

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

Gastroenterolog

Letnik 24, številka 1, junij 2020 / *Volume 24, Number 1, June 2020*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJO
IN HEPATOLOGIJO



Ilustracija prikazuje vezavo virusa SARS-CoV-2 na receptor ACE2

Leto 2020 je zaznamovala pandemija COVID-19, ki se kljub marsikje po svetu pojavlja že v drugem valu. V tokratni številki zato objavljamo štiri tematske članke o vplivu okužbe z virusom SARS-CoV-2 na obravnavo bolnikov z različnimi boleznimi prebavnega trakta in jeter.

Skupno je objavljenih 11 člankov, 10 preglednih in en prikaz primera.

V prvem članku dr. Rihtaršič v povzame vpletenost prebavil pri okuženih s SARS-CoV-2. Po doslej objavljenih raziskavah se gastrointestinalni simptomi – driska, slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, hujšanje in anoreksija pojavljajo pri približno polovici okuženih bolnikov. Velja si zapomniti, da je smiselno torej tudi testiranje tistih posameznikov, ki so bili v stiku z okuženo osebo in zbolijo z akutno drisko vendar ob tem nimajo izraženih respiratornih simptomov.

Sledi pregledni članek dr. Harija na temo obravnave bolnikov z jetrnimi boleznimi, ki so hkrati okuženi s SARS-CoV-2 in pa organizacija obravnave bolnikov z jetrnimi boleznimi med pandemijo. Povzeta so priporočila evropskih združenj, ki pa večinoma ne temeljijo na študijsko podprtih rezultatih.

Kmalu po začetku pandemije se je izkazalo, da ima vitamin D ugodne učinke na potek COVID-19. Dr. Siuka s sodelavci povzame fiziološke mehanizme preko katerih vitamin D vpliva na imunski sistem in na sam potek COVID19.

Poleg priporočil za obravnavo jetrnih bolnikov, so strokovna združenja izdala priporočila za obravnavo bolnikov s KVČB, katerih osrednja poudarka sta nadaljevanje zdravljenja z že uvedenimi učin-

kovitimi zdravili in zmanjševanje izpostavljenosti kortikosteroidom.

Sledi prispevek o vodenju žensk s kronično vnetno črevesno boleznijo, pred zanositvijo, med nosečnostjo in po porodu. Zaradi strahu pred morebitnimi teratogenimi učinki jemanja zdravil v času nosečnosti se pri mnogih ženskah s to boleznijo pojavljajo strahovi in dvomi glede nadaljevanja zdravljenja. Večina zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni, je tako v času nosečnosti kot tudi dojenja, varnih. Bolj kot morebitni stranski učinki zdravljenja, je za neugoden potek nosečnosti nevaren zagon osnovne bolezni.

Po izteku patenta nekaterih bioloških zdravil so se pojavila tako imenovana podobna biološka zdravila. Profesor Štabuc v preglednem članku povzame obstoječa biološka zdravila in predstavi najpomembnejše točke, ki jih moramo upoštevati pri podobnih bioloških zdravilih: ekstrapolacija indikacij, imunogenost, varnost in nocebo učinek.

Mikrobiota je postalo pomembno raziskovalno področje ne le v gastroenterologiji temveč tudi pri številnih drugih kliničnih vejah medicine. Ne preseneča torej, da se mikrobiota vpleta v patofiziološke mehanizme KVČB. O tej novi temi nam v preglednem članku dr. Novak predstavi potencialne terapevtske intervencije, ki poskušajo zdraviti KVČB preko vpliva na strukturo in funkcijo mikrobioma.

Sledi še en članek na temo mikrobiote. Dr. Primec natančno povzame povezavo med debelostjo kot kronično črevesno boleznijo in mikrobioto. Članek se osredotoča tudi na kratko verižne maščobne kisline, ki so glede na zadnja spoznanja prav tako vpletena razvoj debelosti nekatera druga patološka stanja.

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 ulica 2, 1525 Ljubljana

Glavni urednik / Editor-in-Chief
Borut Štabuc

Tehnični urednik / Technical Editor
Aleksandar Gavrić

Uredniški odbor / Editorial Board
Bojan Tepeš, Milan Stefanovič, Stojan Potrč,
Aleš Tomažič, Pavel Skok, Samo Plut, Rok Orel,
Peter Popovič, Nina Zidar, Lojze Šmid,
David Drobne, Arpad Ivanecz, Blaž Trotovsšek

Recenzenti / Reviewers
Samo Plut, David Drobne, Borut Štabuc, Rado Janša,
Alojz Šmid, Bojan Tepeš, Milan Stefanovič

Priprava za tisk, lektoriranje in tisk / Desktop publishing, reader and printing
Studio N, Tina Noč, s. p.

Slika na naslovnici / Front page picture
Ilustracija prikazuje vezavo virusa SARS-CoV-2 na receptor ACE2.
Fotografija vir: Shutterstock

Izdajatelj / Publisher
Zavod Gastroenterolog in 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 400 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 400 copies.

Dobrodošel je pregled bolezni, ki jih povzročajo žolčni kamni. Ker gre za najbolj pogosta stanja s katerimi se srečujemo gastroenterologi je osvežitev tega znanja lahko le koristna. Poleg opisov najpogostejših kliničnih zapletov zaradi žolčnih kamnov so v prispevku opisani kriteriji za oceno resnosti akutnega holecistitisa in holangitisa, kar nam pomaga pri odločanju za načrtovanje stopnje ukrepanja.

Upošteva pogosto uporabo imunoterapije za zdravljenje rakavih bolezni je pričakovati porast bolnikov s stranskimi učinki zaradi zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk. Stranskih učinki na prebavilih so pogosti in sicer sta najpogostejša diareja s kolitisom. Pregledni članek na to temo je zato zelo dobrodošel in aktualen.

Tokratno izdajo zaključujemo s prikazom primera stresne kardiomiopatije oziroma tako imenovanega sindroma Takotsubo pri bolnici neposredno po diagnostični gastrokopiji.

Uredništvo se zahvaljuje vsem avtorjem, recenzentom, lektorju, sodelavcem in vsem, ki ste s svojim delom in objavo oglasov omogočili izid te številke Gastroenterologa.

V imenu uredništva vam želim prijetno in poučno branje.

Aleksandar Gavrić

Kazalo / Contents

Anja Rihtaršič, Borut Štabuc Vpletenost prebavil pri bolnikih okuženih s SARS-CoV-2 <i>Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection</i>	5
Andrej Hari Koronavirusna bolezen in boleznj jeter <i>Coronavirus and liver disease</i>	9
Darko Siuka, Alojz Ihan, Borut Štabuc, Marija Pfeifer Vitamin D in COVID-19 <i>Role of Vitamin D in COVID-19 Infection</i>	15
Jurij Hanžel Priporočila mednarodnih združenj za obravnavo kronične vnetne črevesne boleznj med pandemijo COVID-19 <i>Managing inflammatory bowel disease during the COVID-19 – recommendations from international societies</i>	20
Borut Štabuc Biološka in podobna biološka zdravila za zdravljenje kronične vnetne črevesne boleznj <i>Biologics and Biosimilars for the treatment of inflammatory bowel disease</i>	25
Nataša Smrekar Obravnava in zdravljenje bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo v reproduktivnem obdobju <i>Management of inflammatory bowel disease during reproductive period</i>	33
Gregor Novak Kronična vnetna črevesna bolezen in črevesna mikrobiota: kje smo in kaj lahko pričakujemo v bodoče <i>Inflammatory bowel disease and gut microbiota: current status and future prospects</i>	37
Maša Primec Debelost, črevesna mikrobiota in kratkoverižne maščobne kisline <i>Obesity, gut microbiota and short-chain fatty acids</i>	43
Sanjo Finderle, Borut Štabuc, Samo Plut Žolčni kamni <i>Gallstones</i>	53
Saša Golob Obravnava bolnikov z neželenimi učinki prebavnega sistema zaradi zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk <i>Management of patients with immune checkpoint inhibitors associated gastrointestinal adverse effects</i>	60
Tatjana Puc Kous Redek zaplet neposredno po opravljeni diagnostični gastrokopiji <i>Rare complication shortly after diagnostic esophagogastroduodenoscopy</i>	65
Navodila avtorjem	68
Instructions for authors	69



Vpletenost prebavil pri bolnikih okuženih s SARS-CoV-2

Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection

Anja Rihtaršič*, Borut Štabuc

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2020; 1: 5–8

Ključne besede: *gastrointestinalni simptomi, SARS-CoV-2, receptor ACE2, virusna RNA*

Key words: *gastrointestinal symptoms, SARS-CoV-2, ACE2 receptor, viral RNA*

IZVLEČEK

Gastrointestinalni simptomi kot so driska, slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, hujšanje in anoreksija se glede na študije na Kitajskem in po podatkih multicentrične študije iz ZDA pojavljajo pri polovici do dveh tretjinah okuženih bolnikov s SARS-CoV-2. Pojav gastrointestinalnih simptomov verjetno ne vpliva na potek bolezni, potrebo po zdravljenju na oddelku intenzivne terapije ali na večjo smrtnost. Tudi v laboratorijskih izvidih v primerjavi s skupino, ki ni imela gastrointestinalnih težav, ni bilo opaznejših razlik. V preteklih mesecih je potekalo več kliničnih študij, ki so opredeljevale gastrointestinalne simptome in zaznavanje prisotnosti virusa v blatu pri okuženih bolnikih.

ABSTRACT

Gastrointestinal symptoms such as diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain, weight loss, and anorexia occur in one half to two-thirds of patients infected with SARS-CoV-2, according to studies made in China and to a multicenter study in the United States. The occurrence of gastrointestinal symptoms is unlikely to affect the course of the disease, the need for treatment in the intensive care unit, or higher mortality. Even in the laboratory test results, there were no noticeable differences, compared to the group that did not have gastrointestinal problems. Several clinical studies have been carried out in recent months, to define gastrointestinal symptoms and detection of the presence of the virus in faeces in infected patients.

*Anja Rihtaršič, dr. med.

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

E-pošta: anja.rihtarsic@gmail.com

ZNAČILNOSTI VIRUSA

Virus SARS-CoV-2 sestavljajo fosfolipidna membranska ovojnica s površinskimi proteini S, M in E in enojna veriga RNA (virusni genom) z nukleokapsidnim proteinom N. Strukturni membranski protein S v obliki bodic (ali t.i. spike protein) je pomemben za fuzijo virusne in gostiteljske membrane, saj se veže na angiotenzin konvertazo tipa 2 (ACE2), ki predstavlja receptor za virus. Po vezavi proteina S na receptor ACE2 ga encim TMPRSS2 (transmembranska serin proteaza 2) cepi in aktivira, kar omogoča zlitje obeh membran in vstop virusa v gostiteljsko celico z endocitozo. V gostiteljski celici nato nastanejo preko več procesov kopije virusne RNA in njegovih proteinov. Nastali novi virioni zapustijo gostiteljsko celico z brstenjem in širijo okužbo z vezavo na nove gostiteljske celice. Proces vodi do piroptoze (vrsta programirane celične smrti), sledi sproščanje proznetnih citokinov in kemokinov, ki privabljajo različne vnetne celice. Posledica je aktivacija pridobljenega imunskega sistema (1, 2).

OKUŽBA PREBAVIL

Receptorji ACE2 z encimom TMPRSS2 so v veliki meri prisotni na površini epitelijskih celic v pljučih, še zlasti na alveolarnih celicah tipa 2, ki so tako primarne celice za vstop virusa. Poleg tega jih lahko najdemo v večjem številu tudi v srcu, testisih, ščitnici, na ledvicah, v biliarnem sistemu, trebušni slinavki in vzdolž zgornje in spodnje prebavne poti. Tam se najpogosteje nahajajo v epitelijskih in žleznihih celicah v zgornjem delu požiralnika ter v absorptivnih celicah (enterocitih) ileuma in debelega črevesa (3). Znaki okužbe prebavil bi bili lahko tako posledica vdora SARS-CoV-2 v omenjene celice, vendar natančen mehanizem pojava simptomov še vedno ni povsem pojasnjen. Prisotnost virusa SARS-CoV-2 v celicah zgornjega požiralnika bi lahko razložila nastanek erozij na sluznici požiralnika okuženih bolnikov, vendar je zaenkrat še premalo podatkov za dokončno potrditev (4). Nastanek driske je lahko povezan z uničenjem absorptivnih enterocitov po okužbi z virusom SARS-CoV-2, kar pripelje tudi do

malabsorpcije, motene črevesne bariere in aktivacije enteričnega živčnega sistema. Opravljene post mortem raziskave na miših, ki so bile okužene z virusom SARS-CoV-2, so namreč pokazale difuzne poškodbe gastrointestinalnega trakta zaradi deskvamacije absorptivnih enterocitov zlasti tankega črevesa, edema in infiltracije limfocitov (2, 5). Po drugi strani je znano, da se pri bolnikih s težjim potekom bolezni razvije sistemska okužba, ki lahko privede do multiorganske odpovedi. Prekomeren imunski odziv ali sindrom sproščanja citokinov (tudi iz tankega črevesa, ki je pomemben vir limfatičnega tkiva) je namreč odgovoren tudi za moteno delovanje organov izven dihalnega sistema (1). Prizadetost gastrointestinalnega trakta se tako največkrat kaže prav z drisko, bolečinami v trebuhu, bruhanjem. Vseeno pa to ne pojasni pojava gastrointestinalnih simptomov pri bolnikih z blažjo obliko okužbe (6, 7).

DOKAZOVANJE PRISOTNOSTI VIRUSA

Prisotnost virusa SARS-CoV-2 lahko z neposredno molekularno metodo PCR v realnem času (*angl.* polymerase chain reaction, PCR) dokažemo v različnih kužninah, najpogosteje iz brisa sluznice nosno-žrelnega predela. Količina virusa je v nosno-žrelnem predelu najvišja v začetku bolezni (prvih nekaj dni), nato se po 7 dneh bolezni začne postopoma zmanjševati in po 21 dneh pri večini okuženih izgine (8).

Virusno RNA so kitajski raziskovalci že v prvih mesecih po začetku pojava bolezni našli tudi v vzorcih blata okuženih bolnikov, saj virus vstopa v celice prebavne poti preko ACE2 receptorja. Xiao s sod.(9) je opravil analizo prisotnosti virusne RNA v blatu pri 73 okuženih kitajskih bolnikih v različnem časovnem obdobju od začetka okužbe. Prisotnost virusa v blatu je potrdil pri 53,4 % preiskovanih bolnikov. Več kot 20 % teh bolnikov je imelo potrjeno prisotnost virusa v blatu še več dni po izginotju virusa iz nosno-žrelnega predela (9). Podobni rezultati iz Singapurja so pokazali, da je imelo zaznavno virusno RNA v blatu več kot 50 % njihovih okuženih bolnikov, vendar je imelo samo približno polovica teh

bolnikov tudi sočasne gastrointestinalne simptome, predvsem drisko (4). Wu s sod. je potrdil sočasno prisotnost virusne RNA v brisu nosno-žrelnega predela in v blatu pri 41 od 74 testiranih bolnikov. Vzorci nosno-žrelnega prostora so bili pozitivni povprečno 16,7 dni, vzorci blata pa povprečno 27,9 dni od začetka prvih simptomov. Pojavnost gastrointestinalnih simptomov ni bila povezana s pozitivnimi vzorci blata. Prav tako niso ugotavljali povezave med potekom okužbe in številom dni, ko so imeli bolniki pozitivne vzorce blata. Sklepa se, da je prisotnost oziroma odsotnost virusa v blatu najverjetneje odvisna od števila ACE2 receptorjev, izraženih v celicah prebavnega trakta. Glede na rezultate torej še ni jasne korelacije med prisotnostjo virusa v blatu in pojavom gastrointestinalnih simptomov ter potekom same okužbe (10, 11).

KLINIČNA SLIKA

Okužba z virusom SARS-CoV-2 se lahko kaže z gastrointestinalnimi simptomi kot so driska, bolečina v trebuhu, slabost, bruhanje ali izguba apetita. Pojavljajo se kot vodilni oz. začetni simptom okužbe ali kot zaplet med prebolevanjem okužbe (12, 13, 14).

Na Kitajskem je Jin s sod. že v začetku leta 2020 izvedel retrospektivno raziskavo na 651 bolnikih, ki so bili okuženi z virusom SARS-CoV-2. 74 bolnikov (11,4 %) je imelo ob sprejemu v bolnišnico vsaj enega od gastrointestinalnih simptomov (driska, slabost ali bruhanje). 28 % teh bolnikov ni navajalo respiratornih težav. Najpogosteje se je pri bolnikih pojavljala driska (53/74 bolnikov), ki je povprečno trajala 4 dni in se je v večini primerov zaustavila sama. Izključeni so bili drugi infektivni vzroki driske, bolniki pa pred tem niso prejeli antibiotične terapije. Med okuženimi bolniki, ki so imeli gastrointestinalne simptome, je bilo v primerjavi z bolniki brez teh simptomov signifikantno več kroničnih jetrnih obolenj (10,81 % vs 2,95 %, $p=0,004$). Pri bolnikih so spremljali tudi nekatere druge klinične značilnosti in laboratorijske vrednosti. Statistično značilno je imelo več bolnikov z gastrointestinalnimi simptomi povišano telesno temperaturo $> 38,5^{\circ}\text{C}$,

povišan AST, povišan vnetni parameter CRP, znižano koncentracijo natrija, glavobol, utrujenost in občutek težkega dihanja v primerjavi z bolniki brez gastrointestinalnih simptomov (15).

Objavljena je bila tudi raziskava Lina s sod., ki je opravil analizo 95 okuženih bolnikov, povprečno starih $45,3 \pm 18,3$ let. Večina bolnikov (78,9 %) je prebolevala blago obliko okužbe. 58 bolnikov (61,1 %) je razvilo gastrointestinalne simptome, od tega 11 bolnikov (11,6 % vseh okuženih) že pred sprejemom v bolnišnico in 47 bolnikov med hospitalizacijo, kar so največkrat pripisali stranskemu učinku zdravil, predvsem antibiotikov. Najpogosteje se je pojavljala driska (24,2 %), nato anoreksija (17,9 %) in slabost (17,9 %). Med okuženimi bolniki z ali brez gastrointestinalnih simptomov ni bilo statistično značilne razlike v prognozi bolezni. Tudi v tej študiji so glede na analizo vzorcev blata pri 65 okuženih bolnikih zaključili, da prisotnost virusa SARS-CoV-2 v blatu ne nakazuje povečane pojavnosti gastrointestinalnih simptomov. Pri 6 bolnikih so zaradi gastrointestinalne krvavitve in poslabšanja gastrointestinalnih simptomov opravili endoskopske preiskave v prostorih z negativnim tlakom. Pri dveh bolnikih, ki sta imela težak potek okužbe z virusom SARS-CoV-2, so dokazali virusno RNA v odvzetih vzorcih iz požiralnika, želodca, dvanajstnika in rektuma, kar še dodatno dokazuje prisotnost virusa vzdolž prebavnega trakta. Pri enem bolniku so ugotavljali številne erozije in krvaveče ulceracije v požiralniku, odvzete biopsije teh sprememb pa so pokazale prisotnost virusne RNA. Vseeno je zaenkrat premalo podatkov, ki bi potrdili nastanek opisanih sprememb zaradi okužbe celic požiralnika z virusom SARS-CoV-2. V nasprotju pa so pri preostalih 4 bolnikih z blagim potekom okužbe potrdili prisotnost virusne RNA le v dvanajstniku pri enem izmed teh bolnikov (16).

ZAKLJUČEK

Gastrointestinalni simptomi so pogosti v populaciji in večina bolnikov, ki zbolijo z akutno drisko, slabostjo ali bruhanjem, ni okužena z virusom SARS-CoV-2. Vseeno je glede na vse podatke smiselno testiranje

bolnikov, ki zbolijo z akutno drisko in so bili lahko v stiku z okuženo osebo, četudi ne navajajo respiratornih simptomov. Virusno RNA so našli tudi v vzorcih blata okuženih bolnikov, kar nakazuje možnost fekalno-oralnega prenosa okužbe. V blatu je prisotna tudi še več dni po izginotju virusa iz nosno-žrelnega predela. Prisotnost virusa SARS-CoV-2 v blatu je najverjetneje odvisna od števila ACE2 receptorjev, ki jih izražajo specifične celice prebavnega trakta. Zaenkrat ni prepričljivih dokazov, da je prisotnost gastrointestinalnih simptomov povezana s prisotnostjo virusa v blatu (9, 11, 17).

Literatura

1. Tomašič T. Koronavirus Sars-CoV-2 in bolezen COVID-19. *Farm vestn* 2020; 71:107–111.
2. Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut* 2020; 1010–18.
3. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 Cell Receptor Gene ACE2 in a Wide Variety of Human Tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45.
4. Ng SC, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eyes. *Gut* 2020; 69(6):973–4.
5. Mönkemüller K, Fry LC, Rickes S. Covid-19, Coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig* 2020; 112(4):383–8.
6. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol* 2020; 128:104386.
7. Gauer RL. Early Recognition and Management of Sepsis in Adults: The First Six Hours. *Am Fam Physician* 2013; 88(1):44–53.
8. Omersel J, Šmid A, Zore T, et al. Laboratorijska diagnostika COVID-19: od dokazovanja okužbe do merjenja imunskega odziva. *Farm vestn* 2020; 71:112–20.
9. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; 158(6): 1831–3.e3.
10. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged Presence of SARS-CoV-2 Viral RNA in Faecal Samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(5):434–5.
11. Han C, Duan C, Zhang S, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(6):916–23.
12. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients with SARS-CoV-2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology* 2020; doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.045. (Epub 22 Apr 2020)
13. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the Digestive System. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35(5):744–8.
14. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2020; 26(19):2323–32.
15. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020; 69:1002–9.
16. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut* 2020; 69: 997–1001.
17. Pan Y, Zhang D, Yang P, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(4):411–2.

Koronavirusna bolezen in bolezni jeter

Coronavirus and liver disease

Andrej Hari*

Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnišnica Celje

Gastroenterolog 2020; 1: 9–14

Ključne besede: koronavirus, kronična bolezen jeter, priporočila

Key words: coronavirus, chronic liver disease, recommendations

IZVLEČEK

Na področju s SARS-CoV-2 sprožene bolezni se pojavlja vrsta vprašanj glede obravnave in zdravljenja bolnikov z boleznimi jeter. Članek poizkuša odgovoriti na nekatera od njih glede na dostopne prve informacije, ki večinoma ne temeljijo na študijsko podprtih rezultatih, ampak so plod sporadičnih poročanj glede pojavnosti, poteka in umrljivosti bolnikov s to vrsto okužbe in sočasnimi boleznimi jeter. Sledi pregled s strani evropskih združenj pripravljениh priporočil obravnave bolnikov s kronično jetrno boleznijo in koronavirusno boleznijo. Pomembna neznanka ostaja smrtnost bolnikov na področju priprave na presaditev jeter in zdravljenja jetrno celičnega raka, kot posledica časovnega zamika nastalega z epidemijo.

ABSTRACT

In the area of SARS-induced coronavirus-2 disease, a number of questions arise regarding the evaluation and treatment of patients with liver disease. This article attempts to answer some of them based on the available published data, which is mostly result of sporadic reports on the incidence, course and mortality of patients with this type of infection and concomitant liver disease. A review of the recommendations made by European associations for the treatment of patients with chronic liver disease and coronavirus disease is then followed. The impact of epidemics on mortality of patients in the field of liver transplantation and treatment of liver cell cancer poses an important dilemma that needs to be further evaluated.

*Andrej Hari, dr. med.

Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

E-pošta: andrej.hari@yahoo.com

UVOD

Kljub preteku prvega vala epidemije in številnih objavljenih medicinskih podatkih ostaja na področju s SARS-Cov-2 sprožene bolezni (COVID-19) pri bolniki z boleznimi jeter vrsta odprtih vprašanj (1). COVID-19 je pogosto povezana s povišanimi vrednostmi obeh aminotferaz, znižano vrednostjo albumina in povišano vrednostjo laktat dehidrogenaze. Težje potekajoča bolezen praviloma povzroča večja nihanja patoloških vrednosti jetrnih testov (2). Receptor za SARS-Cov-2, angiotenzin konvertirajoči encim-2 (ACE-2), je prisoten na holangiocitih, zato je verjetno mehanizem jetrno celične okvare povezan z neposredno okvaro holangiocitov in sočasno prisotnostjo drugih dejavnikov (npr. z zdravili sprožena poškodba jeter, sistemski vnetni odgovor, hipoksija kot posledica akutnega distresnega sindroma, sepsa, več organska okvara (MOF)) (3). V literaturi precej odmeva prispevek Wang in sodelavcev, ki so v kohorti COVID-19 bolnikov s povišanimi vrednostmi aminotferaz dokazovali povezavo med z elektronsko mikroskopijo opaženimi spremembami okužene jetrne celice in domnevnimi histološkimi posledicami (masivna apoptoza z virusi okuženih jetrnih celic) (4). V nasprotju z omenjeno študijo meta analiza podatkov s strani druge skupine avtorjev kaže, da omenjene histološke spremembe verjetno niso neposredno povezane z virusno okužbo jetrne celice, pač pa s sistemskim vnetnim odgovorom, posebej v skupini bolnikov s težko potekajočo obliko okužbe (5). Poročila glede prevalence jetrne okvare ob s COVID sproženi MOF navajajo 6–30 % pojav v skupini hospitaliziranih bolnikov. Verjetno je sočasna prisotnost jetrne okvare slab napovedni dejavnik za umrljivost in dolgoročno invalidnost (6–9). Obstajajo poročila glede pojava akutne jetrne okvare v primeru hudo potekajoče COVID-19 okužbe. V večini primerov sicer ta poteka v blagi obliki in spontano izzveni ob izboljšanju preostalih simptomov bolezni (7). V teoriji so bolniki z napredovalo kronično jetrno okvaro, bolniki s presajenimi jetri in bolniki z avtoimunimi boleznimi jeter, ki prejemajo imunosupresivno terapijo, bolj nagnjeni k pojavu COVID-19, vendar poročil o povečani prevalenci

okužbe v teh skupinah bolnikov zaenkrat ni (1). Glede na poročilo Iavarone in sodelavcev je 30 dnevna umrljivost bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo in COVID-19 precej višja od tiste, ki bi jo imela ista skupina bolnikov ob pojavu bakterijske okužbe (10). Prav tako bi lahko bila stopnja nealkoholne jetrne zamaščenosti, posebej ob sočasno prisotni napredovali stopnji jetrne fibroze eden izmed dejavnikov tveganja za težji potek bolezni (11). Nejasen je vpliv COVID-19 na pojav dekompenzacije jetrne ciroze ali na pojav akutnega poslabšanja kronične jetrne okvare (ACLF – ang. Acute on chronic liver failure) (1).

PRISTOP K BOLNIKU S COVID-19 IN PATOLOŠKIM HEPATOGRAMOM

V primeru novo zabeleženih patoloških jetrnih testov med COVID-19 se spremljanje jetrne funkcije opravlja po ustaljenih smernicah s sledenjem trenda laboratorijskih izvidov (bilirubin, PČ, albumin, ALT) vsakodnevno in nato na 2–4 dni ob stabilizaciji stanja. Odvzame se tudi teste za opredelitev obstoja okužbe s potencialno ozdravljivimi infekcijskimi okužbami jeter (anti-HCV, anti-HBc, HBsAg, anti-HAV IgM, po presoji glede na klinično sliko tudi PCR HEV in imunoserologija EBV, CMV, HIV, Hantaan, leptospira). Metoda izbora za oceno morfologije organa in stopnje jetrne fibroze je ultrazvočna preiskava z elastografijo jeter. V primeru znakov akutne jetrne okvare nejasnega vzroka in/ali napredovanja vrednosti patoloških jetrnih testov, novo odkrite kronične jetrne okvare ali pojava dekompenzacije predhodno znane kronične jetrne bolezni se opravi dodatna diagnostična obravnava vzroka stanja, ki se ne razlikuje od uveljavljenega pristopa klinične prakse.

SMERNICE OBRAVNAVE POSAMEZNIH SKUPIN BOLNIKOV Z BOLEZNIJO JETER

Evropski združenji jetrnih in infekcijskih bolezni predlagata razdelitev obravnave v tri skupine ob sočasnem upoštevanju uradnih epidemioloških priporočil (1).

1. Bolniki s kompenzirano kronično jetrno boleznijo

Obisk specialista se lahko odloži ali opravi v obliki telefonskega posveta. Pregled krvnih testov se opravi s strani družinskega zdravnika. Pogostnost in vrsta odvzema se opravi po posvetu z zdravnikom specialistom. Bolniki s kronično obliko virusnega hepatitisa lahko pregled opravijo z uporabo telemedicine in s predpisom e-recepta. Bolniki z nealkoholno zamaščenostjo jeter spadajo v skupino z višjim tveganjem za težek potek COVID-19. Imunosupresivna terapija pri bolnikih z avtoimunimi boleznimi jeter se ne ukinja ali znižuje v odmerku, razen v primeru jasne indikacije ob hudi obliki COVID-19 po predhodnem posvetu s specialistom tega področja (1).

2. Bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter in bolniki s HCC

Obravnava naj se nadaljuje v skladu z medicinskimi smernicami, pri čemer naj se poizkuša čim več oblik dekompenzacije zdraviti ambulantno ali v domačem okolju. Poseben poudarek naj se namenja preprečevanju hepatične encefalopatije, da se zmanjša potreba po hospitalnem zdravljenju. Organizacija presaditve jeter in donacij organa je lahko omejena. Priporoča se predstavitev za pripravo na transplantacijo v primeru slabe kratkoročne napovedi preživetja (izbrani primeri ACLF; visok MELD seštevek (ang. Model for end stage liver disease) ali težko potekajoče izjeme; pojav HCC na zgornji meji Milanskih kriterijev). Bolnike s pojavom akutne dekompenzacije jetrne bolezni ali z ACLF naj se testira na prisotnost SARS-Cov-2. Zdravljenje pojava značilnih oblik dekompenzacij jetrne ciroze pri COVID-19 se ne razlikuje od ustaljenih smernic (1).

Obravnava bolnika s HCC naj se dalje opravlja v skladu s sprejetimi smernicami, kar vključuje sistemsko kemoterapevtsko zdravljenje in oceno potrebe po presaditvi jeter. V primeru potrjene COVID-19 se priporoča premislek o zgodnjem sprejemu v bolnišnico. V kolikor je možno, se lokoregionalna terapija odloži za ne-epidemično obdobje in začasno prekine terapijo

z inhibitorji kontrolnih točk. Odločitev glede nadaljevanja zdravljenja in odmerjanja inhibitorjev kinaz v primeru potrjene COVID-19 sprejema specialist onkolog (1).

3. Bolniki s presajenimi jetri

Obravnava naj se dalje opravlja v skladu s sprejetimi smernicami. Pri bolnikih s stabilno klinično sliko naj se opravljajo laboratorijske preiskave v lokalni zdravstveni ustanovi po posvetu z zdravnikom specialistom (1). Verjetno imajo v primeru dokazane COVID-19 višjo umrljivost starejši bolniki, tveganje za težji potek bolezni pa bi lahko imeli tudi bolniki, kjer je od presaditve organa preteklo že dalj časa, vendar so poročila na tem področju zaenkrat neskladna (12). Priporoča se izogibanje presaditve organa s strani COVID-19 pozitivnega dajalca, prav tako se priporoča testiranje vseh dajalcev na morebitno prisotnost okužbe. Ameriško združenje za presaditev jeter priporoča tudi opustitev presaditve COVID-19 okuženemu prejemniku in svetuje razvrstitev naslednjega COVID-19 negativnega prejemnika na vrh čakalne liste. V primeru pojava COVID-19 neposredno po presaditvi jeter se svetuje čimprejšnje zniževanje odmerka sistemskega steroida do minimalnega odmerka in v primeru nujne potrebe (vročina, limfopenija, huda oblika pljučnice) ter kadar je od presaditve preteklo že več kot šest mesecev, vztrajanje pri odmerjanju ali zniževanje odmerka zaviralcev kalcinevrina (CNI) in zniževanje ali ukinjanje odmerjanja azatioprina ali mikofenolat mofetila. Pri vseh bolnikih s presajenimi jetri in z dokazano COVID-19 je potrebno zelo natančno spremljati morebiten pojav interakcij med izkustvenimi zdravili, ki se uporabljajo v zdravljenju COVID-19, in temeljnimi imunosupresivi (CNI, mTOR). Sočasna uporaba hidrosikloroquina ali azitromicina terja pogostejše meritve nivoja imunosupresiva v krvi (13).

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI PRI BOLNIKI S KRONIČNO JETRNO BOLEZNIJO

Endoskopske preiskave: Pregled za oceno prisotnosti varic zgornjih prebavil se opravi le pri bolnikih brez COVID-19 ob upoštevanju varne izvedbe preiskave. Kot preiskava izbora se sicer priporoča uporaba elastografije v skladu z najnovjšimi Baveno smernicami. ERCP pri bolnikih po presaditvi jeter ali s PSC se opravi po tehtnem premisleku ogroženosti in tveganja za nozokomialni prenos SARS-Cov-2. Bolniku s COVID-19 opravimo endoskopijo zgornjih prebavil

ali ERCP le v primeru urgentne potrebe po preiskavi, kar vključuje akutno gastrointestinalno krvavitev, hudo potekajoč holangitis (Tokyo stadij III) ali druge življenje ogrožajoče situacije.

Ultrazvok in presejanje na pojav HCC: Pri bolnikih s potrjeno COVID-19 se ultrazvočni pregled odloži. Pri bolnikih brez okužbe se opravi prednostno razvrstitev bolnikov. Bolniki s prednostjo: povišana vrednost AFP, stadijem III-V jetrne ciroze pri kandidatih za presaditev jeter, kronična HBV okužba, bolniki z nealkoholnim steatohepatitisom v fazi napredovale fibroze ocenjene z elastografsko meritvijo.

Tabela 1. Shematski prikaz obravnave posameznih področij bolezni jeter glede na trenutna priporočila OVH – okužba z virusnim hepatitisom; AIH – avtoimuna bolezen jeter; HCC – jetrno celični rak; KTH – kemoterapija. Povzeto po .Bollipo S, et al. One World, One Pandemic, Many Guidelines: Management of Liver Diseases During COVID-19. Gut. 2020 Jun 4.

Področje obravnave	Temeljna priporočila
Ambulantna obravnava	Uporaba telemedicine in predpis elektronskih receptov Nadaljevanje protivirusne terapije v okviru OVH Telefonska podpora in beleženje škodljive rabe alkohola Omejitev načrtovanih pregledov, odvzemov krvi, slikovnih preiskav Nadaljevanje z imunosupresijo v okviru zdravljenja AIH
Hospitalna obravnava	Ločena nastanitev bolnikov s COVID in brez nje Uporaba minimalne količine kadra pri COVID bolnikih Omejitev obiskov in načrtovanje varnega odpusta bolnika Omejitev premestitev med ustanovami Uporaba tele- in videotehnologije s sočasno uporabo minimalno potrebnih pregledov, odvzemov krvi in slikovnih preiskav
Endoskopske preiskave	Omejitev na urgentne indikacije Opustitev elektivnih preiskav Omejitev števila udeleženega osebja na preiskavo in uporaba temeljne zaščitne opreme
Jetrno celični rak	Zamik presejanja na pojav HCC za 2 meseca Nadaljevanje že uvedene KTH Izbira premostitvenih tehnik zdravljenja v kolikor so kirurške metode odpovedane
Presaditev jeter	Odpoved hospitalnih priprav na presaditev Nadaljevanje z imunosupresijo oziroma prilagajanje ali ukinitvev odmerka glede na posebne situacije (glej članek) Nadzor nad interakcijami med izkustvenim in imunosupresivnim zdravljenjem Testiranje dajalca in prejemnikov na prisotnost COVID-19 Omejitev kirurgije na nujne primere z uporabo minimalno potrebnega osebja in uporabo napredne zaščitne opreme Preložitev elektivnih odvzemov organa dajalca

Jetрна biopsija: Pri bolnikih s COVID-19 se jetrna biopsija odloži. Pri bolnikih brez okužbe se indicira biopsija v primeru močno povišanih transaminaz nejasnega vzroka (npr vrednost ALT > 5x nad normalno vrednostjo) ali v primeru fokalnih jetrnih lezij, ki kažejo znake maligne rasti in potrebujejo histološko opredelitev vrste bolezni. V primeru suma na pojav HCC se diagnoza pri bolnikih z jetrno cirozo postavi na podlagi radioloških znakov bolezni po ustaljenih smernicah. Pri bolnikih s sumom na avtoimuno jetrno okvaro se lahko uvede zdravljenje brez histološke diagnoze, kadar s tem pomembno zmanjšamo tveganje za stik s Cov-2 zaradi jetrne biopsije. Ocenjevanje in uvedbo zdravljenja opravi specialist z ustreznim znanjem tega področja (1).

MESTO OBRAVNAVE BOLNIKOV Z BOLEZNIJO JETER

Ambulantna oskrba

Za lažje reševanje omenjenih dilem, se predlaga vzpostavitev olajšanega pretoka informacij med obema zdravniškima stranema, najbolje v obliki telefonskega ali e-posveta z zdravnikom specialistom. Potrebo po neposredni specialistični ambulantni obravnavi indicira zdravnik specialist (1).

Hospitalna oskrba

Priporoča se sprejem bolnikov s kroničnimi jetrnimi boleznimi na oddelek, ki je namenjen zdravljenju bolnikov brez COVID-19 ("čist oddelek"). V primeru prostorske stiske, kjer bolnike z jetrnimi boleznimi ne obravnava usmerjeno izobražen specialist, naj se zagotovi pretok informacij glede vprašanj pri zdravljenju (npr. 24 urna konziliarna dosegljivost v večjih bolnišničnih centrih).

Takojšnja hospitalna obravnava se priporoča za bolnike z dokazano COVID-19, ki imajo ob kronični jetrni bolezni pridružene dejavnike tveganja (debelost, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, ciroza, HCC ali status po presaditvi jeter) (1).

IZKUSTVENO ZDRAVLJENJE COVID-19 PRI BOLNIKI S KRONIČNO JETRNO BOLEZNIJO

Študijsko podprtega zdravljenja COVID-19 še ni. V primeru uvajanja študijskih (eksperimentalnih) zdravil pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, se priporoča spremljanje nivoja imunosupresivne učinkovine. Odločitev glede zgodnje aplikacije zdravila, naj se pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo in sumom na težek potek COVID-19 naj čim prej sprejme interdisciplinarna skupina ustreznih specialistov (zdravnik specialist infektolog in hepatolog). Relativen zadržek za uvajanje študijskega zdravila je prisoten pri bolnikih z dekompenzirano cirozo napredovalega stadija (stadij V, Child-Pugh > 8 točk), posebej, če se oceni možnost hepatotoksičnosti študijskega zdravila. Odsvetuje se sočasna uporaba nesteroidnih antirevmatikov in pazljivost pri odmerku acetaminofena (1).

Literatura

1. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, et al. Care of patients with liver disease during COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper, *JHEP Reports* (2020).
2. Xin JS, et al. Abnormal Liver Function Tests of Patients With Coronavirus Disease 2019 in Mainland China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastrointest Liver Dis.* 2020 Jun 3;29(2):219–226.
3. Portincasa P, et al. Hepatic Consequences of COVID-19 Infection. Lapping or Biting? *Eur J Intern Med.* 2020 Jun 1;S0953–6205(20)30228–4.
4. Wang JY, et al. SARS-CoV-2 Infection of the Liver Directly Contributes to Hepatic Impairment in Patients With COVID-19. *Hepatology.* 2020 May 10;S0168–8278(20)30294–4.
5. Vespa E, et al. Covid-19 Task Force, Liver tests abnormalities in COVID-19: trick or treat?, *Journal of Hepatology* (2020).
6. Samidou P., et al. Risk of Hepatic Failure in COVID-19 Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infez Med.* 2020 Jun 1;28(suppl 1):96–103.
7. Phipps MM, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association With Clinical Outcomes in a Large US Cohort. *Hepatology.* 2020 May 30.
8. Piano S, et al. Abnormal Liver Function Tests Predict Transfer to Intensive Care Unit and Death in COVID-19. *Liver Int.* 2020 Jun 11.
9. Hao SR, et al. Liver Enzyme Elevation in Coronavirus Disease 2019: A Multicenter, Retrospective, Cross-Sectional Study. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jun 1.
10. Iavarone JM, et al. High Rates of 30-day Mortality in Patients With Cirrhosis and COVID-19. *Hepatology.* 2020 Jun 8;S0168–8278(20)30365.
11. Targher G, et al. Risk of Severe Illness From COVID-19 in Patients With Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Increased Fibrosis Scores. *Gut.* 2020 May 15;gutjnl-2020–321611.
12. Belli LS, et al. COVID-19 in Liver Transplant Recipients: Preliminary Data From the ELITA/ELTR Registry. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jun 4;S2468–1253(20)30183.
13. Bollipo S, et al. Online ahead of print. One World, One Pandemic, Many Guidelines: Management of Liver Diseases During COVID-19. *Gut.* 2020 Jun 4;gutjnl-2020-321553.

Vitamin D in COVID-19

Role of Vitamin D in COVID-19 Infection

Darko Siuka*¹, Alojz Ihan², Borut Štabuc¹, Marija Pfeifer³

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

²Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2020; 1: 15–19

Ključne besede: COVID-19, SARSCoV-2, vitamin D, epidemija, pandemija, obolevnost, smrtnost

Key words: COVID-19, SARSCoV-2, vitamine D, pandemic, epidemic, morbidity, mortality

IZVLEČEK

Bolezen, ki jo povzroča SARS-CoV-2 (*angl.* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), je COVID-19 (*angl.* coronavirus disease 19, koronavirusna bolezen 19). COVID-19 poteka večinoma z gripoznimi simptomi in znaki, pri nekaterih bolnikih s pridruženimi dejavniki tveganja pa se potek COVID-19 lahko zaplete in neugodno zaključi. Pri ljudeh s primerno imunsko odzivnostjo se učinkovita imunost na virus vzpostavi v prvem tednu bolezn, pomembno vlogo imajo zlasti citotoksični limfociti T. Bolniki s starostno ali funkcionalno spremenjenim imunskim odzivom dopustijo širjenje okužbe v pljučno tkivo, posledica je hudo pljučno in sistemsko vnetje. Znano je, da vitamin D zmanjšuje tveganje za akutno okužbo dihal s tem, da spodbudi protivirusni imunski odziv vrojenega in pridobljenega imunkega sistema in zmanjšuje prosvetni citokinski odziv ob okužbi. Nekateri nedavni pregledni članki nakazujejo mehanizme potencialno ugodnih učinkov nadomeščanja vitamina D na potek okužb s SARS-CoV-2, izidov interventnih študij z vitaminom D na potek COVID-19 pa še ni.

ABSTRACT

The disease caused by SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) is COVID-19 (coronavirus disease 19). COVID-19 occurs mostly with flu-like symptoms and signs. In some high risk patients with associated risk factors, the course of COVID-19 may be complicated with high morbidity and mortality. In people with an appropriate immune response, effective immunity to the virus is established in the first week of the disease, especially cytotoxic T lymphocytes play an important role. Patients with age-related or functionally altered immune response allow the infection to spread to lung tissue, resulting in severe lung and systemic inflammation. Vitamin D is known to reduce the risk of acute respiratory infection by stimulating the antiviral immune response of the innate and acquired immune systems and reducing and mitigating the cytokine storm.

Some recent review articles suggest mechanisms of potentially beneficial effects of vitamin D replacement on the course of SARS-CoV-2 infections, and the results of intervention studies with vitamin D on the course of COVID-19 are not yet available.

*Darko Siuka, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: darko_siuka@yahoo.com

UVOD

Epidemija COVID-19 ima lahko hude kratkoročne posledice z visoko smrtnostjo v ogroženih skupinah in grozečim kolapsom zdravstvenega sistema ter dolgoročne z gospodarsko recesijo. V boju zoper COVID-19 so zelo učinkoviti preventivni ukrepi (1). Za zmanjšanje tveganja za hujši potek okužbe v skupinah z velikim tveganjem, v katere spadajo tudi zdravstveni delavci, še posebej tisti izpostavljeni aerosolizaciji, tudi gastroenterološko osebje, bi glede na pretekle študije o vplivu vitamina D na pojavnost in trajanje akutnih okužb dihal ter nekatere nove, bilo smiselno nadomeščanje vitamina D3 pri tistih, ki imajo pomanjkanje vitamina D (2, 3, 4).

IMUNOPATOGENEZA COVID-19

Izrazita limfopenija je bila med prvimi značilnimi laboratorijskimi označevalci, ki so bili opisani pri COVID-19. Limfopenija zvečine nastane zaradi izrazite infiltracije limfocitov T v pljuča. Infiltracijo izzove okužba celic, v katerih SARS-CoV-2 ob replikaciji izzove izrazito piroptozo – posebno vrsto apoptoze, ki jo spremlja velik izpust molekul DAMP (*angl.* damage associated molecular patterns – ATP, nukleinske kisline). Molekule DAMP močno aktivirajo tkivne makrofage, ki povzročijo infiltracijo celic Th1 v pljučno tkivo. Sledi močno citokinsko vnetje v pljučnem tkivu. Pri normalnem imunskem odzivu v nekaj dneh nastane dovolj velika količina protivirusnih citotoksičnih limfocitov T, ki odstranijo z virusom okužene celice, sledi izboljšanje bolezn. Pri starostnikih so citotoksični limfociti T pogosto v stanju imunosenescence, kar pri citotoksičnih limfocitih ugotavljamo z označevalci izčrpanja citotoksične zmožnosti (npr. NKG2A) (5).

Posledica ostarelih, nefunkcionalnih citotoksičnih limfocitov je neučinkovito uničevanje z virusom okuženih celic. Ko količina virusov v tkivu narašča, imunske celice lokalno tvorijo vedno več vnetnih citokinov, zato je infiltracija limfocitov Th1 v pljuča vedno večja, posledično pa v krvi izmerimo čedalje bolj izrazito limfopenijo, kar je slab prognostični

znak. Velja pa tudi obratno – če citotoksični limfociti uspejo zmanjšati količino virusa v pljučih, se napoved dobrega razpleta bolezn. pokaže kot povečana krvna koncentracija limfocitov T, ki se iz pljučnega tkiva spet pomaknejo v kri.

Druga imunopatogenetska pot, ki verjetno poslabša potek bolezn., pa je aberantni protitelesni odziv, ki pri starostnikih s funkcionalno izčrpanimi celicami T pomagalkami poteka tako, da virusni antigeni neposredno aktivirajo limfocite B, brez sodelovanja celic T pomagalk. Posledica je nastanek raznovrstnih, a pretežno neučinkovitih protiteles, ki nimajo zmožnosti nevtralizacije virusa, pač pa celo vezavo virusa na celice in celično okužbo (*angl.* antibody-dependent enhancement, ADE). Oboje, nezmožnost citotoksičnih limfocitov s posledičnim kopičenjem virusa v tkivih in nastanek patoloških protivirusnih protiteles lahko v drugem tednu bolezn. namesto zmanjšanja virusne okužbe privedeta do izrazito težkega poteka bolezn., na katerega opozarja poglobljajoča limfopenija, povečevanje razmerja med nevtrofilci in limfociti, drastično zmanjšane koncentracije celic T pomagalk (CD4), citotoksičnih limfocitov T (CD8), in pri izrazitem poslabšanju tudi limfocitov B ter celic NK. Po drugi strani so pri bolnikih s slabim izidom bolezn. zelo povečane serumske koncentracije provnetnih citokinov - IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1 α (CCL3) in TNF. Zlasti raven serumskega IL-6 je dober napovedni dejavnik izida bolezn. (6).

VITAMIN D

Vitamin D je pomemben maščobotopen vitamin, ki ureja presnovo kalcija in fosfata, ima pa tudi pomembne zunajskeletne učinke. Spodbuja odpornost proti okužbam dihal in ureja imunski odgovor na okužbo. Dokazano znižuje tveganje za respiratorne okužbe pri ljudeh, ki so pred nadomeščanjem vitamina D imeli znižane ravni tega vitamina. V zimskem in zgodnjem spomladanskem času ima večina prebivalcev Evrope, tako tudi Slovenije, znižane serumske ravni 25(OH)D3, ki je kazalec preskrbljenosti z vitaminom D (pod 50 nmol/l). Zdi se, da

vitamin D lahko zniža tveganje za virusne epidemije in celo pandemije (4, 7, 8, 9). Že v letih 1918–19 so ugotavljali pozitiven učinek sonca na bolnike s špansko gripo (virus influence A H1N1) (8). Ugoden učinek vitamina D pa je bil opisan tudi ob kasnejših epidemijah, zlasti v obdobjih epidemije gripe (4).

Pomanjkanje vitamina D je dokazano pogostejše v višjih starostnih skupinah, pri kadilcih, tistih s prekomerno telesno težo, pri kroničnih bolnikih, kot so sladkorni bolniki, bolniki s povišanim krvnim tlakom, z različnimi gastroenterološkimi boleznimi, kot so celiakija, kronična vnetna črevesna bolezen, bolnikov s kroničnim pankreatitisom, z jetrno cirozo in številnih drugih. Vse te skupine, ki imajo visoko incidenco pomanjkanja vitamina D, večinoma sovpadajo s skupinami z visokim tveganjem za hujši potek in večjo smrtnost za COVID-19. Ker so vrednosti vitamina D3 v serumu v zimskih mesecih prenizke, v hrani pa je vitamina D3 premalo, se priporoča vitamin D3 zlasti v obdobju epidemičnih ali pandemičnih okužb nadomeščati, zlasti pri bolnikih z visokim tveganjem. Še posebej so ogroženi oskrbovanci domov starejših občanov (DSO), posebna skupina z visokim tveganjem za pomanjkanje vitamina D pa so zaposleni v zdravstvu, vključno z gastroenterološkimi osebjem (4, 7, 11, 12, 13).

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI VPLIVA VITAMINA D NA IMUNSKI SISTEM

Študije so pokazale, da lahko vitamin D na več načinov zmanjšuje tveganje za virusne okužbe. Več randomiziranih dvojno slepih interventnih študij in meta-analiz nadomeščanja vitamina D je pokazalo manjše pojavljanje in krajše trajanje akutnih virusnih okužb dihal v skupinah, ki jim je ob začetku raziskave primanjkovalo vitamina D in so vitamin D med raziskavami prejemale (14).

Študije so pokazale, da višje koncentracije 25(OH)D znižajo replikacijo virusa influence, hepatitisa B in C, denge, herpesvirusa, HIV in RSV (14, 15).

Vpliv vitamina D na imunski sistem lahko opišemo s tremi skupinami mehanizmov: vpliva na celične pregrade, na celično vrojeno imunost in pridobljeno imunost (14).

Vitamin D v epitelnih tkivih ohranja tesne stike, presledkovne stike in priležne stike, in s tem povečuje protimikrobno bariero. Ob zadostni količini vitamina D se ob virusni okužbi inducira več protimikrobnih peptidov v makrofagih kot so humani katelicidini in defenzini. Katelicidini imajo neposredno protimikrobno delovanje zoper po Gramu pozitivne, po Gramu negativne bakterije, zoper viruse z ovojnico (takšen je tudi SARS-CoV2 virus), zoper viruse brez ovojnice in glive. Ti peptidi uničujejo membrane patogenov in nevtralizirajo njihove endotoksine. Katelicidini v mišjem modelu direktno zavrejo replikacijo virusa influence A in replikacijo rotavirusa.

Vitamin D omogoča tudi boljše razmnoževanje in protimikrobno delovanje limfocitov, s tem se zmanjšuje obremenitev tkiv z mikrobi, ki bi izzvali nespecifično tvorbo vnetnih citokinov, pri razširjeni okužbi pa citokinski vihar. Vitamin D zavira provnetne citokinske odzive, posredovane s pomočjo T celic pomagalk, zlasti interleukina 2 (IL-2) in interferona gama. Spodbuja pa tvorbo protivnetnih citokinov s pomočjo T celic pomagalk tipa Th2 (4, 16, 17).

VITAMIN D, OBOLEVNOST IN SMRTNOST PRI COVID19

V nedavni retrospektivni študiji, ki je zajela 212 bolnikov z laboratorijsko potrjeno okužbo s SARS-CoV2 virusom, so ugotavljali povezavo med serumskimi ravnmi 25(OH)D in kliničnim izidom okuženih. Večina od 212 bolnikov s COVID-2019 je imela običajni klinični izid. Srednja vrednost serumskega 25(OH)D je bila 57,5 nmol/l. Za normalno območje 25(OH)D je veljala vrednost nad 75nmol/l, blago znižane vrednosti so bile v območju 52,5 do 72,5 nmol/l, prenizke pa tiste pod 50 nmol/l. Raven 25(OH)D v serumu je bila v kritičnih primerih najnižja, najvišja pa pri bolnikih z blagim potekom okužbe. Razlike v ravneh 25(OH)D v kliničnih rezultatih so bile stati-

stično pomembne. Večina okuženih ni imela zadostnih ravni vitamina D. Status vitamina D je bil statistično pomembno povezan s kliničnim izidom. Za vsako povečanje serumske koncentracije 25(OH)D za en standardni odklon so bile možnosti za blažji klinični izid namesto hudega izida približno 7,94-kratne (OR = 0,126, $p < 0,001$), verjetnost blagega kliničnega izhoda in ne kritičnega je bila približno 19,61-kratna. Rezultati nakazujejo, da bi zvišanje ravni 25(OH)D v telesu morda lahko izboljšalo klinični izid ali ublažilo najhujše (kritične do hudo kritične) izide, medtem ko bi lahko znižane ravni 25(OH)D v telesu poslabšale klinični izid (18).

D VITAMIN IN EPIDEMIJA COVID-19 V SLOVENIJI

Epidemija COVID-19 ima lahko hude kratkoročne in dolgoročne posledice za svetovni zdravstveni sistem in gospodarstvo. Slovenija je bila prva evropska država, ki je razglasila konec epidemije COVID-19, uspeh je v večjem delu pripisati učinkovitosti ukrepov.

Kmalu po začetku epidemije COVID-19 v Sloveniji je skupina zdravnikov pisala vsem slovenskim domovom starejših občanov in družinskim zdravnikom ter infektologom o prednostih nadomeščanja vitamina D pri posameznikih z visokim tveganjem za pomanjkanje vitamina D in istočasno visokim tveganjem za respiratorne okužbe, tudi virusne, vključno s SARS-CoV-2. Kmalu zatem je bil izdan uradni odlok RSK za družinsko medicino o nadomeščanju vitamina D pri posameznikih z visokim tveganjem. Ves čas smo menili, da bi bilo pri bolnikih z visokim tveganjem za pomanjkanje vitamina D in tistih z večjim tveganjem za zapleten potek okužbe s SARS-CoV-2 smiselno nadomeščati vitamin D, tako da čim hitreje dosežemo optimalne koncentracije 25(OH)D₃. V izjemnih primerih, kot je pandemija COVID-19, nismo mogli zahtevati trdnih dokazov (po načelu »evidence based medicine«) o preverjenih učinkih vitamina D na okužbo s SARS-CoV-2, ker jih ni bilo. Evropski center za nalezljive bolezni (ECDC) navaja ta argument in opogumlja zdravstvene delavce k ravnanjem, ki imajo za seboj logično sklepanje na osnovi doslej

znanih dognanj s sorodnih področij. Kasneje je bilo objavljenih več preglednih člankov, ki nakazujejo možne mehanizme ugodnih učinkov nadomeščanja vitamina D v preprečevanju ali blaženju poteka bolezni COVID-19 (4, 18, 19). Trdnih dokazov o učinkih nadomeščanja vitamina D v obliki dvojno slepih randomiziranih in s placebom kontroliranih študij pa še ni.

Neaktivna oblika vitamina D (holekalciferol) ima izredno široko terapevtsko okno, zato so neželeni učinki vitamina D (hiperkalcemija, ledvični kamni) pri odmerkih 1000 do 2000 IE na dan (25 do 50 mikrogramov) zelo malo verjetni in je nadomeščanje z vitaminom D varno (20).

Glede na zgoraj navedeno je v obdobju virusnih okužb pomembno - zlasti pri posameznikih z visokim tveganjem za pomanjkanje vitamina D, med katere spadajo tudi zdravstveni delavci - skrbeti za primerne zaloge vitamina D.

Literatura

1. Tang, C. Wu, X. Li, Y. Song, X. Yao, X. Wu, Y. Duan, H. Zhang, Y. Wang, Z. Qian, J. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2, *Natl. Sci. Rev.* (n.d.). <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>.
2. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine.* 2020;0(0): null. doi:10.1056/NEJMc2004973
3. Repici A, Maselli R, Colombo M, et al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointestinal Endoscopy.* March 2020. doi:10.1016/j.gie.2020.03.019
4. William B. Grant et al. Vitamin D supplementation could prevent and treat influenza, coronavirus, and pneumonia infections. Preprints (www.preprints.org), posted online : 15 March 2020. doi:10.20944/preprints202003.0235.v1
5. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, Yang XP, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):541–3.
6. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* In press 2020. [cited 2020 May 18]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187672/pdf/41577_2020_Article_311.pdf
7. Stefan Pilz, Armin Zittermann, Christian Trummer et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence, *Endocr Connect.* 2019 Feb; 8(2): R27–R43. doi: 10.1530/EC-18-0432.
8. Watkins, R.R.; Lemonovich, T.L.; Salata, R.A. An update on the association of vitamin D deficiency with common infectious diseases. *Can J Physiol Pharmacol* 2015, 93, 363–368, doi:10.1139/cjpp-2014–0352.
9. Cannell, J.J.; Vieth, R.; Umhau, J.C.; Holick, M.F.; Grant, W.B.; Madronich, S.; Garland, C.F.; Giovannucci, E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006, 134, 1129–1140, doi:10.1017/S0950268806007175.
10. Britten, R. The incidence of epidemic influenza, 1918–19. *Public Health Reports* 1932, 47, 303–339.
11. Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020,10.1001/jama.2020.1585, doi:10.1001/jama.2020.1585.
12. Rajebi, H.; Khodadad, A.; Fahimi, G.; Abolhassani, H. Vitamin D Deficiency among Female Nurses of Children’s Medical Center Hospital and Its Related Factors. *Acta Med Iran* 2016, 54, 146–150.
13. Sowah, D.; Fan, X.; Dennett, L.; Hagtvedt, R.; Straube, S. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. *BMC Public Health* 2017, 17, 519, doi: 10.1186/s12889-017-4436-z.
14. Grant, W. B.; Lahore, H.; McDonnell, S. L.; Baggerly, C. A.; French, C. B.; Aliano, J. L.; Bhatttoa, H. P. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020 Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
15. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the antiviral state. *J Clin Virol.* 2011 Mar; 50(3): 194–200. 2011 Jan 15. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006
16. Cynthia Aranow, Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med.* 2011 Aug; 59(6): 881–886. doi: 10.231/JIM.0b013e31821b8755
17. Prieit B, Treiber G, Pieber TR, Amrain K, Vitamin D and Immune Function. *Nutrients.* 2013 Jul; 5(7): 2502–2521. Published online 2013 Jul 5. doi: 10.3390/nu5072502
18. Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (Covid-2019) (April 9, 2020). <https://ssrn.com/abstract=3571484> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484>
19. Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. *medRxiv* 2020.04.08.20058578; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>
20. Pludowski, P.; Holick, M.F.; Grant, W.B. et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018, 175, 125–135, doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.

