

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

# Gastroenterolog

Letnik 23, številka 2, december 2019 / *Volume 23, Number 2, December 2019*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE  
ZA GASTROENTEROLOGIJO  
IN HEPATOLOGIJO



*Boginja Ekvorna / Fotografija Alfred Kolner 2019*

V tokratni številki objavljamo 10 člankov, med katerimi so štiri raziskovalni članki, tri s področja smernic, pregledni članek, prikaz primera in predlog za slovensko nacionalno raziskavo. Zlasti slednjih bi si v našem prostoru želeli še več, saj v uredništvu verjamemo, da poteka kakovostno klinično raziskovalno delo v Sloveniji v premajhnem obsegu.

V prvem članku so predstavljena priporočila za nadomeščanje krvnih preparatov in železa pri akutnih in kroničnih krvavitvah iz prebavil. Prispevek je zelo dobrodošel saj so krvavitve iz prebavil pogost vzrok za hospitalno in ambulantno obravnavo na gastroenteroloških oddelkih. Poleg tega lahko neustrezno in prekomerno nadomeščanje krvnih derivatov poveča tveganje za zaplete in je celo lahko vzrok povišane umrljivosti.

V drugem članku so Hanžel in sodelavci predstavili izkušnje gastroenterološkega oddelka kliničnega centra v Ljubljani s kapsulno endoskopijo med leti 2012–2018. V tem obdobju so na oddelku opravili 370 kapsulnih endoskopij. Najpogostejša indikacija je bila krvavitev neznanega izvora, pri kateri je bil med vsemi indikacijami največji diagnostični izplen z 61%.

Objavljamo poslovenjen povzetek smernic svetovne zdravstvene organizacije za preprečevanje okužb kirurških ran v abdominalni kirurgiji. V obsežnem in pomembnem besedilu so opisani z dokazi podprti ukrepi z upoštevanjem katerih bi lahko pojavnost okužb kirurških ran pomembno zmanjšali. Sledi predlog za izvedbo slovenske nacionalne raziskave z namenom ocene trenutnega stanja uporabe z dokazi podprtih ukrepov na oddelkih abdominalne in splošne kirurgije slovenskih bolnišnic in uvajanjem ter spremljanjem učinkovitosti svežnja predlaganih ukrepov za zmanjšanje pogostosti okužb kirurških ran.

Eozinofilni ezofagitis je klinično pomembna bolezen saj predstavlja najpogostejši vzrok za disfagijo in zagozditev hrane v požiralniku pri otrocih. Istočasno epidemiološke raziskave kažejo izrazit porast v incidenci in prevalenci te bolezni, ki je ocenjena na 13 do 56 primerov na 100,000 prebivalcev. Velja si zapomniti, da je eozinofilni ezofagitis kronična bolezen in zato bolniki potrebujejo vzdrževalno zdravljenje, na bolezen pa moramo pomisliti pri bolnikih z disfagijo, bolečino v prsnem košu neodvisno od hranjenja ali zagozdeno hrano v požiralniku. Vabljeni k branju preglednega članka o eozinofilnem ezofagitisu.

V nadaljevanju je predstavljen primer uspešne multidisciplinarne obravnave velikega abscedirajočega GIST želodca z multivisceralno resekcijo na kirurškem oddelku v splošni bolnišnici Jesenice. Prikaz primera je nadgrajen s sistematičnim pregledom literature. Poleg resekcije z zadostnim varnostnim robom je pri visoko rizičnih GIST indicirana adjuvantna sistemska terapija z inhibitorjem tirozinskih kinaz imatinibom.

S Prešernovo nagrado nagrajena raziskovalna naloga, ki jo je izvedel inštitut za mikrobiologijo v sodelovanju s kliničnim oddelkom za gastroenterologijo in hepatologijo v Ljubljani, je pokazala, da bomo v prihodnosti morda lahko uporabljali neinvazivne teste za določevanje odpornosti *Helicobacter Pylori* za klaritromicin. Trdne zaključke sicer omejuje relativno majhen vzorec vključenih preiskovancev ( $n=31$ ), vendar pa lahko glede na vzpodbudne rezultate tega pilotnega projekta upamo na nadaljevanje raziskave z vključitvijo večjega števila preiskovancev.

V tokratni številki objavljamo še en raziskovalni članek z oddelka za gastroenterologijo in hepatologijo v UKC Ljubljana. Avtorji so objavili rezultate retrospektivne analize bolnikov z akutnim biliarnim pankrea-

**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 Trotovšek

**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**  
EKVORNA boginja Ljubljane in barja,  
simbol spodbujanja pravičnega sožitja med ljudmi.  
Frančišek Smerdu - Pomlad ali Ležeča z vencem 1975.  
Fotografija Alfred Kolner 2019

**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.

titisom z ali brez holangitisa, ki so bili obravnavani v letu 2013. Namen raziskave je bil ugotoviti pomen zgodnjega ERCP (znotraj 24 ur od sprejema) v primerjavi s poznim ERCP (24-72 ur) na trajanje hospitalizacije in lokalne ter sistemske zaplete. Zaradi premajhnega števila slednjih, nam raziskava ne more ponuditi relevantnih zaključkov. Statistično značilno razliko so avtorji ugotovili le v krajšem času hospitalizacije pri skupini z zgodnjim ERCP in brez pridruženega holangitisa.

Objavljamo tudi povzetek priporočil za uporabo kalprotektina v diagnostiki in spremljanju bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo v vsakdanji klinični praksi.

Tokratno številko zaključuje raziskovalni članek gastroenterološke ekipe ljubljanskega pediatričnega oddelka za gastroenterologijo in hepatologijo. V pilotnem raziskovalnem projektu so primerjali učinkovitost delne in totalne parenteralne prehrane za doseganje klinične in endoskopske remisije pri mladih bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo. Avtorji zaključujejo, da je delna enteralna prehrana vsaj enako učinkovita za dosego klinične in endoskopske remisije kot totalna enteralna prehrana.

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

Lojze Šmid, Katja Tepeš, Borut Štabuc Obravnava anemije in sideropenije pri krvavitvi iz prebavil <i>Treatment of anemia and sideropenia in gastrointestinal bleeding</i> .....	5
Jurij Hanžel, Matic Koželj, Nejc Sever Kapsulna endoskopija – indikacije in evalvacija posegov na KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, 2012–2018 <i>Small bowel capsule endoscopy – indications and an audit of procedures at the Department of Gastroenterology, UMC Ljubljana, 2012–2018</i> .....	12
Blaž Trotovšek, Bojan Krebs Z dokazi podprta priporočila svetovne zdravstvene organizacije (WHO) za preprečevanje okužb kirurške rane v abdominalni kirurgiji <i>World health organization evidence based recommendations for the prevention of the surgical wound infection in the abdominal surgery</i> .....	16
Blaž Trotovšek, Bojan Krebs Predlog nacionalne raziskave o uspešnosti uvajanja svežnja z dokazi podprtih ukrepov za preprečevanje okužb kirurške rane v abdominalni kirurgiji <i>Proposition for national study about implementation rate of evidence based recommendations for the surgical wound prevention in abdominal surgery</i> .....	28
Bojan Tepeš Eozinofilni ezofagitis <i>Eosinophilic esophagitis</i> .....	34
Janez Breznik, Gregor Kalan, Miran Rems Multivisceralna resekcija velikega gastrointestinalnega tumorja s penetracijo v želodec. Prikaz primera in pregled literature <i>Multivisceral resection of the large gastrointestinal stromal tumor with the gastric wall penetration. Case report and the literature review</i> .....	38
Sebastijan Plušček, Karolina Kostanjšek, Samo Plut, Samo Jeverica Helicobacter pylori: neinvazivno molekularno ugotavljanje odpornosti za klaritromicin iz vzorcev blata <i>Helicobacter pylori: non-invasive molecular detection of clarithromycin resistance from stool samples</i> .....	43
Anja Rihtaršič, Samo Plut, David Drobne, Borut Štabuc Pomen zgodnjega ERCP pri zdravljenju bolnikov z akutnim biliarnim pankreatitisom <i>Role of early ERCP in the treatment of patients with acute biliary pancreatitis</i> .....	50
Borut Štabuc, Ivan Ferkolj, David Drobne, Nataša Smrekar, Cvetka Pernat Drobež, Andreja Ocepek, Matic Koželj, Gregor Novak Priporočila za uporabo kalprotektina pri bolnikih s kronično črevesno vnetno boleznijo <i>Recommendations for use of faecal calprotectin in patients with inflammatory bowel disease</i> .....	56
Darja Urlep, Rok Orel Delna enteralna prehrana inducira klinično in endoskopsko remisijo pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo: prospektivna kontrolirana raziskava <i>Partial enteral nutrition induces clinical and endoscopic remission in pediatric Crohn's disease: results of a prospective controlled study</i> .....	61
Navodila avtorjem .....	65
Instructions for authors .....	67



# Obravnava anemije in sideropenije pri krvavitvi iz prebavil

## Treatment of anemia and sideropenia in gastrointestinal bleeding

Lojze Šmid\*<sup>1</sup>, Katja Tepes<sup>2</sup>, Borut Štabuc<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

<sup>2</sup>Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnišnica Celje

Gastroenterolog 2019; 2: 5–11

**Ključne besede:** pomanjkanje železa, transfuzija eritrocitov, parenteralno železo, restriktivna transfuzija

**Key words:** iron deficiency, erythrocyte transfusion, parenteral iron, restrictive transfusion

### IZVLEČEK

Akutna in kronična anemija zaradi krvavitve iz prebavil sta pogosta vzroka sprejema v bolnišnico in napotitev v gastroenterološko ambulanto. Pri zdravljenju akutne anemije je priporočena restriktivna raba transfuzije koncentriranih eritrocitov in razmislek o uporabi parenteralnih železovih pripravkov. Zdravljenje kronične sideropenične anemije temelji na prepoznavi njenega vzroka in nadomeščanju železa.

V prispevku bomo predstavili priporočila za nadomeščanje krvnih preparatov in železa z intravenskimi ali peroralnimi pripravki pri akutnih in kroničnih krvavitvah iz prebavil.

### ABSTRACT

Acute and chronic gastrointestinal bleeding are common causes of hospital admission and referral to a gastroenterology outpatient clinic. Restrictive use of blood transfusion and consideration of the use of parenteral iron preparations is recommended in the treatment of acute anemia. Treatment for chronic sideropenic anemia is based on identifying its cause and iron supplementation.

This paper presents recommendations for the replacement of blood products and iron by intravenous or oral preparations in patients with acute or chronic gastrointestinal bleeding.

\*asist. dr. Lojze Šmid, dr. med.

