijski perfuzijski indeks in celotna jetrna perfuzija. Metodo lahko uporabljamo pri obravnavi kroničnih jetrnih boleznih, jetrnoceličnem karcinomu, jetrnih zasevkih, po presaditvi jeter in spremljanju uspešnosti zdravljenja. V preglednem prispevku avtorji prikazujejo osnove računalniško tomografske perfuzije jeter in klinično uporabnost metode pri nekaterih obolenjih jeter.

### ABSTRACT

Modern radiological imaging does not only contain more information about the anatomical, morphological and macropathological changes in observed tissues, but also provides an insight into functional, pathophysiological, and even histological characteristics of the tissue. Computer tomography (CT) perfusion (CTP) of the liver is a new non-invasive functional imaging and investigative method, that enables the display of certain physiological parameters of the scanned area. It is based on the ratio of staining with the contrast agent during the arterial, venous and tissue phase, which allows calculation of perfusion parameters. These parameters are hepatic blood flow, hepatic blood volume, mean transit time, permeability of the capillary vessel surface, hepatic arterial perfusion, perfusion of the portal vein, hepatic arterial perfusion index and total liver perfusion. This method can be used in management of chronic liver disease, hepatocellular carcinoma, liver metastases, after liver transplantation and in the monitoring of treatment success. In this review paper the authors illustrate the basics of computer tomography perfusion of the liver and the clinical usefulness of the method in certain diseases of the liver.

\*Asist. dr. Peter Popovič, dr. med.

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana, e-mail: peter.popovic@kclj.si

## UVOD

Leta 1979 je dr. Leon Axel predstavil metodo, s katero je poskušal prikazati in ovrednotiti perfuzijo tkiva s kontrastno računalniško tomografsko (CT) preiskavo (1). Takrat je bila računalniško tomografska perfuzija (CTP) lahko le predmet raziskav, saj ocena prekrvavitve tkiva zahteva hitro slikanje oziroma pridobivanje podatkov. V devetdesetih letih prejšnjega stoletja je razvoj naprednejših CT-naprav omogočil hitrejšo slikanje in obdelavo podatkov. Šele večrezni CT je omogočil oceno perfuzije tkiva istočasno na več rezinah, kar omogočilo do natančnejšo oceno perfuzije in kvantifikacijo perfuzijskih parametrov. Perfuzijsko slikanje jeter je prvi opisal Miles leta 1991 in od takrat je zaradi napredka slikovne tehnike in programske opreme CT-perfuzija vedno bolj uporabna za vrednotenje terapevtskega uspeha, določanje prognozičnih dejavnikov in kot diagnostično sredstvo (2). CTP se rutinsko uporablja v diagnostiki ishemične bolezni centralnega živčnega sistema, v raziskovalne namene pa tudi v onkologiji predvsem za ločevanje benignih in malignih sprememb ter za iskanje oddaljenih zasevkov. Njena uporaba v onkologiji temelji na procesu neovaskularizacije oziroma angiogenze, ki poteka v tumorju. Nastanek novega žilja v rastočem tumorju omogoča povečan dotok krvi vanj, kar pogojuje nadaljno rast tumorja in zasevanje (3, 4).

## CT PERFUZIJSKO SLIKANJE

Perfuzija je dostava krvi po arterijskem sistemu in kapilarah do tkiva in je lahko izračunana z različnimi metodami in merskimi enotami (3, 5, 6). V velikih žilah določimo perfuzijo kot hitrost krvnega toka, pri perfuziji kapilar pa je izračunana kot prostornina krvi, ki je v določenem času dostavljena tkivu ( $\text{mL}/\text{min}/100\text{mL}$ ). CT-perfuzija je metoda, ki temelji na oceni razmerja obarvanja s kontrastnim sredstvom med arterijsko, tkivno in vensko fazo. Med dovajanjem kontrastnega sredstva z zaporednim slikanjem na enem mestu dobimo t.i. krivulje obarvanosti tumorja po kontrastnem sredstvu v odvisnosti od časa. Z analizo teh podatkov nato določimo krivuljo obarvanosti v odvisnosti od časa, iz nje pa izraču-

namo oziroma količinsko ovrednotimo perfuzijske parametre, ki nam omogočijo oceno funkcionalnega stanja žilnega sistema v tkivu, ki ga pregledujemo (5, 6, 7).

Pri CT-perfuzijski metodi prvega prehoda kontrasta uporabljamo neionska jodova kontrastna sredstva s čim večjo koncentracijo. Obarvanje tkiva v izbranem trenutku je odvisno od količine kontrastnega sredstva oziroma joda, ki se v tistem trenutku nahaja v znotrajžilnem prostoru (slika 1a). Ker pri perfuzijskem slikanju za pravičen izračun perfuzijskih parametrov potrebujemo dobro obarvanje tkiva, to poskušamo doseči s povečanjem pretoka, s katerim dovajamo kontrastno sredstvo, in s povečanjem koncentracije joda v kontrastnem sredstvu. Ker smo pri večanju pretokov omejeni z velikostjo kanile, ki jo še lahko uvedemo v žilo bolnika, dobro obarvanost običajno dosežemo z močnejše koncentriranimi kontrastnimi sredstvi ( $350\text{--}400\text{ mg/ml}$ ). Količina kontrasta je nizka, med  $40\text{--}50\text{ ml}$ . Kontrastno sredstvo vbrizgamo kot bolus z visokom pretokom  $5\text{--}7\text{ mL/s}$  in potuje po velikih žilah do kapilar, kjer deloma prehaja v intersticijski prostor. Kontrastno sredstvo je tako v tkivih razporejeno v dveh fizioloških prostorih, znotrajžilnem in intersticijskem, zato pri oceni njegove dinamike uporabljamo dvoprostorski farmakokinetični model. Z oceno znotrajžilne faze dobimo podatke o jetrnem pretoku krvi (JPK [ $\text{ml}/100\text{g tkiva}/\text{min}$ ]), jetrnem volumnu krvi (JVK [ $\text{ml}/100\text{g}$ ]) in povprečnem času pretoka krvi (PČP [s]), ki pomeni povprečen čas prehoda krvi iz arterijskega do venskega dela žilja (slika 1, b, c, d). Z oceno intersticijske faze pridobimo podatke o površini kapilarne prepustnosti (KP [ $\text{ml}/100\text{g tkiva}/\text{min}$ ]), ki predstavlja enosmerni difuzijski iztok krvi iz žilnega lumna v intersticij na enoto površine kapilarnega endotela (slika 1 e). Slikovna obravnava »pixel by pixel« nam omogoči prikaz perfuzijskih parametrov tudi v obliki barvnih kart z dobro prostorsko ločljivostjo (6, 7).