Priporočila mednarodnih združenj za obravnavo kronične vnetne črevesne bolezni med pandemijo COVID-19

Managing inflammatory bowel disease during the COVID-19 – recommendations from international societies

Jurij Hanžel*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2020; 1: 20–24

Ključne besede: *koronavirus, SARS-CoV-2*

Key words: *coronavirus, SARS-CoV-2*

IZVLEČEK

Pri obravnavi bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo med pandemijo koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19) moramo upoštevati tveganje aktivne črevesne bolezni in še neopredeljen vpliv imunosupresivnega zdravljenja na potek COVID-19. Pravih podatkov še nimamo na voljo, zato se je več mednarodnih združenj oprlo na izkušnje o vplivu imunosupresivnih zdravil na potek drugih virusnih okužb ter na izkušnje z drugimi koronavirusi in oblikovalo priporočila. Ta se med seboj razlikujejo v določenih podrobnostih, vsa združenja pa priporočajo nadaljevanje učinkovitega zdravljenja za vzdrževanje remisije in izogibanje kortikosteroidov. V prispevku podajam povzetek različnih mednarodnih priporočil.

ABSTRACT

Managing inflammatory bowel disease during the pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) requires balancing the risks of active luminal disease and the currently unknown impact of immunosuppressive medication on the course of COVID-19. In the absence of data, several international societies have used existing knowledge about the influence of immunosuppressants on other viral infections and experience with other coronaviruses to provide management recommendations. These differ in certain aspects, but all emphasize the importance of continuing effective treatment to maintain remission and the avoidance of corticosteroids. A summary of recommendations is provided.

*Jurij Hanžel, dr. med.

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

E-pošta: jurij.hanzel@kclj.si

UVOD

Med pandemijo koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19), ki jo povzroča virus SARS-CoV-2 se bolniki s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) in njihovi gastroenterologi soočajo z negotovostjo glede tveganja za pojav COVID-19 in pomisleki glede nadaljnje uporabe imunosupresivnega zdravljenja za vzdrževanje remisije KVČB. Z namenom beleženja primerov COVID-19 med bolniki s KVČB in ugotavljanja morebitnih povezav med uporabljenimi zdravili in izidi bolezni so oblikovali mednarodni register SECURE-IBD (Surveillance Epidemiology of Coronavirus [COVID-19] under Research Exclusion) (1). Do vključno 2. 6. 2020 so poročali o 1379 primerih, izmed katerih jih je 413 (30 %) potrebovalo hospitalizacijo, 48 (3 %) pa jih je umrlo. V prvo analizo je bilo vključenih 525 bolnikov, dejavniki, povezani s težjim potekom bolezni, so bili starost in uporaba kortikosteroidov, ne pa uporaba bioloških zdravil (2). Izsledki kakovostnih prospektivnih raziskav, ki bi omogočali trdne zaključke, še nekaj časa ne bodo na voljo, zato je več mednarodnih združenj podalo priporočila za obravnavo bolnikov s KVČB, ki temeljijo na raziskavah o povezavah med zdravili za KVČB in drugimi virusnimi okužbami ter spoznanji o drugih koronavirusih. Za razliko od »klasičnih« smernic se ne omejujejo zgolj na medicinske odločitve in uporabo zdravil, ampak posegajo tudi v vsakdanje življenje bolnikov. Zaradi hitrih sprememb in regionalnih razlik v epidemiološki situaciji je priporočila potrebno vrednotiti v kontekstu lokalnih razmer in drugih veljavnih ukrepov za obvladovanje epidemije. V prispevku podajam povzetek objavljenih priporočil za obravnavo bolnikov s KVČB med epidemijo COVID-19, ki so jih podala mednarodna združenja.

POVZETEK PRIPOROČIL

Smernice za obravnavo KVČB med pandemijo COVID-19 so pripravili American Gastroenterological Association (AGA) (3), British Society of Gastroenterology (BSG) (4), Crohn's and Colitis Canada (CCC) (5), European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) (6, 7) in International Organization for the

Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) (8, 9) (Tabela 1).

Vsa združenja svetujejo nadaljevanje zdravljenja KVČB, saj ocenjujejo, da je tveganje aktivne KVČB ocenjeno kot večje od neznano tveganje za okužbo s SARS-CoV-2 ob imunosupresivnem zdravljenju. Zniževanje odmerkov kortikosteroidov, če to dopušča klinično stanje, priporočajo vsa združenja, BSG kot alternativni za bolnike z zagonom bolezni svetuje lokalne kortikosteroide ali izključno enteralno prehrano. Tako BSG kot ECCO odsvetujeta uvedbo tiopurinov zaradi višjega tveganja za virusne okužbe in potrebe po indukcijskem zdravljenju s kortikosteroide. Obe organizaciji tudi svetujeta previdnost pri uvajanju kombinirane terapije z biološkim zdravilom in imunomodulatorjem, BSG dodatno svetuje še razmislek o ukinitvi tiopurina pri bolnikih v stabilni remisiji, ki so starejši od 60 let ali imajo pridružene bolezni. Pri bolnikih, ki začnajo z biološkim zdravljenjem, svetujejo razmislek o uvedbi zdravila s podkožnim odmerjanjem z namenom omejevanja socialnih stikov. Načrtna menjava zdravil z intravenskim odmerjanjem za zdravila s podkožnim odmerjanjem je dopustna le v ustanovah, kjer ni več mogoče zagotavljati varnega delovanja infuzijske enote. Nimamo podatkov, ki bi dajali prednost določeni vrsti bioloških zdravil. Zdi se, da je nižje število celic T pomagalk povezano z dolgotrajnejšo prisotnostjo virusne RNA (10), zaradi česar ECCO, za razliko od BSG in IOIBD, odsvetuje uvedbo tofacitiniba, če obstajajo alternative.

V primeru COVID-19, ECCO svetuje zamik biološke terapije do izginotja simptomov ter razmislek o ukinitvi tiopurinov in tofacitinib za čas trajanja okužbe. Glede na izkušnje z drugimi koronavirusi in prvimi podatki o SARS-CoV-2 je potrebno skrbno pretehtati koristi in tveganja nadaljnjega zdravljenja s kortikosteroide v času okužbe (11, 12). IOIBD med okužbo svetuje ukinitve vseh zdravil z izjemo 5-aminosalicilatov (5-ASA), lokalnih kortikosteroidov in morda vedolizumaba do izginotja simptomov. Kot alternativo odločanju o ponovni uvedbi zdravil na podlagi kliničnega poteka ponujajo možnost ponovne uvedbe

Tabela 1. Povzetek priporočil za obravnavo kronične vnetne črevesne bolezni med pandemijo koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19)

Razlaga kratic: IL – interleukin; JAK – Janus kinaza; TNF – tumorje nekrotizirajoči dejavnik

	British Society of Gastroenterology	European Crohn's and Colitis Organization	International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease
5-aminosalicilati	<ul style="list-style-type: none"> Nadaljujte zdravljenje Optimizirajte zdravljenje pri bolnikih z ulceroznim kolitisom in neobvladanimi simptomi 	<ul style="list-style-type: none"> Nadaljujte zdravljenje 	<ul style="list-style-type: none"> Nadaljujte zdravljenje tudi v primeru COVID-19
Kortikosteroidi	<ul style="list-style-type: none"> Razmislite o hitrem zniževanju odmerka Razmislite o izključni enteralni prehrani pri Crohnovi bolezni ali uporabi lokalnih kortikosteroidov 	<ul style="list-style-type: none"> Razmislite o zniževanju odmerka Pazljivo pretehtajte koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja med okužbo 	<ul style="list-style-type: none"> Razmislite o zniževanju odmerka Ukinite (oziroma hitro znižajte odmere) v primeru COVID-19 Ne ukinjajte lokalnih kortikosteroidov
Imunomodulatorji (tiopurini, metotreksat)	<ul style="list-style-type: none"> Uvedba je odsvetovana Pazljivo pretehtajte koristi in tveganja kombinacijske terapije z biološkimi zdravili Razmislite o ukinitvi pri bolnikih v stabilni remisiji, ki so starejši od 60 let ali imajo pridružene bolezni 	<ul style="list-style-type: none"> Uvedba je odsvetovana Pazljivo pretehtajte koristi in tveganja kombinacijske terapije z biološkimi zdravili Smiselna je ukinitvev do izginotja simptomov okužbe v primeru COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Nadaljujte zdravljenje Ukinite do izginotja simptomov v primeru COVID-19
Biološka zdravila (zaviralci TNF, zaviralci integrinov, zaviralci IL-12/23)	<ul style="list-style-type: none"> Nadaljujte zdravljenje Ni dokazov o večjem tveganju za pojav COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Nadaljujte zdravljenje v nespremenjenem odmerku Odložite zdravljenje do izginotja simptomov v primeru COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Nadaljujte zdravljenje v nespremenjenem odmerku Odložite zdravljenje z zaviralci TNF in zaviralci IL-12/23 do izginotja simptomov v primeru COVID-19 Ni jasno, ali je v primeru COVID-19 potrebno odložiti tudi zdravljenje z vedolizumabom
Zaviralci TNF	<ul style="list-style-type: none"> Uvedba v monoterapiji Načrten prehod od intravenskega k podkožnemu odmerjanju je odsvetovan 	<ul style="list-style-type: none"> Uvedba v monoterapiji, razmislite o subkutanem odmerjanju Nespremenjen interval odmerjanja v vzdrževalnem zdravljenju Načrten prehod od intravenskega k podkožnemu odmerjanju je odsvetovan 	<ul style="list-style-type: none"> Ni jasno, ali je potrebno znižati odmerek imunomodulatorja v kombinacijski terapiji z namenom zmanjšanja tveganja za pojav COVID-19
Zaviralci JAK	<ul style="list-style-type: none"> Ni dokazov o večjem tveganju za pojav COVID-19 Nadaljujte zdravljenje 	<ul style="list-style-type: none"> Nadaljujte zdravljenje Uvedba je odsvetovana, če obstajajo alternative Odložite zdravljenje do izginotja simptomov v primeru COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Nadaljujte zdravljenje Odložite zdravljenje do izginotja simptomov v primeru COVID-19

	British Society of Gastroenterology	European Crohn's and Colitis Organization	International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease
Endoskopija	<ul style="list-style-type: none"> • Odložite kolonoskopijo za ugotavljanje displazije • Razmislite o alternativnih metodah za oceno aktivnosti bolezni 	<ul style="list-style-type: none"> • Odložite kolonoskopije za ugotavljanje displazije in elektivne kolonoskopije 	<ul style="list-style-type: none"> • Odložite kolonoskopije za ugotavljanje displazije in elektivne kolonoskopije
Kirurgija	<ul style="list-style-type: none"> • Odložite kompleksne elektivne posege • Perianalni posegi naj, če je le mogoče, potekajo ambulantno • Urgentne operacije potekajo kot doslej 		<ul style="list-style-type: none"> • Vse odločitve mora sprejeti multidisciplinarni konzilij • Vse prestavljene posege je potrebno natančno dokumentirati in vzpostaviti sistem triaže zanje po odprtju terminov • Načrtovane kolektomije zaradi displazije pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je dopustno prestaviti le za najkrajši možen čas • Klinično stabilne bolnike z zamejeno perforacijo in abscesom je dopustno sprva obravnavati konzervativno • Vsi bolniki naj bodo pred operacijo testirani za COVID-19 • V izogib obremenjevanju zdravstvenega sistema z bolniki, ki utrpijo pooperativni zaplet, je priporočena uporaba začasnih stom
Klinične raziskave	<ul style="list-style-type: none"> • O nadaljnjem vključevanju bolnikov je potrebno razpravljati na lokalni ravni • Pretehtajte koristi izogibanja kortikosteroidom in kirurškemu zdravljenju ter tveganje obiskov v bolnišnici • Če je mogoče, razmislite o virtualnih študijskih obiskih • Razmislite o potrebi po razkritju študijske skupine (aktivna spojina ali placebo) v primeru, da bi podatek vplival na oceno in zdravljenje COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> • Vključujte zgolj bolnike brez terapevtskih alternativ • Če je mogoče, se izogibajte uporabi sistemskih kortikosteroidov • Z naročnikom raziskave razmislite o odlogu nenujnih študijskih obiskov, možnosti virtualne ocene in dostave študijskih zdravil na dom bolnikov 	<ul style="list-style-type: none"> • Nadaljujte zdravljenje • Odložite zdravljenje do izginotja simptomov v primeru COVID-19

po dveh negativnih brisih nazofarinksa. Priporočila IOIBD obravnavajo tudi primere mikrobiološko potrjene asimptomatske okužbe, kjer morda ne bi ukinjali nobenih bioloških zdravil, vendar člani združenja o tem niso imeli enotnega mnenja.

Pri splošnih ukrepih za omejitev širjenja virusa ECCO in IOIBD poudarjata pomen higiene rok in izogibanja stikov z okuženimi posamezniki, CCC pa dodatno predlaga še prilagoditve na delovnem mestu, namenjene omejevanju socialnih stikov za bolnike z

imunopresivnim zdravljenjem. Priporočila BSG so strožja, saj svetujejo, da bolniki s pridruženimi boleznimi ali tisti, ki so starejši od 70 let, in se zdravijo s katerim koli drugim zdravilom kot 5-ASA ali lokalnimi kortikosteroidi sledijo najstrožjim priporočilom za omejevanje socialnih stikov, ki predvidevajo prepoved vsakršnih fizičnih stikov za najmanj 12 tednov. Isto priporočilo velja za bolnike, ki se zdravijo z ≥ 16 mg metilprednizolona, bolnike med indukcijo s kombinirano terapijo, bolnike z zmerno do močno aktivno boleznijo kljub zdravljenju in bolnike, ki imajo sindrom kratkega črevesa ali pa potrebujejo parenteralno prehrano.

Pri endoskopiji svetujejo odlog kolonoskopij za odkrivanje displazije pri bolnikih z ulceroznim kolitisom in skrben razmislek o endoskopski oceni aktivnosti bolezni, ki bi jih bilo morda mogoče nadomestiti z alternativnimi preiskavami (kalprotektin v blatu, kapsulna endoskopija, radiološke preiskave). Dodatna priporočila o endoskopiji pri bolnikih s KVČB z algoritmi v pomoč odločanju med pandemijo je oblikovala tudi skupina mednarodnih strokovnjakov (13). Od objave prvih priporočil je IOIBD na svoji spletni strani oblikoval tudi usmerjena priporočila, ki dodatno podajajo usmeritve za delovanje infuzijskih enot, uporabo telemedicine in načrtovanje raziskav o KVČB in virusu SARS-CoV-2 (14).

ZAKLJUČEK

Osrednja poudarka vseh mednarodnih priporočil za obravnavo KVČB med pandemijo COVID-19 sta nadaljevanje zdravljenja z že uvedenimi učinkovitimi zdravili in zmanjševanje izpostavljenosti kortikosteroidom. Priporočila služijo kot usmeritev za prilagoditve v lokalnem okolju, ki so odvisne od epidemiološke situacije in ureditve zdravstvenega sistema. Pričakovati je, da se bodo priporočila v prihodnje lahko spremenila zaradi novih spoznanj o virusu SARS-CoV-2 in dejavnikih, ki vplivajo na potek bolezni COVID-19.

Literatura

1. SECURE-IBD Registry. Surveillance Epidemiology of Coronavirus (COVID-19) Under Research Exclusion 2020 [23/03/2020]. Available from: <https://covidibd.org/>.
2. Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, Kaplan GG, Kissous-Hunt M, Lewis JD, et al. Corticosteroids, but not TNF Antagonists, are Associated with Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results from an International Registry. *Gastroenterology*. 2020.
3. Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, Cohen RD. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary. *Gastroenterology*. 2020.
4. Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, Appleby R, Arnott I, Beattie RM, et al. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut*. 2020;69(6):984–90.
5. Crohn's and Colitis Canada. COVID-19 and IBD. <https://crohnsandcolitis.ca/Living-with-Crohn-s-Colitis/COVID-19-and-IBD>. (7. 6. 2020)
6. COVID-19 ECCO Task Force. 1st Expert Interview. https://ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_8_Surveys/1st_interview_COVID-19%20ECCOTaskforce_published.pdf. (7. 6. 2020)
7. COVID-19 ECCO Task Force. 2nd Expert Interview. https://ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_8_Surveys/2nd_Interview_COVID-19_ECCO_Taskforce_published.pdf. (7. 6. 2020)
8. Rubin DT, Abreu MT, Rai V, Siegel CA, International Organization for the Study of Inflammatory Bowel D. Management of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the COVID-19 Pandemic: Results of an International Meeting. *Gastroenterology*. 2020.
9. Remzi FH, Panis Y, Spinelli A, Kotze PG, Mantzaris G, Soderholm JD, et al. International Organization for the Study of IBD Recommendations for Surgery in Patients With IBD During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Diseases of the colon and rectum*. 2020;63:870–3.
10. Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020.
11. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020;395:473–5.
12. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *The Lancet*. 2020; 395:683–4.
13. Iacucci M, Cannatelli R, Labarile N, Mao R, Panaccione R, Danese S, et al. Endoscopy in inflammatory bowel diseases during the COVID-19 pandemic and post-pandemic period. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5: 598–606.
14. IOIBD. COVID19 and IBD webinars and guidelines. <https://ioibd.org/covid-19-and-ibd-webinars-and-guidelines/>. (7. 6. 2020)

Biološka in podobna biološka zdravila za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni

Biologics and Biosimilars for the treatment of inflammatory bowel disease

Borut Štabuc*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2020; 1: 25–32

Ključne besede: Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, zdravljenje, podobna biološka zdravila

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, treatment, biosimilars

IZVLEČEK

Cilj sodobnega zdravljenja bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo je trajen nadzor vnetja, ki ga lahko objektivno merimo z endoskopskimi, radiološkimi in laboratorijskimi preiskavami. Glavni cilj zdravljenja je zaceljena sluznica črevesja, saj lahko le tako spremenimo naraven potek bolezni, zmanjšamo število ponovitev bolezni, operacij, izboljšamo prognozo in zmanjšamo tveganje za nastanek kolorektalnega raka. Odločitev o izbiri ustreznega zdravljenja mora temeljiti na objektivnih kazalcih aktivnosti bolezni, t.j. endoskopskih, slikovnih in laboratorijskih preiskavah. Biološka zdravila so najbolj učinkovita zdravila za zdravljenje bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo. Do zacelitve sluznice pride pri eni tretjini bolnikov, pri bolnikih z zgodnjo obliko bolezni pa celo v 80 odstotkih. Podobno biološko zdravilo ima fizikalne, kemijske in biološke lastnosti, ki so zelo podobne lastnostim referenčnega zdravila. Dokazi, pridobljeni v desetih letih kliničnih izkušenj, kažejo, da se podobna biološka zdravila, odobrena

ABSTRACT

The goal of modern treatment of patients with chronic inflammatory bowel disease is a permanent control of inflammation that can be objectively measured by endoscopic, radiological and laboratory examinations. The main goal of treatment is healing of the intestinal mucosa, as this is the only way to change the natural course of the disease, reduce the number of recurrences, surgery, improve the prognosis and reduce the risk of colorectal cancer. The decision to choose the appropriate treatment should be based on objective indicators of disease activity, i.e. endoscopic, imaging and laboratory examinations. Biologics are the most effective medicines for the treatment of patients with chronic inflammatory bowel disease. Mucosa healing occurs in one-third of patients, and in patients with early-onset disease as much as 80%. Biosimilars have physical, chemical and biological properties that are very similar to those of the reference drugs. Evidence from ten years of clinical experience shows that biosimilars authorized through the

*prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., spec. internist, spec. gastroenterolog, višji svetnik
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: borut.stabuc@kclj.si

preko Evropske agencije za zdravila lahko enako varna in učinkovita kot druga biološka zdravila, ki se uporabljajo za vse odobrene indikacije.

European Medicines Agency can be used safely and effectively as other biological drugs for all approved indications.

UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezn (KVČB), ulcerozni kolitis (UK) in Crohnova bolezn (CB) je bolezen neznane etiologije, za katero je značilno ponavljajoče se vnetje sluznice prebavne cevi, ki lahko vodi v številne zaplete, kot so strikture, fistule, abscesi, odpoved funkcije črevesa in zunaj črevesne oblike bolezn, to je prizadetost sklepov, kože, oči, pljuč in drugih organov.

V Evropi in v svetu incidenca KVČB narašča. V Evropi je incidenca CB od 3,1–14,6 primerov na 100.000 oseb. Incidenca UK je 2,2–14,3 na 100.000 oseb. Ocenjujejo, da prevalenca v Evropi presega 0,3 %, kar pomeni okoli tri milijone obolelih. Na podlagi epidemiološke raziskave med zdravniki družinske medicine ocenjujemo, da incidenca v Sloveniji narašča pri otrocih in pri odraslih. Incidenca CB je 7,4 na 100 000, UK pa 8,9 na 100 000 prebivalcev. Prevalenca KVČB je 370,2/100.000 prebivalcev (1).

Na KVČB posumimo pri bolniku s kronično drisko, ki je lahko krvava, z bolečinami v trebuhu, anemijo in malabsorpcijo. Pri vsaj tretjini bolnikov so prisotne tudi zunaj črevesne manifestacije bolezn, t.j. prizadetost sklepov, kože in oči (2). Za postavitev diagnoze je potreben endoskopski pregled prebavil, pri katerem odvezamo biopsije za patohistološki pregled. Pri endoskopskem pregledu ocenjujemo stopnjo vnetja sluznice po validiranih točkovnikih. Za UK najpogosteje uporabljamo Mayev endoskopski točkovnik za CB pa SES-CD (angl. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) in Rutgeerts-ov točkovnik za oceno ponovitve bolezn po kirurški resekciji. Dodatno si pomagamo z laboratorijskimi (C reaktivni protein in kalprotektin v blatu) in slikovnimi preiskavami (magnetnoresonančna enterografija, računalniška tomografija in ultrazvočni pregled črevesja) (2–5).

Pred zdravljenjem moramo glede na klinične, laboratorijske, slikovne in endoskopske izvide oceniti kakšen bo potek bolezn. Napovedni dejavniki za agresivno potekajočo CB so starost manj kot 40 let ob postavitvi diagnoze, prisotnost perianalnih lezij, zgodnja stenozantna ali penetrantna oblika bolezn, huda prizadetost tankega črevesa ali zgornjih prebavil, potreba po zgodnjem zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi in globoke razjede vidne pri endoskopskem pregledu. Napovedni dejavniki za agresivno potekajoči UK so nizka starost bolnika ob postavitvi diagnoze, prizadetost sluznice celotnega debelega črevesa, pridružen primarni sklerozirajoči holangitis, potreba po zgodnji hospitalizaciji in potreba po zgodnjem parenteralnem zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi.

Pred začetkom zdravljenja z imunosupresivi ali biološkimi zdravili moramo izključiti okužbo z virusi hepatitisa B in C ter HIV. Za izključitev latentne tuberkuloze naredimo tuberkulozni kvantiferonski test. Glukokortikoidi, ki so običajno prvo zdravljenje hudega zagona bolezn lahko vplivajo na rezultat kvantiferonskega testa zato moramo kvantiferonski test narediti pred uvedbo glukokortikoidov (3–6).

Operativno zdravljenje je indicirano pri življenjsko ogrožajočih zapletih, kot sta toksični kolitis ali predrtje črevesja, ter pri lokalnih zapletih, kot so zožitve lumna črevesa, fistule in abscesi, in tam, kjer nam z zdravili ne uspe obvladati hudega vnetja.

Medikamentozno zdravljenje je usmerjeno v indukcijo remisije in njeno vzdrževanje. Še pred kratkim je bil cilj zdravljenja usmerjen predvsem v klinično remisijo, kar pri UK pomeni odsotnost krvi na blatu in normalizacijo števila stolic, pri CB pa odsotnost bolečine v trebuhu in normalizacijo števila stolic. Cilj sodobnega zdravljenja KVČB zajema poleg samega nadzora in lajšanja simptomov tudi načelo zdravlje-

nja do cilja (*angl.* "treat to target"), ki vključuje trajen nadzor vnetja, ki ga lahko objektivno merimo z endoskopskimi, radiološkimi in laboratorijskimi preiskavami. Cilj zdravljenja je odvisen od trajanja, agresivnosti in zapletov bolezni, ter od predhodnega zdravljenja.

Pri bolnikih v zgodnji fazi bolezni, pri katerih bolezen traja manj kot 18 mesecev in nimajo zapletov, kot so stenoze, fistule in abscesi, in niso bili zdravljeni z imunosupresivnimi ali biološkimi zdravili, je cilj zdravljenja globoka remisija, kar pomeni odsotnost znakov in simptomov bolezni, normalnih kazalnikov vnetja (C reaktivni protein, kalprotektin) ter endoskopsko vidno zacelitev sluznice črevesa. Ta cilj lahko dosežemo z intenzivnim zdravljenjem z imunosupresivi in predvsem z biološkimi zdravili. Zgodnje intenzivno zdravljenje z biološkimi zdravili (koncept »top down«) zagotavlja najvišjo stopnjo globokih remisij. Pri bolnikih kjer bolezen traja več kot 18 mesecev in so prisotni zapleti bolezni ter so že bili zdravljeni z imunosupresivi ali biološkimi zdravili je cilj zdravljenja preprečevanje napredovanja bolezni, saj globoka remisija večinoma ni več mogoča zaradi predhodne trajne okvare sluznice oziroma stene prebavne cevi. Z zdravljenjem do cilja, po meri bolnika (STRIDE - Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease) lahko dolgoročno spremenimo naravni potek in izhod bolezni. Zmanjša se število ponovitev bolezni, operacij, izboljša se prognoza in zmanjša tveganje za nastanek kolorektalnega raka (7).

Odločitev o izbiri ustreznega zdravljenja temelji na objektivnih kazalnikih aktivnosti bolezni, t.j. endoskopskih, slikovnih in laboratorijskih izvidih. Glede na naravni potek bolezni, vsi bolniki s KVČB ne potrebujejo zgodnjega zdravljenja z biološkimi učinkovinami. Z rednim merjenjem metabolitov zdravil v krvi in z endoskopsko evalvacijo lahko zdravljenje optimiziramo bodisi z dvigom odmerka zdravila ali z zamenjavo zdravil (2–6).

Pri medikamentoznem zdravljenju uporabljamo **5-aminosalicilate** (mesalazin, sulfasalazin), ki so zdravljenje izbora predvsem za blago potekajoči UK,

lokalne glukokortikoide, kot so budezonid rektalna pena in rektalne hidrokortizonske svečke, **sistemske glukokortikoide** ko so metilprednizolon, hidrokortizon in budenozid, **imunosupresive**, kot so azatioprin in njegov metabolno aktivni derivat 6-metilmerkaptopurin (6-MMP) in metotreksat, ter **biološka zdravila** (8).

BIOLOŠKA ZDRAVILA

Biološko zdravilo je zdravilo, ki je izdelano ali pridobljeno iz živih celic. Delujejo usmerjeno, kar pomeni, da na ne-tarčna tkiva ne učinkujejo, če ne vsebujejo enakih signalnih molekul kot tarčno tkivo. Biološka zdravila so pomagala spremeniti življenje na bolje milijonom bolnikov s številnimi onesposablajočimi in smrtno nevarnimi boleznimi, kot so rak, revmatoidni artritis, anemija, kronična vnetna črevesna bolezen, sladkorna bolezen in luskavica (8, 9). Biološka zdravila so najbolj učinkovita zdravila za indukcijo in vzdrževanje remisije pri bolnikih s KVČB. Po pravilni optimizaciji lahko pri bolnikih z zgodnjo obliko KVČB zacelijo sluznico pri do 80 % bolnikov. Za zdravljenje z njimi se odločamo, glede na klinične prognostične dejavnike kot so razširjenost, trajanje, resnost bolezni, morebitne pridružene bolezni in dejavnike, ki napovedujejo hud potek bolezni.

1. Zaviralci TNF- α (infliksimab, adalimumab)

Za zdravljenje CB sta registrirana dva zaviralca TNF- α , infliksimab (Remicade) in adalimumab (Humira), za zdravljenje UK pa poleg infliksimaba in adalimumaba še golimumab (Simponi). Infliksimab je himerno mišje-človeško monoklonsko protitelo. Adalimumab in golimumab sta humanizirani monoklonski protitelesi z lastnostmi človeškega imunoglobulina IgG. V Sloveniji so registrirana štiri infliksimabu podobna biološka zdravila: Flixabi, Inflektra, Remsima in Zessly, ter štiri adalimumabu podobna biološka zdravila: Amgevita, Imraldi, Hulio in Hyrimoz.

Zaviralci TNF- α se vežejo s fragmentom Fab na topni TNF- α in membransko vezani TNF- α , ki je izražen

na številnih imunskih celicah. Z vezavo topnega TNF- α neposredno zavirajo provnetno delovanje TNF- α na številne imunске celice, z vezavo na membransko vezani TNF- α povzročajo apoptozo imunskih celic, spodbujajo s komplementom in protitelesi posredovano citotoksičnost ter zavirajo izločanje citokinov po mehanizmu reverzne signalizacije. Priporočen režim odmerjanja je predstavljen v tabeli 1.