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

E-pošta: smidlojze@gmail.com

## UVOD

Akutna in kronična krvavitev iz gastrointestinalnega trakta sta pogosta vzroka sprejema v bolnišnico. Krvavitev iz zgornjih prebavil (proksimalno od Treitzovega ligamenta) je vsako leto vzrok za 46–160 sprejemov bolnišnico na 100.000 ljudi, s stopnjo mortalitete 3–14 % (1). Incidenca krvavitve iz zgornjih prebavil se je v zadnjih letih zmanjšala, in sicer zaradi eradikacijskega zdravljenja *Helicobacter pylori* in sočasne uporabe zaviralcev protonske črpalke ob zdravljenju z nesteroidnimi protivnetnimi (NSAR), antiagregacijskimi in antikoagulantnimi učinkovinami. Sočasno pa je porasla pojavnost krvavitve iz spodnjih prebavil, z mortaliteto 3,3 %. Vzrok letemu je vse večja populacija starejših kroničnih bolnikov s številnimi sočasnimi boleznimi in povečana uporaba antikoagulantnih in antiagregacijskih zdravil (2, 3).

Krvavitve iz prebavil so med najpogostejšimi vzroki za anemijo. Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije je anemija pri moških, definirana kadar je hemoglobin pod 130 g/l, pri ženskah kadar je hemoglobin pod 120 g/l (4). Pristopi k zdravljenju anemije se v zadnjem času pomembno spreminjajo. Izkazalo se je namreč, da prekomerna uporaba transfuzije koncentriranih eritrocitov (KE) pri zdravljenju akutnih krvavitvev negativno vpliva na preživetje bolnikov (5). Zato so mednarodna strokovna združenja osnovala iniciativo za izboljšanje ustreznosti rabe krvnih pripravkov, imenovano patient blood management (PBM) (6, 7).

Raba transfuzije KE se pri zdravljenju bolnikov s krvavitvijo v prebavila, glede na rezultate raziskav v Španiji, Angliji in na Portugalskem, pomembno razlikuje. Transfuzijo prejme med 40 % in 92 % bolnikov. V Angliji je s transfuzijo zdravljenih 43 % bolnikov s krvavitvijo iz zgornjih prebavil in 26 % bolnikov s krvavitvijo iz spodnjih prebavil (8, 9). Številne izmed teh transfuzij prejmejo bolniki v odsotnosti klinično pomembne anemije. Tako je bila koncentracija hemoglobina v krvi višja od 80 g/L pri 41 % prejemnikov transfuzije s krvavitvijo iz zgornjih

prebavil in 60 % prejemnikov transfuzije s krvavitvijo iz spodnjih prebavil (8, 9).

Restriktivna uporaba transfuzije KE ne zmanjša le števila neželenih sopojavov tovrstnega zdravljenja, temveč je povezana tudi z manjšo pojavnostjo ponovnih krvavitvev ter nižjo morbiditeto in mortaliteto (5, 10–13). Meta-analiza petih randomiziranih kontroliranih raziskav je pokazala, da so pri restriktivni transfuziji KE v primerjavi z liberalno transfuzijo pomembno zmanjšani vsi vzroki mortalitete (14).

## AKUTNA KRVAVITEV IZ PREBAVIL

Pri obravnavi bolnikov z akutno anemijo je prvi cilj hemodinamska stabilizacija in nato zaustavitev krvavitve. Na odločitev o uporabi zdravljenja s transfuzijo KE vpliva več dejavnikov, med katere poleg stopnje anemije sodijo tudi obsežnost krvavitve, klinična situacija in bolnikove sočasne kronične bolezni (15).

Dejavniki, ki vplivajo na odločitev za transfuzijo KE in parenteralnega železa pri akutni krvavitvi, so: narava krvavitve (izvor, obseg in aktivnost), njen vpliv na hemodinamsko stabilnost (prisotnost dispneje, bolečin v prsnem košu, tahikardije, hipotenzije, ki se ne odzove na infuzije kristaloidnih tekočin ter oligurije), verjetnost za ponovno krvavitev in komorbidnosti, ki povečajo tveganje za resno ali perzistentno krvavitev, vključno z antikoagulantno terapijo. Med pridružene bolezni, ki so lahko povezane s slabšim izhodom zdravljenja, štejemo zlasti sladkorno bolezen, arterijsko hipertenzijo, aritmije, kronično obstruktivno pljučno bolezen, ishemično bolezen srca, srčno popuščanje in predhoden cerebrovaskularni inzult.

Ustrezna prepoznava in zdravljenje motenj strjevanja krvi skrajša čas in zmanjša obsežnost krvavitve. Trombocitopenijo pri bolnikih s krvavitvijo iz zgornjih prebavil opisujejo v 5,2 %, pri bolnikih s krvavitvijo iz spodnjih prebavil pa v 1,3 % (3, 8). Vrednosti INR nad 1,5 najdemo pri bolnikih s krvavitvijo iz zgornjih prebavil v 15 %, pri bolnikih s krvavitvijo iz spodnjih prebavil pa v 10,6 % (2, 8). NICE svetuje aplikacijo trombocitnega zlitja pri

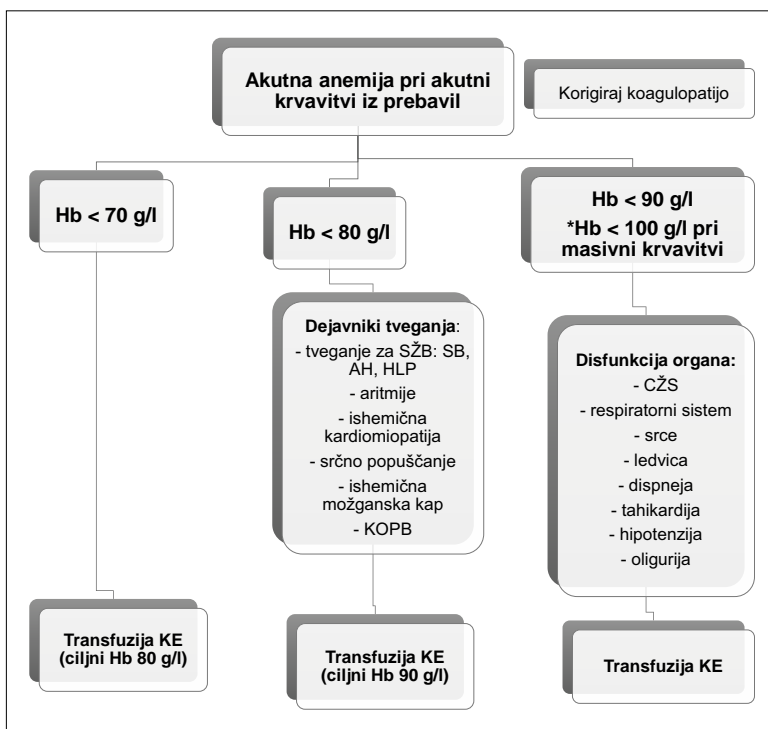
pomembni krvavitvi z vrednostjo trombocitov pod  $30 \times 10^9$  (6). Priporočila pri oralnih antikoagulantih pri pomembni krvavitvi zajemajo uporabo vitamina K ali protrombinskega kompleksa v primeru uporabe kumarinov, protrombinski kompleks pri bolnikih na terapiji z rivaroksabanom in apiksabanom ter idarucizumab pri prejetju dabigatrana (9, 16). Aplikacija sveže zmrznjene plazme (SZP) ima omejeno učinkovitost, terja odtaljevanje in lahko predstavlja volumsko obremenitev (17, 18).

## Priporočila za obravnavo anemije

Evropska in ameriška priporočila svetujejo restriktivno uporabo transfuzije KE. Svetovana je transfuzija ene enote KE naenkrat z vzdrževanjem nivoja hemoglobina 70 g/l, razen v primeru prisotnosti sočasnih dejavnikov tveganja ali disfunkcije organov (algoritem 1) (12, 15, 19). Transfuziji vsake enote KE sledi presoja kliničnega stanja in kontrola hemograma (15), slednja lahko že 15 minut po končani transfuziji, pod pogojem, da je bila krvavitev ustavljena. Takšna praksa je osnovana na raziskavah, ki so dokazale visoko ujemanje nivoja hemoglobina 15 minut po transfuziji v primerjavi z daljšimi intervali (20, 21).

Pri masivni krvavitvi se o količini transfundiranih vrečk KE odločamo glede na hemodinamski status bolnika ter oceno izgubljene krvi in ne na vrednosti hemoglobina (18).

Dolgoročna terapija oziroma korekcija anemije po akutni krvavitvi iz prebavil je pogosto spregledana. Priporočila trenutno ne vsebujejo stališča glede nadomeščanja železa po akutni krvavitvi, vendar je znano, da je pri 50–80 % bolnikih po akutni krvavitvi iz prebavil ob odpustu iz bolnišnice prisotna anemija (22–24). Pomanjkanje železa je bilo dokumentirano pri približno 50 % bolnikov ob odpustu (25). Raziskava iz Kanade je pokazala, da manj kot 15 % zdravnikov predpiše terapijo z železom pri bolnikih z anemijo po akutni krvavitvi. V 80 % so predpisali peroralne pripravke (26). Podobno je prikazala tudi raziskava iz Danske, kjer je le 13 % bolnikov prejelo terapijo s peroralnim železom (22, 27). Ballester-Clau in sodelavci (28) so primerjali bolnike, ki so prejeli le transfuzijo KE in bolnike, ki so sočasno ob transfuziji prejeli tudi parenteralno železo. Ugotovili so, da sočasna ali samostojna terapija s parenteralnim železom po akutni krvavitvi iz prebavil omogoči dober eritropoetski odgovor in odlično korekcijo anemije po hospitalizaciji. Ferrer-Barcelo in sodelavci (29) so primerjali zapolnitev zaloga železa po parenteralni aplikaciji v primerjavi s peroralnimi pripravki in po 6 tednih ugotovili boljši odgovor na zdravljenje z železom v skupini s parenteralno terapijo. Objavljene raziskave tako potrjujejo dobrobit aplikacije parenteralnega železa v kontekstu restriktivne transfuzije. Po parenteralni aplikaciji železa ni smiselno nadaljevanje s peroralnimi pripravki po odpustu, saj porast hepcidina zmanjša absorpcijo železa iz tankega črevesja.



Algoritem 1. Transfuzija KE pri akutni krvavitvi iz prebavil

## Zapleti transfuzije KE

Pri transfuziji KE lahko pride do prenosa patogena, ki ni bil zaznan s presejalnimi preiskavami pri donorju. Možne so tudi alergijske in imunske reakcije, kot so



TRALI (transfusion related acute lung injury) ter hemolitične in imunske transfuzijske reakcije. Pri starejših je nevarnost tudi volumska preobremenitev, denimo pri sočasnem srčnem popuščanju (TACO - transfusion associated circulatory overload). Pri masivni transfuziji in oslabljeni ledvični funkciji lahko pride tudi do hiperkaliemije zaradi sproščanja kalija iz eritrocitov v času shranjevanja (30).

## **SIDEROPENIČNA DEFICITARNA ANEMIJA**

Anemija zaradi pomanjkanja železa (sideropenična deficitarna anemija) je v svetu najpogostejša anemija. Pri odraslih moških in ženskah po menopavzi je krvavitev iz prebavil najpogostejši vzrok za pomanjkanje železa in posledično anemijo (31).