Običajni perfuzijski protokoli uporabljajo metodo prvega prehoda kontrasta. Prvi prehod kontrasta pomeni dogajanje prvih  $45\text{--}60$  sekund po vbrizganju kon-

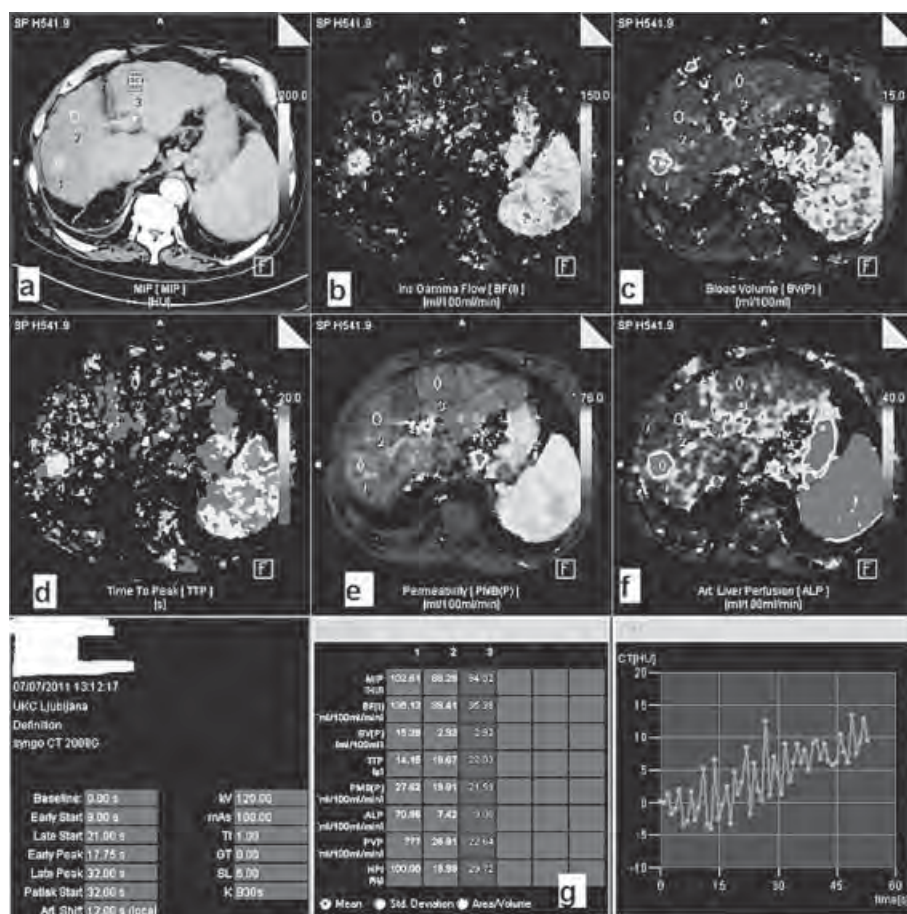
trastnega sredstva. V tem času je večina kontrasta v znotrajžilnem prostoru, zato nam hitro CT slikanje omogoči prikaz perfuzije in volumna krvi. Po preteku 4–5 sekund začno večje količine kontrastnega sredstva prehajati v zunajžilni prostor, kar poteka vse do vzpostavitve ravnotežja na področju kapilarne prepustnosti. Temu sledi vračanje kontrasta nazaj v znotrajžilni prostor, kar lahko opazujemo po približno 2 minutah (7). Zaradi dvojne oskrbe jeter s krvjo, lahko v jetrih računamo še druge parametre kot so: jetrna arterijska perfuzija (JAP [ml/100 ml/min]) perfuzija portalne vene (PVP [ml/100ml/min]); jetrni arterijski perfuzijski indeks (JPI [%]), celotna jetrna perfuzija (CJP) (slika 1f). Podatki o normalnih vrednostih perfuzijskih parametrov jeter so v dostopni literaturi različni, predvsem zaradi različne programske opreme in obdelave podatkov. Na splošno velja da so vrednosti JAP med 0,17–0,20; PVP 0,34–0,93; JPI 16–32 %; JPK 103,9–106,24; JVK 12,5–20,24 in PČP 11,1–15,05 (8).

Omejitve uporabe CT-perfuzije so enake kot za CT preiskavo s kontrastnim sredstvom, saj gre v osnovi za isto preiskovalno metodo. Bolnik ne sme biti preobčutljiv na kontrastno sredstvo in zaželeno je, da je med potekom preiskave popolnoma pri miru: CT-perfuzija jeter je, tako kot vsaka CT-preiskava, zelo občutljiva na premikanje. Dihanje bolnika med preiskavo vpliva na izračun perfuzijskih parametrov, zaradi tega bolnik med CT-perfuzijo jeter, ki traja 45–50 sekund, ne sme dihati (5, 6, 9).

## KLINIČNA UPORABNOST

### Kronične bolezni jeter

Pod kronične bolezni jeter štejemo kronični hepatitis, fibrozo in cirozo jeter. Za vse je značilno progresivno uničevanje in preoblikovanje normalne lobularne arhitekture jetrnega parenhima. Rezultat preoblikovanja je progresivna zapora sinusoidov s fibrozo in nodularno regeneracijo, ki privede do povečane intrahepatične



SLIKA 1. Perfuzijska CT-preiskava jeter

- HCC v VIII. segmentu jeter (1-mesto meritve v tumorju; 2 in 3-mesto meritve v preostalem parenhimu jeter)
- povečan pretok krvi (135,1 ml/100 ml/min) v HCC v primerjavi s preostalim parenhimom jeter (39,4 ml/100ml/min)
- povečan volumen krvi (15,4 ml/100 ml) v HCC v primerjavi s preostalim parenhimom jeter (2,9 ml/100 ml)
- skrajšan čas pretoka (14,1 s) v HCC v primerjavi s preostalim parenhimom jeter (19,6 s)
- povečana površina kapilarne prepustnosti (27,6 ml/100 ml/min) v HCC v primerjavi s preostalim parenhimom jeter (19,8 ml/100ml/min)
- povečan jetrni perfuzijski indeks (70,5 ml/100ml/min) v HCC v primerjavi s preostalim parenhimom jeter (7,4 ml/100ml/min)
- programski izračun perfuzijskih parametrov.



žilne upornosti in portalne hipertenzije. Zmanjšan pretok v jetra preko portalne vene je delno kompenziran s povečanjem arterijskega dotoka krvi, vendar je celotna perfuzija jeter zmanjšana (8,10).

Zlati standard za oceno stadija kronične bolezni jeter je histološka biopsija jeter, vendar kot invazivni postopek prinaša tveganje za zaplete. Morfološka slikovna diagnostika (npr. UZ ali CT s kontrastnim sredstvom) je sicer dobro občutljiva za prikaz jetrne ciroze, vendar zelo slabo občutljiva za prikaz zgodnjih sprememb jetrnega parenhima v smislu fibroze. CT-perfuzija lahko prikaže patološke spremembe v jetrih že na zgodnji stopnji fibroze in omogoča neinvazivno oceno stopnje jetrne ciroze (10).

Pri kronični jetrni bolezni se JPI poviša, PČP se zaradi depozicije kolagena v zunajžilnem prostoru podaljša, JPK in JVK se zmanjšata (9, 11, 12). Študije so ugotovile, da spremembe perfuzijskih parametrov dobro korelirajo z oceno jetrne bolezni tako po Child-Pugh klasifikaciji (9), kot tudi s histološko oceno fibroze (13). S PČP naj bi bilo možno ločiti med bolniki s cirozo in tistimi brez ciroze pri vrednosti 22.6s (81 % občutljivost in 81 % specifičnost) (9).