Tabela 1. Režim odmerjanja in neželeni učinki zaviralcev TNF- α (10, 11)

Učinkovina	Odmerek	Neželeni učinki
Infliksimumab	5 do 10 mg/kg i.v. Indukcija: dan 0, 2. teden, 6. teden Vzdrževanje: vsakih 8 tednov	Preobčutljivostne reakcije, povišana telesna temperatura, mrzlica, urtikarija, bolečina v sklepih,
Adalimumab	Indukcija: dan 0 160 mg, 2. teden 80 mg, 4. teden 40 mg s.c. Vzdrževanje: 40 mg s.c. vsaka dva tedna	tiščanje v prsih, hipo-/hipertenzija, dispneja, mialgije, artralgije, srčno popuščanje, bakterijske, virusne in
Golimumab	Dan 0 200 mg, 2. teden 100 mg, nato 100 mg s.c. vsakih 28 dni pri telesni teži > 80 kg oz. 50 mg vsakih 28 dni pri telesni teži < 80 kg	glivične okužbe, tuberkuloza, reaktivacija virusa hepatitisa B, tveganje za rakave bolezni.

Uspešnost zdravljenja z zaviralci TNF- α se oceni po treh mesecih. Če se doseže klinična remisija bolezni, se zdravljenje redno ponavlja, lahko več let. Bolnike, ki se zdravijo z infliksimumabom, redno kontrolirajo pri gastroenterologu vsakih osem tednov, tiste, ki prejema adalimumab ali golimumab, pa vsake tri mesece. Redno se preverjajo tudi laboratorijski parametri, nivoji zdravila v krvi in prisotnost protiteles proti biološkemu zdravilu (3, 4). Pred uvedbo zdravljenja opravimo presejanje za tuberkulozo, okužbo s hepatitisom B in C ter HIV (humani virus imunске pomakljivosti). Pred uvedbo zdravljenja priporočamo cepljenje proti hepatitisu B, pnevmokoku, VZV (Varicella Zoster Virus) v primeru negativne anamneze in

serologije, HPV (Humani Papiloma Virus) pri bolnikih mlajših od 25 let. Cepljenje se izvede v mirnem obdobju bolezni. Svetuje se sezonsko cepljenje proti gripi.

Pri več kot tretjini bolnikov pride do zacelitve sluznice, to je globoke remisije. Deset odstotkov bolnikov ne odgovori na indukcijsko zdravljenje (**primarna rezistenca**). Pri vsakem drugem bolniku se med zdravljenjem učinek zdravila izgubi (**sekundarna odpoved**), zaradi česar moramo odmerke zdravila povečevati ali zdravilo ukiniti. Med dejavnike, ki vplivajo na nezadosten učinek zaviralcev TNF- α , so najpomembnejši nizke serumske koncentracije zdravila in prisotnost protiteles proti zaviralcem TNF- α , ki so posledica imunskega odgovora. S prilagajanjem odmerkov zaviralcev TNF- α na podlagi izmerjenih koncentracij lahko pomembno povečamo učinkovitost zdravljenja. Ob slabitvi odziva je mogoče skrajšati interval med posameznimi odmerki. Če je skrajšanje intervala neučinkovito, se priporoča zamenjava terapije.

Številne raziskave so dokazale, da je zdravljenje z zaviralci TNF- α v kombinaciji z imunomodulatorji (tiopurin ali metotreksat) uspešnejše kot zdravljenje z zaviralci TNF- α . Novejše raziskave so dokazale, da je lahko zdravljenje z zaviralci TNF- α , pri katerem so odmerki prilagojeni glede na izmerjene koncentracije učinkovine v serumu, enako učinkovito in imajo manj neželenih učinkov kot kombinirano zdravljenje.

Zaradi visoke cene teh zdravil in neželenih učinkov uporabljamo zaviralce TNF- α po dokazani neučinkovitosti in/ali neprenašanju tiopurinov ali metotreksata, kadar je zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi neučinkovito in pri bolnikih z bolj agresivnim potekom bolezni (2–4).

2. Zaviralci integrinov

Vedolizumab (Entyvio), humanizirano IgG1 monoklonsko protitelo, se veže na humani integrin $\alpha4\beta7$, ki je izražen na celicah T pomagalkah v črevesju. Z vezavo na integrin $\alpha4\beta7$ na nekaterih limfocitih zavira adhezijo limfocitov na mukozno adresinsko celi-

čno adhezijsko molekulo (MAdCAM-1-angl. "mucosal addressin cell adhesion molecule-1"), ki je izražena predvsem na črevesnih endotelijskih celicah in ima pomembno vlogo pri nastanitvi limfocitov T v tkiva v prebavni cevi. Zaradi selektivnega zaviranja imunske odzivnosti v črevesu, zdravilo ne učinkuje na druge organe in ima zato malo neželenih učinkov. Vedolizumab se uporablja za zdravljenje zmerno do močno aktivnega UK in CB predvsem pri odraslih bolnikih. Aplicira se intravensko, v odmerkih 300 mg na ničti, drugi in šesti teden, nato pa vsakih osem tednov. Pred začetkom zdravljenja je potrebno narediti oceno oportunističnih okužb v skladu s smernicami ECCO, odvzeti kri za celotno krvno sliko, kreatinin in jeterne teste, narediti kvantiferonski test in opraviti testiranje za okužbo s hepatitisom B in C ter HIV. Med zdravljenjem spremljamo celotno krvno sliko in jetrne encime vsakih tri do šest mesecev.

Učinkovitost in varnost vedolizumaba pri zdravljenju odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivnim UK so dokazali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vrednotila učinkovitost v šestem in 52. tednu (GEMINI I). Učinkovitost in varnost vedolizumaba pri zdravljenju odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivno CB so vrednotili v dveh študijah (GEMINI II in III). V študiji GEMINI I je bilo 52. teden zdravljenja 42 % bolnikov v klinični remisiji. Pri 52 % bolnikov so ugotovili zacelitev sluznice. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bile okužbe (npr. nazofaringitis, okužba zgornjih dihal, bronhitis, gripa in sinusitis), glavobol, navzea, pireksija, utrujenost, kašelj in artralgija (12, 13).

Novejše raziskave so pokazale, da s skrajšanjem intervala med posameznimi odmerki lahko pomembno povečamo učinkovitost zdravljenja (14). Vedolizumab v nasprotju z zaviralci TNF- α ne poveča bistveno možnosti za okužbe, zato ima prednost pred zaviralci TNF- α pri starejših bolnikih in bolnikih, ki so imeli resne okužbe z zaviralci TNF- α . Če pri bolnikih z UK v 10. tednu in pri bolnikih s CB v 14. tednu ni klinične remisije, je treba skrbno presoditi o nadaljevanju zdravljenja (11).

3. Zaviralci interleukinov

Ustekinumab (Stelara) je popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo IgG1K, ki se specifično veže na p40, skupno proteinsko podenoto človeških citokinov interleukina 12 (IL-12) in interleukina 23 (IL-23). S tem je preprečena vezava p40 na receptorski protein IL-12R β 1, ki je na površini imunskih celic in posledično zavirata biološka aktivnost IL-12 in IL-23. Zdravilo zavira vstop naivnih T-celic in s tem njihovo diferenciacijo v limfocite Th1 in Th17, ki so osrednje celice v patogenezi KVČB. Ustekinumab se uporablja za zdravljenje zmerno do močno aktivnega UK in CB.

Zaviralce interleukinov praviloma uporabljamo ob dokazani neučinkovitosti in/ali neprenašanju imunosupresivov, kadar je zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi neučinkovito in pri bolnikih z bolj agresivnim potekom bolezni. Zdravljenje z ustekinumabom se vedno začne z enkratnim intravenskim odmerkom, 6 mg na kg telesne teže. Vzdrževalni odmerki, ki sledijo, se aplicirajo v obliki podkožnih injekcij, 90 mg na osem do 12 tednov. Če pri bolnikih ni opaziti znakov terapevtske koristi do 16. tedna, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Pred začetkom zdravljenja je potrebno narediti oceno oportunističnih okužb v skladu s smernicami ECCO, odvzeti kri za celotno krvno sliko, kreatinin in jeterne teste, kvantiferonski test in opraviti testiranje za okužbo s hepatitisom B in C ter HIV. Svetuje se cepljenje proti hepatitisu B, pnevmokoku, HPV in enkrat letno proti gripi. Med zdravljenjem spremljamo celotno krvno sliko in jetrne encime vsakih tri do šest mesecev.

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih študijah pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivno CB (Dve 8-tedenski študiji intravenske indukcije zdravila UNITI-1, UNITI-2, ki jima je sledila 44-tedenska IM-UNITI) (15). Pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivnim UK je bila narejena študija intravenskega indu-

kcijškega zdravljenja (z nazivom UNIFI-I) s trajanjem zdravljenja do 16 tednov (16). Tej študiji je sledila 44-tedenska randomizirana študija subkutanega vzdrževalnega zdravljenja (z nazivom UNIFI-M), kar je skupaj najmanj 52 tednov zdravljenja. V študiji UNIFI-M, 52 tednov po začetnem indukcijskem odmerku, so pri bolnikih na 90 mg subkutanem odmerku, vsakih osem tednov klinično remisijo ugotovili pri 48 % bolnikov, in zacelitev sluznice pri 51 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka sta bila nazofaringitis in glavobol. Večina neželenih učinkov je bila zmernih in zaradi njih ni bila potrebna prekinitve zdravljenja v študiji. Najresnejši neželeni učinek, o katerem so poročali je bila huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilakso.

4. Zaviralci JAK kinaze

Tofacitinib (Xeljanz) je močan selektivni zaviralec encimov iz družine JAK. V človeških celicah tofacitinib prednostno zavira prenašanje signalov prek heterodimernih citokinskih receptorjev, povezanih z JAK3 in/ali JAK1 in tako vpliva na transkripcijo DNK v jedru celice. Tofacitinib z zaviranjem kinaz JAK1 in JAK3 oslabi signaliziranje interlevkinov (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) ter interferonov tipa I in II, kar povzroči spremembo imunskega in vnetnega odziva. Tofacitinib je registriran za zdravljenje UK, ni pa registriran za zdravljenje CB (17). Priporočeni odmerek je 10 mg oralno dvakrat na dan za 8-tedensko indukcijsko zdravljenje in 5 mg dvakrat na dan za vzdrževalno zdravljenje. Bolniki, ki po osmih tednih ne dosežejo ustrezne koristi zdravljenja, lahko indukcijski odmerek 10 mg dvakrat na dan prejemajo še dodatnih osem tednov (skupaj torej 16 tednov), čemur sledi 5 mg dvakrat na dan za vzdrževalno zdravljenje. Indukcijsko zdravljenje s tofacitinibom je treba prekiniti pri vsakem bolniku, pri katerem po 16 tednih ne opazimo nobene koristi zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih se odziv na vzdrževalno zdravljenje s 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan zmanjša, je lahko koristno povečanje odmerka na 10 mg dvakrat na dan.

Pred začetkom zdravljenja je potrebno narediti oceno oportunističnih okužb v skladu s smernicami ECCO, odvzeti kri za celotno krvno sliko, diferencialno krvno sliko (DKS), lipidogram, kreatinin in jeterne teste, kvantiferonski test in opraviti testiranje za okužbo s hepatitisom B in C ter HIV. Med zdravljenjem spremljamo celotno krvno sliko in DKS na štiri do osem tednov, lipidogramin po osmih tednih. Po tem so redne kontrole krvi vsake tri do šest mesecev.

Učinkovitost in varnost tofacitiniba pri zdravljenju odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivnim UK so ocenili v treh multicentričnih, dvojno slepih, randomiziranih in s placebom nadzorovanih preizkušanjih: dveh identičnih preizkušanjih indukcijskega zdravljenja (OCTAVE Induction 1 in OCTAVE Induction 2), ki jima je sledilo 1 preizkušanje vzdrževalnega zdravljenja (OCTAVE Sustain). Po indukcijskem zdravljenju so pri polovici bolnikov ugotovili klinični odziv, klinično remisijo pri eni četrtini bolnikov, izboljšanje endoskopskega videza sluznice pri eni tretjini bolnikov. Po 52 tednu zdravljenja je imelo klinično remisijo 40,6 % bolnikov, izboljšanje endoskopskega videza sluznice 45,7 % bolnikov in globoko remisijo 16,8 % bolnikov z UK. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih, ki so v preizkušanjih indukcijskega zdravljenja prejeli 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, so bili glavobol, nazofaringitis, navzea in artralgijska. Bolniki, ki prejemajo tofacitinib imajo večje tveganje za vensko tromboembolijo in povečano tveganje za resne in smrtne okužbe ter herpes zoster. Če zdravljenje s tofacitinibom prekinemo, lahko razmislimo o ponovni uvedbi zdravljenja z njim (18).

PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA

Biološka zdravila so izdelana z uporabo kompleksnih živih celic, zato se vsa deloma razlikujejo med seboj. Ker so tako kompleksna, se lahko razlikujejo celo posamezne proizvodne serije. Podobna biološka zdravila so biološka zdravila, ki se tržijo po izteku patenta referenčnega biološkega zdravila in so namensko izdelana tako, da so zelo podobna oz. primerljiva z referenčnim zdravilom. Vsebujejo enako zdravilno

učinkovino, izdelujejo jih po enakih standardih ter zagotavljajo primerljivo varnost, učinkovitost in kakovost kot že obstoječa in odobrena referenčna biološka zdravila. Pred odobritvijo trženja mora proizvajalec podobnega biološkega zdravila varnost, učinkovitost in imunogenost pri bolnikih dokazati s kliničnimi študijami, v katerih podobno biološko zdravilo primerja z referenčnim biološkim zdravilom (19).

EKSTRAPOLACIJA INDIKACIJ

Pravila Evropske agencije za zdravila (EMA) določajo, da mora dokumentacija o podobnem biološkem zdravilu vsebovati podatke o visoki podobnosti v fizikalno-kemičnih in bioloških značilnostih v primerjavi z originalnim zdravilom. Narejeni morata biti klinična raziskava farmakokinetičnih učinkov ter raziskava učinkovitosti in varnosti. Vsaka izmed teh študij mora biti narejena za katero izmed indikacij, ki je odobrena za originalno biološko zdravilo. V določenih primerih je treba na zahteve regulatornih organov potrebno izvesti dodatne analize, ki potrdijo klinično podobnost podobnega in referenčnega zdravila. Če je učinek dokazan za eno indikacijo, je uporaba zdravila lahko ekstrapolirana tudi za druge bolezni, brez dodatnih študij (20).

IMUNOGENOST

Zaradi zapletene zgradbe bioloških zdravil lahko telo kompleksne proteinske molekule prepozna kot tujek kar sproži neželen imunski odziv oz. nastanek protiteles proti biološkemu zdravilu. Resne reakcije zaradi povečanega imunskega odziva so zelo redke. Najpogosteje imunski odziv na biološko zdravilo ni povezan s kliničnimi posledicami. Zaradi protiteles, ki so usmerjena proti zdravilu, lahko pride do zmanjšane učinkovitosti, nevtralizacije biološkega zdravila in alergijskih reakcij. Na imunogenost lahko vplivajo značilnosti zdravila (npr. sprememba strukture beljakovine ali tvorba agregatov lahko nastaneta med nepravilnim skladiščenjem ali prevozom), enako tudi dejavniki, povezani z zdravljenjem (npr. tveganje se lahko razlikuje glede na to, ali se zdravilo aplicira podkožno ali intravensko, ali na to, ali gre za režim nepre-

kinjenega ali intermitentnega zdravljenja), ter dejavniki, povezani s pacientom ali boleznijo (npr. starost, genetski in imunski status ali sočasna zdravljenja). Izkušnje kažejo, da je po spremembi postopka proizvodnje biološkega zdravila škodljiv imunski odziv malo verjeten. Prva tako je malo verjetno, da bi škodljiva imunogenost nastala po preklopu med visoko podobnimi biološkimi zdravili (21). Regulatorni organi vedno spremljajo imunogenost biološkega zdravila, po njegovem prihodu na trg. To je pomembno predvsem zato, da se ugotovijo redke imunske reakcije, ki jih lahko odkrijejo šele po daljšem obdobju spremljanja večjega števila pacientov.

VARNOST

Za spremljanje varnosti podobnih bioloških zdravil se uporabljajo enake zahteve kot za vsa biološka zdravila. Posebnih zahtev, ki bi veljale samo za podobna biološka zdravila ni. Proizvajalci bioloških in podobnih bioloških zdravil morajo pripraviti načrt obvladovanja tveganja ob prihodu zdravila na trg. Načrt za obvladovanje tveganj za podobno biološko zdravilo temelji na znanju in izkušnjah, pridobljenih z referenčnim zdravilom. Načrt mora med drugim vsebovati načrt preprečevanja in minimaliziranja tveganj, zbiranja vseh varnostnih informacij ter predvidene študije za odgovore na varnostna vprašanja in vrzeli v znanju. V zadnjih desetih letih v sistemu EU za spremljanje varnosti ni bila ugotovljena nobena pomembna razlika v vrsti, resnosti ali pogostnosti neželenih učinkov med podobnimi biološkimi zdravili in njihovimi referenčnimi zdravili, zato njihova uporaba pri bolnikih, ki še niso prejeli referenčnega zdravila ni sporna. Več dilem je pri preklopu (ang. switch), kjer referenčno zdravilo, ki ga redno prejema bolnik s kronično boleznijo, zamenjamo za podobno biološko zdravilo z enako terapevtsko učinkovitostjo. Enaka učinkovitost, varnost in imunogenost zdravila po preklopu morajo biti dokazani z dodatnimi kliničnimi študijami. V literaturi se kopičijo podatki o možnosti enkratnega preklopa, ki ne vpliva na varnost, učinkovitost in imunogenost, medtem ko je študij o večkratnih preklopih med podobnimi biološkimi zdravili oziroma referenčnim zdravilom za zdaj zelo malo.

Odločitev o odobritvi uporabe podobnih bioloških in njihovih referenčnih zdravil v smislu njihove medsebojne zamenljivosti (tj. preklopa in lekarniškega zamenjevanja) se ob upoštevanju priporočil Evropske agencije za zdravila sprejme na nacionalni ravni (19).

NOCEBO UČINEK

Mnogi pacienti in zdravniki še vedno dvomijo o učinkovitosti in varnosti podobnih bioloških zdravil. Pogosto nižjo ceno podobnih bioloških zdravil povezujejo z nižjo kakovostjo. Nocebo v nasprotju s placebo pomeni negativna pričakovanja za izid zdravljenja z novim zdravilom. Tako lahko bolniki subjektivno ocenijo, da je zdravljenje z novim, cenejšim zdravilom manj učinkovito in ima več neželenih učinkov, saj pričakovanja bolnika pred samim zdravljenjem pomembno vplivajo na končni izid zdravljenja. Pacientova negativna pričakovanja lahko povzročijo nastanek negativnih simptomov. V študijah, v katerih so bili pacienti in zdravniki seznanjeni z zamenjavo referenčnega s podobnim biološkim zdravilom, je v nasprotju s pacienti, ki z zamenjavo niso bili seznanjeni, več pacientov prekinilo zdravljenje, ker so ocenili, da ima zdravljenje s podobnimi biološkimi zdravili več neželenih učinkov in da je manj učinkovito. Pri predpisovanju podobnih bioloških zdravil moramo biti še posebej previdni tam, kjer učinek zdravljenja z referenčnim zdravilom popušča, saj lahko ob poslabšanju boleznih pacienti novo nastale težave nepravilno pripišejo novemu zdravilu. V izogmitve nocebo učinka pri uvajanju ali preklopu podobnih bioloških zdravil sta pomembni dobra izobrazbenost zdravstvenega osebja in dobra komunikacija s pacienti.

Literatura

1. Baraga D., Cvetko T., Ferkolj I. Epidemiologija bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo v družinski medicini. *Gastroenterolog* 2014; 18 (suppl):10–17.
2. Drobne D., Drnovšek J. Kronična vnetna črevesna bolezen - Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen. *Interna medicina* 5 izd. (Ur. Košnik M, Štajer D): Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo: Buča 2018; 579–86.
3. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jul 1; 11(7):769–84.
4. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan; 11(1):3–25.
5. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 135–49.
6. Rieder F, Latella G, Magro F, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Aug; 10(8):873–85.
7. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015; 1324–38.
8. European Commission. Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/en/renditions/native>.
9. European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/MedicineQA/2009/12/WC500020062.pdf.
10. Drobne D, Drnovšek J. Sodobno zdravljenje KVČB. *Gastroenterolog* 2017; 2: 94–105.
11. Drobne D. Novi pristopi k zdravljenju KVČB z biološkimi zdravili: anti-integrinske molekule. *Zbornik prispevkov: 6. slovenski simpozij o KVČB* 2016; 21–2.
12. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710.
13. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–21.
14. Hanžel J, Sever N, Ferkolj I, et al. Early vedolizumab trough levels predict combined endoscopic and clinical remission in inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterology Journal* 2019; 7(6):741–9.
15. Feagan BG, Sandborn WJ., Christopher Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375:1946–60.
16. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381:1201–14.
17. Panés J, D'Haens GR, Higgins PDR, et al. Long-term safety and tolerability of oral tofacitinib in patients with Crohn's disease: results from a phase 2, open-label, 48-week extension study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Feb; 49(3):265–76.
18. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017; 376:1723–36.
19. Evropska agencija za zdravila: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/ CHMP/ BMWP/42832/2005 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf.
20. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs* 2017; 31: 83–91.
21. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124(22):3191–6.

Obravnava in zdravljenje bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo v reproduktivnem obdobju

Management of inflammatory bowel disease during reproductive period

Nataša Smrekar*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2020; 1: 33–36

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, plodnost, nosečnost, dojenje, multidisciplinarni tim

Key words: inflammatory bowel disease, fertility, pregnancy, breastfeeding, multidisciplinary team

IZVLEČEK

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je bolezen mladih odraslih in tako se vse pogosteje srečujemo s problemom zanositve in nosečnosti. Za ugoden izhod nosečnosti je pomembna dobra priprava bolnice pred zanositvijo. Nosečnost pri bolnicah v remisiji poteka enako kot pri nosečnicah v splošni populaciji. Redne terapije za KVČB v času nosečnosti ne ukinjamo, saj zagon boleznij predstavlja največjo nevarnost za mati in plod. Večina zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje KVČB, je v času nosečnosti kot tudi dojenja, varnih. Nosečnico s KVČB na specifični terapiji vodi multidisciplinarni tim zdravnikov, ki vključuje gastroenterologa, ginekologa-porodničarja in abdominalnega kirurga, po porodu pa tudi pediatra.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) has a high prevalence in young individuals, so that reproductive issues frequently arise. Evidence-based reproductive counseling is important for women with IBD. Pregnancy in patients in remission proceeds in the same way as in pregnant women in the general population. Regular therapy for IBD during pregnancy is not discontinued, as the onset of the disease poses the greatest risk for the mother and fetus. Most of the medications we use to treat IBD are safe during pregnancy as well as breastfeeding. A pregnant woman with IBD on specific therapy is led by a multidisciplinary team of doctors, which includes a gastroenterologist, gynecologist-obstetrician and abdominal surgeon, as well as a pediatrician after childbirth.

*dr. Nataša Smrekar, dr. med.

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

E-pošta: natasa.smrekar@kclj.si

UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je bolezen mladih odraslih in tako se vse pogosteje srečujemo s problemom zanositve in nosečnosti. Glavni dejavnik, ki odloča o poteku nosečnosti, je aktivnost bolezni v času zanositve (1). Če je bolezen v remisiji pred zanositvijo, po pravilu ostane v remisiji tudi med samo nosečnostjo. Večina zagonov bolezni se zgodi v prvem trimesečju nosečnosti, največkrat zaradi samovoljne prekinitve zdravljenja s strani bolnice. Redne terapije za KVČB v času nosečnosti ne ukinjamo, saj zagon bolezni predstavlja največjo nevarnost za mati in plod (2). Zato je pomembno, da bolnici s KVČB ustrezno svetujemo že pred zanositvijo in ji razložimo vpliv bolezni in zdravljenja na potek nosečnosti in razvoj ploda (1).

KVČB IN PLODNOST

Glede na podatke, je 15 % bolnic s KVČB neplodnih, kar je enako kot v splošni populaciji (3). Pri bolnicah z aktivnim Crohnovim kolitisom, perianalno obliko bolezni in po operativnih posegih se plodnost zmanjša za 16–20 % (3). Bolnice z ulceroznim kolitisom ponavadi nimajo težav s plodnostjo zaradi bolezni same, težave nastopijo po operativnih posegih (kolektomija, IPAA) (3). Pri neplodnih bolnicah s KVČB moramo razmišljati tudi o psihološki obremenitvi, ki jo povzroča bolezen sama. Bolnice skrbijo, da bodo zboleli tudi potomci, zato se zavestno odločajo za manjše število otrok. Tveganje dedovanja se poveča za cca 5 %, če je bolan samo en partner in za približno 30 %, če je bolezen prisotna pri obeh (3).

Obsežni kirurški posegi z resekcijami in anastomozami, še zlasti posegi v mali medenici, kar v 50 % povzročajo neplodnost pri ženskah. Zaradi tega moramo bolezen zdraviti zelo intenzivno, saj na ta način lahko preprečimo zaplete kot so fistule, stenoze in zapore črevesja in s tem zmanjšamo število operativnih posegov. Zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje KVČB ne vplivajo na plodnost žensk (3).

Moška neplodnost je pogostejša pri Crohnovih bolnikih in je posledica aktivne bolezni (perianalne fistule) ali kirurških posegov (4, 5). V teh primerih pride do erektilnih disfunkcijskih motenj. Neplodnost je lahko tudi posledica jemanja nekaterih zdravil. Znan je negativen vpliv sulfasalazina, mesalazina, ciklosporina, metotreksata in infliksimaba na kakovost semena. Sulfasalazin in metotreksat povzročata tudi erektilno disfunkcijo (4, 5).

KVČB IN NOSEČNOST

Znano je, da nosečnost pri bolnicah v remisiji poteka enako kot pri nosečnicah v splošni populaciji. Zaradi aktivne bolezni v času nosečnosti je lahko več spontanah splavov, prezgodnjih porodov in otrok z nizko porodno težo (6, 7). Glavna prioriteta zdravljenja je zato doseganje in vzdrževanje remisije pred zanositvijo. Zaželeno je, da je bolnica vsaj tri mesece pred zanositvijo brez kortikosteroidov, remisijo bolezni moramo potrditi z objektivnimi metodami (kolonoskopija, biokemični markerji, slikovne preiskave) (2). Glede na veljavne evropske in svetovne smernice terapije za KVČB v času nosečnosti ne ukinjamo, saj zagon bolezni predstavlja večjo nevarnost za mati in plod kot zdravila sama. V nosečnosti se bolj nagibamo k monoterapiji kot kombiniranemu zdravljenju (8, 9).

V primeru zagona bolezni v času nosečnosti, le tega zdravimo tako, kot pri ostalih bolnikih s KVČB. Kortikosteroidi so zdravilo izbora, odmerek naj bo najnižji še učinkovit. Pri hujših zagonih lahko v terapijo uvedemo zaviralce tumor nekroznega faktorja alfa (9).

Nosečnice s KVČB naj vodi multidisciplinarni tim zdravnikov. Kadar je bolnica v remisiji, so priporočljive kontrole zaradi osnovne bolezni pri gastroenterologu 1x v vsakem trimesečju. V primeru zagona so kontrole pogostejše ali je potrebno bolnišnično zdravljenje (2).

Način poroda določi porodničar. Aktivna perianalna Crohnova bolezen in rektovaginalne fistule so indikacija za carski rez (2).

ZDRAVILA MED NOSEČNOSTJO

Nebiolška zdravila

Mesalazin in sulfasalazin sta varni zdravili v času nosečnosti. Med jemanjem sulfasalazina morajo nosečnice prejemati vsaj 2mg folne kisline na dan. Zdravila v obliki klizem in svečk se odsvetujejo v zadnjem trimesečju (2, 11, 12).

Kortikosteroidi so varna zdravila v času nosečnosti. Prehajajo skozi placento, vendar se hitro razgradijo (otrok je izpostavljen le 10 % odmerka). Kortikosteroidov ne uporabljamo za vzdrževalno zdravljenje, saj povečajo tveganje za gestacijski diabetes, arterijsko hipertenzijo in prezgodnje rojstvo otroka (10–12).

Azatioprin in 6-merkaptopurin sta glede na podatke dokaj varni zdravili in ju zato v času nosečnosti ne ukinjamo. V primeru zagona bolezn, ju na novo ne uvajamo, saj obstaja tveganje za pojav pankreatitisa in supresije kostnega mozga (10–12).

Metotreksat je v času nosečnosti kontraindiciran, saj je teratogen in embriotoksičen. Zaželeno je, da se ukine 3 mesece pred načrtovanjem nosečnosti pri ženski in tudi moškem (2, 10).

O jemanju **tofacitiniba** v času nosečnosti vemo zelo malo. Raziskave na živalih so pokazale, da že pri mnogo manjših odmerkih lahko prihaja do malformacij. Trenutno je jemanje tofacitiniba zato v času nosečnosti odsvetovano (10, 11, 13).