### **Absorbcija železa**

Absorbcija železa poteka iz hrane skozi enterocite sluznice dvanajstnika. Absorbira se dvovalentno (fero) železo, medtem ko se trovalentno (feri) železo najprej reducira v fero obliko in šele nato prenese v celico. Določene sestavine v prehrani (npr. askorbinska in citronska kislina, sladkorji, aminokisliline) povečajo absorpcijo železa, ker reducirajo železove ione. Za učinkovito absorpcijo železa je pomembna tudi zadostna kislost želodčnega soka (31).

Pri uravnavanju metabolizma železa ima osrednjo vlogo hormon hepcidin, ki ga izločajo hepatociti. Hepcidin uravnava plazemsko koncentracijo železa z uravnavanjem njegove absorpcije iz prebavil in sproščanjem iz zalog makrofagov in hepatocitov. Na nivo hepcidina vpliva vnetje z vnetnimi citokini, plazemsko železo, zaloge železa v jetrih in potreba po eritropoezi v kostnem mozgu (31).

Železo v plazmi se veže na transportno beljakovino transferin, ki prenese železo z mesta vstopa v plazmo do eritroblastov v kostnem mozgu. Pri zdravem človeku je 20 do 55 % transferina zasičenega z železom. Približno 30 odstotkov železa je uskladiščenega v feri-

tinu in hemosiderinu makrofagov kostnega mozga, vranice in jeter (31).

### **Diagnoza**

Pomanjkanje železa in posledična anemija nastaneta postopoma. Najprej se porabi uskladiščeno železo - zmanjšana je koncentracija feritina (pod 10 g/l). Nato se zmanjša koncentracija železa v serumu in s tem nasičenost transferina.

Biokemični parametri zalog železa v telesu so koncentracija serumskega železa, nasičenost transferina (pokazatelj razpoložljivosti železa za eritropoezo) in koncentracija feritina v serumu (zaloge železa v telesu, ko ni pridružene kronične bolezni ali vnetja). Pri pomanjkanju železa je zasičenost transferina pod 15 %, koncentracija feritina v serumu pa pod 30 g/l, pri vrednostih feritina pod 10 g/l so zaloge železa izpraznjene. Ob sočasnih vnetjih, malignih obolenjih, itd. je feritin lahko višji. V teh situacijah vrednost feritina pod 100 g/l in zasičenost transferina pod 20 % predstavljata pomanjkanje zalog železa v telesu (32, 33).

Ob anemiji kronične bolezni (vnetja) se železo kopiči v zalogah v telesu in ni na voljo za rabo v procesu hematopoeze (zaprtje ali sekvestracija železa). Pri skupini bolnikov s kronično ledvično boleznijo ali malignomih, ki prejemajo eritropoetin, pa se lahko razvije funkcionalno pomanjkanje železa. Pri teh bolnikih je v zalogah v telesu sicer dovolj železa, a se to zaradi povečanih potreb eritropoeze ob zdravljenju z eritropoetini iz zalog ne sprošča v dovolj veliki meri (31).

Anemija zaradi pomanjkanja železa je hipokromna in mikrocitna. Hematološka kazalnika, ki prikažeta pomanjkanje železa v telesu sta še količina hemoglobina v retikulocitih, ki pokaže pogoje za sintezo hemoglobina v zadnjih štirih dneh, in delež hipokromnih eritrocitov, ki je odsev obdobja zadnjih štirih mesecev. V primeru pomanjkanja železa je količina hemoglobina v retikulocitih zmanjšana, odstotek hipokromnih eritrocitov pa povečan (31).

## Zdravljenje

Zdravljenje sideropenične deficitarne anemije je simptomatsko z nadomeščanje železa v obliki peroralnih ali parenteralnih pripravkov. Sočasno je potrebno ugotoviti tudi vzrok anemije, ki pogosto izvira iz gastrointestinalnega trakta (31). V splošnem je zaželena uporaba peroralnih pripravkov železa. Zaradi velike varnosti in pogostih težav s peroralnim nadomeščanjem železa pogosto zdravimo tudi z intravenskimi preparati.

Peroralna terapija z železom. Običajni priporočeni dnevni odmerek železa pri odraslih je 150–200 mg/dan. Pričakujemo lahko, da se bo anemija popravila v 6–8 tednih, temu pa sledi jemanje zdravila vsaj še 3–6 mesecev, da zapolnimo zaloge železa (31). Najpogosteje se uporabljata dvovalentno (fero) ali trovalentno (feri) železo (34). Sproščeno železo se resorbira v fero obliki, zato so takšni preparati primernejši, ne pa nujni. V nekaterih kliničnih raziskavah poročajo, da je morda primernejše zdravljenje z večjimi odmerki vsak drugi dan v enkratnem odmerku. Razlog je porast ravni hepcidina po vsakem odmerku zaužitega železa in posledične zapore absorpcije železa, ki lahko traja tudi 48 ur (35).

Pripravki, ki so v obliki gastrorezistentnih tablet ali oblike s podaljšanim sproščanjem, se raztapljajo počasi in železo se sprostí šele v tankem črevesju, kjer je njegova absorpcija slabša. Zato se ta oblika pripravkov ne priporoča (31).

Neželeni sopojavi pri peroralnih pripravkih železa so lahko prisotni v 10–20 %, pri starejših pa so pogostejši (v do 70 %). Povzetek prednosti in slabosti peroralnih pripravkov je povzetek v tabeli 1.

Parenteralna terapija z železom. V določenih kliničnih situacijah ima parenteralno nadomeščanje železa prednost pred peroralnimi preparati. Za parenteralno zdravljenje se odločamo zlasti pri hudi simptomatski anemiji, neprenašanju peroralnih pripravkov in pri bolnikih, ki so bili neuspešno zdravljeni s peroralnimi preparati. Parenteralno

zdravljenje je ustrežnejše tudi po večjih izgubah krvi, saj primankljaja bolnik ne more nadomestiti z oralnim vnosom, pri boleznih prebavil, pri katerih peroralni pripravki poslabšajo simptome in pri tistih boleznih prebavil, kjer je zmanjšana absorpcija železa (kronična vnetna črevesna bolezen, celiakija) ter v primeru funkcionalnega pomanjkanja železa in pri anemiji kroničnega vnetja zaradi nezadostne absorpcije.

Tabela 1. Prednosti in slabosti peroralnih pripravkov železa

Prednosti	Slabosti
Primerni odmerki so učinkoviti pri številnih bolnikih	Gastrointestinalni stranski učinki
Tveganje za resne stranske učinke je minimalno	Možna nizka compliance
Nizka cena	Neučinkoviti pri večjih krvavitvah in pri vztrajajočih okultnih krvavitvah
	Nadomestitev izgubljenih zalog železa lahko traja več mesecev

Tabela 2. Svetovani odmerki parenteralnega železa. Največji enkratni odmerek ne sme preseči 1000 mg železa na dan

HEMOGLOBIN	TELESNA TEŽA		
	< 35 kg	35–70 kg	> 70 kg
< 100 g/l	500 mg	1500 mg	2000 mg
100–140 g/l	500 mg	1000 mg	1500 mg
> 140 g/l	500 mg	500 mg	500 mg

Priporočeni odmerki parenteralnega železa so zapisani v tabeli 2. Svetuje se kontrola zalog železovega tri mesece po aplikaciji. V Sloveniji imamo na voljo dva preparata: železov (III) oksid saharat in železovo karboksimaltozo, ki velja za varnejšo obliko parenteralnega železa. Alergijske in infuzijske reakcije so redkost. Med aplikacijo ali v prvih 24 urah lahko pride do febrilne reakcije, mialgije

Tabela 3. Prednosti in slabosti parenteralnih preparatov železa

Prednost	Slabost
Učinkovito v večini primerov	Potreben nadzor ob aplikaciji
Hitra korekcija anemija in simptomov	Čeprav redke, so možne infuzijske in alergijske reakcije
Možna aplikacija velikih odmerkov v eni dozi	Visoka cena
Komplianca je zagotovljena	
Ni gastrointestinalnih stranskih učinkov	

Tabela 4. Znaki alarma in dejavniki tveganja, ki jih je potrebno upoštevati pri kronični anemiji

Znaki alarma (ZA)	Dejavniki tveganja (DT)
tahikardija	Dejavniki tveganja za SŽB: SB, AH, HLP
hipotenzija	Aritmije
dispneja	Ishemična možganska kap
hipoksija	Ishemična kardiomiopatija
	Srčno popuščanje
	KOPB

Tabela 5. Priporočila pri nadomeščanju krvnih preparatov in železa pri kronični anemiji zaradi krvavitve iz gastrointestinalnega trakta

Kronična anemija	Aplikacija i.v. železa	Transfuzija KE
Hb < 50 g/l	Lahko*	DA
Hb < 60 g/l + znaki alarma	Lahko*	DA
Hb < 70 g/l + dejavniki tveganja	Lahko*	DA
Hb < 80 g/l (brez znakov alarma in dejavnikov tveganja)	DA	NE

\*transfuzija KE ne nasprotuje sočasni aplikaciji železovih preparatov in obratno

ali artralgijske (to ne predstavlja alergijske reakcije). Neželeni učinki, ki so poročani, so slabost (2,9 %), sledijo reakcije na mestu injiciranja, hipofosfatemija, glavobol, zardevanje, omotica in hipertenzija (31). Povzetek prednosti in slabosti parenteralnih preparatov je povzet v tabeli 3. Pri kronični sideropenični anemiji se o aplikaciji transfuzije KE in zdravljenju z železom odločamo glede na sočasne znake alarma in dejavnike tveganja (tabela 4). V tabeli 5 so povzeta priporočila za zdravljenje kronične sideropenične deficitarne anemije (15).

### Literatura

1. Miilunpohja S, Jyrkka J, Karkkainen JM, Kastarinen H, Heikkinen M, Paajanen H, et al. Long-term mortality and causes of death in endoscopically verified upper gastrointestinal bleeding: comparison of bleeding patients and population controls. *Scan J Gastroenterol* 2017; 52: 1211–8.
2. Lanas A. Advances in gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 53–61.
3. Oakland K, Guy R, Uberoi R, Hogg R, Mortensen N, Muphy MF, et al. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. *Gut* 2018; 67: 654–62.
4. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372:1832–1843.
5. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11–21.
6. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 2015. NICE Guidelines (NG24) – Transfusion. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
7. Carson JL, Stanwortg SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 12; 12:CD002042.
8. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011; 60: 1327–35.
9. Oakland K, Jairath V, Muprhy MF. Advances in transfusion medicine: gastrointestinal bleeding. *Transfus Med* 2018; 26: 132–9.
10. Jairath V, Hearnshaw S, Brunskill SJ, Doree C, Hopewell S, Hyde C, et al. Red cell transfusion for the management of upper gastrointestinal haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8(9): CD006613.
11. Jairath V, Kahan GC, Gray A, Dore CJ, Mora A, James MW, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet* 2015; 386: 137–44.

12. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 1–46.
13. Roubinian NH, Hendrickson JE, Triulzi DJ, Gottschall JL, Michalkiewicz M, Chowdhury D. Contemporary risk factors and outcomes of transfusion – associated circulatory overload. *Crit Care Med* 2018; 46: 577–85.
14. Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, Stanley AJ, Dorée C, Collins GS, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 354–60.
15. PRODIGGEST Project. Healthcare Protocols to improve inter Disciplinary management of gastrointestinal diseases in hospital settings. Asociación Española de Gastroenterología Protocolos Asistenciasles (Prodiggest). 2017. Available at: <http://www.aegastro.es/publicaciones/publicaciones-aeg/protocolos-asistenciasles-prodiggest/anemia-y-ferropenia>.
16. Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D, Stanworth SJ, Pendry K, et al. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. *Br J Haematol* 2015; 170: 788–803.
17. Garcia-Erce JA, Quintana Diaz M, Munoz Gomez M. Transfusion and anticoagulation in the management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Spain. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 115–6.
18. Leal-Noval SR, Munoz M, Asuero M, Contreras E, Garcia-Erce JA, Llau JV, et al. Spanish expert panel on alternatives to allogeneic blood transfusion. Spanish consensus statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the «Seville Document». *Blood Transfus* 2013; 11: 585–610.
19. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 345–60.
20. Elizalde JI, Clemente J, Marín JL, Panes J, Aragon B, Mas A, et al. Early changes in hemoglobin and hematocrit levels after packed red cell transfusion in patients with acute anemia. *Transfusion* 1997; 37: 573.
21. Wiesen AR, Hospenthal DR, Byrd JC, Glass KL, Howard RS, Diehl LF. Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding. *Ann Intern Med* 1994; 121: 278.
22. Bager P, Dahlerup JF. Lack of follow-up of anaemia after discharge from an upper gastrointestinal bleeding centre. *Dan Med J* 2013; 60: 4583.
23. Lee JM, Kim ES, Chun HJ, Hwang YJ, Lee JH, Kang SH, et al. Discharge hemoglobin and outcome in patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open* 2016; 4: 865–9.
24. Planella de Rubinat M, Teixidó Amorós M, Ballester Clau R, Trujillano Cabello J, Ibarz Escuer M, Reñé Espinet JM. Incidence and predictive factors of iron deficiency anemia after acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding without portal hypertension. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38: 525–33.
25. El-Halabi MM, Green MS, Jones C, Salyers WJ., Jr Underdiagnosing and under-treating iron deficiency in hospitalized patients with gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 139–44.
26. Fortinsky KJ, Martel M, Razik R, Spiegle G, Gallinger ZR, Grover SC, et al. Red blood cell transfusions and iron therapy for patients presenting with acute upper gastrointestinal bleeding: a survey of Canadian gastroenterologists and hepatologists. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 5610838.
27. Mearin F, Lanas Á, Bujanda L, Canelles P, Cotter J, Hervás A, et al. Open questions and misconceptions in the diagnosis and management of anemia in patients with gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41: 63–76.
28. Ballester-Clau R, Torres Vicente G, Volta-Pardo T, Lopez-Barroso L, Cucala-Ramos M, Rene-Espinet JM, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the management of anemia in acute gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 116–22.
29. Ferrer-Barceló L, Sanchis Artero L, Sempere García-Argüelles J, Canelles Gamir P, Pérez Gisbert J, Monzó Gallego A, et al. Tratamiento de la anemia ferropénica posthemorragia digestiva aguda: ferrotterapia oral frente a intravenosa [Spanish]. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39: 156.
30. Savage WJ. Transfusion reactions. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016; 30: 619–34.
31. Modic M, Preložnik Zupan I. Anemija zaradi pomanjkanja železa. V: Košnik M, Štajer D, urednika. *Interna medicina*, peta izdaja. Ljubljana 2018; 1123–8.
32. Weiss G. Anemia of chronic disorders: new diagnostic tools and new treatment strategies. *Semin Hematol* 2015; 52: 313–20.
33. Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hematol* 2015; 11: 14–23.
34. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulation for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Scient World J* 2012; 2012: 846824.
35. Morretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015; 126: 1981–9.

# Kapsulna endoskopija – indikacije in evalvacija posegov na KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, 2012–2018

## Small bowel capsule endoscopy – indications and an audit of procedures at the Department of Gastroenterology, UMC Ljubljana, 2012–2018

Jurij Hanžel\*, Matic Koželj, Nejc Sever  
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana  
Gastroenterolog 2019; 2: 12–15

**Ključne besede:** kapsulna endoskopija, krvavitev neznanega izvora, Crohnova bolezen, družinski polipozni sindromi

**Key words:** capsule endoscopy, obscure gastrointestinal bleeding, Crohn's disease, hereditary polyposis syndromes

### IZVLEČEK

Kapsulna endoskopija je neinvazivna endoskopska metoda za prikaz sluznice prebavil z uporabo kapsule, ki zajema in shranjuje slike. Glavne indikacije za preiskavo so krvavitev iz prebavil neznanega izvora, Crohnova bolezen in družinski polipozni sindromi. Med oktobrom 2012 in decembrom 2018 smo na KO za gastroenterologijo UKC Ljubljana opravili 370 kapsulnih endoskopij, najpogostejša indikacija je bila krvavitev neznanega izvora. Diagnostični izplen za vse preiskave je bil 57 %, za krvavitev neznanega izvora pa 61 %. Najpogostejše najdbe pri pacientih s krvavitvijo so bile angiektazije in ulkusi tankega črevesa. Maligni tumorji so bili vzrok pri 5 % pacientov s krvavitvijo neznanega izvora. Retenco kapsule smo ugotovili v 1,4 % primerov, kapsula se je vselej izločila spontano.

### ABSTRACT

Capsule endoscopy is a non-invasive endoscopic method to visualize bowel mucosa using a capsule that captures and stores images. The main indications for this investigation are obscure gastrointestinal bleeding, Crohn's disease and hereditary polyposis syndromes. We performed 370 capsule endoscopies at the Department of Gastroenterology, UMC Ljubljana between October 2012 and December 2018. The commonest indication was obscure gastrointestinal bleeding. Our diagnostic yield was 57% for all indications and 61% for obscure gastrointestinal bleeding. The commonest findings were angiectasia and small bowel ulcers. We found malignant tumours in 5% of patients with obscure gastrointestinal bleeding. Capsule retention occurred in 1.4% patients, all capsules were ultimately excreted spontaneously.

\*Jurij Hanžel, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana  
E-pošta: jurij.hanzel@kclj.si

## UVOD

Kapsulna endoskopija (KE) je neinvazivna endoskopska metoda za prikaz sluznice prebavil z uporabo kapsule, ki zajema in shranjuje slike (1). Najpogosteje se uporablja za prikaz sluznice tankega črevesa, obstajajo pa tudi tehnične izpeljanke za preučevanje požiralnika in debelega črevesja, o katerih v prispevku ne razpravljamo.

Obstajajo različni modeli kapsul, v povprečju merijo 25 x 10 mm, tehtajo 3 g in z vidnim poljem 150° na sekundo posnamejo po dve sliki. Po predhodnem čiščenju črevesa pacient kapsulo zaužije, med potovanjem kapsule vzdolž prebavil je lahko normalno aktiven, slike pa se shranjujejo bodisi v zunanjo snemalno enoto bodisi v kapsulo samo. Zapleti preiskave so redki, najpogostejša sta aspiracija kapsule in retenca v tankem črevesu. V prispevku predstavljamo najpomembnejše indikacije za preiskavo in rezultate kapsulne endoskopije na KO za gastroenterologijo UKC Ljubljana.

## INDIKACIJE

Glavne indikacije za KE so krvavitev neznanega izvora, Crohnova bolezen in družinski polipozni sindromi. Metoda se redkeje uporablja pri diagnostiki zapletov celiakije, nepojasnjeni bolečini v trebuhu, sumu na reakcijo presadka proti gostitelju in kronični driski (1). Relativne kontraindikacije za KE so: orofaringealna disfagija, gastropareza, znana zožitve tankega črevesa, nosečnost, prisotnost srčnega spodbujevalnika oziroma defibrilatorja in pacientova nezmožnost prestati poseg v splošni anesteziji (operacijo ali balonsko enteroskopijo) v primeru pozitivne najdbe.

## KRVAVITEV NEZNANEGA IZVORA

Krvavitev iz prebavil, ki je ne pojasnimo s kakovostno izvedenima ezofagogastroduodenoskopijo in ileokolonoskopijo, je krvavitev neznanega izvora (angl. *obscure gastrointestinal bleeding*). Tovrstno krvavitev natančneje razdelimo na očitno (angl. *overt*), ki

se kaže z meleno ali hemohezijo, in prikrito (angl. *occult*), ki se kaže s sideropenično anemijo in/ali pozitivnimi hematesti blata (2). Ne glede na podvrsto krvavitve neznanega izvora je KE preiskava izbora. Nadaljnje ukrepanje ob pozitivnem izvidu narekuje narava najdbe, večinoma je naslednji korak balonska enteroskopija ali operacija. Ob negativnem izvidu je, posebno pri pacientih, pri katerih se krvavitev ne ponovi, možen konzervativen pristop z opazovanjem. Pri pacientih, ki imajo kljub negativnemu izvidu KE še vedno krvavitve, pa je potreben tehten premislek o optimalnih nadaljnjih diagnostičnih postopkih.

Krvavitev neznanega izvora je približno 5 %, naposled pa se izvor najpogosteje izkaže tanko črevesje. V odsotnosti zlatega standarda je sicer nemogoče izračunati občutljivost in specifičnost KE za to indikacijo, po podatkih iz meta-analize pa je njen diagnostični izplen 61,7 % (3). Najvišji diagnostični izplen si lahko obetamo ob aktivni krvavitvi, znotraj dveh tednov po očitni krvavitvi, večji je pri očitni kot prikriti krvavitvi, verjetnost za postavitev diagnoze narašča tudi s številom transfundiranih enot koncentriranih eritrocitov.

Pri sideropenični anemiji je poleg endoskopije zgornjih in spodnjih prebavil potrebno odvzeti tudi biopsije želodca in dvanajstnika, pridobiti natančno ginekološko anamnezo, anamnezo o pridruženih boleznih ter podatke o zdravljenih – tako predpisanih kot dostopnih brez recepta. KE pride v poštev pri 20–30 % primerov sideropenične anemije, ki je druge preiskave ne pojasnijo. Diagnostični izplen pri tej indikaciji je nekoliko nižji, okrog 45 % (4). Izplen je večji pri pacientih s koncentracijo hemoglobina pod 100 g/L, tistih, ki so že potrebovali transfuzijo in tistih, kjer je nadomeščanje železa neučinkovito (5).