## Jetrcelični karcinom

Jetrcelični karcinom (JCK) je najpogostejši primarni jetrni rak in najpogosteje vznikne v poprej cirotično spremenjenih jetrih ali pri bolnikih s kroničnim virusnim hepatitisom (14). Za JCK je značilna dobra arterijska ožiljenost (hipervaskularnost), ki izvira iz jetrne arterije, medtem ko ostali jetrni parenhim večinoma oskrbuje portalni sistem (14, 15).

CT-perfuzijsko slikanje omogoča razločevanje JCK od ostalih tumorjev, spremljanje terapevtskega uspeha ter oceno agresivnosti tumorja in prognoze bolnika (10, 17).

Perfuzijski parametri JCK močno odstopajo od parametrov preostalega parenhima jeter in drugih jetrnih lezij. JAP je na periferiji tumorja povečana, v centralni nekrozi pa zmanjšana (6). JVK, JPK, KP in JPI

so višji v JCK kot v okoliškem tkivu, PČP pa je skrajšan (18, 19). Pri zapori portalne vene ni zaznati pomembnih sprememb perfuzije v tumorju (18). Spremembe perfuzijskih parametrov torej nakazujejo spremembe v tumorski patofiziologiji. (8, 10).

Perfuzijsko slikanje bi lahko pripomoglo tudi k zgodnejšem odkrivanju JCK. Fournier in sod. (20) so po indukciji primarnega jetrnega raka pri podganah zaznali spremembe v perfuzijskem slikanju že po enajstih tednih s 86 % občutljivostjo, ter 65 % specifičnostjo, po osemnajstih tednih pa je so bile spremembe zaznane z 87 % občutljivostjo in 80 % specifičnostjo.

CT-perfuzija omogoča zgodnje spremljanje uspešnosti zdravljenja, tako pri bolnikih zdravljenih s transarterijsko kemoembolizacijo (TACE), kot tudi pri sistemski terapiji. S CT-perfuzijskim slikanjem merimo parametre, ki so povezani s preostalimi vitalnimi strukturami v tumorju in s tem ocenimo uspešnost zdravljenja. Po zdravljenju s TACE, pri bolnikih, ki imajo delni odgovor na zdravljenje, pride do zmanjšanja jetrne JAP in JVK (21, 22). Pri zdravljenju z zdravili, ki zavirajo neoangiogenezo, pa vidimo zmanjšanje JVK, JVK in KP (4, 23).

## Zasevki v jetrih

Perkins in sod. predlagajo prazno vrednost jetrnega perfuzijskega indeksa 0,37, višje vrednosti pri pacientih z znanim malignim obolenjem nakazujejo na zasevke v jetrih (25). Nekatere študije nakazujejo, da bo v prihodnosti s CT-perfuzijo mogoča tudi karakterizacija jetrnih zasevkov, napoved uspešnosti zdravljenja ter ocena odgovora na zdravljenje, vendar natančnih podatkov še ni na voljo (26).

## Presaditev jeter

Jetrna hemodinamika se po presaditvi dramatično spremeni, saj mora masa presadka, ki je enaka polovici mase prvotnih jeter, pasivno sprejeti ves prvotni priliv krvi. Presaditev desnega lobusa jeter lahko vodi do kongestije jetrnih ven (10). Rekonstrukcija jetrnih ven je pri prejemnikih ključna,

ker so te kratke in imajo omejene anastomoze (27,28). Za neinvazivno oceno jetrne venske kongestije po presaditvi jeter uporabljamo večfazni CT s kontrastom, ultrazvok in MRI. Vseeno pa te preiskave komajda zagotavljajo kvantitativne meritve segmentne kongestije. CT perfuzijsko slikanje je kvantitativna metoda za prepoznavo hemodinamskih lastnosti jeter, saj z njo lahko opazujemo vzorec hemodinamskih sprememb portalne vene in hepatične arterije, kar pripomore k zgodnji prepoznavi žilnih zapletov po presaditvi. Zhuang in sod. so poročali, da se portalna venska perfuzija in skupna perfuzija jeter po presaditvi občutno povečata, medtem ko pomembnih odstopanj v vrednostih jetrne arterijske perfuzije in jetrnega perfuzijskega indeksa ni bilo najdenih (27). Druge študije so poročale tudi o drugačnih rezultatih (8).

## ZAKLJUČEK

CT-perfuzijsko slikanje jeter je novo področje klinične uporabe CT naprave v slikovni diagnostiki jeter. Je visoko ločljiva, varna, ponovljiva in enostavna slikovna preiskovalna metoda, ki posreduje morfološke in funkcionalne podatke, s pomočjo katerih ugotavljamo stopnjo kronične jetrne bolezni, zgodaj zaznamo in opredelimo primarni rak jeter in zasevke v jetrih, ter ocenjujemo uspešnost zdravljenja. Z razvojem tehnologije in z dognanji novih študij se bo CT-perfuzijsko slikanje jeter zagotovo uveljavilo v diagnostiki, načrtovanju in spremljanju zdravljenja jetrnih bolezni.

## Literatura

1. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology* 1980; 137: 679–686.
2. Miles, K.A., Hayball M., Dixon A.K. Colour Perfusion Imaging: A New Application of Computed Tomography. *Lancet* 1991; 337: 643–45.
3. Šurlan-Popovic K, Bisdas S, Rumboldt Z, Koh TS, Strojjan P. Changes in perfusion CT of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated during the course of concomitant chemoradiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31: 570–5.
4. Roberto García-Figueiras, Vicky J. Goh, Anwar R. Padhani, Sandra Baleato-González, Miguel Garrido, Luis León, et al. CT Perfusion in Oncologic Imaging: A Useful Tool? *American Journal of Roentgenology* 2013; 200: 8–19.
5. Miles KA. Perfusion CT for the assessment of tumor vascularity: which protocol? *Br J Radiol* 2003; 76: 36–42.
6. Miles, K.A., Hayball M.P., Dixon A.K. Functional Images of Hepatic Perfusion Obtained with Dynamic CT. *Radiology* 1993; 188: 405–11.
7. Šurlan Popovič K, Bisdas S, Strojjan P. Radiološka Obravnava Tumorjev Glave in Vratu - Vloga CT-Perfuzije. *Zdravniški Vestnik* 2012; 81: 480–86.
8. Zhong L, Wang WJ, Xu JR. Clinical application of hepatic CT perfusion. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 907–911.
9. Van Beers BE, Leconte I, Materne R, Smith AM, Jamart J, Horsmans Y. Hepatic Perfusion Parameters in Chronic Liver Disease. *American Journal of Roentgenology* 2001; 176: 667–73.
10. Ogul H, Ummugulsum B, Yesim K et al. Abdominal Perfusion Computed Tomography. *Abdominal Perfüzyon* 2013; 45: 50–57.
11. Guan S, Zhao WD, Zhou KR, Peng WJ, Mao J, Tang F. CT Perfusion at Early Stage of Hepatic Diffuse Disease. *World Journal of Gastroenterology* 2005; 11: 3465–7.
12. Hashimoto K, Murakami T, Dono K, Hori M, Kim T. Assessment of the Severity of Liver Disease and Fibrotic Change: The Usefulness of Hepatic CT Perfusion Imaging. *Oncology Reports* 2006; 16: 677–83.
13. Ronot M, Asselah T, Paradis V, Michoux N, Dorvillius M, Baron G, Marcellin P, Van Beers BE, Vilgrain V. Liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT. *Radiology* 2010; 256: 135–42.
14. Štabuc B, Janša R, Stanislavljević D et al. Jetrnocelični Karcinom: Priporočila za obravnavo. *Gastroenterolog* 2010; 14: 3–15.
15. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30: 969–977.
16. Ippolito D, Bonaffini PA, Ratti L et al. Hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolisation: Dynamic perfusion-CT in the assessment of residual tumor. *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16: 5993–6000.
17. Hansen ML, Norling R, Lauridsen C et al. Computed Tomography (CT) Perfusion in Abdominal Cancer: Technical Aspects. *Diagnostics* 2013; 3: 261–70.
18. Sahani D, Holalkere NS, Mueller PR, Zhu AX. Advanced hepatocellular carcinoma: CT perfusion of liver and tumor tissue-initial experience. *Radiology* 2007; 243:736–743.
19. Zhou ZF, Huang HL, Xu B, Lin BJ, Liu ZH, Yang JY, et al. Clinic Application with MSCT Perfusion in Liver Tumor. *LinchuangFangshexueZazhi* 2006; 25: 233–37.
20. Fournier LS, Cuenod CA, de Bazelaire C, Siauve N, Rosty C, Tran PL, et al. Early Modifications of Hepatic Perfusion Measured by Functional CT in a Rat Model of Hepatocellular Carcinoma Using a Blood Pool Contrast Agent. *European Radiology* 2004; 14: 2125–33.
21. Chen G, Ma DQ, He W, Zhang BF, Zhao LQ. Computed tomography perfusion in evaluation of the therapeutic effect of transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14: 5738–5742.