Biološka zdravila

Biološka zdravila so velike kompleksne molekule, ki so večinoma sestavljene iz imunoglobulina (Ig) G in spremenjenim Fc ali Fab fragmentom. Zaradi svoje velikosti težko prehajajo skozi placento in za prehod potrebujejo aktivni transport s pomočjo specifičnega neonatalnega Fc receptorja na trofoblastih ploda (13). Omenjeni receptor postane aktiven v trinajstem gestacijskem tednu, ko je organogeneza ploda zaključena. Prehod bioloških zdravil v prvem trimesečju

je tako odvisen od pasivnega transporta in zato so koncentracije zdravil v plodu zanemarljive in kongenitalne anomalije zelo redke (13). Koncentracija IgG v plodu prične naraščati v drugem trimesečju, pri čemer se kar 80 % prenosa opravi v zadnjem trimesečju. Ob rojstvu je zato koncentracija biološkega zdravila v popkovni krvi novorojenčka višja kot pri materi. Vrednost je odvisna od trajanja zdravljenja z biološkimi zdravili med nosečnostjo, strukture Fc receptorja in razpolovne dobe zdravila (11, 13).

Zaviralci tumor nekroznega faktorja alfa. Od bioloških zdravil pri nas najpogosteje uporabljamo zaviralce tumor nekroznega faktorja alfa (zTNFa) kot so *infliksimab*, *adalimumab*, *golimumab*. Glede na podatke iz različnih svetovnih centrov in registrov, imajo zTNFa dober varnostni profil tudi v času nosečnosti, saj ne beležimo nič več splavov, prezgodnjih porodov, otrok z nizko porodno težo ali kongenitalnih malformacij kot pri neizpostavljeni ali zdravi populaciji (OR, 1.00; 95 % CI 0.72–1.41) (11). Dojenčki, ki so bili izpostavljeni zTNFa (razen certolizumabu) v času nosečnosti, imajo ob rojstvu tudi do 4x višjo koncentracijo zdravila v krvi kot mati. Zdravilo lahko zaznamo v krvi dojenčka vse do 12-tega meseca starosti, zato obstaja določena skrb zaradi morebitne imunosupresije dojenčkov kot tudi možnosti stranskih učinkov zTNFa na razvoj njihovega imunskega sistema (11). Z namenom zmanjšanja placentalnega prenosa zTNFa, le te po smernicah ukinemo v 24 tednu nosečnosti, če je bolezen v popolni remisiji (8, 9, 13). Zadnje smernice priporočajo prekinitev zdravljenja v 30 tednu nosečnosti ali kasneje, saj ni dokazov, da zgodnejša ukinitve bistveno zmanjša izpostavljenost novorojenčkov tem zdravilom (9). Po drugi strani zaradi prekinitve zdravljenja z zTNFa tvegamo zagon bolezn, ki lahko ogrozi plod, in imunizacijo matere ter posledično zmanjšanje učinkovitosti zdravila. Zaradi tega je odločitev ali bomo in če, kdaj bomo prekinili zdravljenje z zTNFa v času nosečnosti, odvisna od aktivnosti in agresivnosti bolezn (8, 9, 13, 14).

Novejša biološka zdravila. O uporabi ostalih bioloških zdravil (*ustekinumab*, *vedolizumab*) v času nose-

čnosti imamo zelo malo podatkov (11, 13). Ni opozoril o povečanem tveganju za kongenitalne malformacije ali splave pri izpostavljeni skupini žensk. Ženske, ki so donosile na teh zdravilih, so rodile zdrave otroke (11, 13). Vedolizumab in ustekinumab naj se uporabljata med nosečnostjo le v primeru, da je korist za mati večja kot tveganje zanjo in nerojenega otroka. Vedolizumab lahko nosečnica prejema celo nosečnost in ga prekinemo v 30–32. tednu nosečnosti. Zadnja aplikacija ustekinumaba je 8 tednov pred predvidenim porodom (13).

ZDRAVILA IN DOJENJE

Biološka zdravila lahko, ob izključitvi okužbe, uvedemo nazaj že 24 ur po vaginalnem porodu in 48 ur po carskem rezu (11, 13, 15). Najpogostejši razlog za nedojenje je skrb, da biološka zdravila prehajajo v mleko in s tem tudi v otroka. Po podatkih, ki so na voljo, zTNF α kot tudi tiopurini prehajajo v mleko v minimalnih količinah in zato ne povečujejo tveganja za okužbe dojenih otrok ter ne vplivajo na rast in razvoj dojenčka. Vsem materam na zTNF α in tiopurinih zato svetujemo dojenje (2, 13, 15). Za ostala biološka zdravila imamo malo podatkov glede dojenja. Gre za velike proteinske molekule in je zato verjetnost absorpcije zdravila zaradi nizke biološke razpoložljivosti zelo majhna. Odločitev o dojenju je pri teh bolnicah individualna in odvisna od stanja osnovne bolezni (2, 13, 15).

ZAKLJUČEK

Zdravil za KVČB v času nosečnosti večinoma ne ukinjamo, saj bi prekinitev zdravljenja ogrozila bolnico kot tudi plod. Pomembno je, da takšno nosečnico vodi multidisciplinarni tim. Odločitev o morebitni prekinitvi zdravljenja v času nosečnosti mora biti individualna glede na trenutno aktivnost in stanje bolezni ter alternativno možnost zdravljenja.

Literatura

1. Gawron LM, Sanders J, Steele KP, Flynn AD. Reproductive Planning and Contraception for Women with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22:459–64.
2. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood project Working Group. *Gastroenterology.* 2019; 156(5):1508–24.
3. Moscandrew M, Kane S. Inflammatory Bowel Diseases and Management Considerations: Fertility and Pregnancy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009; 11(5):395–9.
4. Park YE, Kim TO. Sexual Dysfunction and Fertility problems in Men with Inflammatory Bowel Disease. *World J Mens Health.* 2020; 38(3):285–97.
5. Shin T, Okada H. Infertility in men with inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016; 7(3):361–69.
6. Nørgård B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielsen GL, Fonager K. Disease Activity in Pregnant Women With Crohn's Disease and Birth Outcomes: A Regional Danish Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(9):1947–54.
7. O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory Bowel Disease Increases Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2015; 60(9):2750–61.
8. Van de Woude CJ, Ardizzone s, Bengston MB, et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2015; 9(2):107–24.
9. Nguyen GC, Seow CH, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of IBD in Pregnancy. *Gastroenterology.* 2016; 150(3):734–57.
10. Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017; 152: 451–62.
11. McConnell RA, Mahadevan U. Use of Immunomodulators and Biologics Before, During, and After Pregnancy. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22:213–23.
12. Damas OM, Deshpande AR, Avalos DJ, Abreu MT. Treating Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy: The Issues We Face Today. *J Crohns Colitis.* 2015; 9(10):928–36.
13. Picardo S, Seow CH. A Pharmacological Approach to Managing Inflammatory bowel Disease During Conception, Pregnancy and Breastfeeding: Biologic and Oral Small Molecule Therapy. *Drugs.* 2019, 79(10):1053–63.
14. Mao EJ, Mahadevan U. The Debate is Over: Continue Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Throughout Pregnancy. *Am J gastroenterol* 2018; 113(11): 1590–91.
15. Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U. Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and development. *Gastroenterology.* 2018; 155(3):696–704.

Kronična vnetna črevesna bolezen in črevesna mikrobiota: kje smo in kaj lahko pričakujemo v bodoče

Inflammatory bowel disease and gut microbiota: current status and future prospects

Gregor Novak*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2020; 1: 37–42

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, antibiotiki, probiotiki, transplantacija fekalne mikrobiote, nutritivna terapija

Key words: inflammatory bowel disease, antibiotics, probiotics, faecal microbiota transplantation, nutritional therapy

IZVLEČEK

Kronična vnetna črevesna bolezen je posledica neprimerne imunskega odgovora organizma na črevesne mikroorganizme v genetsko predisponiranih posameznikih. V tem prispevku se bomo posvetili črevesni mikrobioti pri kronični vnetni črevesni bolezni in njenemu pomenu na razvoj in potek bolezni. Osvetlili bomo možne terapevtske intervencije, ki poskušajo preko vpliva na strukturo in funkcijo mikrobioma zdraviti bolezen. Mednje sodijo antibiotiki, prebiotiki/probiotiki, transplantacija fekalne mikrobiote in nutritivna terapija.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease is the result of an inadequate immune response to intestinal microbes in genetically predisposed individuals. In this article, we will focus on the intestinal microbiota in inflammatory bowel disease and its importance to the development of the disease and the disease course. We will shed light on possible therapeutic interventions that attempt to treat the disease by influencing the structure and function of the gut microbiome. These include antibiotics, prebiotics/probiotics, faecal microbiota transplantation and nutritional therapy.

*asist. dr. Gregor Novak, dr. med.

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

E-pošta: grega84@gmail.com

UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB), ki vključuje ulcerozni kolitis (UK) in Crohnovo bolezen (CB), je idiopatska bolezen črevesa, ki se kaže z bolečinami v trebuhu, krvjo na blatu in driskami.¹ Rastoče število dokazov potrjuje, da je KVČB posledica nepripravnega imunskega oz. vnetnega odgovora organizma na črevesne mikrobove v genetsko predisponiranih posameznikih.¹ Črevesna mikrobiota ima pomembno vlogo v etiopatogenzi KVČB.

Črevesna mikrobiota predstavlja največjo zbirko mikrobov v človeškem telesu, ki dosega 10^{12} celic na gram črevesne vsebine v debelem črevesju.² Pri zdravih posameznikih prevladujeta 2 glavni bakterijski debli, in sicer Bacteroidetes in Firmicutes. Naše znanje o črevesni mikrobioti izven kraljestva bakterij, kamor sodijo črevesni virom (virusi in bakteriofagi), mikom (glive) in drugi evkarionti vključno z prazivalmi, je zelo omejeno.³ Črevesna mikrobiota opravlja za gostitelja številne pomembne funkcije, ki med drugim vključujejo razgradnjo prehranskih snovi, ki jih človeški encimi ne uspejo razgraditi, sintezo vitaminov, preprečevanje črevesnih okužb, razvoj imunskega sistema in detoksifikacijo ksenobiotikov.⁴ Kot taka črevesna mikrobiota pomembno vpliva na pravilno homeostazo organizma; njena porušena sestava pa lahko vodi do bolezni.

ČREVESNA MIKROBIOTA PRI KVČB

Številne študije poročajo o spremembi normalne bakterijske črevesne mikrobiote pri bolnikih s KVČB, podatkov o glivah in virusih je malo. Določene spremembe bakterijske mikrobiote so značilne za CB ali UK, druge na splošno za KVČB. Kažejo se s spremenjeno in bolj nestabilno mikrobiotsko sestavo.⁵ Najbolj konzistentne spremembe so zmanjšanje raznolikosti oz. števila bakterijskih vrst; manj je predstavnikov iz debela Firmicutes, več predstavnikov Proteobacteria in Bacteroidetes.³ V literaturi je predvsem veliko podatkov o znižanih nivojih Faecalibacterium prausnitzii (predstavnik Firmicutes) pri odraslih bolnikih s CB tankega črevesja.^{5,6} Zanimivo je, da je nivo

Faecalibacterium prausnitzii v pediatrični populaciji lahko zvišan.⁷ Po drugi strani je pri istih bolnikih tipičen porast predstavnikov Proteobacteria, predvsem E. coli.⁸

Spremembe sestave črevesne mikrobiote vodijo do funkcionalnih sprememb v gostitelju, ki lahko stopnjujejo pro-vnetno stanje.⁹ Med funkcionalne spremembe disbioze pri KVČB sodijo povečanje privzema metabolitov s strani gostitelja, povečana toleranca na oksidativni stres, zmanjšan mikrobn metabolizem z znižano biosintezo kratko-verižnih maščobnih kislin in aminokislin, itd.³ Disbioza pri KVČB vodi do velikih metabolnih sprememb, ki imajo pomembne funkcionalne posledice za gostitelja. Slednje je izhodišče za poskus modulacije črevesne mikrobiote s terapevtskimi intervencijami kot dodatna možnost zdravljenja KVČB.

Pri interpretaciji literature je potrebna pozornost pri metodologiji. Mnoge študije ne upoštevajo trajanja KVČB-ja, vpliva zdravljenja (antibiotiki, steroidi, imunosupresivi) in predhodne operativne terapije, kar lahko ima odločilen vpliv na sestavo črevesne mikrobiote. Zato se postavlja vprašanje, ali je sprememba mikrobiote posledica same bolezni ali zgolj drastičnih sprememb črevesnega okolja (npr. formacije ileostome).³ V izogib slednjemu je primerno analizirati črevesno mikrobioto pri novo-odkritih bolnikih s KVČB, ki še niso bili izpostavljeni diferentni oz. operativni terapiji.^{7,10-12} Študije narejene na otrocih z novo-odkrito KVČB so pokazale, da je mikrobiološka raznolikost bistveno zmanjšana pri bolnikih s CB v primerjavi z bolniki z UK in zdravimi kontrolami.¹² Velika študija na 447 novo-odkritih pediatričnih bolnikih s CB je pokazala, da spremenjena sestava mikrobiote močno korelira z diagnozo CB in bi jo teoretično lahko uporabljali v diagnostične namene.¹⁰ Sistematično sledenje kohorte bolnikov z novo-odkrito KVČB bi nam omogočilo najboljši vpogled v spremembe mikrobiote tekom bolezni in vpliva zdravljenja nanjo.

Dodatno metodološka pomanjkljivost pri mnogih študijah je neločevanje fekalne in sluznične mikro-

biote. Sestava luminalne mikrobiote iz vzorcev blata pri istih posameznikih ni primerljiva s sestavo mikrobiote iz vzorcev sluznice črevesa, odvzetih z biopsijskimi kleščeci med endoskopsko preiskavo.^{10,13} Na drugi strani je zanimivo, da so razlike med sestavo sluznične mikrobiote pri bolnikih s KVČB med različnimi lokacijami v črevesju (npr. ileum in danka) in med področji z različno stopnjo vnetja zelo majhne.^{10,13} Slednje kaže na možnost odvzem vzorcev iz rektalne sluznice za analizo sluznične mikrobiote brez potrebe po predhodnem čiščenju.¹⁰ Kot alternativa odvzemu biopsij v črevesju, v katerih je omejena količina bakterijske DNK, se omenja lavaža črevesa, ki omogoča večjo količino vzorca z primerljivo sestavo mikrobiote kot v biopsijskih vzorcih.¹⁴

ČREVESNA MIKROBIOTA KOT TARČA ZDRAVLJENJA PRI KVČB

Antibiotiki

Antimikrobna zdravila vplivajo na naravni potek KVČB preko vpliva na sestavo črevesne mikrobiote, ki lahko ima pozitivne (npr. zmanjšanje vnetja) ali negativne (npr. okužba s *Clostridium difficile* po terapiji z antibiotikom) posledice za bolnika v vsakodnevni klinični praksi.¹⁵ Antibiotiki lahko ugodno vplivajo na potek KVČB tako, da globalno znižajo koncentracije pro-vnetnih bakterij in/ali da povečajo koncentracije koristnih bakterij.¹⁶

Poleg potencialnih terapevtskih učinkov so antibiotiki vpleteni v etiopatogenezo KVČB preko razvoja dizbioze.¹⁰ Meta-analiza observacijskih študij je pokazala, da uporaba antibiotikov poveča verjetnost za razvoj CB (sploh pri otrocih), medtem ko verjetnost ni povečana pri UK.¹⁷

Številni antibiotiki so bili testirani v kliničnih študijah za indukcijo in vzdrževanje remisije pri bolnikih z UK, in sicer ciprofloksacin, metronidazol, tobramicin, rifaksim in kombinacija različnih antibiotikov.³ Rezultati raziskav so kazali različni uspešnost opisanih antibiotikov. Pregledni članki in meta-analize randomiziranih kontroliranih študij govorijo v

prid antibiotikov za indukcijo remisije, vendar je potrebno biti previden pri interpretaciji, saj so združili vse študije ne glede na vrsto antibiotika.¹⁸⁻²⁰ Glede na dosedanje dokaze o uspešnosti zdravljenja z antibiotiki in možne zaplete trenutne smernice za obravnavo UK dovoljujejo uporabo antibiotikov le za omejeno število specifičnih indikacij, in sicer toksični megakolon, superinfekcija s *Clostridium difficile*, pred operativnimi posegi in pri sumu na okužbo oz. septični zaplet.²¹

Podobno so številne študije naslovile učinkovitost antibiotične terapije pri indukciji in vzdrževanju remisije pri CB z različnimi rezultati.¹⁹ Poleg prejšnjih antibiotikov so testirali tudi učinkovitost antituberkulotikov, saj se je *Mycobacterium avium* paratuberculosis omenjal kot možen sprožilec CB. Večja randomizirana kontrolirana študija ni potrdila učinkovitosti kombinacije antituberkulotikov pri zdravljenju CB.²² Meta-analiza randomiziranih kontroliranih študij za antibiotike pri CB je pokazala učinkovitost antibiotikov za indukcijo remisije v primerjavi z placebom. V subanalizi za posamezne antibiotike sta se za uspešna izkazala rifaksim in antituberkulotiki.¹⁹ Glede na konfliktne rezultate so smernice za zdravljenje CB restriktivne do uporabe antibiotikov.²³ Antibiotiki so priporočeni zgolj pri perianalni CB (perianalni abscesi in fistule), septičnih zapletih in bakterijskem preraščanju tankega črevesja.²³

Prebiotiki in probiotiki

Namen uporabe probiotikov in prebiotikov pri KVČB je sprememba sestave mikrobiote in zmanjšanje črevesne disbioze. V ta namen so bili testirani številni probiotiki, in sicer posamezni sevi ali probiotične kombinacije.¹⁶ Največ študij je bilo narejenih na bolnikih z UK, kjer so se posamezni sevi (*Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *S. boullardi*, itd.) pokazali podobno uspešni za indukcijo in vzdrževanje remisije kot salicilati, ki so najpogosteje predpisano zdravilo pri UK.^{3,24,25} Največ dokazov imamo za preparat VSL#3, ki je mešanica več bakterij (4 *Lactobacilli*, 3 *Bifidobacteria*

in *Streptococcus*). Meta-analiza je pokazala, da je dodatek preparata VSL#3 standardni terapiji učinkovitejši kot samo standardna terapija v indukcijskem zdravljenju.²⁶

Cochranova meta-analiza je pokazala, da probiotiki niso bolj učinkoviti kot placebo pri indukciji remisije.²⁷ Če so analizirali le randomizirane kontrolirane študije, pa je VSL#3 potrdil superiornost nad placebo.²⁸ Podobno je druga Cochranova meta-analiza pokazala neučinkovitost probiotikov pri vzdrževanju remisije²⁹ z izjemo pri pouchitisu.²⁸ Težava meta-analiz je uporaba različnih preprатов/sevov, različnih doz in različnega trajanja zdravljenja, zato je interpretacija otežena. Trenutne smernice ne priporočajo uporabe probiotikov za indukcijo remisije pri odraslih z UK, je pa možna previdna uporaba ECN 1917 in VSL#3 za indukcijo remisije pri otrocih, ki ne prenašajo salicilatov, ali kot dodatek k standardni terapiji pri bolnikih, ki niso dosegli remisije.³⁰

V primerjavi z UK so podatki za učinkovitost probiotikov pri CB bistveno šibkejši. Ne posamezne študije ne meta-analize ne potrjujejo učinkovitosti.^{31,32} Uporaba probiotikov ali prebiotikov se pri CB ne priporoča. Uporaba probiotikov ni povsem brez nevarnosti; opisana je bakteriemija ob zdravljenju s probiotiki pri bolniku z UK.³³

Razlog za relativno slabo učinkovitost probiotikov pri KVČB bi lahko bil slab izbor probiotikov, ki so bili izbrani naključno in ne racionalno za korekcijo disbioze. Z boljšim poznavanjem mikrobiotske disbioze bi v bodoče lahko razvili bolj ciljne probiotike, ki bi lahko bili učinkovitejši v zdravljenju KVČB.

Transplantacija fekalne mikrobiote

Pri transplantaciji fekalne mikrobiote (TFM) gre za zdravljenje, ki vključuje administracijo fekalne mikrobiote donorja v gastrointestinalni trakt prejemnika. Za aplikacijo se uporabljajo različne metode (preko nazogastrične sonde, nazoduodenalne sonde, klizme, skozi delovni kanal kolonoskopa, enteralne kapsule), vendar najbolj optimalna metoda še ni defi-

nirana. Najpogostejša oblika TFM je alogena, kar pomeni, da gre za prenos fekalne mikrobiote od zdravega donorja v bolnika. Obstaja tudi avtologna TFM.³

TFM je bil prvič opisana leta 1958 za zdravljenje fulminantnega pseudomembranoznega kolitisa zaradi okužbe s *Clostridium difficile*.³⁴ Od takrat so številne študije potrdile uspešnost TFM pri rekurentni okužbi z *C. difficile*, kjer antibiotična terapija ni bila uspešna, s stopnjo ozdravitve med 85 %–90 %.³⁵ Mehanizem delovanja TFM pri okužbi s *C. difficile* ni povsem jasen, vendar teorije omenjajo kompeticijo bakterij, apliciranih z TFM, s *C. difficile*, restitucijo metabolizma žolčnih kislin in povrnitev barierne funkcije črevesja.³⁶

Uspeh pri rekurentni okužbi z *C. difficile* je privedel do testiranja tudi pri drugih boleznih, kjer se domneva, da so povezane s črevesno disbiozo. Prva TFM pri bolnikih s KVČB je bila izvedena leta 1989 in od takrat so bile opravljene številne študije z različno uspešnostjo TFM.³⁷ Velika večina študij je bila opravljenih pri bolnikih z UK, vključno s vsemi 4 randomiziranimi kontroliranimi študijami.³⁸ Meta-analiza je potrdila uspešnost TFM za indukcijo remisije pri UK v primerjavi s placebo, pri čemer je bila v randomiziranih kontroliranih študijah remisija dosežena v 28 % v primerjavi z 9 % s placebo.³⁸ Slednje dokazuje uspešnost TFM pri aktivnem UK, vendar obstajajo številne razlike med študijami v zasnovi in metodologiji. Slednje otežujejo definiranje najoptimalnejšega zdravljenja: potrebno število TFM, najprimernejši način apliciranja, časovni intervali med TFM, čas zdravljenja, način priprave fekalne mikrobiote (število donorjev, anaerobni pogoji), itd.³⁸

TFM je varna metoda zdravljenja, saj je večina stranskih učinkov blagih in samo-omejujočih. Opisani pa so tudi resni zapleti, kot so bakteriemija, zagon bolezn, perforacija in smrt.³⁹ TFM povzroči strukturne in funkcionalne spremembe mikrobioma prejemnika. Dokazano je bilo, da so določeni sevi donorjeve mikrobiote povezani z indukcijo remisije prejemnika (npr. *Clostridium* skupine IV, XIVa in XVII).³

Nutritivna terapija

Potencialni pomen prehrane v zdravljenju KVČB je bil prvič opisan v observacijski študiji, kjer je uporaba enteralne prehrane preprečila potrebo po operativni terapiji pri bolnikih s CB, pri katerih je bila planirana operacija.⁴⁰ Prve klinične študije so za izključno enteralno prehrano (IEP) kot metodo zdravljenja uporabljale elementalne in semi-elementalne formule, čeprav so kasnejše študije potrdile, da je uporaba proteinskih formul enako uspešna.⁴¹ Zdravljenje z IEP je učinkovito pri CB, za UK nimamo dovolj podatkov. 6–8 tednov izključno tekoče prehrane je induciralo remisijo pri kar 80 % pediatričnih bolnikov s CB.⁴¹ Zaradi slednjega je po evropskih smernicah IEP terapija prvega izbora pri pediatrični CB.⁴² IEP je pomembna tudi zaradi nutritivne rehabilitacije in porasta puste telesne teže, saj se CB v pediatrični dobi pogosto kaže s hujšanjem in zastojem v rasti.⁴³ Uporaba IEP pri odrasli populaciji v Evropi ostaja omejena, kar je verjetno posledica socialne nesprejemljivosti tekoče IEP. Mehanizem delovanja IEP ni povsem jasen, vendar zadnji podatki kažejo, da je paradoksen glede na naše razumevanje patogeneze CB. IEP namreč dodatno zmanjša bakterijsko raznolikost in delež pomembnih bakterij vključno z *F. prausnitzii*. Slednje nakazuje, da je možen mehanizem delovanja IEP znižanje razpoložljivega bakterijskega substrata v črevesnem lumnu.^{44,45}

ZAKLJUČEK

Dokazi v literaturi potrjujejo, da je KVČB povezana s spremembami v sestavi črevesne mikrobiote. Opisane terapevtske intervencije poskušajo preko vpliva na strukturo in funkcijo mikrobioma zdraviti KVČB. Od opisanih terapevtskih možnosti je IEP uveljavljen način zdravljenja pediatrične CB. Dokazi so šibkejši za ostale oblike zdravljenja, pri čemer ima TFM glede na dosedanje študije največji potencial. Nove tehnologije in spoznanja bodo v bodoče osvetlila mehanizem delovanja opisanih metod zdravljenja, kar bo omogočilo optimizacijo zdravljenja, ki bi bilo v idealnem primeru personificirano za posameznega bolnika.

Literatura

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;361:2066–2078.
2. Dave M, Higgins PD, Middha S, et al. The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. *Transl Res* 2012;160:246–257.
3. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyaya I, et al. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease—avenues for microbial management. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47:26–42.
4. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016;65:330–339.
5. Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N, et al. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut* 2017;66:813–822.
6. Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K, et al. Decreased abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* in the gut microbiota of Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:613–619.
7. Hansen R, Russell RK, Reiff C, et al. Microbiota of de-novo pediatric IBD: increased *Faecalibacterium prausnitzii* and reduced bacterial diversity in Crohn's but not in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1913–1922.
8. Barnich N, Denizot J, Darfeuille-Michaud A. *E. coli*-mediated gut inflammation in genetically predisposed Crohn's disease patients. *Pathol Biol* 2013;61:e65–69.
9. Mottawea W, Chiang C-K, Mühlbauer M, et al. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat Commun* 2016;7:13419.
10. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15:382–392.
11. Hansen R, Berry SH, Mukhopadhyaya I, et al. The microaerophilic microbiota of de-novo paediatric inflammatory bowel disease: the BISCUT study. *PLoS ONE* 2013;8: e58825.
12. Schwiertz A, Jacobi M, Frick J-S, et al. Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2010;157:240–244.e1.
13. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635–1638.
14. Watt E, Gemmell MR, Berry S, et al. Extending colonic mucosal microbiome analysis—assessment of colonic lavage as a proxy for endoscopic colonic biopsies. *Microbiome* 2016;4. Available at: <http://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-016-0207-9> [Accessed August 27, 2018].
15. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 2016;65: 1906–1915.
16. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004;126:1620–1633.
17. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1728–1738.

18. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. A meta-analysis of antibiotic therapy for active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:2920–2925.
19. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:661–673.
20. Wang S-L, Wang Z-R, Yang C-Q. Meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active inflammatory bowel disease. *Exp Ther Med* 2012;4:1051–1056.
21. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extraintestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;11:649–670.
22. Selby W, Pavli P, Crotty B, et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007;132:2313–2319.
23. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;11:3–25.
24. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617–1623.
25. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:635–639.
26. Mardini HE, Grigorian AY. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1562–1567.
27. Mallon P, McKay D, Kirk S, et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005573.
28. Shen J, Zuo Z-X, Mao A-P. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:21–35.
29. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007443.
30. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:340–361.
31. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, et al. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004826.
32. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006634.
33. Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, et al. *Lactobacillus* bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:437–439.
34. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44:854–859.
35. Moayyedi P, Yuan Y, Baharath H, et al. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. *Med J Aust* 2017;207:166–172.
36. Khoruts A, Sadowsky MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:508–516.
37. Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989;1:164.
38. Costello SP, Soo W, Bryant RV, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:213–224.
39. Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect* 2016;92:117–127.
40. Voitk AJ, Echave V, Feller JH, et al. Experience with elemental diet in the treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy? *Arch Surg* 1973;107:329–333.
41. Day AS, Whitten KE, Sidler M, et al. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:293–307.
42. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:1179–1207.
43. Cameron FL, Gerasimidis K, Papangelou A, et al. Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:622–629.
44. Gerasimidis K, Bertz M, Hanske L, et al. Decline in presumptively protective gut bacterial species and metabolites are paradoxically associated with disease improvement in pediatric Crohn's disease during enteral nutrition. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:861–871.
45. Quince C, Ijaz UZ, Loman N, et al. Extensive Modulation of the Fecal Metagenome in Children With Crohn's Disease During Exclusive Enteral Nutrition. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1718–1729; quiz 1730.

Debelost, črevesna mikrobiota in kratkoverižne maščobne kisline

Obesity, gut microbiota and short-chain fatty acids

Maša Primec*

Katedra za mikrobiologijo, biokemijo, molekularno biologijo in biotehnologijo, Fakulteta za kmetijstvo in biosistemske vede, Univerza v Mariboru

Gastroenterolog 2020; 1: 43–52

Ključne besede: *debelost, črevo, mikrobiota, kratkoverižne maščobne kisline*

Key words: *obesity, gut, microbiota, SCFA*

IZVLEČEK

V zadnjem desetletju je vloga črevesne mikroflore (mikrobiote) pri različnih boleznih kot so debelost in druge presnovne motnje pritegnila svetovno pozornost. V članku so sprva predstavljene glavne značilnosti nastanka in patogeneze debelosti ter njena potencialna povezanost s črevesno mikrobioto. Sledi predstavitev procesa kolonizacije črevesne mikrobiote ter njene vloge v človeškem telesu. Nadalje so v članku omenjeni njeni potencialni vzročno-posledični mehanizmi delovanja pri razvoju debelosti. Na koncu je v članku opisano, kako kratkoverižne maščobne kisline (KVMK), pomembni presnovki črevesne mikrobiote, vzajemno delujejo z gostiteljem in kako pomembna je njihova vloga v zdravju in boleznih.