## CROHNOVA BOLEZEN

KE je indicirana pri sumu na Crohnovo bolezen in v določenih situacijah pri že diagnosticirani bolezni. Pri prvi skupini pacientov pride KE v poštev, ko izrazit klinični sum vztraja tudi po negativni ileokolonoskopiji in MR/CT enterografiji. Raziskave v tej

populaciji so sicer maloštevilne, vendar po dosedanjih podatkih Crohnovo bolezen s KE diagnosticiramo pri 20–25 % teh pacientov (6). Kljub temu specifičnost preiskave ni popolna, saj so razjede na sluznici tankega črevesa lahko prisotne pri do četrtini zdrave populacije, podobne erozije kot pri Crohnovi bolezni pa se pojavljajo pri enteropatiji ob jemanju nesterooidnih protivnetnih zdravil (2). Pri znani Crohnovi bolezni o KE razmišljamo, ko ima pacient biokemijsko aktivno bolezen ali simptome, ki jih ne pojasnimo z ileokolonoskopijo ali MR/CT enterografijo. Pri tej skupini pacientov KE doprinese dodatne informacije ali spremeni zdravljenje v 50–80 % (7).

## **DRUŽINSKI POLIPOZNI SINDROMI**

KE je pri tej indikaciji nekoliko slabše podprta z dokazi. Pri družinski adenomatozni polipozi je na prvem mestu natančno endoskopsko spremljanje v dvanajstniku z inštrumentoma s progradno in lateralno optiko. Po odstranitvi adenomov dvanajstnika je na mestu razmislek o KE, vendar pa je njena klinična korist vprašljiva: incidenca adenokarcinoma tankega črevesa distalno od dvanajstnika je pri tem sindromu izjemno nizka, velik del »polipov«, ugotovljenih s kapsulno endoskopijo, pa se izkaže za limfoidno hiperplazijo (2). Pri Peutz-Jeghersovem sindromu je cilj spremljanja tankega črevesa identificirati večje polipe, ki bi lahko povzročili intususcepcijo, s spremljanjem pa naj bi tudi omogočili zgodnje odkrivanje karcinomov tankega črevesa, za kar pa klinična korist še ni bila dokazana. KE je pri tem sindromu enakovredna MR enterografiji, izbira je prepuščena klinični presoji.

## **NAŠE IZKUŠNJE**

Med oktobrom 2012 in decembrom 2018 smo na KO za gastroenterologijo opravili 370 KE (tabela 1). Najpogostejša indikacija je bila krvavitev neznanega izvora. Celokupni diagnostični izplen je bil 57 %. Diagnostični izplen pri očitni krvavitvi iz prebavil je bil statistično pomembno višji kot pri prikriti ( $P < 0,001$ ). V letih 2017 in 2018 smo pri očitni krvavitvi razlikovali diagnostični izplen glede na čas, ki

je minil od zadnje epizode krvavitve: če je bila preiskava opravljena znotraj dveh tednov po zadnji epizodi krvavitve, je bil izplen sicer višji (83 % proti 79 %), vendar razlika ni bila statistično značilna.

Najpogostejša najdba pri pacientih s krvavitvijo neznanega izvora so bile angiektazije (58 % vseh najdb), sledi sveža kri brez vidne sluznične lezije (15 %), ulkusi tankega črevesa (13 %), redkejši vzroki pa so divertikli tankega črevesa, varice jejunuma in Meckelov divertikel. Maligni tumorji so bili odkriti pri desetih pacientih (5 % vseh pacientov s krvavitvijo neznanega izvora) – pri štirih je šlo za metastazo že znanega primarnega tumorja (debelo črevo, ledvica, maligni melanom), pri šestih pa za novoodkrit primarni tumor (adenokarcinom tankega črevesa, limfom pljučnih celic). V letu 2017 in 2018 smo vrednotili tudi delež najdb, dostopnih tudi konvencionalni endoskopiji, takih je bilo 22 %. Kljub razmeroma visokemu deležu vseh teh najdb ne moremo vrednotiti kot neustrezne napotitve, saj je šlo pri nekaterih za utemeljen sum na koeksistentno patologijo.

Izmed pacientov, napotenih na KE zaradi krvavitve neznanega izvora in klinično pomembno najdbo na KE v tankem črevesu, smo jih 41 napotili na enteroskopijo, 38 smo jih po pretehtanju tveganja in pričakovane koristi enteroskopije obravnavali konzervativno z nadomeščanjem železa in prilagoditvijo terapije (opustitev antikoagulacijskih zdravil, nesterooidnih protivnetnih zdravil, eskalacijo terapije za Crohnovo bolezen), 6 smo napotili na operacijo, 2 sta bila deležna sistemskega onkološkega zdravljenja, pri eni pacientki je bil vstavljen transjugularni intrahepatični portosistemski obvod (TIPS), pacienta z mehansko črpalko za podporo levemu prekatu pa sta bila zaradi ponavljajočih se krvavitev uvrščena na urgentno listo za presaditev srca, po kateri težav več nista imela.

Zapleti so bili zelo redki. V enem primeru smo bili priča grozeči aspiraciji v sapnik (0,3 %), retenco kapsule v tankem črevesu dlje kot dva tedna smo ugotovili pri petih pacientih (1,4 %), kapsula se je nazadnje spontano izločila.

## Zahvala

Za zbrane podatke o kapsulnih endoskopijah v letih 2012–2016 se zahvaljujemo Aleksandru Gavriću in Luku Strniši.

## Literatura

1. Keuchel M, Hagenmüller F, Tajiri H. Video capsule endoscopy: a reference guide and atlas. Heidelberg: Springer Verlag; 2014.
2. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder C, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2015;47(4):352–86.
3. Teshima CW, Kuipers EJ, van Zanten SV, Mensink PBF. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: An updated meta-analysis: Meta-analysis: DBE versus CE for OGIB. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(5):796–801.
4. Koulaouzidis A, Rondonotti E, Giannakou A, Plevris JN. Diagnostic yield of small-bowel capsule endoscopy in patients with iron-deficiency anemia: a systematic review. Gastrointest Endosc. 2012;76(5):983–92.
5. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, Bernstein CN, Heitman SJ, Teshima C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy. Gastroenterology. 2017;152(3):497–514.
6. Adler SN, Metzger Y, Scapa E, Chowers Y, Eliakim R. Does capsule endoscopy have an added value in patients with perianal disease and a negative work up for Crohn's disease? World J Gastrointest Endosc. 2012;4(5):185–88.
7. Lorenzo-Zúñiga V, de Vega VM, Domčneh E, Cabré E, Mañosa M, Boix J. Impact of Capsule Endoscopy Findings in the Management of Crohn's Disease. Dig Dis Sci. februar 2010;55(2):411–4.

Tabela 1: Indikacije za kapsulno endoskopijo na KO za gastroenterologijo UKC Ljubljana med oktobrom 2012 in decembrom 2018 s številom klinično pomembnih najdb.

Indikacija	Število preiskav	Klinično pomembne najdbe
Krvavitev neznanega izvora	291	177 (61 %)
Očitna	127	95 (75 %)
Prikrita	164	82 (50 %)
Crohnova bolezen	19	8 (42 %)
Sum	13	6 (46 %)
znana bolezen	6	2 (33 %)
Družinski polipozni sindromi	32	19 (59 %)
Peutz-Jeghersov sindrom	16	12 (75 %)
družinska adenomatozna polipoza	18	7 (39 %)
sum na polipozni sindrom	2	0
Druge indikacije	28	6 (21 %)
nepojasnjena driska	7	0
Intususcepcija	3	1 (33 %)
bolečina v trebuhu	9	2 (22 %)
sum na tumor tankega črevesa	3	0
eozinofilni kolitis	1	1 (100 %)
malabsorpcijski sindrom	2	0
reakcija presadka proti gostitelju	1	1 (100 %)
sum na žilno malformacijo	2	1 (50 %)
<b>Skupaj</b>	<b>370</b>	<b>210 (57 %)</b>



# Z dokazi podprta priporočila svetovne zdravstvene organizacije (WHO) za preprečevanje okužb kirurške rane v abdominalni kirurgiji

## World health organization evidence based recommendations for the prevention of the surgical wound infection in the abdominal surgery

Blaž Trotovšek<sup>\*1</sup>, Bojan Krebs<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana

<sup>2</sup>Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor

Gastroenterolog 2019; 2: 16–27

**Ključne besede:** okužba kirurške rane, antibiotična zaščita, normoglikemija, normotermija

**Key words:** surgical site infection, antimicrobial prophylaxis, normoglycemia, normothermia

### IZVLEČEK

**Uvod.** Okužbe kirurške rane (OKR) so okužbe kože, podkožja, mišic, fascij, organov ali votlin v področju operativnega posega. Nastanejo pri do 11 % pacientov, podvrženih kirurškemu posegu. Vsako leto ogrozijo življenja milijonov ljudi in prispevajo k razvoju in širjenju odpornosti na antibiotike. Vse več operacij na starejših pacientih s spremljajočimi boleznimi in pojav na antibiotike odpornih mikroorganizmov povečujejo tveganje za nastanek OKR, s tem povezano smrtnost in stroške zdravljenja. Človeški in finančni viri za zdravljenje OKR so izjemno visoki in samo v ZDA presegajo 10 milijard dolarjev letno. Zato je preprečevanje nastanka OKR vse bolj pomembno, saj število operativnih posegov vsako leto narašča.

### ABSTRACT

**Introduction.** Surgical site infections (SSIs) are infections of the incision or organ or space that occur after surgery. Up to 11% of patients who undergo surgery suffers from SSIs. They threaten the lives of millions of patients each year and contribute to the spread of antibiotic resistance. Older patients with complex comorbidities undergoing surgical procedures and the emergence of antimicrobial-resistant pathogens increase the cost and challenge of treating SSIs. The human and financial costs of treating SSIs are immense and reach to an additional cost of 10 billion US\$ per year only in the USA. The prevention of SSI is increasingly important as the number of surgical procedures performed worldwide continues to rise.

\*doc. dr. Blaž Trotovšek, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: blaz.trotovsek@gmail.com

**Rezultati.** Pred posegom je obvezno tuširanje pacientov z milom in odstranjevanje dlak z brivniki. Pravočasna in na eno dozo omejena antibiotična zaščita se uporabi le v predpisanih primerih največ eno uro pred kirurškim rezom in se ponovi le v primeru večje krvavitve (> 1 liter) ali daljših posegov (> 4 ure). Priprava operativnega polja v operacijski sobi se izvaja z antiseptikom v raztopini alkoholov, razen v primeru preobčutljivosti. Lokalna uporaba antibiotikov v kirurški rani se odsvetuje. Med posegom je potreben stalen in strog nadzor nivoja krvnega sladkorja in telesne temperature pri vseh pacientih. Med posegom in prvi dan po njem naj pacient vdihava zrak, obogaten z višjim deležem kisika. Transfuzija elementov krvi se ne omejuje z namenom preprečevanja OKR.

**Zaključki.** Ocenjuje se, da lahko z uporabo z dokazi podprtih strategij preprečevanja OKR zmanjšamo število OKR za polovico. Z dokazi podprte smernice z novimi priporočili za preprečevanje morajo postati del programov nadzora nad kakovostjo kirurških posegov z namenom izboljšanja varnosti pacientov in izboljšanja rezultatov dela.

## UVOD

Bolnišnične okužbe so eden najpogostejših zapletov zdravljenja v bolnišnicah. Okoli 20 % vseh bolnišničnih okužb predstavljajo okužbe kirurških ran (OKR) (1, 2). Te so tudi najpogostejša bolnišnična okužba kirurških bolnikov. OKR ne moremo popolnoma preprečiti, lahko pa njihovo število z najrazličnejšimi ukrepi zmanjšamo (3).