22. Yang L, Zhang XM, Tan BX, Liu M, Dong GL, Zhai ZH. Computed tomographic perfusion imaging for the therapeutic response of chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2012; 36:226–30.
23. Zhu AX, Holalkere NS, Muzikansky A, Horgan K, Sahani DV. Early antiangiogenic activity of bevacizumab evaluated by computed tomography perfusion scan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2008; 13: 120–125.
24. Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, Weder W, Marincek B. Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology* 1995; 196: 471–478.
25. Perkins AC, Whalley D R, Ballantyne KC, Hardcastle JD. Reliability of the hepatic perfusion index for the detection of liver metastases. *Nuclear Medicine Communications* 1987; 8: 982–989.
26. Guyennon A, Mihaila M, Palma J, Lombard-Bohas C, Chayvialle JA, Pilleul F. Perfusion characterization of liver metastases from endocrine tumors: computed tomography perfusion. *World J Radiol* 2010; 28:449–454.
27. Zhuang ZG, Qian LJ, Wang BX, Zhou Y, Li QG, Xu JR, Cheng YF. Computed tomography perfusion in living donor liver transplantation: an initial study of normal hemodynamic changes in liver grafts. *Clinical Transplantation* 2009; 23: 692–699.
28. Shirouzu, Y, Ohya Y, Hayashida S, Asonuma K, Inomata Y. Difficulty in sustaining hepatic outflow in left lobe but not right lobe living donor liver transplantation: Outflow disturbance after left lobe grafting. *Clinical Transplantation* 2011; 25: 625–632.

# Sindrom Shwachman-Diamond

## Shwachman-Diamond syndrome

Matjaž Homan\*

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Ljubljana

Gastroenterolog 2014; 1: 75–78

**Ključne besede:** sindrom Shwachman-Diamond, eksokrina insuficienca trebušne slinavke, nevtropenija, mielodisplastični sindrom

**Key words:** Shwachman Diamond syndrome, exocrine pancreatic insufficiency, neutropenia, myelodysplastic syndrome

### IZVLEČEK

Sindrom Shwachman-Diamond je redka avtosomno recesivna motnja. Zanj je značilna eksokrina insuficienca trebušne slinavke, moteno delovanje kostnega mozga, nagnjenost k razvoju mielodisplastičnega sindroma in hematoloških malignomov ter skeletne nepravilnosti. Prizadeti so lahko tudi drugi organi, kot na primer jetra, zobje, srce in koža. Otroci imajo lahko učne težave in moten psihološki razvoj.

### ABSTRACT

Shwachman Diamond syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by exocrine pancreatic insufficiency, bone marrow dysfunction, predisposition to myelodysplastic syndrome, hematologic malignancy and skeletal abnormalities. Additional organs can be affected such as liver, teeth, heart and skin. Patients may have learning difficulties and impaired psychological development. Early recognition of the syndrome is of great importance due to leukemia predisposition.

### UVOD

Pod vodstvom Shwachmana, Diamonda in Bodiana so leta 1964 prvič opisali sindrom z motnjo eksokrinega delovanja trebušne slinavke in kostnega mozga ter s pogosto pridruženimi kostnimi nepravilnostmi (1, 2). Sindrom Shwachman-Diamond (SDS) je redka avtosomno recesivna motnja (OMIM #260400). Zanj so značilne motnje v eksokrinem delovanju trebušne slinavke in kostnega mozga, skeletne nepravilnosti, nizka rast ter povečano tveganje za razvoj mielodisplastičnega sindroma in akutne mieloične levkemije. Prizadeti so lahko še številni drugi organi, kot so jetra, srce, ledvica, zobje in koža (3). Otroci imajo lahko

kognitivne ter vedenjske težave (4). SDS je za cistično fibrozo drugi najpogostejši dedni vzrok motenega eksokrinega delovanja trebušne slinavke, točna pojavnost bolezni pa ni poznana.

Na sedmem kromosomu je bil leta 2003 odkrit gen SBDS, poimenovan po Shwachmanu, Bodianu in Diamondu. Gen kodira beljakovino z 250 aminokisljinami, z do sedaj še neznano funkcijo. Beljakovina naj bi imela vlogo v dozorevanju ribosomov. Vseh mutacij gena SBDS še ne poznamo, zato so nam genetski testi le v pomoč pri diagnozi (6,7). Bolniki s tipično klinično sliko, kjer mutacije še ne znamo določiti, imajo praviloma težjo hematološko bolezen in blažjo insuficienco trebušne slinavke (8).

\*Doc. dr. Matjaž Homan, dr. med.

Klinični oddelek za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana  
email: matjaz.homan@guest.arnes.si

## KLINIČNA SLIKA

Klinična slika je zelo heterogena in se spreminja s starostjo. Novorojenčki imajo nižjo porodno težo in dolžino. Prisotnih je le malo simptomov in znakov, ki jih najdemo kasneje (9). Pri dojenčku in malčku so v ospredju znaki malabsorpcije, distrofije in nizke rasti. Značilne so ponavljajoče se in težko potekajoče bakterijske okužbe (vnetje srednjega ušesa, pljučnica, abscesi, osteomielitis, sepsa). Med izvidi izstopa nevtropenija, lahko je prisotna pancitopenija (5). Bolezen se lahko manifestira šele v drugem desetletju ali tudi kasneje (10, 11).

Klinični znaki SDS so zelo raznoliki. Posebno pri starejših otrocih, kjer je steatoreja že izzvenela, nevtropenija pa je občasna, je postavitve diagnoze težka (12). V pomoč so nam diagnostični kriteriji prikazani v tabeli 1.