ABSTRACT

Over the past decade, the role of gut microbiota in various diseases, such as obesity and other metabolic disorders, has raised a worldwide attention. Here, the origin and pathogenesis of obesity and its relation to gut microbiota are first described. Additionally, the process of gut microbiota colonization and its role in human body is presented. Furthermore, its potential cause/consequence mechanisms of action in development of obesity are briefly mentioned. Finally, how short-chain fatty acids (SCFA), important gut microbiota metabolites, interact with the host and how their role is important in health and disease is described.

*mag. Maša Primec, dr. vet. med.

Katedra za mikrobiologijo, biokemijo, molekularno biologijo in biotehnologijo, Fakulteta za kmetijstvo in biosistemske vede, Univerza v Mariboru, Pivola 10, 2311 Hoče

E-pošta: masa.primec@um.si

UVOD

Debelost je presnovna motnja, za katero je značilen moten proces energijske homeostaze. Slednja je odvisna od ravnotežja med prehranskim vnosom in njegovo porabo. Patogeneza debelosti vključuje zapleteno prepletanje genetskih dejavnikov, dejavnikov okolja in samega življenjskega sloga. Posledice slednjega izhajajo predvsem iz vse več konzumiranja kalorične hrane z visoko vsebnostjo sladkorja in nasičenih maščob, kar vodi do povečanega nastanka različnih oblik obolenj, kot so diabetes tipa 2, bolezni srca in ožilja, več rakavih obolenj ter končno tudi debelosti (1).

V zadnjih letih je vloga črevesne mikroflore (mikrobiote) pridobila na pomenu v patogenezi in obvladovanju predvsem debelosti, povzročene z nepravilnim prehranjevanjem. Črevesna mikrobiota opravlja pomembne presnovne funkcije kot so razkroj toksinov hrane in karcinogenih toksinov, sinteza mikrohranil, fermentacija nerazgradljivih hranilnih snovi, sodelovanje v absorpciji elektrolitov in mineralov ter nastanku kratkoveržnih maščobnih kislin (KVMK) (2, 3).

KVMK imajo pomemben vpliv pri rasti in diferenciaciji epitelijskih celic tankega in debelega črevesja. Poleg drugih mikrobnih presnovkov tudi bistveno vplivajo na presnovo (in z njim povezano zdravje osebk) in sicer preko regulacije sitosti, prepustnosti črevesne stene in imunskih funkcij (4). Zaradi vedno več spoznanj o pomembni vlogi KVMK pri ohranjanju homeostaze in zdravja ter direktni povezavi med KVMK in nekaterimi patološkimi stanji kot so kronično vnetje črevesja, funkcionalna gastrointestinalna motnja, diareja, rak in končno tudi diabetes (4, 5), je v zadnjih letih v ospredju predvsem proučevanje njihove funkcionalnosti in delovanja. Vse to naj bi pripomoglo k boljšemu razumevanju njihove kompleksne povezave s črevesno mikrobioto, prehrano in presnovno homeostazo (6).

S prispevkom so prikazana dosedanja dognanja glede debelosti, črevesne mikrobiote in njune medsebojne povezanosti. Poleg tega je v prispevku opisan doseda-

nji pomen in funkcija KVMK v telesu, kjer je predvsem izpostavljena njihova vse bolj pomembna vloga v zdravju.

DEBELOST

Debelost si danes lahko razlagamo kot vrsto epidemije. Gre že za dokazano obliko kronične bolezni z možnostjo smrtnega izida, katerega pogostejši vzrok je samo še kajenje (7). Debelost je glavni faktor tveganja nastanka visokega krvnega tlaka (hipertenzije), kardiovaskularnih obolenj, sladkorne bolezni tipa 2 in nekaterih rakavih obolenj pri ljudeh (8). Nick Finan (9) v svojem preglednem prispevku podrobno opisuje posledice debelosti iz praktično-medicinskega stališča.

ETIOLOGIJA DEBELOST

Na nastanek debelosti vplivajo številni genetski in ne-genetski faktorji. Namreč znano je, da med omejenimi faktorji obstajajo individualne variacije, ki vplivajo na to, ali bo oseba razvila nagnjenost k razvoju debelosti ali ne (10). Vsekakor ne gre spregledati faktorja predebelih staršev in starih staršev, kateri bistveno pripomorejo k večji verjetnosti, da bo njihov naslednik imel tudi težave z debelostjo (11). Kljub dokazom, da se epigenetske spremembe na spermijih, kot posledica debelosti ali sladkorne bolezni, dedujejo več generacij (12), teorija o izvoru bolezni postavlja v ospredje materinske faktorje, kot so telesna kompozicija, nivo stresa in prehrana bodoče matere. Le-ti naj bi vplivali na fenotip razvijajočega se fetusa in posledično pri razvijajočem se otroku na povečano možnost razvoja kroničnih obolenj v kasnejšem obdobju življenja (13).

Tako si etiologijo nastanka debelosti danes razlagamo kot kompleksno interakcijo med genetskimi faktorji (10), faktorji okolja in socialno-ekonomskimi faktorji (14) ter prehrano (15). Sicer pa še vedno velja pravilo, da debelost povzroča neravnovesje med vnosom hrane (energije) in porabo le-te (15, 16).

DEBELOST PRI OTROCIH

Prevelika pridobitev matere na teži v obdobju nosečnosti in nosečniška sladkorna bolezen sta povezani z debelostjo otroka v zgodnji otroški fazi (17), četudi je bila teža matere pred nosečnostjo v mejah normale (18). Z odkritjem adipokinov in hormonov kot so leptin, ghrelin in adiponektin v mleku doječe matere se je pojavila teorija, da naj bi omenjeni hormoni kratkoročno vplivali na regulacijo dojenčkove teže ter dolgoročno na programiranje živčno - endokrinih poti, ki vplivajo na regulacijo apetita (19). Perinatalno (obdobje pred rojstvom) in zgodnje otroško prehranjevanje naj bi programirano vplivalo na živčne signalne prenašalce hipotalamusa, kar naj bi vodilo v nastanek debelosti pri odraslem človeku. V povezavi s tem je tudi dognanje, da bi debelost lahko bila motnja nepravilnega delovanja hipotalamusa (20). Debelost pri otrocih se pojavlja v hujši obliki s posledično več stranskimi učinki kot pa debelost pri odraslih osebah (21). V primeru, da je otrok predebel v obdobju med desetim in trinajstim letom, obstaja 65 % verjetnost, da bo kot odrasel ostal debel oziroma bil predebel (22). Pri predebelih otroci se pogosto pojavlja visok krvni pritisk, koronarna arterijska bolezen, ortopedski problemi in sladkorna bolezen tipa 2 (23). V izogib razvoju debelosti oziroma preventivi nastanka, se v pediatriji priporočajo vzpostavitev posebnih modelov proučevanja in spremljanja učinkovite preventive v patogenezi poteka bolezni (24).

DEBELOST PRI ODRASLIH

Znano je, da se pri nekaterih »zdravih« debelih ljudeh ne pojavijo tipične, z debelostjo povezane, patološke motnje kot npr. inzulinska odpornost in glukozna intoleranca, arterijska hipertenzija ali motnja v presnovi lipoproteinov (dislipidemija) (25). Ena izmed verjetnih razlag za to je prisotnost subkliničnega (prikritega) vnetja (26). Namreč, rezultati študij kažejo, da se pri debelih »ne zdravih« ljudeh pojavljajo vnetne spremembe, tako na sistemskem kot lokalnem maščobnem nivoju, v primerjavi z »zdravimi« debelimi ljudmi (25, 27).

Zadnja leta je veliko, tako *in vitro* raziskav, kot *in vivo* kliničnih študij potrdilo tezo o vpletenosti črevesne mikroflore (mikrobiote) v epidemijo debelosti (pregledno v (3, 28)). Ravno zaradi neposrednega vpliva črevesne mikrobiote na debelost tako pri živalskih, kot humanih modelih, znanstvene študije usmerjajo raziskave v smer modulacije (spreminjanja) črevesne mikrobiote (29).

ČREVESNA MIKROBIOTA

90 % celic, ki sestavljajo človeško telo predstavljajo mikrobne celice (30). Slednje v večini naseljujejo gastrointestinalni trakt (30, 31). V vsakemu zdravemu individuumu najdemo sto in več različnih specifičnih bakterij od nekaj več kot tisoč, ki domujejo v gastrointestinalnem sistemu (32).

FUNKCIJE ČREVESNE MIKROBIOTE

Črevesna mikrobiota opravlja v organizmu številne funkcije, ki so kritičnega pomena v ohranjanju homeostaze (33). Na splošno jih delimo v tri skupine: trofično (kontrola celičnega razmnoževanja in rasti ter imunskega sistema (34)), presnovno (zmožnost razgradnje slabše prebavljivih snovi (35)) in obrambno (36). Tako je ohranjanje zdravega statusa odvisno od simbioznega razmerja (sožitja) med mikrobioto in gostiteljevim organizmom (37). Tako selektivna kot splošna nihanja v črevesni mikrobioti so posledica gostiteljevih pato - bioloških sprememb (npr. staranje (38)), sprememb v prehrani (39), uporabi zdravil (40) in drugih faktorjev okolja (41), kar vodi do disbioz (sprememb v strukturi črevesne mikrobiote) (42) in kasneje do obolenj (43), kot so različna vnetja in presnovne motnje (44), pa tudi rakava obolenja (45).

NASTANEK IN RAZVOJ ČREVESNE MIKROBIOTE

Prehrana naj bi imela največji vpliv na razvoj črevesne mikrobiote, že v začetni fazi kolonizacije (nasilne) črevesja po rojstvu (46). Čeprav nekatere raziskave dokazujejo drugače (47), naj bi bilo črevo novo-

rojenca ob rojstvu sterilno (48). Kolonizacija (naselitev) je kompleksen proces, odvisen od medsebojnih interakcij črevesne mikrobiote z notranjimi (gostitelji) in zunanji dejavniki (49), kateri bistveno vplivajo na njeno številčnost in raznovrstnost v kasnejšem obdobju (48, 50). Kolonizacija se začne z vzpostavitvijo prvih stikov novorojenca z okoljem, tj. vaginalno, fekalno in kožno mikrobioto (49, 51). Črevo novorojenca sprva predstavlja čisto aerobno okolje, kar omogoča naselitev tudi fakultativno anaerobnih bakterijskih rodov, kot so *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* (49, 52) in *Enterobacteria* (52, 53). Fakultativni anaerobi ustvarijo s porabo kisika anaerobne pogoje (54), kateri so pomembni za naselitev striktnih anaerobov kot so bakterijski rodovi *Bacteroides*, *Bifidobacterium* (49) in *Clostridium* (52, 53). Kmalu striktno anaerobe izpodrinejo kasneje dominantni fakultativni anaerobi debela Actinobacteria in Firmicutes (54, 55).

Črevesna mikrobiota v zgodnji fazi otroštva

V času prvih mesecev življenja je mleko izključna prehrana dojenčka, kar posledično vodi v porast rodu *Bifidobacterium* (49), *Lactobacillus* (49), *Enterococcus* in *Clostridium* (52). S prehodom na trdo hrano (med prvim in drugim letom življenja) pride ponovno do silovite spremembe v črevesni mikrobioti, ki »pridobiva« počasi značilnosti mikrobiote odraslega človeka s povečanjem rodov *Bacteroides*, *Clostridium*, *Ruminococcus* in zmanjšanjem rodov *Bifidobacterium* in *Enterobacteriaceae*. V obdobju med 18-imi in 36-imi meseci življenja (do tretjega leta), črevesna mikroflora doseže vrhunec v strukturni spremembi in kot taka ostane kasneje strukturno in številčno relativno stabilna (56).

Črevesna mikrobiota odraslih

Tipično črevesno mikrobioto odraslega človeka primarno sestavljajo bakterije, pripadajoče setu šestih oziroma sedmih različnih debel, od katerih prevladujeta dva: Bacteroidetes in Firmicutes (56). Manj pogosto najdemo predstavnike debel Proteobacteria, Verrucomicrobiota, Actinobacteria in *Euryarchaeota*

(52). Faith in sod., 2013 (57) so v svoji študiji prišli do zaključka, da okoli 60–70 % vseh bakterijskih sevov ostaja v času nekega obdobja nespremenjenih, od tega se najstabilnejše skupine ohranijo tudi kot najštevilčnejše. S študijami in dokazi o različnih enterotipnih skupinah ljudi naj bi se dokazovalo in definiralo »temeljno« črevesno mikrobioto odraslega zdravega človeka, vendar kljub obetavnim jasno definiranim začetkom, pravega zaključka ni bilo moč prikazati (52). Kakorkoli je na tem mestu potrebno poudariti o pomembnosti vloge mikrobiote v razvoju in funkcionalnosti človeškega organizma (58).

S starostjo je stabilnost in raznovrstnost črevesne mikrobiote vedno bolj podvržena vplivom zdravstvene statusa človeka (59). Faktorji, ki pri tem igrajo pomembno vlogo so: fiziološke spremembe, prehrana, življenjski status in uporaba antibiotikov (38, 54). Spremenjeno razmerje dveh glavnih debel kot sta Firmicutes in Bacteroidetes ter raznovrstnost in številčnost različnih bakterijskih sevov znotraj teh dveh, je v strokovni literaturi različno obravnavano (52, 60). Ne glede na to opozarjata Clements in Carding (61) na pomen prehranjevanja v starosti, kar je izrednega pomena za ohranjanje stabilne mikrobiote in zdravega imunskega statusa v črevesju.

DEBELOST IN ČREVESNA MIKROBIOTA

Študije na živalskih modelih

Študije na miših so v zadnjem desetletju nedvomno pokazale povezavo med črevesno mikrobioto in debelostjo. Razmerje debel Firmicutes / Bacteroidetes se je v primeru debelih miši in miši, hranjenih z visoko kalorično hrano, premaknilo v prid Firmicutes (62, 63). Bacteroidetes ima na razpolago manj genov, ki kodirajo nastanek encimov, pomembnih pri presnovni razgradnji lipidov in ogljikovih hidratov (64).

Klinične humane študije

Dosedanje humane študije so pokazale precej drugačen izid. Nekatere študije so pokazale pozitivno raz-

merje debel Firmicutes:Bacteroidetes (65, 66), nekatere ravno obratno (67, 68), nekatere pa niso dokazale neposredne povezave med indeksom telesne mase (body mass index - BMI) in prej omenjenim razmerjem (69, 70). Ne glede na to, se omenjene študije razlikujejo v metodologiji določitve zaporedja (sekvenciranja) in ovrednotenja podatkov. Torej, priprava vzorca, ekstrakcija, PCR amplifikacija in tehnologija sekvenciranja naj bi sodeč po Walter in sod., 2014 (71) ter Crovesy in sod., 2020 (66) lahko bila vzrok različnim rezultatom v literaturi. V povečanju rodu *Lactobacillus* in zmanjšanju rodu *Bifidobacterium* pri debelih ljudeh so si literature med seboj poenotene (66, 72, 73). Hkrati je danes tudi znana, vendar ne čisto jasna, medsebojna povezava in odvisnost med vneseno hrano, mikrobioto in zdravjem ljudi (74, 75). Tako naj bi bila raznovrstnost in številčnost znotraj debela Bacteroidetes odvisna od različnega vnosa hrane (količinsko zmanjšana maščobna ali ogljikovo hidratna hrana), kar se je pokazalo v njihovem povečanem številu, ob sicer zmanjšani teži (hujšanju) osebk (76). Debeli ljudje naj bi imeli tudi manj raznovrstno mikrobioto kot »normalni« ljudi (66, 77) ter povečano tveganje za srčno – presnovna obolenja (78). Poleg tega vse več študij dokazuje pomen vpliva črevesne mikrobiote na debelost pri materi med nosečnostjo, kar posledično vpliva na presnovni razvoj fetusa (79). Namreč, znano je, da je razvoj potencialne debelosti v kasnejšem otroškem razvoju in v odraslem obdobju odvisen od fiziološkega statusa tako matere, kot tudi otroške mikrobiote (80).

Mehanizmi delovanja in spreminjanja črevesne mikrobiote

Mehanizmi, s pomočjo katerih mikrobiota »posega« v gostiteljevo presnovo so: signalizacija preko toličnih receptorjev TLR5 (Toll-like receptors 5) (81) in GLP-1/2 (hormonu glukagonu podoben lipid hormon) (82) ter posredovanje LPS (lipopolisaharid) molekul na sistemskem nivoju (83). Vzročno – posledična povezava med mikrobioto in debelostjo se lahko pokaže v nastanku bazalnega vnetja, v spremenjenemu vnosu energije in v povečani presnovi maščobnih kislin (84). Kljub temu kar nekaj poten-

cialnih mehanizmov delovanja mikrobiote v povezavi z debelostjo ni dokončno razjasnenih, še posebej takih, ki vključujejo delovanje že definiranih ali še nedefiniranih mikrobnih presnovkov (85).

Zaradi dognanj o vse večjem pomenu črevesne mikrobiote v zdravju ljudi, so sedanje študije usmerile raziskovanje v modulacijo (spreminjanje) (29) črevesne mikrobiote, in sicer predvsem v transplantacijo (presaditvijo) človeške črevesne mikroflore. Slednja je v zadnjih letih dobila na pomenu kot alternativni način zdravljenja določenih bolezenskih stanj (tudi debelosti) (86).

Kljub vsemu omenjenemu, je še vedno prisotno ključno vprašanje: ali so spremembe v mikrobioti vzrok debelosti in predebelosti pri ljudeh (87), ali pa so spremembe v mikrobioti le posledica debelosti oziroma nepravilne prehrane in prehranjevanja (88, 89)?

KRATKOVERIŽNE MAŠČOBNE KISLINE (KVMK)

IZVOR KRATKO VERIŽNIH MAŠČOBNIH KISLIN

Črevesna mikroflora opravlja pomembne presnovne funkcije kot so razkroj (katabolizem) toksinov hrane in karcinogenih toksinov, sinteza mikrohranil, fermentacija nerazgradljivih hranilnih snovi, sodelovanje v absorpciji elektrolitov in mineralov ter nastanku kratko verižnih maščobnih kislin (KVMK). Slednje imajo pomemben vpliv pri rasti in diferenciaciji epitelijskih celic tankega in debelega črevesja (enterocitov in kolonocitov) (28). KVMK, poleg drugih mikrobnih presnovkov kot so trimetilamin, acetaldehid in vnetni mediatorji, bistveno vplivajo na presnovo (in z njo povezano zdravje) osebk in sicer preko regulacije sitosti, propustnosti črevesne stene in imunskih funkcij (90).

KVMK so nasičene alifatske organske kisline in predstavljajo največjo skupino presnovkov, kateri nastanejo kot posledica fermentacije določenih, sicer za zgornji prebavni trakt neprebavljivih, ogljikovih hi-

dratov predvsem v slepem in debelem črevesju (pregledno v Nicholson in sod., 2012 (91)). Ogljikovo hidratna fermentacija predstavlja glavni izvor KVMK, čeprav te nastanejo tudi z razkrojem proteinov in aminokislin (92). 95 % vseh KVMK predstavljajo očetna kislina (C2), propionska kislina (C3) in butirična kislina (C4). Njihovo molarno razmerje 60:20:20 je relativno konstantno, tako v debelem črevesju kot v blatu (93). Na količino in tip nastalih KVMK vpliva količina uporabljenih ogljikovih hidratov in sestava mikrobiote črevesja (94). Seveda gre pri nastanku KVMK za izredno kompleksen proces, ki vključuje raznovrstne bakterije, vendar lahko v splošnem opredelimo, da je za večino nastale butirične kisline kriv rod *Clostridium* (Firmicutes (95)), druge KVMK pa nastanejo pod vplivom delovanja rodov *Bacteroides-Prevotella*, *Bifidobacterium* spp. (Bacterioidetes (95)) in predstavnikov debla Proteobacteria (92).

FIZIOLOŠKI POMEN KRATKO VERIŽNIH MAŠČOBNIH KISLIN V TELESU

Absorpcija KVMK iz lumna debelega črevesja je izredno učinkovita. Namreč le 5 % KVMK je najdenih v blatu. Predstavljajo pomemben izvor energije, ki jo človek dnevno potrebuje za fiziološke in druge potrebe (10 % celotne) (96). Očetna in propionska kislina se v večini absorbirata iz lumna debelega črevesja, kar pa ne velja za butirično kislino, katero večino porabijo kolonociti za potrebe energije (92).

Po absorpciji, KVMK preidejo v kri in od tam do ciljnih organov, kjer delujejo kot substrati ali signalizacijske molekule (92). Eksogena očetna kislina (nastala kot posledica fermentacije v lumnu debelega črevesja) se po prehodu v kri pomeša z endogeno (izločajo jo organi in tkiva) (97). Do 70 % celotne absorbirane očetne kisline porabijo jetra (98) in sicer za energijo, kot substrat v sintezi holesterola in dolgo verižnih maščobnih kislin ter kot ko-substrat v sintezi glutamata in glutamina. Preostanek očetne kisline porabijo maščobno tkivo, ledvica in mišice (97). Propionska kislina je predhodnik glukoneogeneze (nastanek glukoze) v jetrih (pri ljudeh 50 % celotne propionske

kisline) (99). Prav tako je inhibitor lipolize (razgradnja lipidov) in začetnik lipogeneze (nastanek lipidov) v maščobnem tkivu (100). Količino propionske in butirične kisline v krvi kontrolirajo jetra in v primeru povečane koncentracije te sproti razgrajujejo (98). Poleg propionske kisline, aktivira črevesno glukoneogenezo tudi butirična kislina in sicer preko dveh komplementarnih poteh: butirična kislina preko cAMP-odvisnega mehanizma, propionska pa preko možgansko – črevesne živčne poti, kjer igrajo pomembno vlogo FFAR3 receptorji (101). Butirično kislino večinoma porabijo kolonociti kot energijski izvor (92).

POMEN KRATKO VERIŽNIH MAŠČOBNIH KISLIN V ZDRAVJU

Poleg zgoraj omenjenih funkcij, KVMK zmanjšujejo pH v lumnu črevesja, vplivajo na povečanje absorpcije mineralov (102) kot tudi na proliferacijo, diferenciacijo in modulacijo genske ekspresije v sesalskih kolonocitih (predvsem butirična kislina) (103). KVMK delujejo tudi kot glavne signalizacijske molekule (endogeni ligandi) za encim histonska deacetilaza (HDAC) in G-proteinsko-vezane receptorje (GPCR) (104). Slednja povezava je pomembna pri uravnavi sitosti, energijski homeostazi in modulaciji vnetja, kar kaže na pomembno vlogo KVMK v zdravju (5, 14). Veliko študij je tudi dokazalo vpliv KVMK na regulacijo virulence različnih črevesnih patogenov (105).

Frost in sod., 2014 (106) so dokazali direktno povezavo očetne kisline z možgani in njen vpliv na centralno regulacijo apetita. Prav tako je dokazano, da je očetna kislina vključena v številne energijske poti in izkoriščanje maščobe, kot tudi, da stimulira izločanje črevesnih hormonov sitosti. Med drugim naj bi tudi vplivala na regulacijo vnetnega stanja (107).

Propionska kislina vpliva na zmanjšanje telesne teže (zavira vnos hrane preko hormona leptina in podaljša dolžino sitosti) preko integracije nevronske, endokrinske, parakrinske in avtokrinske poti med organi in tkivi ter znotraj le-teh (100). Tako naj bi propionska kislina (108) (kot tudi očetna kislina (109)) imeli funkcijo regulatorja vnosa hrane ali adipogeneze.

Prav tako je dokazano, da propionska kislina zmanjšuje celično proliferacijo rakavih celic v jetrih (110).

Na splošno je za KVMK, predvsem pa za butirično kislino, dokazano protivnetno delovanje (lokalno in sistemsko) in sicer z neposrednim vplivom na migracijo, adhezijo in citokinsko ekspresijo imunskih celic (111). Butirična kislina ima od vseh KVMK največji anti-proliferacijski učinek proti raku debelega črevesja (112). V zadnjem času je vse več dokazov o vplivu propionske kisline na črevesno – možgansko os, kot tudi blagodejnih učinkih le-te na črevesno ravnovesje in energijsko presnovo. Kljub temu ostaja vloga propionske kisline v debelosti, sodeč na dosedanje študije, sporna (111).

KRATKO VERIŽNE MAŠČOBNE KISLINE IN DEBELOST

Sodeč na zgoraj povedano, lahko tudi trdimo, da med mikrobioto, KVMK in debelostjo obstaja povezava, saj mikrobiota dokazano kontrolira težo osebkov preko KVMK, pri tem pa hkrati vpliva na energijsko ravnovesje in izražanje genov preko mitohondrijske RNA (113). Debeli ljudje imajo v blatu več KVMK kot suhi ljudje, s statistično značilno povečano količino propionske kisline (68). Vendar večje količine KVMK pri debelih ljudeh niso posledica spremenjene prehrane, kot tudi ne zmanjšane absorpcije KVMK (114), temveč bolj posledica disbioz v sestavi in številu črevesne mikrobiote (113).

POVZETEK IN ZAKLJUČEK

Debelost je kronična oblika bolezni, katere vzroki predstavljajo številne kompleksne interakcije med različnimi faktorji, med drugim tudi s črevesno mikrobioto. Slednja opravlja v organizmu številne pomembne funkcije, ki pripomorejo k ohranjanju homeostaze. Dejstvo, da sta debelost in mikrobiota med seboj povezani kažejo številne študije o modulaciji mikrobiote in posledicah le-te (88). Vendar je njun vzročno – posledični odnos še dokaj nejasen. S spremembami v sestavi in številu črevesne mikrobiote, na kar vpliva najbolj prehrana, se sčasoma pojavljajo razno-

like oblike presnovnih motenj in motenj v nastanku različnih bakterijskih presnovkov, med drugim tudi KVMK.

Zaradi vedno več spoznanj o pomembni vlogi KVMK v ohranjanju homeostaze in zdravja ter direktni povezavi med KVMK in nekaterimi patološkimi stanji kot so, zgoraj omenjena, debelost (1), kronično vnetna črevesna bolezen (6, 115) (inflammatory bowel disease - IBD), sindrom razdražljivega črevesja (irritable bowel syndrome – IBS) z drisko (116), rak (117) in srčno – žilne bolezni (4), je v zadnjih letih prišlo do pomembnega znanstvenega razvoja v smeri kvalitativnega in kvantitativnega določanja KVMK (predvsem v črevesju in v blatu) ter njihovega poglobljenejšega proučevanja. Vse to naj bi pripomoglo k boljšemu razumevanju kompleksne povezave med črevesno mikrobioto, prehrano in presnovno homeostazo.

Literatura

1. LI X, SHIMIZU Y, KIMURA I. Gut microbial metabolite short-chain fatty acids and obesity. *Biosci Microbiota, Food Heal* 2017;36(4):135–40.
2. Omer E, Atassi H. The Microbiome That Shapes Us: Can It Cause Obesity? *Curr Gastroenterol* 2017;19(12):59.
3. Carrera-Quintanar L, Ortuño-Sahagún D, Franco-Arroyo N, Viveros-Paredes J, Zepeda-Morales A, Lopez-Roa R. The Human Microbiota and Obesity: A Literature Systematic Review of In Vivo Models and Technical Approaches. *Int J Mol Sci* 2018;19(12):3827.
4. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep* 2018;7(4):198–206.
5. Barrea L, Muscogiuri G, Annunziata G, Laudisio D, Pugliese G, Salzano C, et al. From gut microbiota dysfunction to obesity: could short-chain fatty acids stop this dangerous course? *Hormones* 2019;18(3):245–50.
6. Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A Cross-Talk Between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and the Host Mucosal Immune System Regulates Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(3):558–72.
7. Panuganti KK, Kshirsagar RK. Obesity [Internet]. *StatPearls* 2020.
8. Das UN. Obesity: genes, brain, gut, and environment. *Nutrition* 2010;26(5):459–73.
9. Finer N. Medical consequences of obesity. *Medicine (Baltimore)* 2014;43(2):88–93.
10. Qasim A, Turcotte M, de Souza RJ, Samaan MC, Champredon D, Dushoff J, et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obes Rev* 2018;19(2):121–49.