Da se lahko ustrezno spopademo s problemom OKR, je potrebno vedeti, pri kakšnem odstotku bolnikov v Republiki Sloveniji, v posamezni bolnišnici oziroma na posameznem oddelku, sploh pride do takšnega dogodka. Natančno število okužb kirurških ran je izredno težko ugotoviti. Organizirano javljanje vseh OKR v bolnišnicah se ne izvaja dosledno, potrebno pa je upoštevati tudi dejstvo, da do OKR pogosto pride

**Results.** Before surgery, patients should shower or bathe with soap on at least the night before the operative day and clippers for hair removal should be used. Timely and single dose antimicrobial prophylaxis should be administered when indicated not more than one hour before the incision is made and repeated only in case of extensive blood loss (> 1 litre) or long-lasting procedure (> 4 hours). Skin preparation in the operating room should be performed using an alcohol-based antiseptic agent unless contraindicated. Topical antimicrobial agents should not be applied to the surgical incision. During surgery, glycemic control and normothermia should be implemented in all patients. Increased fraction of inspired oxygen should be administered during surgery and in first day after extubation. Transfusion of blood products should not be withheld from surgical patients with intention to prevent SSI.

**Conclusions.** It has been estimated that approximately half of SSIs are preventable by application of evidence-based strategies. Evidence-based guidelines are needed to provide new and updated recommendations for the prevention of SSI and should be incorporated into comprehensive surgical quality improvement programs to improve patient's safety and outcomes of treatment.

tudi po odpustu iz bolnišnice in jih zdravijo osebni zdravniki. Kirurg pogosto o teh OKR ni obveščen.

Za preprečevanje, obvladovanje in javljanje hospitalnih okužb in tudi OKR so na voljo številni ukrepi, ki jih predpisuje tudi zakonodaja na področju Evropske unije in Republike Slovenije. Naše bolnišnice zbirajo podatke v okviru redne dejavnosti epidemiološkega spremljanja bolnišničnih okužb, ki je sicer obvezno po Zakonu o nalezljivih boleznih (Ur. l. RS št. 3/06) ter Pravilniku za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb (Ur. l. RS št. 74/99 in Ur. l. RS št. 10/11) (4).

Svet Evropske unije za vzpostavitev nacionalnih sistemov epidemiološkega spremljanja okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo, je podal priporočila, kako naj spremljanje okužb, ki so povezane z zdravstveno nego

(kamor spadajo tudi bolnišnične okužbe), tudi poteka (Priporočila Sveta Evropske unije o varnosti pacientov, vključno s preprečevanjem in nadzorom okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo, 2009/C 151/01). Nacionalni sistemi epidemiološkega spremljanja bolnišničnih okužb držav članic Evropske unije se povezujejo v Evropsko mrežo za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb (4).

Izkušnje kažejo, da v praksi žal ni vse tako idealno. Avtorja, zaposlena na dveh največjih kirurških oddelkih v Republiki Sloveniji, opažava, da žal pri nas še nimamo dovolj učinkovitega ugotavljanja, razvrščanja, javljanja in spremljanja OKR.

Sicer je bilo v zadnjih letih opravljenih in objavljenih nekaj raziskav, ki so preučevale stopnjo OKR v Sloveniji, vendar gre pri teh bolj za preseke določenih časovnih obdobji oziroma opazovanje stopnje OKR pri zelo omejenem številu operacij (5, 6).

Vsi vemo, da OKR predstavljajo velik zdravstveni in ekonomski problem. Z zmanjšanjem deleža OKR bi lahko pomembno vplivali na varnost pacientov in uspešnost zdravljenja in ne nazadnje tudi precej privarčevali.

V Veliki Britaniji, ki ima sicer dokaj učinkovit zdravstveni sistem, so v dvoletni raziskavi v bolnišnici s 1200 posteljami ugotovili, da se je hospitalizacija pri pacientih z OKR podaljšala povprečno za 10 dni. Z učinkovitejšim preprečevanjem OKR bi lahko v tem obdobju privarčevali najmanj 800.000 evrov (7).

Glede na tako velik ekonomski vpliv, ki ga imajo OKR, najdemo v literaturi številna bolnišnična, nacionalna in tudi svetovna priporočila, kjer preučujejo številne dejavnike, ki bi lahko vplivali na stopnjo OKR in svetujejo, kako na te dejavnike vplivati. Najbolj znana in priznana so priporočila Nacionalnega inštituta za zdravje in kakovost v zdravstvu Združenega kraljestva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence – NICE) (8), skupna priporočila Ameriškega združenja kirurgov (angl. American College of Surgeons – ACS) in Združenja za kirurške

okužbe (angl. Surgical Infection Society – SIS) (9) ter priporočila Svetovne zdravstvene organizacije (angl. World Health Organisation – WHO) (10). Slednja so tudi najnovejša in edina, ki temeljijo na z dokazi podprtimi ukrepi in so prirejena za različne možnosti zdravstvenih sistemov po svetu.

Glede na zadnji podatek sva se avtorja odločila, da prav priporočila Svetovne zdravstvene organizacije natančno pregledava in preučiva, ter nato v prvem koraku predlagava najbolj smiselne ukrepe za preprečevanje okužb kirurških ran v abdominalni kirurgiji pri nas.

## A PREOPERATIVNI UKREPI

### PRIPOROČILO 1: TUŠIRANJE PRED OPERATIVNIM POSEGOM

#### Priporočilo

Načelo dobre klinične prakse je tuširanje ali kopanje pacienta pred posegom, ki se izvaja z navadnim ali antiseptičnim milom.

**Obrazložitev:** Postopek se izvaja zaradi zagotavljanja čistoče kože celotnega telesa in zmanjšanja obremenitve kože z mikroorganizmi, še posebej na mestu kirurškega reza kože. Učinkovitost postopka je enaka, če se izvede večer prej ali zjutraj tik pred posegom. Uporaba in vpliv na zmanjšanje števila OKR z uporabo mila z dodatkom klorheksidinglukonata (angl. chlorhexidine gluconate – CHG) s študijami ni potrjena. Ker lahko CHG, sicer redko, povzroči draženje in vnetje kože in izjemoma tudi hude preobčutljivostne reakcije, npr. anafilaktični šok, njegova uporaba ni priporočena.

### PRIPOROČILO 2: DEKOLONIZACIJA NOSILCEV *S. AUREUS*-A V NOSU Z 2 % MAZILOM MUPIROCINA PRED OPERATIVNIM POSEGOM

#### Priporočilo

Pri vseh pacientih, ki so nosilci *Staphylococcus aureus* (SA) v nosu, se priporoča uporaba nosnega

mazila z 2 % mupirocinom pred posegom, brez ali z uporabo tuširanja s CHG.

**Obrazložitev:** SA je zelo pogost patogen in okužbe pomembno povečujejo obolevnost in umrljivost bolnikov, še posebej ob vse pogostejših okužbah z meticilin rezistentnim SA (MRSA). Velik del okužb pri pacientih je posledica lastne flore in ne prenosa in kolonizacija nosu je prepoznan dejavnik tveganja za okužbo pri pacientih različnih skupin. Uporaba nosnega mazila z 2 % mupirocinom brez ali s tuširanjem s CHG pomembno vpliva na zmanjšanje OKR pri nosilcih *S. aureus*-a v nosu in hkrati tudi na zmanjšanje drugih bolnišničnih okužb, kot so pljučnica in s katetri povzročena bakteriemija, povzročenih s *S. aureus*. Dekolonizacija z mazilom mupirocina se izvaja le na znanih nosilcih z namenom preprečevanja nepotrebnega zdravljenja drugih in razvoja rezistence na mupirocin. Ob uporabi je nujno tudi spremljanje rezistence na zdravilo. Uporaba na drugih delih telesa ni podprta z dokazi. Trajanje zdravljenja je 5–7 dni z dvema nanosoma mazila dnevno ali od sprejema pacienta do operativnega posega.

### **PRIPOROČILO 3: IZVAJANE PROGRAMA ODKRIVANJA PACIENTOV, KOLONIZIRANIH Z ENTEROBAKTERIJAMI, KI IZLOČAJO BETA-LAKTAMAZE RAZŠIRJENEGA SPEKTRA (ESBL) IN VPLIV NA KIRURŠKO ANTIBIOTIČNO ZAŠČITO**

#### **Priporočilo**

Zaradi pomanjkanja dokazov priporočila ni mogoče oblikovati.

**Obrazložitev:** Prevalenca okužb in kolonizacije pacientov z enterobakterijami, ki izločajo beta-laktamaze razširjenega spektra (angl. extended spectrum beta-lactamase – ESBL) je visoka in doseže tudi več kot 10 %. Rutinsko odkrivanje nosilcev pred posegom bi povečalo uporabo širokospektralnih antibiotikov, predvsem karbapenemov, pri nosilcih ESBL pred posegom in tako verjetno še povečalo odpornost in prevalenco enterobakterij, odpornih proti karbapenemom

(angl. carbapenem-resistant enterobacteriae – CRE). Zaradi zastanka v razvoju novih vrst antibiotikov so možnosti zdravljenja že zdaj močno omejene in bi jih lahko tovrstna uporaba še zmanjšala. Študij, ki bi dokazale, da prilagojene spremembe predoperativne antibiotične zaščite v področjih z visoko prevalenco enterobakterij z ESBL učinkoviteje zmanjšujejo OKR od standardne predoperativne antibiotične zaščite, ni.

### **PRIPOROČILO 4: OPTIMALNI ČAS ZA IZVAJANJE PREDOPERATIVNE ANTIBIOTIČNE ZAŠČITE**

#### **Priporočilo**

Aplikacija predoperativne antibiotične zaščite se izvrši največ 120 minut pred začetkom posega in glede na razpolovni čas uporabljenega antibiotika.

**Obrazložitev:** Primerna koncentracija antibiotika v tkivu ob rezu kože in med operativnim posegom je nujna za učinkovitost predoperativne antibiotične zaščite. Za antibiotike s kratko razpolovno dobo, kot so cefazolin, cefoksitin in penicilini, se priporoča aplikacija manj kot 60 minut pred posegom. Pri uporabi vankomicina in fluorokinolonov je zaradi farmakokinetike priporočena aplikacija med 60 in 120 minut pred posegom. Pri ponovni aplikaciji med posegom zaradi podaljšanega trajanja posega (več kot dve razpolovni dobi zdravila) ali velike izgube krvi (> 15–25 ml/kg telesne teže) je potrebno upoštevati lastnosti antibiotika. Nekateri antibiotiki kot npr. ceftriakson, teikoplanin in ertapenem se močno vežejo na plazemske proteine. Prav tako je pomembno prilagoditi količino antibiotika glede na delovanje ledvic. Vrsta antibiotika, uporabljenega v predoperativni antibiotični zaščiti, je odvisna od vrste posega in od lokalnih pogojev in je predmet nacionalnih smernic ali celo lokalnih razmer v posameznih ustanovah.