Pri postavitvi diagnoze so nam v pomoč značilne spremembe na kosteh, predvsem metafizne disostoze.

Novorojenčki imajo nižjo porodno težo in dolžino glede na vrstnike. Pri dojenčku se pojavijo znaki

Tabela 1. Diagnostični kriteriji sindroma Shwachman-Diamond (prirejeno po: Hashmi et al. (8))

Izpolnjena morata biti vsaj 2 od sledečih kriterijev
1. kriterij: prisotnost vsaj dveh od naštetih znakov:
a. kronična citopenija - citopenija zaznana vsaj 2x v obdobju vsaj 3 mesecev
b. zmanjšano število progenitornih celic v kostnem mozgu
c. trajno znižane vrednosti fetalnega hemoglobina F (izmerjene vsaj 2x v razmaku vsaj 3 mesecev). Izključene morajo biti hemoglobinopatije z neučinkovito eritropoezo in posledično visokim HbF
d. persistentna eritrocitna makrocitoza (izmerjena vsaj 2x v razmaku vsaj 3 mesecev) Izključena je makrocitoza, kot posledica hemolize ali pomanjkanja vnosa hranil
2. kriterij: prisotnost vsaj enega od naštetih znakov:
a. pankreatična lipomatoza prikazana z UZ, CT, MRI
b. znižane vrednosti, glede na starost, vsaj dveh encimov trebušne slinavke (elastaza v blatu, tripsinogen v serumu, amilaza v serumu ali encimi v dvanajstniku po stimulacijskem testu)
3. kriterij: pozitiven genetski test na SDS
4. kriterij: sorodnik v prvem kolenu s SDS

malabsorpcije, malnutricije in neuspevanje ter ponavljajoče se okužbe (5, 9). Povprečna starost, pri kateri se pojavijo znaki in simptomi sindroma, je 1,5 meseca, ker pa je diagnoza zahtevna, se bolezen v povprečju prepozna v starosti 1 leta (8).

Eksokrina insuficienca trebušne slinavke je posledica motnje v razvoju acinusov. Histološki pregled prikaže ohranjene vode in otočke trebušne slinavke. Število acinusnih celic je zmanjšano, nadomešča pa jo maščobno tkivo. Večina dojenčkov ima steatorejo, delovanje trebušne slinavke se pri polovici bolnikov z leti izboljša. Nadomeščanje encimov in lipidotopnih vitaminov tako ni več potrebno. Vrednosti pankreatičnih encimov ostajajo nižje, kar nam je lahko v pomoč pri diagnozi pri starejših otrocih, pri katerih so klinični simptomi že izzveneli (13, 14).

Nezdravljena insuficienca trebušne slinavke privede do pomanjkanja lipidotopnih vitaminov in motenj strjevanja krvi.

Pri dojenčkih in malih otrocih so povišani jetrni encimi z normalnimi vrednostmi bilirubina, pri tem so jetra ehosonografsko povečana. Histološki pregled jetrnega tkiva prikaže steatozo, lahko fibrozo in znake periportalnega ter portalnega vnetja. S starostjo se vrednosti encimov normalizirajo, pride do popolne obnove jeter (13, 14, 15).

Najpogostejša hematološka motnja je nevtropenija, ki je prisotna pri 98 % bolnikov (14). Občasno se pojavlja pri dveh tretjinah bolnikov, pri tretjini je trajna in težko potekajoča, z absolutnim številom nevtrofilnih granulocitov pod  $500/\text{mm}^3$  krvi. Nevtrofilci imajo lahko moteno kemotakso (16, 17, 18). Predvsem mlajši otroci zbole vajo s težje potekajočimi bakterijskimi okužbami.

Trombocitopenija je v večini primerov blaga in klinično nepomembna.

Anemijo ima več kot polovica bolnikov. Največkrat je blage do zmerne stopnje, eritrociti so večji ali normalne velikosti. Število retikulocitov ni zvišano, ker je slabokrvnost posledica motenega delovanja kostnega mozga. Vrednosti hemoglobina F so pogosto povišane pri SDS.

Prognoza je manj ugodna, če se razvije mielodisplastični sindrom in AML. Potrebne so redne kontrole krvne slike in kontrolne aspiracijske biopsije kostnega mozga. Najpogostejša citogenetska klonska nepravilnost v vzorcu kostnega mozga je pojav izokromosoma 7(q10) in delecija 20(q11). Nepravilnosti nista vedno v povezavi z maligno transformacijo (8, 19).

Najpogostejši kostni nepravilnosti sta metafizna disostoza dolgih kosti in nepravilnosti skeleta prsnega koša. Značilna je kostohondralna zadebelitev in zožen prsni koš. Opisan je primer hude torakalne distrofije z motenim delovanjem pljuč v neonatalnem obdobju (13). Večina kostnih sprememb je brez kliničnih simptomov. Nepravilnosti na slikah dolgih kosti se pojavijo šele po drugem letu starosti, medtem ko so anomalije skeleta prsnega koša vidne že pri mlajših otrocih (13, 14, 20). Možne so deformacije hrbtenice (kifoza, skolioza, kolaps vretenc) (5).

Za sindrom je značilna nizka rast kljub normalni prehranjenosti (14).

Motnja v metabolizmu kosti je lahko razlog za razvoj znižanja kostne gostote, ki ni v povezavi s pomanjkanjem vitamina D (21).

Bolniki s SDS imajo lahko moteno delovanje ali strukturne nepravilnosti številnih drugih organov. V obširni raziskavi, ki je zajela 88 bolnikov, so imeli trije otroci razcep neba (14).

Zaradi možnosti displazije in hipoplazije zob ter kariesa se priporočajo redni obiski pri zobozdravniku (5).

Prizadetost srca je redka (22). Največkrat gre za blage motnje krčljivosti levega prekata. Srčno popuščanje se ponavadi pokaže šele med indukcijsko kemoterapijo pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic (23).

Opisane so malformacije sečil (13), trdovratni ekcem in ihtioza (5). Mnogo otrok ima učne in vedenjske težave, vključno z motnjo pozornosti in težavami pri kontroli čustev. (4).

## DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Pri postavitvi diagnoze moramo izključiti druge motnje eksokrinega delovanja trebušne slinavke (cistična fibroza, Pearsonov sindrom, sindrom Johanson-Blizzard).

## ZDRAVLJENJE

Če ima otrok potrjen SDS, je nujno potrebna obravnava s strani večih različnih specialistov. Poleg gastroenterologa, ki skrbi za nadomeščanje pankreatičnih encimov in lipidotopnih vitaminov ter za primerno pridobivanje na telesni teži, je potrebna še obravnava v hemato-onkološki ambulanti. Hemato-onkolog redno kontrolira krvno sliko in opravlja aspiracijske biopsije kostnega mozga, ker je SDS bolezen z možnostjo prehoda v mielodisplastični sindrom in AML. Bolnika z vročinskim stanjem ob prisotni nevtropeniji je potrebno ustrezno obravnavati po načelih obravnave bolnikov s febrilno nevtropenijo.

Priporoča se psihološko testiranje in pomoč ob ugotovljenih težavah. Potrebne so redne kontrole pri zobozdravniku.

V primeru simptomatskih kostnih nepravilnosti je potrebna še obravnava pri ortopedu in po njegovi presoji kirurška korekcija.