11. Bellver J, Mariani G. Impact of parental over- and underweight on the health of offspring. *Fertil Steril* 2019;111(6):1054–64.
12. Portha B, Grandjean V, Movassat J. Mother or Father: Who Is in the Front Line? Mechanisms Underlying the Non-Genomic Transmission of Obesity/Diabetes via the Maternal or the Paternal Line. *Nutrients* 2019;11(2):233.
13. Bruce KD, Hanson MA. The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome. *J Nutr* 2010;140(3):648–52.
14. Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28(4):585–97.
15. Asghari G, Mirmiran P, Yuzbashian E, Azizi F. A systematic review of diet quality indices in relation to obesity. *Br J Nutr* 2017;117(8):1055–65.
16. Kovatcheva-Datchary P, Arora T. Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27(1):59–72.
17. Vitner D, Harris K, Maxwell C, Farine D. Obesity in pregnancy: a comparison of four national guidelines. *J Matern Neonatal Med* 2019;32(15):2580–90.
18. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic changes in early life and future risk of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2011;35(1):72–83.
19. Erliana UD, Fly AD. The Function and Alteration of Immunological Properties in Human Milk of Obese Mothers. *Nutrients* 2019;11(6):1284.
20. Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech* 2017;10(6):679–89.
21. Weihrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann JH. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism* 2019;92:147–52.
22. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2005;115(1):22–7.
23. Greiner T, Bäckhed F. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22(4):117–23.
24. Smith JD, Egan KN, Montañó Z, Dawson-McClure S, Jake-Schoffman DE, Larson M, et al. A developmental cascade perspective of paediatric obesity: a conceptual model and scoping review. *Health Psychol Rev* 2018;12(3):271–93.
25. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism* 2019;92:51–60.
26. Karelis AD, Rabasa-Lhoret R. Obesity: Can inflammatory status define metabolic health? *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(12):694–5.
27. Dobner J, Kaser S. Body mass index and the risk of infection - from underweight to obesity. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(1):24–8.
28. Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clin Chem* 2013;59(4):617–28.
29. Gupta A, Saha S, Khanna S. Therapies to modulate gut microbiota: Past, present and future. *World J Gastroenterol* 2020;26(8):777–88.
30. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009;326(5960):1694–7.
31. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308(5728):1635–8.
32. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev* 2014;38(5):996–1047.
33. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* 2019;76(3):473–93.
34. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes* 2010;1(4):367–82.
35. Rajilić-Stojanović M. Function of the microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27(1):5–16.
36. Sjögren YM, Tomić S, Lundberg A, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E, et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy* 2009;39(12):1842–51.
37. Ohland CL, Jobin C. Microbial Activities and Intestinal Homeostasis: A Delicate Balance Between Health and Disease. *C Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015;1(1):28–40.
38. Biagi E, Candela M, Turrone S, Garagnani P, Franceschi C, Brigidi P. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacol Res* 2013;69(1):11–20.
39. Shen W, Gaskins HR, McIntosh MK. Influence of dietary fat on intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes. *J Nutr Biochem* 2014;25(3):270–80.
40. Mu C, Zhu W. Antibiotic effects on gut microbiota, metabolism, and beyond. *Appl Microbiol Biotechnol* 2019;103(23–24):9277–85.
41. Molina-Torres G, Rodriguez-Arrastia M, Roman P, Sanchez-Labraca N, Cardona D. Stress and the gut microbiota-brain axis. *Behav Pharmacol* 2019;30:187–200.
42. Underwood MA. Intestinal dysbiosis: novel mechanisms by which gut microbes trigger and prevent disease. *Prev Med (Baltim)* 2014;65:133–7.
43. Richard ML, Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(6):331–45.
44. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas M-E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med* 2016;8(1):42.
45. Lin C, Cai X, Zhang J, Wang W, Sheng Q, Hua H, et al. Role of Gut Microbiota in the Development and Treatment of Colorectal Cancer. *Digestion* 2019;100(1):72–8.
46. Cerdó T, Diéguez E, Campoy C. Early nutrition and gut microbiome: interrelationship between bacterial metabolism, immune system, brain structure, and neurodevelopment. *Am J Physiol Metab* 2019;317(4):E617–30.
47. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6(237):237ra65.
48. Kumbhare S V, Patangia DV V, Patil RH, Shouche YS, Patil NP. Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood. *J Biosci* 2019;44(2).

49. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med* 2014;21(2):109–17.
50. Korpela K, de Vos WM. Early life colonization of the human gut: microbes matter everywhere. *Curr Opin Microbiol* 2018; 44:70–8.
51. Jašarević E, Bale TL. Prenatal and postnatal contributions of the maternal microbiome on offspring programming. *Front Neuroendocrinol* 2019;55:100797.
52. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol* 2014;5:494.
53. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere M-F. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol* 2013; 21(4):167–73.
54. Gerber GK. The dynamic microbiome. *FEBS Lett* 2014;588(22):4131–9.
55. Turrone F, Peano C, Pass DA, Foroni E, Severgnini M, Claesson MJ, et al. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLoS One* 2012;7(5):e36957.
56. Shin A, Preidis GA, Shulman R, Kashyap PC. The Gut Microbiome in Adult and Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(2):256–74.
57. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science* 2013;341(6141): 1237439.
58. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut* 2019;68(6):1108–14.
59. Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A. The intestinal microbiome and its relevance for functionality in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22(1):4–12.
60. Kim S, Jazwinski SM. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology* 2018;64(6):513–20.
61. Clements SJ, R. Carding S. Diet, the intestinal microbiota, and immune health in aging. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018; 58(4):651–61.
62. Kübeck R, Bonet-Ripoll C, Hoffmann C, Walker A, Müller VM, Schüppel VL, et al. Dietary fat and gut microbiota interactions determine diet-induced obesity in mice. *Mol Metab* 2016;5(12):1162–74.
63. Shi C, Li H, Qu X, Huang L, Kong C, Qin H, et al. High fat diet exacerbates intestinal barrier dysfunction and changes gut microbiota in intestinal-specific ACF7 knockout mice. *Biomed Pharmacother* 2019;110:537–45.
64. Kallus SJ, Brandt LJ. The intestinal microbiota and obesity. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(1):16–24.
65. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(6):817–25.
66. Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2020.
67. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2008;88(4):894–9.
68. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(1):190–5.
69. Mai V, McCrary QM, Sinha R, Gleib M. Associations between dietary habits and body mass index with gut microbiota composition and fecal water genotoxicity: an observational study in African American and Caucasian American volunteers. *Nutr J* 2009;8(1):49.
70. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473(7346):174–80.
71. Walters WA, Xu Z, Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Lett* 2014;588(22):4223–33.
72. Million M, Lagier J-C, Yahav D, Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(4):305–13.
73. Isolauri E. Microbiota and Obesity. In: Nestle Nutrition Institute workshop series 2017;95–105.
74. Danneskiold-Samsøe NB, Dias de Freitas Queiroz Barros H, Santos R, Bicas JL, Cazarin CBB, Madsen L, et al. Interplay between food and gut microbiota in health and disease. *Food Res Int* 2019;115:23–31.
75. Portune KJ, Benítez-Páez A, Del Pulgar EMG, Cerrudo V, Sanz Y. Gut microbiota, diet, and obesity-related disorders: The good, the bad, and the future challenges. *Mol Nutr Food Res* 2017;61(1):1600252.
76. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444(7122):1022–3.
77. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500(7464): 541–6.
78. Avolio E, Gualtieri P, Romano L, Pecorella C, Ferraro S, Palma G, et al. Obesity and Body Composition in Man and Woman: Associated Diseases and the New Role of Gut Microbiota. *Curr Med Chem* 2020;27(2):216–29.
79. Zhou L, Xiao X. The role of gut microbiota in the effects of maternal obesity during pregnancy on offspring metabolism. *Biosci Rep* 2018;38(2).
80. Serino M, Nicolas S, Trabelsi M-S, Burcelin R, Blasco-Baque V. Young microbes for adult obesity. *Pediatr Obes* 2017;12(4):e28–32.
81. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010;328(5975):228–31.
82. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(1):9–21.
83. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56(7):1761–72.
84. Zhi C, Huang J, Wang J, Cao H, Bai Y, Guo J, et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38(11): 1987–98.
85. Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13(1):3–15.

86. Aron-Wisnewsky J, Clément K, Nieuwdorp M. Fecal Microbiota Transplantation: a Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes? *Curr Diab Rep* 2019;19(8):51.
87. Kvit KB, Kharchenko NV. Gut microbiota changes as a risk factor for obesity. *Wiad Lek* 2017;70(2):231–5.
88. Bianchi F, Duque ALRF, Saad SMI, Sivieri K. Gut microbiome approaches to treat obesity in humans. *Appl Microbiol Biotechnol* 2019;103(3):1081–94.
89. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(1):35–56.
90. Ratajczak W, Ryl A, Mizerski A, Walczakiewicz K, Sipak O, Laszczyńska M. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). *Acta Biochim Pol* 2019;66(1):1–12.
91. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012;336(6086):1262–7.
92. Nyangale EP, Mottram DS, Gibson GR. Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis. *J Proteome Res* 2012;11(12):5573–85.
93. Binder HJ. Role of colonic short-chain fatty acid transport in diarrhea. *Annu Rev Physiol* 2010;72:297–313.
94. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489(7415):242–9.
95. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013;54(9):2325–40.
96. Bergman EN. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiol Rev* 1990;70(2):567–90.
97. Knowles SE, Jarrett IG, Filsell OH, Ballard FJ. Production and utilization of acetate in mammals. *Biochem J* 1974;142(2): 401–11.
98. Bloemen JG, Venema K, van de Poll MC, Olde Damink SW, Buurman WA, Dejong CH. Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at surgery. *Clin Nutr* 2009;28(6):657–61.
99. Reilly KJ, Rombeau JL. Metabolism and potential clinical applications of short-chain fatty acids. *Clin Nutr* 1993;12:S97–105.
100. Al-Lahham SH, Peppelenbosch MP, Roelofsen H, Vonk RJ, Venema K. Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801(11):1175–83.
101. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 2014;156(1–2):84–96.
102. Hamer HM, De Preter V, Windey K, Verbeke K. Functional analysis of colonic bacterial metabolism: relevant to health? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302(1):G1–9.
103. Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr* 2003;133(7 Suppl):2485S–2493S.
104. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014;121:91–119.
105. Sun Y, O’Riordan MXD. Regulation of bacterial pathogenesis by intestinal short-chain Fatty acids. *Adv Appl Microbiol* 2013;85:93–118.
106. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun* 2014;5:3611.
107. Canfora EE, Blaak EE. Acetate: a diet-derived key metabolite in energy metabolism: good or bad in context of obesity and glucose homeostasis? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20(6):1.
108. Arora T, Sharma R, Frost G. Propionate. Anti-obesity and satiety enhancing factor? *Appetite* 2011;56(2):511–5.
109. Hernández MAG, Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients* 2019;11(8):1943.
110. Bindels LB, Porporato P, Dewulf EM, Verrax J, Neyrinck AM, Martin JC, et al. Gut microbiota-derived propionate reduces cancer cell proliferation in the liver. *Br J Cancer* 2012;107(8):1337–44.
111. Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Li D, et al. Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Adv Nutr* 2018;9(1):21–9.
112. Meijer K, de Vos P, Priebe MG. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(6):715–21.
113. Murugesan S, Nirmalkar K, Hoyo-Vadillo C, García-Espitia M, Ramírez-Sánchez D, García-Mena J. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37(4):621–5.
114. Rahat-Rozenbloom S, Fernandes J, Gloor GB, Wolever TMS. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(12):1525–31.
115. Huda-Faujan N, Abdulmir AS, Fatimah AB, Anas OM, Shuhaimi M, Yazid AM, et al. The impact of the level of the intestinal short chain Fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem J* 2010;4:53–8.
116. Camilleri M. Intestinal Secretory Mechanisms in Irritable Bowel Syndrome–Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(6):1051–7.
117. Zeng H, Umar S, Rust B, Lazarova D, Bordonaro M. Secondary Bile Acids and Short Chain Fatty Acids in the Colon: A Focus on Colonic Microbiome, Cell Proliferation, Inflammation, and Cancer. *Int J Mol Sci* 2019;20(5):1214.

Žolčni kamni

Gallstones

Sanjo Finderle*, Borut Štabuc, Samo Plut

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2020; 1: 53–59

Ključne besede: žolčni kamni, holecistolitiza, holecistolitiza, holecistektomija, akutni holecistitis, akutni holangitis, akutni biliarni pankreatitis, ERCP

Key words: gallstones, cholecystolithiasis, choledocholithiasis, cholecystectomy, acute cholecystitis, acute cholangitis, acute biliary pancreatitis, ERCP

IZVLEČEK

Žolčni kamni lahko nastanejo v žolčniku ali v biliarnem drevesu. V otroštvu so redki, a se njihova pogostost s starostjo povečuje. Glede na sestavo jih razdelimo na holesterolne kamne in na pigmentne (črne, rjave) kamne. Žolčni kamni so lahko brezsimptomni ali simptomatski. Diagnozo največkrat postavimo s kombinacijo klinične slike, testov jetrne funkcije in ultrazvočne preiskave trebuha. Simptomi biliarnih kolik se navadno pojavijo pred potencialno življenje ogrožajočimi stanji (akutni holecistitis, akutni holangitis, akutni biliarni pankreatitis). Način zdravljenja je odvisen od umeščenosti žolčnih kamnov in resnosti poteka bolezni.

ABSTRACT

Gallstones grow inside the gallbladder or biliary tree. They are exceedingly rare in children. Prevalence of gallstone disease increases with age in both sexes. Based upon the predominant constituents, gallstones are broadly classified into cholesterol stones and pigment (black, brown) stones. Stones can be asymptomatic or symptomatic. Diagnosis is mainly based on clinical symptoms, liver biochemistry tests and abdominal ultrasonography. The symptoms frequently occur before the three frequent and potentially life-threatening complications of gallstones (acute cholecystitis, acute cholangitis and biliary pancreatitis). The treatment method depends on the location of the gallstones and the severity of the disease.

*Sanjo Finderle, dr. med.

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

E-pošta: sanjo.finderle@kclj.si

EPIDEMIOLOGIJA

Žolčni kamni so v razvitem svetu pomemben zdravstveni in ekonomski problem. Razširjenost (prevalenca) se razlikuje glede na geografsko regijo. Najpogosteje jih najdemo pri ameriških Indijancih (64–73 %), belopoltnih Američanih (17 %) in pri prebivalcih severnoevropskih držav (~20 %). Nekoliko manj pogosti so pri ostalih Evropejcih (10–15 %), najmanj pogosti pa v afriških državah (< 5 %). Žolčne kamne redko najdemo pri otrocih, razen pri otrocih s hemolitičnimi stanji. Razširjenost žolčnih kamnov se po 40. letu povečuje in v starosti nad 65 let doseže približno 30 %, pri ženskah, starejših od 70 let, pa celo do 50 %. Smrtnost zaradi žolčnih kamnov je relativno nizka in znaša približno 0,6 % (1).

KLINIČNE MANIFESTACIJE ŽOLČNIH KAMNOV

Brezsimptomna holecistolitiaz

Večina ljudi z žolčnimi kamni nima nikakršnih simptomov, zato jih navadno odkrijemo naključno ob ultrazvočni preiskavi (UZ) trebuha iz drugih razlogov. Samo 15–25 % ljudi z žolčnimi kamni bo po 10–15 letih sledenja občutilo simptome. Največkrat se razvijejo simptomi biliarne kolike, pri približno 5 % pa zapleti, kot so holecistitis, pankreatitis ali holedoholitiaz s holangitisom ali brez holangitisa. Ljudje z brezsimptomnimi žolčnimi kamni imajo manjše tveganje za nastanek zapletov kot bolniki z biliarnimi kolikami. Pri bolnikih, ki nimajo simptomov, holecistektomija ni indicirana. Izjema so bolniki s hemolitičnimi boleznimi, kot sta srpastocelična anemija in sferocitoza. Če pri takšnem bolniku opravimo operacijo v trebuhu zaradi drugih razlogov, priporočamo hkratno profilaktično holecistektomijo (2).

Simptomatska nezapletena holecistolitiaz (biliarna kolika)

Klasična biliarna kolika se kaže z intenzivno topo bolečino, ki je umeščena pod desnim rebrnim lokom, v epigastriju ali redkeje substernalno. Širi se lahko

proti hrbtu, večkrat proti desni lopatici. Navadno jo spremljajo potenje, slabost in bruhanje. Kljub imenu je bolečina po svoji naravi stalna in ne količna. Traja vsaj 30 minut in doseže vrh v eni uri, nato pa se prične umirjati. Celoten napad navadno traja manj kot šest ur. Biliarna kolika je posledica krčenja žolčnika, ki pripelje do zapore cističnega voda in do povišane ga tlaka v žolčniku ter s tem do bolečine. Ko se žolčnik ponovno raztegne, se kamni navadno premaknejo iz cističnega voda nazaj v žolčnik in bolečina se umiri (3).

Bolniki z biliarno koliko navadno niso prizadeti in nimajo povišane telesne temperature ali tahikardije. Laboratorijski izvidi (kompletna krvna slika, aminotransferazi, bilirubin, alkalna fosfataza, amilaza in lipaza) so normalni. Trebuh je mehak, saj gre za visceralno bolečino. Znakov peritonealnega draženja ni, ker žolčnik ni vnet. Nekateri bolniki zaradi jakosti bolečine napenjajo trebušne mišice (3).

Pogostost ponovnih napadov je različna. Pri nekaterih bolnikih se napad ponovi že isti dan, pri drugih šele čez nekaj let. Večina bolnikov nima vsakodnevnih simptomov (4). Ko se simptomi zaradi žolčnih kamnov enkrat razvijejo, je verjetnost njihove ponovitve bistveno večja (70 % v dveh letih). Pri teh bolnikih je večje tudi tveganje zapletov (5).

Bolnikom z biliarnimi kolikami priporočamo laparoskopsko holecistektomijo, s katero preprečimo ponovne napade in zaplete zaradi žolčnih kamnov (6). Ker tretjina bolnikov po prvem napadu v dveh letih ne bo imela težav, lahko polimorbidne bolnike, ki so slabi kirurški kandidati, ali bolnike, ki zavrnejo holecistektomijo, samo opazujemo (6).

Akutni holecistitis

Akutni holecistitis je najpogostejši zaplet žolčnih kamnov. Spremljajo ga bolečina v desnem zgornjem kvadrantu trebuha, vročina, tahikardija in levkocitoza. Ugotavljamo lahko tudi pozitiven Murphyjev znak. Diagnozo največkrat potrdimo z UZ trebuha, ki pokaže žolčne kamne, zadebeljeno steno žolčnika

in ultrazvočno pozitiven Murphyjev znak. Občutljivost in specifičnost UZ za akutni holecistitis sta 88 % (95-odstotni interval zaupanja (IZ) 0,74–1,0) in 80 % (95-odstotni IZ 0,62–0,98) (7). Pri postavitvi diagnoze si lahko pomagamo tudi z računalniško tomografijo (CT).

Pri bolnikih z akutnim holecistitisom je indicirana holecistektomija ali drenaža žolčnika. Vrsta zdravljenja je odvisna od resnosti holecistitisa in tveganja bolnika za operacijo. Vsi bolniki potrebujejo sprejem v bolnišnico, karenci, analgezijo, antibiotično zdravljenje in ustrezno nadomeščanje tekočin. Tokijske smernice 2013 in 2018 akutni holecistitis glede na resnost razvrščajo v tri stopnje (Tabela 1) (8).

Pri blago potekajočem akutnem holecistitisu (gradus I) svetujemo zgodnjo laparoskopsko holecistektomijo (v 72 urah oz. v prvem tednu). Z zgodnjo laparoskopsko holecistektomijo zmanjšamo perioperativno

smrtnost in bolnišnično ležalno dobo brez povečanega tveganja zapletov ali konverzije (9).

Pri zmerno potekajočem akutnem holecistitisu (gradus II) pride v poštev tudi zgodnja laparoskopna holecistektomija. Bolniki, ki so kandidati za to obliko zdravljenja, se ugodno odzivajo na začetno zdravljenje in so ustrezni kirurški kandidati. Operiral naj bi jih izkušen laparoskopski kirurg. Pri vseh ostalih pride v poštev drenaža žolčnika in nato odložena holecistektomija (čez vsaj 6 tednov) (9).

Pri bolnikih s težko potekajočim akutnim holecistitisom (gradus III) z odpovedjo organov pride v poštev le ob izboljšanju stanja (npr. razrešitvi hipotenzije ali popravilu akutne ledvične okvare). Ostali bolniki so kandidati za drenažo žolčnika in odloženo holecistektomijo (če so sploh kandidati za operacijo) (9).

Tabela 1. TG18/TG13 kriteriji za oceno resnosti akutnega holecistitisa (8)

Gradus III (hud) akutni holecistitis
<p>»Gradus III« akutni holecistitis je povezan z disfunkcijo v vsaj enem izmed organov/sistemov:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kardiovaskularni sistem: hipotenzija, ki jo zdravimo z dopaminom ($\geq 5 \mu\text{g/kg/min}$) ali katerikoli odmerkom noradrenalina 2. Centralni živčni sistem: motnja zavesti 3. Dihala: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ 4. Ledvična okvara: oligurija, kreatinin $> 177 \mu\text{mol/L}$ 5. Jetrna okvara: $\text{INR} > 1,5$ 6. Trombociti $< 100 \times 10^9/\text{L}$
Gradus II (zmeren) akutni holecistitis
<p>»Gradus II« akutni holecistitis je povezan s katerikoli izmed naslednjih stanj:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Levkociti $> 18 \times 10^9/\text{L}$ 2. Tipna, občutljiva rezistenca v desnem zgornjem kvadrantu 3. Trajanje simptomov $> 72 \text{ ur}^a$ 4. Lokalno vnetje (gangrenozni holecistitis, periholecistitis, jetrni absces, biliarni peritonitis, emfizematozni holecistitis)
Gradus I (blag) akutni holecistitis
<p>»Gradus I« akutni holecistitis ne dosega kriterijev za »Gradus II« ali »Gradus III« akutni holecistitis. Lahko ga definiramo tudi kot akutni holecistitis pri zdravem pacientu brez disfunkcije organskih sistemov in z blagimi vnetnimi spremembami žolčnika. Holecistektomija je v tem primeru varen poseg, z nizkim perioperativnim tveganjem.</p>

^aLaparoskopsko holecistektomijo naj bi opravili znotraj 96 ur od pričetka akutnega holecistitisa.

Brezsimptomna in simptomatska holedoholitiza

Kamni v žolčevodu lahko nastanejo v žolčevodu ali migrirajo vanj iz žolčnika. Natančni pojavnost in razširjenost holedoholitizae nista znani, vendar pri 5–10 % bolnikov ob holecistektomiji ugotavljamo tudi holedoholitizo (10).

Holedoholitiza se ponavadi kaže z bolečino pod desnimi rebrnim lokom in v epigastriju. Navadno traja dlje kot pri tipični biliarni koliki, ki navadno izzveni v šestih urah. Lahko jo spremljata slabost in bruhanje. Redkeje so bolniki brez kakršnih koli simptomov (3).

V laboratorijskih izvidih lahko zgodaj v poteku boleznih ugotavljamo povišano vrednost aminotransferaz. Kasneje pride do povišanja holestatskih encimov (alkalna fosfataza, γ -glutamil transpeptidaza) in bilirubina. Vrednosti holestatskih encimov so največkrat višje kot vrednosti aminotransferaz (11).

Približno 21–34 % kamnov v skupnem žolčevodu se izloči samih od sebe, v 25–36 % pa lahko pride do pankreatitisa ali holangitisa, ki sta potencialno življenjsko ogrožajoči stanji. Smernice zato priporočajo odstranitev kamnov iz žolčevoda, čeprav ne povzročajo simptomov (10). Holedoholitizo največkrat razrešimo z endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP), redkeje z operativno odstranitvijo.

Akutni holangitis

Akutni holangitis je posledica biliarne zapore, ki je privedla do staze in razrasta bakterij. Zapora žolčevoda je lahko posledica žolčnih kamnov, benigne oz. maligne strikture ali zamašene holedohalne opornice. Tipično klinično sliko z bolečino v zgornjem delu trebuha, povišano telesno temperaturo in zlatenico (Charcotova triada) ugotavljamo pri samo 50–75 % bolnikov. Izsledki najnovejših raziskav sicer kažejo še na bistveno manjšo občutljivost Charcotove triade (21,2 % in 26,4 %) (12). Pri bolj bolnih sta triadi lahko pridružena tudi hipotenzija in motnja

zavesti (Reynoldova pentada) (13). Najbolj pogosta simptoma, ki ju sicer ugotavljamo pri akutnem holangitisu, sta povišana telesna temperatura in bolečina v trebuhu (pri 80 % bolnikov). Zlatenico ugotavljamo pri 60–70 % bolnikov (14).

Zaradi nizke občutljivosti Charcotove triade so leta 2013 in leta 2018 objavili Tokijske smernice za akutni holangitis. Diagnostična merila za akutni holangitis prikazujemo v *Tabeli 2* (15).

V Tokijskih smernicah 2013 in 2018 razvrščajo akutni holangitis glede na resnost v tri skupine (*Tabela 3*) (15).

Vsi bolniki z akutnim holangitisom potrebujejo podporno zdravljenje, ki vključuje intravensko nadomeščanje tekočin, zdravljenje s širokospektralnim antibiotikom (zdravljenje kasneje ciljano prilagodimo glede na izvid kužnin) in vzpostavitev ustrezne biliarne drenaže. V 90–95 % lahko kamne uspešno odstranimo po biliarni sfinkterotomiji (16).

Nekatere bolnike z blago potekajočim akutnim holangitisom (gradus 1) lahko zdravimo samo z antibiotiki (spontana izločitev kamna). Če se stanje ne izboljša, vzpostavimo ustrezno biliarno drenažo. Bolniki z zmerno potekajočim akutnim holangitisom (gradus 2) potrebujejo zgodnjo biliarno drenažo (v 24 urah), bolniki s težko potekajočim akutnim holangitisom (gradus 3) pa urgentno biliarno drenažo takoj po hemodinamski stabilizaciji (16).

Če z ERCP nismo uspešni, se lahko poslužimo perkutane transhepatične biliarne drenaže ali redkeje tudi kirurške drenaže. Endoskopsko drenažo v primerjavi s kirurško drenažo spremljata bistveno manjša smrtnost in obolevnost (smrtnost 4,7–10 % oz. 10–50 %) (17).

Akutni biliarni pankreatitis

V razvitih državah je najpogostejši vzrok akutnega pankreatitisa prehod žolčnih kamnov skozi žolčevod (40 % primerov). Kamen se prehodno ali trajno zago-

Tabela 2. TG18/TG13 diagnostični kriteriji za akutni holangitis (15)

<p>A. Sistemsko vnetje A-1. Vročina (TT > 38 °C) in/ali mrzlica A-2. Povišani vnetni kazalci (L < 4 ali > 10 x 10⁹/L; CRP ≥ 10 mg/L)</p>
<p>B. Holestaza B-1. Zlatenica (celokupni bilirubin ≥ 34,2 μmol/L) B-2. Patološki hepatogram (AF, GGT, AST, ALT >1,5 x ZMN)</p>
<p>C. Slikovne preiskave C-1. Dilatacija žolčnih vodov C-2. Viden vzrok obstrukcije (strikture, kamni, opornice, itd.)</p>
<p>Suspektna diagnoza: ena točka iz A + ena točka iz B ali C</p>
<p>Definitivna diagnoza: ena točka iz A + ena točka iz B + ena točka iz C</p>

Pri postavitvi diagnoze akutnega holangitisa nam je lahko v pomoč tudi bolečina v zgornjem delu trebuha, anamneza žolčnih kamnov, posegov na biliarnem sistemu ali vstavitve holedohalne opornice.

AF: alkalna fosfataza, ALT: alanin aminotransferaza, AST: aspartat aminotransferaza, GGT: γ-glutamil transferaza, ZMN: zgornja meja normale

Tabela 3. TG18/TG13 kriteriji za oceno resnosti akutnega holangitisa (15)

<p>Gradus III (hud) akutni holangitis</p> <p>»Gradus III« akutni holangitis je povezan z disfunkcijo v vsaj enem izmed organov/sistemov:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kardiovaskularni sistem: hipotenzija, ki jo zdravimo z dopaminom (≥5 μg/kg/min) ali katerimkoli odmerkom noradrenalina 2. Centralni živčni sistem: motnja zavesti 3. Dihala: PaO₂/FiO₂ <300 4. Ledvična okvara: oligurija, kreatinin >177 μmol/L 5. Jetrna okvara: INR >1,5 6. Trombociti <100 x 10⁹/L
<p>Gradus II (zmeren) akutni holangitis</p> <p>»Gradus II« akutni holangitis je povezan z vsaj dvema izmed naslednjih stanj:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Levkociti <4 ali >12 x 10⁹/L 2. Vročina (TT ≥39 °C) 3. Starost (≥75 let) 4. Hiperbilirubinemija (celokupni bilirubin ≥85,5 μmol/L) 5. Hipoalbuminemija (<0,7 x SMN)
<p>Gradus I (blag) akutni holangitis</p> <p>»Gradus I« akutni holangitis ne dosega kriterijev za »Gradus II« ali »Gradus III« akutni holangitis.</p>

»Gradus I« akutni holangitis ne dosega kriterijev za »Gradus II« ali »Gradus III« akutni holangitis.

Zgodnja postavitev diagnoze, zgodnja biliarna drenaža in/ali zdravljenje etiologije ter antibiotična terapija so temelj zdravljenja akutnega holangitisa ne glede na stopnjo resnosti.

SMN: spodnja meja normale

zdi v ravni papile Vateri. Zapora oz. edem na tem mestu verjetno povzroči refluks žolča v pankreatični kanalikularni sistem in povišanje intraduktalnega tlaka. Večji kot je kamen, večja je verjetnost pankreatitisa (18).

Diagnozo akutni pankreatitis postavimo, če sta izpolnjena dva od treh pogojev: tipična bolečina v trebuhu, povišanje serumske koncentracije lipaze (amilaze) nad trikratno normalno laboratorijsko vrednost in značilne spremembe na slikovnih preiskavah. Slikovne preiskave za prikaz trebušne slinavke (največkrat CT s KS, redkeje magnetnoresonančno slikanje (MRI) s KS ali UZ trebuha) opravimo pri vseh bolnikih z značilno bolečino in manj kot trikratno vrednostjo lipaze (amilaze) (19).