### **PRIPOROČILO 5: ODVAJALA IN UPORABA ORALNIH ANTIBIOTIKOV**

#### **Priporočilo**

Preoperativna aplikacija oralnih antibiotikov z odvajali pri načrtovanih kolorektalnih posegih je

priporočena za zmanjšanje števila OKR pri odraslih. Samostojna uporaba odvajal ni upravičena.

**Obrazložitev:** Uporaba oralnih antibiotikov v kombinaciji z odvajali in mehanskim čiščenjem črevesa zmanjšuje pogostost OKR ob uporabi intravenske predoperativne antibiotične zaščite. Tovrstna priprava pacientov ne vpliva na pogostost dehiscenc anastomoze. Samostojna uporaba odvajal in čiščenje ne vplivata na zmanjšanje OKR in povzročata pacientovo nelagodje, elektrolitne motnje in celo hudo dehidracijo ob operativnem posegu. Izbira oralnih antibiotikov je odvisna od dostopnosti le-teh, njihove aktivnosti proti po Gramu negativnim in anaerobnim bakterijam in odpornosti mikroorganizmov na lokalnem nivoju. Priporočata se uporaba antibiotikov, ki se slabo resorbirajo v črevesu, npr. oralnih aminoglikozidov v kombinaciji z metronidazolom ali eritromicinom.

## PRIPOROČILO 6: ODSTRANJEVANJE DLAK

### Priporočilo

Pred kirurškim posegom se dlak ne odstranjuje. Kadar je to potrebno se vedno uporablja naprava za striženje dlak z nastavkom za enkratno uporabo. Brivniki z ostrimi rezili se za predoperativno odstranjevanje dlak ne uporabljajo, saj povzročajo poškodbe kože in zvišajo pogostost OKR.

**Obrazložitev:** Pogostost OKR je pri pacientih, pri katerih se dlake ne odstranijo ali se odstranijo z napravo za striženje, nižja kot pri tistih, pri katerih se operativno polje pripravi z britvico. Upošteva se to navodilo, čas odstranjevanja dlak ne vpliva na pogostost OKR. Striženje naj se izvede kratek čas pred posegom, doma ali v bolnišnici, vendar ne v operacijski dvorani.

## PRIPOROČILO 7: PRIPRAVA OPERATIVNEGA POLJA

### Priporočilo

Pri kirurških posegih se za pripravo operativnega polja priporočata uporaba alkoholnih raztopin s CHG.

**Obrazložitev:** Namen priprave operativnega polja je zmanjšanje števila patogenih mikroorganizmov na pacientovi koži v okolici predvidenega kirurškega posega. Alkoholne raztopine so učinkovite proti številnim bakterijam, virusom in glivam. Učinkovitost alkoholnih raztopin antiseptikov pri preprečevanju OKR je večja v primerjavi z učinkovitostjo vodnih raztopin. Prav tako je CHG učinkovitejši od raztopin povidon-joda. Zato je uporaba alkoholnih raztopin s CHG najučinkovitejša v preprečevanju OKR. Umiivanje oz. tuširanje bolnika se izvede pred pripravo operativnega polja, zato se operativno polje le razkužuje.

## PRIPOROČILO 8: UPORABA KOŽNIH ANTIMIKROBNIH LEPIL PO PRIPRAVI OPERATIVNEGA POLJA

### Priporočilo

Uporaba kožnih antimikrobnih lepil po pripravi operativnega polja ni priporočena.

**Obrazložitev:** Cianoakrilatna lepila z dodatki antiseptikov, ki se na kožo operativnega polja nanesejo v tanki plasti pred rezom kože po standardni pripravi operativnega polja, preprečujejo migracijo pacientu lastnih mikroorganizmov, ki so najpogostejši vzrok OKR. Čeprav zmanjšujejo število mikroorganizmov, ni dokazov, da hkrati zmanjšujejo pogostost OKR.

## PRIPOROČILO 9: KIRURŠKA PRIPRAVA ROK PRED POSEGOM

### Priporočilo

Priprava rok osebe se izvaja pred posegom z umivanjem z ustreznim antiseptičnim milom ali z razkuževanjem z ustreznimi razkužili pred uporabo sterilnih rokavic.

**Obrazložitev:** Pred kirurško pripravo je potrebno odstraniti ves nakit, umetne nohte in lak za nohte in nohte skrajšati. Namen kirurške priprave rok osebjaja je odstranitev prehodnih in zmanjšanje števila osebju lastnih mikroorganizmov na rokah ter zaviranje razmnoževanja po pripravi še prisotnih mikroorganizmov. Roke kirurške ekipe morajo biti ob vstopu v operacijsko dvorano umite z milom in čiste. V operacijskem bloku med posegi se priporoča razkuževanje ali kirurško umivanje brez predhodnega higienskega umivanja rok. Aktivnost razkužil je manjša, če roke niso popolnoma suhe. Zato se kirurško umivanje in razkuževanje v kombinaciji ne priporoča. Neželene kožne reakcije na rokah osebjaja so redkejšje pri uporabi razkužil. Priprava rok na katerikoli način zajame dlani in podlahti. Kirurško umivanje traja 2–5 minut. Razkuževanje izvedemo z zadostno količino razkužila v trajanju 1–2 minuti in oblečemo rokavice, ko so roke popolnoma suhe.

## **B PREOPERATIVNI IN/ALI INTRAOPERATIVNI UKREPI**

### **PRIPOROČILO 10: PREHRANSKA PODPORA PRED POSEGOM**

#### **Priporočilo**

Priporoča se uporaba oralnih ali enteralnih prehranskih dopolnil z namenom preprečevanja OKR pri podhranjenih pacientih pred večjimi operativnimi posegi.

**Obrazložitev:** Podhranjeni pacienti so tisti z indeksom telesne mase manj kot 18,5 ali telesno težo za več kot 15 % nižjo od pričakovane glede na njihovo telesno višino. Med večje operativne posege se štejejo vsi posegi pri onkoloških pacientih. Energetsko-proteinska podhranjenost vpliva na imunski odgovor pri pacientu in ga izpostavlja povečanemu tveganju za okužbe, slabšemu izidu kirurškega posega in večji obolevnosti in umrljivosti. Prehranski dodatki vsebujejo različne količine arginina, glutamina, omega-3 nenasičenih maščobnih kislin in nukleotidov. Vpliv trajanja podpore na pogostost OKR ni jasen. Izboljšanje prehranskega statusa ne sme vplivati na odložitev

operativnega posega, če to vpliva na potek bolezni. Vstavljanje hranilnih sond zgolj z namenom preprečevanja OKR ni upravičeno.

### **PRIPOROČILO 11: UKINITEV ZDRAVLJENJA Z ZAVIRALCI IMUNSKEGA ODGOVORA PRED OPERATIVNIM POSEGOM**

#### **Priporočilo**

Zdravljenja z imunosupresivi pred posegom ne ukinjamo zaradi preprečevanja OKR.

**Obrazložitev:** Uporaba imunosupresivov je vse pogostejša, še posebej v dobi presajevanja organov in tkiv. Ob njihovi uporabi obstaja tveganje za motnje celjenja ran in pogostejše okužbe. Ob prekinitvi zdravljenja zelo pogosto pride do poslabšanja osnovne bolezni ali zavrtnitvene reakcije pri pacientih po presaditvi. Zelo omejeni dokazi kažejo, da je ukinitve zdravljenja škodljiva za pacienta in ne vpliva na pogostost OKR.

### **PRIPOROČILO 12: PERIOPERATIVNA OKSIGENACIJA**

#### **Priporočilo**

Odrasli, pri katerih operativni poseg poteka v splošni anesteziji z endotrahealno intubacijo, prejemajo 80 % kisik ( $\text{FiO}_2 = 0,8$ ) med posegom in 2–6 ur po posegu zaradi zmanjšanja tveganja za OKR.

**Obrazložitev:** Pri mehansko ventiliranih pacientih z visokim deležem kisika (80 %) v vpihnenem zraku med operativnim posegom in zgodaj po njem se pojavlja manj OKR kot pri pacientih z nižjim deležem (30–35 %). Učinek hiperoksigencije ja največji pri odprtih kolorektalnih posegih, a je sicer pomemben pri vseh posegih. Zvišan delež kisika ne povzroča zapletov in neželenih dogodkov razen pri pacientih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, kjer je potreben skrben nadzor nad možnimi zapleti. Vpliv tega ukrepa se poveča ob sočasnem vzdrževanju normotermije in normovolemije.

## PRIPOROČILO 13: VZDRŽEVANJE TELESNE TEMPERATURE

### Priporočilo

Uporaba ogrevalnih sistemov za pacienta med operacijskim posegom in vzdrževanje normalne telesne temperature se priporoča zaradi zmanjšanja pogostosti OKR.

**Obrazložitev:** Podhladitev pacienta (kadar je centralna telesna temperatura pod 36 °C) je med daljšimi operativnimi posegi zelo pogosta. Zato je merjenje telesne temperature v požiralniku ali mehuru priporočeno. Hladne operacijske dvorane, izguba termoregulacije ob anesteziji, izhlapevanje iz telesnih votlin, hladne infuzije tekočin in drugi vzroki vplivajo na padeč centralne temperature pri operativnem posegu. Posledica tega zapleta so motnje celjenja ran, strjevanja krvi in presnove zdravil. Ogrevanje pacienta prepreči neželjeno hipotermijo, zmanjša tveganje za OKR in izboljša pacientovo počutje.

## PRIPOROČILO 14: UPORABA PROTOKOLOV ZA INTENZIVNO PERIOPERATIVNO KONTROLO NIVOJA SLADKORJA V KRVI

### Priporočilo

Za intenzivno perioperativno merjenje sladkorja v krvi, tako pri diabetikih kot tudi pri nediabetikih, naj se med operativnimi posegi uporabljajo posebni protokoli.

**Obrazložitev:** Dokazi kažejo, da imajo perioperativni protokoli, pri katerih se zahtevajo zelo natančne vrednosti krvnega sladkorja, znatno prednost pri vplivu na zmanjšanje OKR v primerjavi s standardnimi protokoli. Z uporabo posebnih protokolov je bila mejna vrednost glukoze v krvi 8,3 mmol/L, medtem ko je bila pri standardnih 12,2 mmol/L. Res je, da je pri nižjih ciljnih vrednostih krvnega sladkorja večja verjetnost za hipoglikemijo, ki predstavlja resen zaplet, vendar ni bilo dokazanih nobenih razlik v smrtnosti in tveganju za kap med uporabo obeh protokolov.

## PRIPOROČILO 15: VZDRŽEVANJE PRIMERNEGA CIRKULATORNEGA VOLUMNA/NORMOVOLEMIJA

### Priporočilo

Priporoča se uporaba ciljanega tekočinskega zdravljenja (CTZ) za zmanjšanje tveganja za nastanek OKR.