## ZAKLJUČEK

SDS je redka avtosomno recesivna bolezen, ki se kaže predvsem z motenim delovanjem trebušne slinavke in kostnega mozga. Klinična slika je zelo

pestra in se spreminja s starostjo. Neugoden potek bolezni predstavlja razvoj mielodisplastičnega sindroma in akutne mieloične levkemije. Sindrom je redek, vseeno pa je nanj potrebno vedno pomisliti pri bolnikih, ki imajo moteno delovanje eksokrinega dela trebušne slinavke.

## Literatura

1. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr* 1964; 65:645–663.
2. Bodian M, Sheldon W, Lightwood R. Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas. *Acta Paediatr* 1964; 53: 282–293.
3. Liu JM, Lipton JM, Mani S. Sixth international congress on Shwachman-Diamond syndrome: from patients to genes and back. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1242: 26–39.
4. Kerr EN, Ellis L, Dupuis A, Rommens JM, Durie PR. The behavioral phenotype of school-age children with Shwachman Diamond syndrome indicates neurocognitive dysfunction with loss of Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene function. *J Pediatr* 2010; 156: 433–38.
5. Hall GW, Dale P, Dodge JA. Shwachman-Diamond syndrome:UK perspective. *Arch Dis Child* 2006; 91:521–524.
6. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 97–101.
7. Woloszynek JR, Rothbaum RJ, Rawls AS, Minx PJ, Wilson RK, Mason PJ, et al. Mutations of the SBDS gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Blood* 2004; 104: 3588–90.
8. Hashmi SK, Allen C, Klaassen R, Fernandez CV, Yanofsky R, Shereck E, et al. Comparative analysis of Shwachman-Diamond syndrome to other inherited bone marrow failure syndromes and genotype-phenotype correlation. *Clin Genet* 2011; 79: 448–58.
9. Cipolli M, D Orazio C, Delmarco A, et al. Shwachman's syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 265–72.
10. Hislop WS, Hayes PC, Boyd EJ. Late presentation of Shwachman's Syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71:677–79.
11. MacMaster SA, Cummings TM. Computed tomography and ultrasonography findings for an adult with Shwachman syndrome and pancreatic lipomatosis. *Can Assoc Radiol J* 1993; 44: 301–3.
12. Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome: a review of clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 233–48.
13. Mack DR, Forstner GG, Wilschanski M, Freedman MH, Durie PR. Shwachman syndrome: exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology* 1996; 111: 1593–1602.
14. Ginzberg H, Shin J, Ellis L et al. Shwachman syndrome: Phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J Pediatr* 1999; 135: 81–88.
15. Toiviainen-Salo S, Durie PR, Numminen K, Heikkila P, Marttinen E, Savilahti E, et al. The natural history of Shwachman-Diamond syndrome-associated liver disease from childhood to adulthood. *J Pediatr* 2009; 155: 807–11.
16. Ruutu P, Savilahti E, Repo H, Kosunen TU. Constant defect in neutrophil locomotion but with age decreasing susceptibility to infection in Shwachman syndrome. *Clin Exp Immunol* 1984; 57:249–55.
17. Stepanovic V, Wessels D, Goldman FD, Geiger J, Soll DR. The chemotaxis defect of Shwachman-Diamond syndrome leukocytes. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2004; 57: 158–74.
18. Orelia C, Kuijpers TW. Shwachman-Diamond syndrome neutrophils have altered chemoattractant-induced F-actin polymerization and polarization characteristics. *Haematologica* 2009; 94: 409–13.
19. Maserati E, Minelli A, Pressato B, Valli R, Crescenzi B, Stefanelli M, et al. Shwachman syndrome as mutator phenotype responsible for myeloid dysplasia/neoplasia through karyotype instability and Chromosomes 7 and 20 anomalies. *Genes, chromosomes and cancer* 2006; 45: 375–82.
20. Makitie O, Ellis L, Durie PR, et al. Skeletal phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in SBDS. *Clin Genet* 2004; 65: 101–12.
21. Toiviainen-Salo S, Mayranpaa MK, Durie PR, et al. Shwachman-Diamond syndrome is associated with low turnover osteoporosis. *Bone* 2007; 41: 965–72
22. Kopel L, Gutierrez PS, Lage SC. Dilated cardiomyopathy in a case of Shwachman-Diamond syndrome. *Cardiology in the Young*. 2011; 21: 588–90.
23. Toiviainen-Salo S, Pitkanen O, Holmstrom M, et al. Myocardial function in patients with Shwachman-Diamond syndrome: aspects to consider before stem cell transplantation. *Pediatr. Blood and Cancer* 2008; 51: 461–67.

# Presaditev jeter kot način zdravljenja akutne odpovedi jeter – prikaz kliničnega primera

## Liver transplantation as treatment of acute liver failure - a clinical case report

Matic Koželj\*<sup>1</sup>, Igor Mark<sup>2</sup>, Marija Ribnikar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za gastroenterologijo

<sup>2</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za intenzivno interno medicino  
Gastroenterolog 2014; 1: 79–82

**Ključne besede:** akutna jetrna odpoved, transplantacija jeter

**Keywords:** acute liver failure, liver transplantation

### IZVLEČEK

V prispevku predstavljamo primer bolnice z akutno odpovedjo jeter zaradi zastrupitve z gobami. Akutna ali fulminantna jetrna odpoved je redka, a brez presaditve jeter pogosto (v več kot 80 %) smrtna bolezen. Zanj je značilen nenaden pojav hepatične encefalopatije s pridruženimi zlatenico, koagulopatijo in večorgansko odpovedjo pri sicer zdravih ljudeh. Vzroki akutne jetrne odpovedi so različni. Pri zdravljenju akutne jetrne odpovedi s transplantacijo jeter se v Sloveniji odločamo glede na King's College kriterije.

### ABSTRACT

We present a case of a female patient with an acute liver failure due to mushroom poisoning. Acute liver failure is a rare disease, fatal in more than 80 % of patients who don't undergo liver transplantation. Typical signs of acute liver failure are sudden onset of hepatic encephalopathy with concomitant jaundice, coagulopathy and multiorgan failure in otherwise healthy patients. The etiology of the disease is diverse. In Slovenia, King's College criteria are used to decide regarding liver transplantation.

### KLINIČNI PRIMER

62-letna bolnica, zdravljena zaradi hipotiroze in osteoporoze, je bila premeščena na Klinični oddelek za intenzivno interno medicino (KOIIM) UKC Ljubljana iz Splošne bolnišnice Jesenice zaradi akutne jetrne in ledvične odpovedi.

Tri dni pred sprejemom je zbolela z bruhanjem in drisko, večer pred tem sta z možem jedla gobe. Obiskala je ZD Kranj, kjer je prejela infuzijo fiziološke raztopine, antiemetik in aktivno oglje. Naslednji dan se je bruhanje umirilo, driska pa je vztrajala. Tretji dan bolezni je zjutraj na stranišču izgubila zavest, urgentna ekipa jo je prepeljala v SB Jesenice.

\*Matic Koželj, dr. med.