Na biliarni pankreatitis vedno pomislimo pri bolnikih, ki imajo ob sprejemu serumsko koncentracijo alanin aminotransferaze povišano za več kot trikrat (95-odstotna pozitivna napovedna vrednost), ali pri bolnikih, pri katerih z UZ, CT ali MRI ugotavljamo razširjen skupni žolčevod oz. holedoholitiazio. Približno 10–20 % bolnikov z biliarnim pankreatitisom ima normalen hepatogram (20).

Pri večini bolnikov z akutnim biliarnim pankreatitisom se kamni spontano izločijo v dvanajstnik, pri nekaterih bolnikih pa lahko zaradi zagozdenega žolčnega kamna pride do vztrajajoče biliarne in pankreatične zapore ter s tem do pankreatitisa in holangitisa. Pri njih igra pomembno terapevtsko vlogo ERCP, ki jo opravimo čim prej (v 24 urah po sprejemu). Druge indikacije za ERCP so holedoholitiazia, razširjen skupni žolčevod in poslabševanje hepatograma. Ob odsotnosti znakov zapore skupnega žolčevoda ERCP ni indicirana pri biliarnem pankreatitisu brez holangitisa (ne glede na resnost pankreatitisa). Če obstaja dvom glede biliarne zapore ob odsotnosti holangitisa, lahko ponovno preverimo hepatogram v 24–48 urah ali opravimo endoskopsko ultrazvočno preiskavo oz. magnetnoresonančno holangiopankreatografijo (21).

Dokončno zdravljenje akutnega biliarnega pankreatitisa je holecistektomija. Pri bolnikih z blago potekajočim biliarnim pankreatitisom lahko varno naredimo holecistektomijo po sedmih dneh (v okviru iste hospitalizacije), pri bolnikih s težko potekajočim nekrotizirajočim biliarnim pankreatitisom pa s holecistektomijo počakamo, dokler se vnetje ne umiri in se tekočinske kolekcije ne resorbirajo oz. stabilizirajo. Pri bolnikih, pri katerih ne naredimo holecistektomije, obstaja v 6–18 tednih 25–30 % tveganje za pojav rekurentnega pankreatitisa, holecistitisa ali holangitisa. Zato pri vseh bolnikih, ki zaradi boleznih niso kandidati za holecistektomijo, opravimo endoskopsko sfinkterotomijo, s katero pomembno zmanjšamo verjetnost ponovitve biliarnega pankreatitisa, saj se žolčni kamni lažje izločijo (22).

ZAKLJUČKI

Žolčni kamni so pogosti predvsem v razvitem svetu. Večina bolnikov z žolčnimi kamni nikoli v življenju ne občuti simptomov, 15–25 % bolnikov pa o njih poroča v 10–15 letih. Simptomi se največkrat kažejo z biliarnimi kolikami. Žolčni kamni se lahko zapletejo s potencialno življenje ogrožajočimi stanji. Način zdravljenja je odvisen od njihove umeščenosti in resnosti poteka bolezni.

Literatura

1. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172–87.
2. Ibrahim M, Sarvepalli S, Morris-Stiff G, Rizk M, Bhatt A, Walsh RM, et al. Gallstones: Watch and wait, or intervene? *Cleve Clin J Med*. 2018;85(4):323–31.
3. Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone disease: usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *Am J Med*. 1990;89(1):29–33.
4. Festi D, Sottili S, Colecchia A, Attili A, Mazzella G, Roda E, et al. Clinical manifestations of gallstone disease: evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology*. 1999;30(4):839–46.
5. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med*. 1984;101(2):171–5.
6. Wartig S, Ward S, Rogers C, Guideline Development Group. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g6241.

7. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinoshian BP, Cabana MD, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med.* 1994;154(22):2573–81.
8. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):41–54.
9. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):55–72.
10. ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ikenberry SO, Anderson MA, Appalaneni V, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(4):731–44.
11. Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, Staroscik R, Cabana MD, Clarke JR, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 1996;44(4):450–5.
12. Kiriya S, Takada T, Hwang T-L, Akazawa K, Miura F, Gomi H, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(6):329–37.
13. Saik RP, Greenburg AG, Farris JM, Peskin GW. Spectrum of cholangitis. *Am J Surg.* 1975;130(2):143–50.
14. Mosler P. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(2):166–72.
15. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):17–30.
16. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):31–40.
17. Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med.* 1992;326(24):1582–6.
18. Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007;132(5):2022–44.
19. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102–11.
20. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2015;386(9988):85–96.
21. Vege, Santhi Swaroop. Management of acute pancreatitis - UpToDate [Internet]. Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-pancreatitis?source=search_result&search=acute%20pancreatitis&selectedTitle=1~150#H13
22. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1400–15; 1416.

Obravnava bolnikov z neželenimi učinki prebavnega sistema zaradi zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk

Management of patients with immune checkpoint inhibitors associated gastrointestinal adverse effects

Saša Golob*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2020; 1: 60–64

Ključne besede: zaviralci imunskih nadzornih točk, stranski učinki

Key words: checkpoint immune inhibitors, adverse effects

IZVLEČEK

Imunoterapija je postala standardno in učinkovito zdravljenje več vrst rakavih bolezni. Kljub izredni učinkovitosti imajo zaviralci imunskih nadzornih točk (ZNT) lahko tudi resne neželene učinke. Prebavila so pogosto prizadeta, večkrat pri bolnikih na zdravljenju s protitelesi proti citotoksičnem T-limfocitnem antigenu 4 (CTLA-4) kot na zdravljenju proti receptorju programirane celične smrti (PD-1). Začetek simptomov je največkrat med 5. in 10. tednom zdravljenja. Najpogosteje pride do diareje, lahko pa tudi do hudega kolitisa, hepatitisa in pankreatitisa. Pri blagih oblikah postopamo konzervativno z rednim spremljanjem bolnika. Pri zmerni in hudi obliki so izbira zdravljenja kortikosteroidi. Če v 3 do 5 dneh zdravljenja ne pride do izboljšanja simptomov, je potrebno dodatno imunosupresivno zdravljenje. Ponovna uvedba ZNT je odvisna od stopnje toksično-

ABSTRACT

Immunotherapy has become a standard and effective treatment for several types of cancer. Despite their effectiveness, treatment with immune checkpoint inhibitors (IMPs) can be associated with serious adverse effects. The gastrointestinal tract is often affected, mainly in patients treated with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) antibodies and less often in patients treated with programmed cell death protein (PD-1) antibodies. The onset of symptoms is usually between the fifth and the tenth week of treatment. Diarrhea is the most common adverse effect, but severe colitis, hepatitis, and pancreatitis can also occur. In mild forms, the patient is managed conservatively. However, when moderate to severe adverse effects occur corticosteroids are the treatment of choice. If symptoms do not improve within 3 to 5 days of treatment, additional immunosuppressive therapy

*Saša Golob, dr. med.

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

E-pošta: sasagolob91@gmail.com

sti. V primeru hude oblike je potrebno zdravljenje z ZNT dokončno prekiniti.

is required. The reintroduction of IMP depends on the degree of toxicity. In case of severe form, IMP treatment should be permanently discontinued.

ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

Imunoterapija je postala standardno in učinkovito zdravljenje več vrst rakavih bolezni. Največji uspeh so pokazali zaviralci imunskih nadzornih točk. To so monoklonska protitelesa, ki z vezavo na nadzorne proteine na tumorskih celicah ali limfocitih T odstranijo tumorsko povzročeno zavoro T-limfocitov in okrepijo endogeni proti-tumorski imunski odgovor. Trenutno so registrirana protitelesa, ki se vežejo na:

- citotoksični T-limfocitni antigen 4 (CTLA-4); ipilimumab in tremelimumab
- receptor programirane celične smrti (PD-1); pembrolizumab in nivolumab
- ligand programirane celične smrti (PDL-1); atezolizumab, durvalumab in avelumab.

Kljub izredni učinkovitosti ima uporaba zaviralcev imunskih nadzornih točk lahko tudi resne imunsko pogojene stranske učinke (irAE). Toksičnost je odvisna od vrste protitelesa, vrste malignosti in individualne dovzetnosti (1). Prizadet je lahko katerikoli organ, najpogosteje so to koža, debelo črevo, žleze z notranjim izločanjem, jetra in pljuča. Prizadetost drugih organov je redka, a lahko zelo resna, v primeru nevroloških motenj ali miokarditisa tudi smrtna (2, 3). Pojav simptomov je največkrat med 5. in 10. tednom zdravljenja. Pri zdravljenju s CTLA-4 se pojavlja več neželenih učinkov s hujšim potekom kot pri zdravljenju s PD-1 in PDL-1. Uporaba CTLA-4 protiteles je pogosteje povezana s pojavom kolitisa, medtem ko je pojavnost hepatitisa podobna pri vseh. Toksičnost CTLA-4 zaviralcev je odvisna od odmerka, saj v raziskavah pri odmerku 0,3 mg/kg ipilimumaba ni prišlo do irAE stopnje 3 ali 4 (tabela 1), pri odmerku 10 mg/kg pa je bilo teh 30 %. Toksičnost PD-1 zaviralcev pa ni odvisna od odmerka (1, 2). V nadaljevanju prispevka se bomo osredotočili predvsem na irAE, s katerimi se največkrat srečujemo gastroenterologi.

DIAREJA IN KOLITIS

Diareja je pogost neželeni učinek zdravljenja z ZNT. Kolitis je definiran kot prisotnost simptomov (bolečina v trebuhu, vročina, kri na blatu) ali endoskopskih/radioloških znakov vnetja črevesja. Diareja se pojavi pri približno polovici in kolitis pri 8–22 % bolnikov na zdravljenju s CTLA-4, kar je precej pogosteje kot pri zdravljenju s PD-1 protitelesi, kjer se pojavlja v 1–3 %. Največkrat se pojavi 6 do 8 tednov po začetku zdravljenja, lahko pa tudi več mesecev po zadnji aplikaciji (2, 4). Podatki kažejo, da je sočasna uporaba nesteroidnih antirevmatikov povezana z večjo pojavnostjo kolitisa (5).

V laboratorijskih izvidih lahko zaznamo anemijo, povišan CRP, znižane vrednosti albuminov in povišan kalprotektin v blatu. Endoskopske spremembe obsegajo različne spremembe od blagega eritema sluznice in izgube žilne risbe, vse do hudega vnetja z ulceracijami. Najpogosteje sta prizadeta sigma in rektum. V 2/3 so spremembe tudi proksimalno od sigmoidnega kolona. Spremembe so lahko zvezne, v 50 % pa je prizadetost segmentna. Histološka slika irAE se razlikuje od histološke slike pri kronični vnetni črevesni bolezni. V večini primerov je vidna difuzna, lahko pa tudi fokalna intra-epitelijska infiltracija z mešanimi vnetnicami (nevtrofilci, limfociti) in kriptni mikroabscesi. Granulomi so redko prisotni (2, 4, 5). V primeru hujših ali progresivnih simptomov kljub zdravljenju je pomembno razmisliti o računalniški tomografiji (1).

Blaga oblika

Odvzamemo kri za osnovne laboratorijske preiskave, blato na koprokulture, parazite in *C. difficile* toksin za izključitev infekcijskega vzroka driske. Zdravljenje z ZNT lahko nadaljujemo. Ob tem priporočimo ustrezno oralno hidracijo in loperamid). V primeru vztra-

janja diareje več kot 14 dni začnemo zdravljenje z budezonidom v odmerku 9mg/dan za 4 tedne (2, 4).

Zmerna oblika

Prekinemo zdravljenje z ZNT in kot pri blagi diareji odvzamemo kri in blato za izključitev infektivnih vzrokov. Določimo tudi nivo kalprotektina v blatu. Uvedemo oralni kortikosteroid v odmerku 0,5–1mg/kg/dan. Če bolnik odgovori na zdravljenje, takojšnja kolonoskopija navadno ni potrebna. Ko se simptomi izboljšajo do G1, postopno zmanjšujemo odmerek kortikosteroida do popolne ukinitve v 4 do 6 tednih in šele nato ponovno uvedemo ZNT. Pred ponovno uvedbo ZNT je priporočena kolonoskopija za ocenitev stanja sluznice. Pomembno je, da vedno odvzamemo biopsije, saj gre lahko histološko za kolitis tudi ob makroskopsko normalni sluznici. Glede na individualno presojo lahko zdravljenje z ZNT nadaljujemo tudi že ob nizki vzdrževalni dozi (< 10mg metilprednizolona dnevno). Če v 48 do 72 urah ni odgovora na začetno zdravljenje s kortikosteroidi, opravimo kolonoskopijo in nadaljujemo z zdravljenjem kot pri hudem kolitisu (2, 5).

Huda oblika

Potrebna je hospitalizacija, paranteralna hidracija, paranteralni kortikosteroidi (metilprednizolon 1–2mg/kg/dan) in prekinitev zdravljenja z ZNT. Ob hudi bolečini je potreben CT trebuha za izključitev zapletov kolitisa (toksični megakolon, perforacija in peritonitis). Opravimo kolonoskopijo ali fleksibilno sigmoidoskopijo za oceno stopnje in razširjenosti kolitisa ter biopsije za izključitev CMV okužbe (2–6). Ob

dobrem odgovoru na zdravljenje lahko po 3 do 5 dneh preidemo na peroralni odmerek kortikosteroidov. Zdravljenje nadaljujemo do izboljšanja simptomov (do G1) in nato postopno zmanjšujemo odmerek do popolne ukinitve v 6 do 8 tednih.

V primeru, da simptomi vztrajajo > 3 dni po uvedbi sistemskih kortikosteroidov ali ob hudih endoskopskih spremembah (številnih ulkusi, pankolitis), uvedemo Infliximab (5mg/kg/2 tedna). Navadno zadoštujejo že 1 do 3 odmerki. Pred začetkom zdravljenja moramo izključiti okužbo z virusnimi hepatitisi in tuberkulozo. V primeru rezistence na Infliximab ali kontraindikacij za uporabo TNF-a zaviralcev je izbira zdravljenja vedolizumab (2, 5).

Zdravljenje s CTLA-4 navadno trajno prekinemo. Po zmanjšanju simptomov do G1 in dnevnu odmerku steroidov < 10mg/dan se individualno odločimo glede uvedbe zdravljenja s PD-1 in PDL-1. Ob ponovnem zdravljenju s ZNT je tveganje za vnovičen pojav kolitisa večje. Pred začetkom priporočamo kontrolno kolonoskopijo (5).

HEPATOTOKSIČNOST

Zdravljenje z ZNT lahko povzroči imunsko-posredovan hepatitis pri 2–10 % bolnikov. Najpogosteje se pojavimed 8.in 12. tednom po začetku zdravljenja. Navadno poteka asimptomatsko s povišanimi vrednostmi serumskih transaminaz, redkeje bilirubina. (4) Pomembno je, da pred vsako aplikacijo kontroliramo vrednosti jetrnih encimov. V primeru zmerne ali hudega porasta transaminaz je potrebna izključitev jetrne okvare druge etiologije, v nejasnih prime-

Tabela 1. Razvrstitev stranskih učinkov diareje in kolitisa glede na stopnjo od blage do hude stopnje (2, 5)

SIMPTOMI		
1. stopnja (G1)	Blaga	< 4 tekoče stolice/dan
2. stopnja (G2)	zmerna	4–6 tekočih stolic dnevno ali vročina/tahikardija/huda bolečina v trebuhu/kri na blatu
3. stopnja (G3)	huda	> 6x tekoči/krvavih stolic dnevno
4. stopnja (G4)		Življenjsko ogrožujoče posledice

Tabela 2. Razvrstitev stranskih učinkov jetrne okvare glede na stopnjo od blage do hude stopnje (2, 5)

HEPATITIS		
1. stopnja (G1)	Blag	AST/ALT < 3x ZMN in celokupni bilirubin < 1,5x ZMN.
2. stopnja (G2)	zmeren	AST/ALT 3–5x ZMN in celokupni bilirubin 1,5–3x ZMN
3. stopnja (G3)	hud	fibroza ali kompenzirana ciroza, AST/ALT 5–20x ZMN in/ali celokupni bilirubin 3–10x ZMN
4. stopnja (G4)		Jetrna dekompenzacija (koagulopatija, encefalopatija, ascites), AST/ALT > 20x ZMN in/ali celokupni bilirubin > 10x ZMN

rih opravimo tudi biopsijo jeter (7). Histološka slika pokaže bodisi predominantno poškodbo jetrnega parenhima s panlobularnim hepatitisom bodisi prevladujočo poškodbo žolčnih vodov z infiltracijo z mononuklearnimi celicami okoli proliferiranih žolčnih vodov (6, 7).

Blaga oblika

Pri asimptomatskem povišanju transaminaz do 3x nad zgornjo mejo normale (ZMN) ali celokupnem bilirubinu do 1,5x ZMN lahko zdravljenje z ZNT nadaljujemo. Potrebne so tedenske kontrole hepatograma do normalizacije. Specifično zdravljenje ni potrebno. Pomembno je, da izključimo druge vzroke jetrne okvare (virusni, avtoimunski hepatitis, obstrukcija žolčevodov, zasevki v jetrih, alkohol...) in svetujemo prenehanje jemanja vseh prehranskih dodatkov in hepatotoksičnih zdravil (2, 5).

Zmerna oblika

Pri povišanju AST/ALT 3–5x nad ZMN ali bilirubina 1,5–3x nad ZMN zdravljenje z ZNT začasno prekinemo. Opravimo UZ ali CT trebuha za izključitev jetrnih metastaz, holecistolitiaz ali vaskularne obstrukcije. V kolikor v 3 do 5 dneh po ukinitvi ZNT ne pride do upada vrednosti jetrnih encimov, začnemo zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku 0,5–1mg/kg/dan in kontroliramo hepatogram vsake 3 dni. Zdravljenje nadaljujemo do izboljšanja simptomov do G1, nato v naslednjih 4 tednih postopno zmanjšujemo odmerek do ukinitve. ZNT lahko po-

novno uvedemo, ko se jetrni testi vrnejo na G1 in je dnevni odmerek kortikosteroidov < 10mg dnevno. Uporabo Infliximaba odsvetujemo zaradi potencialne idiosinkratične hepatotoksičnosti (2, 5).

Huda oblika

O hudi obliki govorimo v primeru fibroze ali kompenzirane jetrne ciroze, AST ali ALT 5–20x nad ZMN in/ali celokupnem bilirubinu 3–10x nad ZMN. Trajno prekinemo zdravljenje z ZNT in pričnemo z metilprednizolonom parenteralno v odmerku 1–2mg/kg/dan. Dnevno kontroliramo hepatogram. Ko pride do padca transaminaz in bilirubina do G2, preidemo na peroralni odmerek. V primeru poslabšanja ponovno dvignemo odmerek (5).

Če v 72 urah po uvedbi kortikosteroidov ne pride do izboljšanja, uvedemo dodatne imunosupresive (mikofenolat mofetil, ciklosporin, takrolimus) (5, 6). Potrebna je kontrola hepatograma na 1 do 2 dni do izboljšanja, nato tedensko do normalizacije. Po podacu transaminaz in bilirubina do G1 pričnemo s postopnim zmanjševanjem odmerka kortikosteroidov in jih v 4 do 6 tednih ukinemo. Z mikofenolat mofetilmom prenehamo, ko je odmerek kortikosteroidov < 10mg/ dan (4, 6).

PANKREATITIS

Incidenca akutnega pankreatitisa je nizka, medtem ko se asimptomatsko povišanje pankreatičnih encimov pojavi pri 10–15 % in ne terja zdravljenja. Rutin-

ska kontrola amilaze in lipaze pri asimptomatskih bolnikih ni potrebna (5). Ob kliničnem sumu na akutni pankreatitis in izključitvi druge etiologije pričemo zdravljenje s kortikosteroidi (1).

Literatura

1. Marin-Acevedo JA, Chirila MR, Dronca SR. Immune checkpoint inhibitor toxicities. *Mayo Clin Proc* 2019; 94(7): 1321–1329.
2. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl 4): iv119-iv142.
3. Ocvirk J, Imunoterapija onkoloških bolezni in imunsko posredovani neželeni učinki
4. Grover S, Rahma OE, Hashemi N, Ramona ML. Gastrointestinal and hepatic toxicities of checkpoint inhibitors: Algorithms for management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018; 13–19.
5. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BR, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–1768.
6. Ahmed M. Checkpoint inhibitors: What gastroenterologists need to know. *World J Gastroenterol* 2018; 24(48): 5433–5438.
7. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16: 563–580.

Redek zaplet neposredno po opravljeni diagnostični gastroskopiji

Rare complication shortly after diagnostic esophagogastroduodenoscopy

Tatjana Puc Kous*

Gastromedica, d.o.o.

Gastroenterolog 2020; 1: 65–67

Ključne besede: *Gastroskopija, zapleti, stresna kardiomiopatija*

Key words: *Oesophagogastroduodenoscopy, adverse events, Takotsubo cardiomyopathy*

IZVLEČEK

Zapleti med endoskopskimi preiskavami so redki, zelo redki pa so pri diagnostičnih preiskavah. Pri diagnostičnih posegih so zapleti v večini primerov posledica draženju vagusa ter zapleti zaradi sedacije in posledične hipotenzije, asimptomatskih motenj ritma in tudi hipertenzije zaradi anksiozne reakcije na preiskavo. V prispevku opisujemo redek zaplet, ki je nastopil pri 62-letni bolnici neposredno po gastroskopiji - Takotsubo kardiomiopatija. Pri pregledu literature omenjeni zaplet med gastroskopijo do sedaj še ni bil opisan. S prispevkom smo želeli opozoriti na redek pojav ishemične bolečine zaradi asimetrične kontrakcije levega prekata sprožene z gastroskopijo.

ABSTRACT

Complications during endoscopic examinations are rare and very rare during diagnostic examinations. Complications in diagnostic procedures are in most cases due to vagal irritation and complications due to sedation and consequent hypotension, asymptomatic arrhythmias and also hypertension due to anxiety reaction to the examination. The article describes a rare complication that occurred in a 62-year old patient immediately after oesophagogastroduodenoscopy - Takotsubo cardiomyopathy. Best to our knowledge, takotsubo cardiomyopathy after oesophagogastroduodenoscopy have not yet been described. We would like to draw attention to the rare occurrence of ischemic pain due to asymmetric contraction of the left ventricle triggered by oesophagogastroduodenoscopy.

*Tatjana Puc Kous, dr. med.

Gastromedica, d.o.o., Kocljeva ulica 10, Murska Sobota 9000

E-pošta: tatjana.puckous@siol.net

PRIKAZ PRIMERA

Pri 62-let stari bolnici smo opravili gastroskopijo zaradi tipičnih refluksnih simptomov s pekočo bolečino za prsnico predvsem v prepognjenem položaju. Do pregleda se je zdravila zaradi epilepsije, sekundarne hiperlipidemije, funkcionalne hiperbilirubinemije, arterijske hipertenzije, avtoimunega tireoiditisa. Vsa zdravila je jemala že vrsto let in kronična obolenja so bila urejena. Pred pregledom ni imela diagnosticirane ishemične bolezni srca in do takrat ni navajala tipičnih ishemičnih bolečin. Zaščito za želodčno sluznico je jemala občasno s H2 blokatorji - Ranitidinom in antacidi, ker ji protonski zaviralci niso kopirali dispeptičnih težav, katere je navajala že nekaj let kot bolečine v epigastriju po obroku po določeni hrani. Tokrat je bila napotena na gastroskopijo zaradi spremenjenih simptomov. Alarmantnih simptomov ni opisovala in tudi ne disfagije, hujšanja ali motenj odvajanja. Opisovala je številne druge simptome kot so bolečine v nogah in stopalih med obremenitvijo in glavobole. Pred pregledom v kliničnem statusu nismo našli pomembnih odstopanj. Na dan pregleda je zaradi bolečin v epigastriju opravila tudi ultrazvok trebuha na katerem sta bila opisana dva klinično nepomembna manjša hemangioma v jetrih in hipertrofična desna nadledvičnic. Gastroskopijo smo opravili brez sedacije. Pred preiskavo smo uporabili le Xylocain lokalno v razpršilu. Bolnica je preiskavo normalno prenašala. Neposredno po končani gastroskopiji je navajala močno bolečino v prsih. Prvi izmerjeni krvni pritisk je bil povišan 180/100 mmHg, oksigenacija s prstnim oksimetrom je bila 98 %. Prejela je tableto Kaptoprila in en vpih gliceriltrinitrata ter aspirin. Bolečina je vztrajala zato smo bolnico napotili na internistično prvo pomoč (IPP). Elektrokardiogram je pokazal negativne T valove v D3. Vrednost serumskega troponina je bila znotraj referenčnih vrednosti. Ker je bolečina popustila še pred prihodom na IPP so bolnico po opravljenem pregledu odpustili v domačo oskrbo. Krvni tlak se je po medikamentnih ukrepih znižal na normalne vrednosti. Istega dne ponoči se so bolečine pri bolnici ponovile, prav tako je ponovno porastel tlak zato je bila ponovno pregledana na IPP.

Vrednosti troponina so bile tudi ob tokratnem odvzemu v normalnih vrednostih, vendar so bolnico zadržali na opazovanju. Med opazovanjem na IPP se je bolečina za prsnico s porastom krvnega tlaka ponovila naslednji dan intenzivnejše tako, da je potrebovala vpihe gliceriltrinitrata in morfij. Tokrat je bil prisoten porast troponina I - 4,85ug/l, brez porasta ST veznice, še vedno je bil viden negativen T val v D3. Bolnica je bila z napotno diagnozo NSTEMI premeščena v UKC Maribor. Med koronarografijo niso opisali pomembnih zožitev v poteku epikardialnih arterij. Na ventrikulografiji je bila opazna in opisana značilna hipokinezija anteroapikalnega in inferoapikalnega levega prekata značilno za stresno kardiomiopatijo znano tudi kot Takotsubo sindrom.

DISKUSIJA

Takotsubo sindrom v literaturi še ni opisan. Po ameriških ugotovitvah Združenja za gastroenterologijo je tveganje za akutni miokardni infarkt med gastroskopijo 0,002 %. Takotsubo sindrom je prehodni sindrom, ki prizadene levi prekat in oponaša akutni koronarni sindrom. Prvič je bil opisan leta 1990 na Japonskem. V značilni klinični sliki so stenokardija, porast troponina, elevacija ST veznice, normalna koronarografija in na venvtrikulografiji prikazana apikalna hipokinezija levega prekata. Vzrok ni znan, lahko nastopi po fizičnem ali čustvenem naporu, sprožilno dejanje je v večini primerih poznano. V patogenezi sindroma je vključenih več dejavnikov. Povečane metabolne potrebe ob stresu ali fizičnem naporu so sprožilec, ki povzročajo višji nivo kateholaminov in nezadostne energetske zaloge kardiomiocitov v določenih regijah miokarda. Pri bolnikih s Takotsubo kardiomiopatijo so izmerili višje vrednosti kateholaminov v serumu. Prav tako so pri teh bolnikih ugotovili nepravilnosti v energetske metabolni poti razgradnje maščobnih kislin maščobnih kislin med naporom. Dodatno vlogo igrajo neurohormonalni stimulusi, ker se Takotsubo sindrom najpogosteje pojavlja pri ženskah v menopavzi. V literaturi je opisana 1–8 % (4, 5) mortaliteta, vendar je prognoza dobra in je v 95 % dosežena popolna ozdravitev. Pojavi se lahko tudi na desnem prekatu vendar redko.

Bolnica je bila odpuščena in se ambulantno vodi v kardiološki ambulanti. Letos je bila na SVIT koloskopiji v naši ustanovi katero smo opravili brez zapletov. Pred posegom je jemala po predlogu kardiologa teden dni Apaurin. Bolnica je imela opravljen CT trebuha, ki ni pokazal sprememb na nadledvičnih žlezah. Pri endokrinologu ni bila obravnavana, ker ni imela nobenih kliničnih simptomov.

Na podlagi opisanega primera smo v naši ambulanti sprejeli sprejeli dodatne preventivne ukrepe. Uvedli smo snemanje dvokanalnega prenosnega EKG med endoskopskimi posegi v analgo-sedaciji in med endoskopskimi posegi brez sedacije pri rizičnih bolnikih z znano ishemično boleznijo, pri bolnikih z neurejenim tlakom in pri bolnikih s KOPB. Pri posegih v analgo-sedaciji vedno uporabljamo dodatno oksigenacijo.

Literatura

1. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004
2. Kashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008; 118:2754.

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 poslati 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.

Spremní 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@kelj.si. Besedilo na disketi napišite z urejevalnikom Word for Windows. Članek naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju ISO A4 (210 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 jedrnatno zajame bistvo vsebine članka.

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

Druga stran

Izvleček in ključne besede (Abstract, key words): druga stran naj obsega izvleček v slovenščini. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran in naj ne bo daljši od 250 besed, izvlečki ostalih član-

kov 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.

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

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

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

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

Literatura

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

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

Primeri:

- članek v reviji:
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980–3.
- volumen s supplementom:
Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.
- številka s supplementom:
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. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995: 465–78.
- internetni vir:
<http://www.stat.si/demografsko.asp> (3. 9. 2006)
Pojasnilo: navedite spletni naslov, v oklepaju dodajte datum dostopa; ohranite iztis.

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

Slike morajo biti profesionalno izdelane. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Priložite originale slik oz. fotografije. Na zadnji strani slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime pisca in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj na sliki je zgoraj oz. spodaj. Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Če ste slike in tabele vgradili tudi v besedilo, ki ste ga poslali v e-obliki, nujno posebej pošljite tudi originalne datoteke slik in/ali tabel. Besedilo k sliki mora biti napisano v slovenščini in angleščini. Pojasnite vse okrajšave s slike. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

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

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

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

Instructions for 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. Medicine 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