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



Ob sprejemu v SB Jesenice je bila zamračena, upočasnjena, hipotenzivna (RR 70/50, fr. 66<sup>o</sup>) in podhlajena (34,7 °C), specialni somatski status je bil brez posebnosti. Laboratorijsko so ugotovili močno povišane transaminaze (AST 37  $\mu$ kat/L, ALT 64  $\mu$ kat/L), blago povišan bilirubin (41/17  $\mu$ mol/L), alkalno fosfatazo (2,9  $\mu$ kat/L), gama-GT (1,12  $\mu$ kat/L), amonijev ion (43 mmol/L) in hipoglikemijo (1,5 mmol/L). Izmerili so podaljšan protrombinski čas (PČ 0,07/s, INR 8,23). Ugotovili so tudi akutno ledvično insuficienco (sečnina 23,8 mmol/L, kreatinin 510  $\mu$ mol/L), zvišane vnetne parametre (prokalcitonin 3,93  $\mu$ g/L, L 11.9 x 10<sup>9</sup>) in metabolno acidozo s povišanim laktatom (pH 6,9, laktat 15,2 mmol/L).

Hidrirali so jo z infuzijo 5 % glukoze, dobila je pripravek vitamina K in sveže zmrznjeno plazmo (SZP). Zaradi motnje zavesti so jo sedirali in intubirali.

Glede na klinično sliko in laboratorijske izvide je bila postavljena diagnoza akutne jetrne in ledvične odpovedi in za nadaljevanje zdravljenja je bila premeščena na KOIIM UKC Ljubljana.

Ob sprejemu na KOIIM smo nadaljevali s sedacijo, s CT glave smo izključili možganski edem. CT trebuha je pokazal močno hipoehogena jetra brez regionalnih motenj v pretoku krvi ter za akutno ledvično odpoved suspektne spremembe ledvic. Po prehodnem izboljšanju INR (3,91) zaradi zdravljenja z vitaminom K in svežo zmrznjeno plazmo (SZP) v SB Jesenice je prišlo do ponovnega porasta INR (5,04), zato smo se zaradi suma na zastrupitev z zeleno mušnico ob izpolnjevanju King's College kriterijev za nujno presaditev jeter odločili za uvrstitev na urgentno listo za transplantacijo jeter. Zaradi ledvične odpovedi smo jo dializirali, zaradi sluzničnih krvavitev ob iztirjeni koagulaciji pa je prejela SZP. Povišane vnetne označevalce smo sprva pripisali sistemskemu vnetnemu odzivu, a smo zaradi naraščanja le-teh uvedli antibiotično zdravljenje.

Toksikološke preiskave na paracetamol, etilenglikol, etanol in metanol ter virusne označevalce (za virusni hepatitis A, B, C in HIV) so bili negativni.

Peti dan po začetku bolezni je bila opravljena presaditev jeter in splenektomija zaradi poškodbe vranice med operacijo.

Patohistološki izvid eksplantiranih jeter je pokazal obsežno jetrno nekrozo in maščobno metamorfozo hepatocitov, histološka slika je bila skladna s toksično okvaro jeter zaradi zastrupitve z gobami.

Po transplantaciji jeter je bolnica nadaljevala zdravljenje v Centru za intenzivno terapijo (CIT) kirurških strok UKC Ljubljana. Postoperativni potek je bil brez posebnosti do desetega dne po transplantaciji, ko je CT abdomna pokazal zaporo arterije hepatike, ki smo jo 11. pooperativni dan razrešili z vstavitvijo žilne opornice. Ker se stanje kljub posegu ni izboljševalo, smo jo 14. dan po presaditvi ponovno uvrstili na urgentno listo za retransplantacijo jeter. Zaradi naglega slabšanja stanja smo se odločili za operativno revizijo, ki je pokazala nekrotična jetra in obsežno gangreno črevesa, zaradi česa so gospo umaknili z urgentne liste za presaditev jeter. 15. dan po presaditvi jeter je bolnica umrla.

## **AKUTNA (FULMINANTNA) JETRNA ODPOVED**

Akutna ali fulminantna jetrna odpoved je redka in pogosto smrtna bolezen. Definira jo nenaden pojav hepatične encefalopatije (HE) s pridruženjo motnjo koagulacije, zlatenico in večorgansko odpovedjo pri bolnikih brez poprej znane jetrne bolezni. Po definiciji so iz razvrstitve izločeni bolniki s simptomatskim kroničnim jetrnim obolenjem. Izjema so bolniki s subklinično obliko Wilsonove bolezni in nekateri bolniki z okužbo z virusom hepatitisa B. Glede na časovni interval od pojava zlatenice do nastopa HE fulminantno jetrno odpoved delimo na: hiperakutno, pri kateri je ta interval en teden, akutno, z intervalom 8 do 28 dni in subakutno jetrno odpoved, pri kateri se HE pojavi 29 dni do 12 tednov po pojavu zlatenice. Najboljšo prognozo imajo bolniki s hiperakutno jetrno odpovedjo. (1, 2, 3)

Etiologija fulminantne jetrne odpovedi je pomembna zaradi prognoze in morebitnega specifičnega zdra-

vljenja. V zahodnem svetu so najpogostejši vzrok za akutno odpoved jeter zdravila, v prvi vrsti paracetamol, v vzhodnem svetu pa hepatotropni virusi, zlasti HBV. V 17 % povzročitelj ni znan (1, 2, 3, 6).

Klinična slika akutne jetrne odpovedi je na začetku bolezni neznčilna. Najpogosteje je izražena utrujenost, izguba apetita, slabost, bolečina v trebuhu, povišana telesna temperatura, pojavita se zlatenica in motnja koagulacije krvi, kasneje pa hepatična encefalopatija in koma. Anamneza je usmerjena v iskanje vzroka za akutno jetrno odpoved, zaradi razvoja hepatične encefalopatije je zelo pomembna heteroanamneza. Pri fizikalnem pregledu navadno že na začetku opazamo zlatenico, medtem ko občutljivost pod desnim rebrnim lokom ni vedno izražena. Povečana jetra lahko najdemo pri virusnem hepatitisu, maligni infiltraciji jeter, srčnem popuščanju in akutnem Budd-Chiarijevem sindromu. Zmanjšana jetra lahko pomenijo masivno nekrozo jetrnih celic. Pri Wilsonovi bolezni lahko ugotovimo Kayser-Fleischerjev obroč, pri vseh bolnikih pa opazamo različno stopnjo motnje zavesti (1, 6).

Bolnik z akutno odpovedjo jeter sodi v enoto intenzivne terapije, saj se klinično stanje lahko iz ure v uro naglo slabša. Ko HE napreduje do 4. stopnje se lahko pojavi možganski edem, ki je najpogostejši vzrok smrti pri teh bolnikih. Zaradi motenj v koagulaciji se pojavijo krvavitve. Pri večini bolnikov pride do bak-

terijske ali glivične okužbe, kar lahko prepreči transplantacijo. Hipotenzija je posledica sistemske vazodilatacije, razvoj ARDS pa je povezan z visoko smrtnostjo. Akutna ledvična odpoved je prisotna pri polovici bolnikov, pogosta je tudi hipoglikemija.

Pred uvedbo transplantacijskega zdravljenja je imela fulminantna jetrna odpoved izredno slabo prognozo, preživetje teh bolnikov je znašalo 10–15 %, danes pa presaditev jeter omogoča preživetje 65–80 % bolnikov z akutno odpovedjo jeter. Kljub temu je preživetje teh bolnikov še vedno nižje kot pri bolnikih transplantiranih zaradi kronične jetrne bolezni. Presaditve jeter zaradi akutne jetrne odpovedi predstavljajo 6–8 % vseh presaditev jeter (1, 3, 4).

Odločitev za presaditev jeter pri bolniku z akutno jetrno odpovedjo je težka, zato si pomagamo z različnimi selektivnimi kriteriji. V Sloveniji uporabljamo kriterije King's College, ki temeljijo na retrospektivni multivariantni analizi kliničnih in biokemičnih parametrov v povezavi s smrtnostjo 588 bolnikov z akutno jetrno odpovedjo, ki so bili od l. 1973 do l. 1985 konzervativno zdravljeni v King's College Hospital v Londonu.

Prognostični pomen imajo etiologija bolezni, starost bolnika, trajanje zlatenice, vrednosti bilirubina, kreatinina in protrombinskega časa ter pH arterijske krvi. Kriteriji so različni za akutno jetrno odpoved zaradi zastrupitve s paracetamolom in za drugo etio-

logijo jetrne odpovedi (tabela 2). Kriteriji niso idealni zaradi omejene senzitivnosti, vendar boljših zaenkrat še nimamo.

Bolnike s fulminantno jetrno odpovedjo, ki izpolnjujejo kriterije za nujno presaditev jeter uvrstimo na urgentno listo za transplantacijo jeter. V okviru Eurotransplanta je ustrezen organ navadno na voljo v nekaj dneh.

Tabela 1: Najpogostejši povzročitelji akutne odpovedi jeter (1,2,3).

HAV – virus hepatitisa A, HBV – virus hepatitisa B, HDV – virus hepatitisa D, HEV – virus hepatitisa E, HSV – herpes simplex virus, VZV – virus varicella zoster, EBV – virus Epstein – Barr, CMV – citomegalovirus, NSAR – nesteroidni antirevmatiki

<b>Virusi</b>	virusi hepatitisa (HAV, HBV +/-HDV, HEV), herpes virusi (HSV, VZV, EBV, CMV), adenovirus, virus hemoragične mrzlice
<b>Zdravila in toksini</b>	
- od odmerka odvisna poškodba jeter	paracetamol, ogljikov tetraklorid, rumeni fosfor, zelena mušnica, antibiotiki (sulfonamidi, tetraciklini, ciprofloksacin, eritromicin), ekstazi, zeliščna zdravila, lovastatin, ciklofosamid, propiltiouracil
- idiosinkratična reakcija	halotan, rifampicin, valproat, NSAR, disulfiram
<b>Žilni vzroki</b>	sindrom Budd-Chiari, venookluzivna bolezen jeter, ishemični hepatitis, vročinska kap
<b>Metabolni vzroki</b>	akutna zamaščenost jeter v nosečnosti, akutna Wilsonova bolezen, Reyev sindrom
<b>Drugo</b>	maligna infiltracija jeter (metastaze, limfom), avtoimunski hepatitis, sepsa, obsežna hepatektomija

Tabela 2: King's College kriteriji za presaditev jeter (1, 4)

Paracetamol	Drugi vzroki
arterijski pH < 7,3 (ne glede na stopnjo HE)	protrombinski čas > 100 s (INR>6,5) (ne glede na stopnjo HE)
<b>ali vsi trije sledeči:</b>	<b>ali katerikoli 3 od 5 dejavnikov:</b>
1. HE stopnje 3/4 <b>in</b>	1. starost < 10 ali > 40 let
2. PČ > 100 s (INR>6,5)	2. etiologija: ne-A, ne-B hepatitis, halotan, idiosinkratična reakcija na zdravila, Wilsonova bolezen
<b>in</b>	3. >7 dni od začetka zlatenice do pojava HE
3. kreatinin > 300 μmol/L	4. PČ > 50 s (INR>3,5)
	5. bilirubin > 300 μmol/L

Kontraindikacije za urgentno presaditev jeter so: izvenjetrna maligna bolezen, nekontrolirana sepsa izvenjetrnega vzroka, na zdravljenje neodziven možganski edem s trajnim povišanjem intrakranialnega tlaka nad 50 mmHg, nepopravljiva možganska okvara in napredovalo srčnožilno ali pljučno obolenje (1, 4, 5).

## **BOLNIKI S PRESADITVIJO JETER ZARADI AKUTNE JETRNE ODPOVEDI V SLOVENIJI**

Od 20.6.1995 do 31.10.2013 smo v Sloveniji presadili 228 jeter pri 206 bolnikih, od tega pri 19 (8,3 %) zaradi akutne jetrne odpovedi.

Med bolniki s presajenimi jetri zaradi akutne odpovedi jeter je 14 (73,7 %) žensk in pet moških (26,3 %).

Vzroki za akutno jetrno odpoved pri naših bolnikih so bili: akutni sindrom Budd-Chiari v štirih (21 %) primerih, akutna Wilsonova bolezen v treh (16 %), v po dveh primerih (11 %) fulminantni hepatitis B in idiosinkratična reakcija, v po enem primeru pa avtoimunski hepatitis, odpoved jeter v nosečnosti in zastrupitev z gobami. Pri petih (26 %) bolnikih vzroka akutne jetrne odpovedi nismo ugotovili.

Po presaditvi jeter je umrlo šest (31 %) bolnikov, 13 (68 %) jih še živi. Pet bolnikov je umrlo v zgodnjem pooperativnem obdobju, eden pa pet mesecev po presaditvi zaradi končne jetrne odpovedi.

## **ZAKLJUČEK**

Fulminantna jetrna odpoved je redka bolezen z izjemno slabo prognozo. Pravočasno prepoznavanje bolnikov z akutno jetrno odpovedjo, ki izpolnjujejo kriterije za nujno presaditev jeter je ključnega pomena za njihovo preživetje.

## **Viri in literatura**

1. Štepec S. Transplantacija jeter pri akutni jetrni odpovedi. *Interna medicina* 2006; 193–8.
2. Kulkarni S, Cronin DC. Fulminant Hepatic Failure. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LD, editors. *Principles of Critical Care*. 3rd edition. New York, USA: McGraw-Hill; 2005.
3. Lee WM. Recent Developments in Acute Liver Failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterology*. 2012; 26: 3–16.
4. Lee WM, Squires HR, et al. Acute Liver Failure: Summary of a Workshop. *Hepatology*. 2008; 47: 1401–15.
5. Varma V, Mehta N et al. Indications and Contraindications For Liver Transplantation. *International Journal of Hepatology*. 2011; 1: 218–62.
6. Patton H, Misel M, Gish RG. Acute Liver Failure in Adults: An Evidence-Based Management Protocol for Clinicians. *Gastroenterology Hepatology*. 2012; 8: 161–72.

# 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 ustrezna 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 objavljen 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, 1525 Ljubljana. Pošljite 3 kopije članka in originalne slike ter članek na disketi ali po elektronski pošti na naslov [borut.stabuc@kclj.si](mailto: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 zadoštuje 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 izveček 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 izvečka.

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 pancreaticobiliary 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 originalne 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 izvečku 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 kratice.

**Uredniško delo.** Prispel rokopiše 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: 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