**Obrazložitev:** Glede na raziskave ima intraoperativna uporaba CTZ znaten učinek na pogostost OKR v primerjavi s standardnim tekočinskim nadmeščanjem. S CTZ opisujemo hemodinamsko zdravljenje, ki temelji na titraciji tekočin in inotropnih zdravil glede na srčno funkcijo oziroma podobne parametre. Tako tekočinska preobremenitev kot tudi hipovolemija lahko vplivata na klinični potek. Ta učinek ni omejen samo na nastanek OKR, ampak tudi na srčno-žilno in ledvično funkcijo.

## PRIPOROČILO 16 : KIRURŠKE KOMPRESSE IN HALJE

### Priporočila

Za preprečevanje okužb kirurških ran se priporoča uporabo bodisi umetnih kompres in kirurških halj za enkratno uporabo, bodisi tkanih kirurških kompres in halj za večkratno uporabo.

Uporaba samolepljivih folij z ali brez baktericidnih sredstev se z namenom preprečevanja OKR ne priporoča.

**Obrazložitev:** Trenutni dokazi iz raziskav kažejo, da uporaba sterilnih tkanih kirurških kompres in halj za večkratno uporabo nima niti prednosti niti slabosti napram kompresam in haljam iz umetnega materiala. Prav tako ni dokazov o možnih učinkih menjav kirurških kompres oziroma halj med enim posegom z namenom zmanjšanja tveganja za nastanek OKR. Če vzamemo v obzir pomanjkanje dokazov, da plastične samolepljive folije (z ali brez antimikrobnih lastnosti) preprečujejo OKR, njihova uporaba v splošnem ni priporočena. Glede na to, da je stopnja dokazov za te trditve zmerna do zelo nizka, je tudi jakost priporočila pogojna.

## PRIPOROČILO 17: PRIPOMOČKI ZA ZAŠČITO RANE

### Priporočilo

Priporoča se razmislek o uporabi pripomočkov za zaščito rane (angl. wound protector – WP) pri čistih, kontaminiranih, in umazanih abdominalnih operacijah za zmanjšanje števila OKR.

**Obrazložitev:** Na splošno so dokazi, ki kažejo, da WP pripomočki zmanjšajo delež OKR v primerjavi z navadno zaščito rane, zelo nizke kakovosti. Glede na to se uporaba WP pripomočkov ne priporoča, ampak se svetuje razmislek o uporabi le-teh, še posebej glede na dostopnost in ceno pripomočka. Razen tega imajo lahko ti pripomočki več pomanjkljivost in lahko povzročijo potencialno škodo, še posebej pri bolnikih s peritonealnimi zarastlinami. V teh primerih je včasih vstavev WP otežena in lahko privede do podaljšanja incizije, poškodb ozkega črevesa in podaljšanja posega. Kirurg mora biti seznanjen s principi uporabe WP med vstavljanjem, operacijo in odstranjevanjem le-tega, da prepreči morebitno kontaminacijo v teh kritičnih trenutkih, še posebej kadar se WP uporablja pri umazanih posegih kot npr. pri difuznem peritonitisu.

## PRIPOROČILO 18: IZPIRANJE RANE

### Priporočila

Trenutno ni dovolj dokazov, da bi se lahko dokončno odločili za ali proti izpiranju rane pred zapiranjem s fiziološko raztopino z namenom preprečevanja OKR.

Priporoča se razmislek o izpiranju incizijske rane z vodno raztopino povidon-joda pred zapiranjem v smislu preprečevanja OKR, še posebej pri čistih in čistih kontaminiranih ranah.

Ne priporoča se izpiranje incizijskih ran pred zapiranjem z antibiotičnimi raztopinami.

**Obrazložitev:** Podatki z zelo nizko stopnjo kakovosti so pokazali, da izpiranje kirurške incizijske rane nima nobenega učinka v primerjavi z neizpiranjem in da

ima izpiranje z vodno raztopino povidon-joda pozitiven učinek s statistično značilnim znižanjem tveganja za OKR v primerjavi z izpiranjem s čisto fiziološko raztopino. Prav tako je dokazano, da nima izpiranje z antibiotično raztopino niti koristi niti škode v primerjavi z izpiranjem s fiziološko raztopino ali sploh brez izpiranja. Tako ni dovolj dokazov za priporočila za ali proti izpiranju kirurške incizijske rane s fiziološko raztopino z namenom preprečevanja OKR. Kot možni stranski učinki jodnih raztopin se navajajo tudi alergične reakcije, vendar pa nobena od trenutnih raziskav ni opisala toksičnosti joda pri izpiranju ran.

## PRIPOROČILO 19: PROFILAKTIČNO ZDRAVLJENJE S SISTEMI ZA NEGATIVNI TLAK

### Priporočilo

Priporoča se profilaktično zdravljenje s sistemom za negativni tlak (angl. negative pressure wound therapy – NPWT) pri odraslih bolnikih pri primarno zaprtih kirurških ranah z visokim tveganjem za OKR v smislu preprečevanja, vendar upoštevajte ekonomske razmere.

**Obrazložitev:** Na splošno dokazi nizke kakovosti kažejo, da ima NPWT pozitiven učinek na zmanjšanje stopnje OKR pri bolnikih s primarno zaprto kirurško incizijo pri ranah z visokim tveganjem v primerjavi s konvencionalnimi oblogami. Vendar so sistemi za NPWT dragi in je zato potrebno skrbno pretehtati njihovo uporabo glede na možnosti. V literaturi ni raziskav, ki bi preučevale različne stopnje negativnega pritiska ali različen čas trajanja zdravljenja. Prav tako raziskave niso podale različnih podskupin glede na tip operacij ali stopnjo kontaminacije rane. V stratificiranih metaanalizah je bilo le malo dokazov, da se učinek razlikuje glede na tip operacije, vrsto rane, stopnjo negativnega pritiska ali trajanje zdravljenja. Glede na to, je učinek očitno neodvisen od teh dejavnikov in zato ni moč podati nobenih priporočil glede le-teh.



## PRIPOROČILO 20: UPORABA KIRURŠKIH ROKAVIC

### Priporočilo

Zaradi pomanjkanja dokazov priporočila ni mogoče oblikovati.

**Obrazložitev:** Iskanje po literaturi ni našlo relevantnih raziskav, ki bi odgovorile na vprašanja glede dejavnikov, povezanih z rokavicami, ki bi lahko vplivale na stopnjo OKR: uporaba dvojnih napram enojnim rokavicam, intraoperativna menjava rokavic in rokavice iz lateksa napram ostalim tipom rokavic. Večina kirurgov raje uporablja dvojne rokavice, ker menijo, da bo tako manjša verjetnost za prenos okužbe, če pride do perforacije ene rokavice. Razen tega kirurgi nosijo dvojne rokavice zaradi lastne zaščite, da ne bi prišlo do poškodbe v primeru, da bi se zbodli z ostrim predmetom. Med dolgimi operacijami je redna praksa, da se po določenem času rokavice zamenjajo. Kakorkoli, za nobenega od teh postopkov v literaturi ni bilo najdenih ustreznih dokazov.

## PRIPOROČILO 21: ŠIVI, PREVLEČENI Z ANTIMIKROBNIMI SREDSTVI

### Priporočilo

Priporoča se uporabo s triklosanom prevlečenih šivov z namenom zmanjšanja tveganja za OKR, ne glede na tip operacije.

**Obrazložitev:** Dokazi nizke do zmerne kakovosti kažejo, da imajo šivi, prevlečeni z antimikrobnimi sredstvi (ŠAMS), znaten učinek na zmanjšanje stopnje OKR pri kirurških bolnikih v primerjavi z navadnimi šivi. Učinek izgleda neodvisen od tipa šiva, kirurškega posega ali stopnje kontaminacije kirurške rane. V metaanalizi ni bilo dokazano, da je učinek ŠAMS različen pri pletenih ali monofilamentnih šivih, čistih, srčnih ali abdominalnih operacijah in ostalih operacijah. Do sedaj so raziskave preučevale samo s triklosanom prevlečene resorbilne šive, v priporočila pa so bile vključene raziskave, ki so bile opravljene v državah s srednjim in z visokim povpre-

čnim prihodkom. Sicer obstajajo omejeni dokazi, da triklosan morda vpliva na celjenje ran ali privede do kontaktnih alergij, vendar v raziskavah ni bilo opaženih nobenih stranskih učinkov zaradi uporabe ŠAMS. Kljub temu da nekatere skrbi razvoj rezistence na triklosan, je dnevna absorbcija triklosana iz komercialno dostopnega mila za roke višja kot iz enega samega šiva, prevlečenega s triklosanom.

## C POOPERATIVNI UKREPI

### PRIPOROČILO 22: PODALJŠEVANJE ANTIBIOTIČNE ZAŠČITE

#### Priporočilo

Odsvetuje se podaljševanje antibiotične zaščite po končanem posegu z namenom preprečevanja OKR.

**Obrazložitev:** Zmerna kakovost dokazov iz velikega števila raziskav kaže, da podaljšanje antibiotične zaščite nima nobenega učinka v preprečevanju OKR v primerjavi z eno samo dozo. Sicer obstaja nekaj dokazov, da podaljšano dajanje lahko zmanjša tveganje za OKR pri srčni, žilni in ortopedski kirurgiji, vendar se zaradi zelo nizke kakovosti dokazov in možnosti škode, ki jo lahko povzročimo, odsvetuje podaljševanje antibiotične zaščite po končanem posegu z namenom preprečevanja OKR. Po smernicah Ameriškega združenja zdravstvenih farmacevtov se priporoča, da je ponovna doza antibiotika potrebna, če je trajanje operacije daljše kot sta dve razpolovni dobi zdravila ali če je pri posegu prišlo do večje izgube krvi. Priporočilo je sicer smiselno z vidika farmakokinetike, vendar nobena od študij ni raziskovala povezanosti trajanja kirurškega posega in reaplikacije antibiotika v povezavi z OKR. Zato glede tega z naše strani ne moremo podati nobenih priporočil. Ob podaljševanju antibiotične zaščite v pooperativnem obdobju lahko pride do večjega tveganja za nastanek protimikrobne odpornosti, tako pri bolniku kot tudi pri zdravstvenih delavcih. Razen tega lahko taka praksa negativno vpliva na bolnikovo črevesno floro in vodi do kratkotrajnih ali dolgotrajnih gastroenteroloških zapletov. Pomemben zaplet, povezan s podaljšano antibiotično zaščito, je tudi čre-

vesna okužba s *Clostridium difficile* z večjo možnostjo klinične manifestacije vnetja.

## **PRIPOROČILO 23: MODERNE OBLOGE ZA RANE**

### **Priporočilo**

Odsvetuje se uporabo kakršnegakoli tipa naprednih oblog za rane napram standardnim prevezam z namenom zmanjšanja deleža OKR.

**Obrazložitev:** Obloge, ki se nameščajo na primarno zaprto kirurško rano, morajo biti sterilne in se morajo tudi namestiti s sterilno tehniko. V raziskavah so med seboj primerjali moderne obloge za rane kot so: hidrokolid obloge, hidroaktiv obloge, srebro vsebujoče obloge (kovinske ali ionske) in obloge s poliheksametilnim bigvanidom (PHMB) s standardnimi suhimi absorbilnimi prevezami. Dokazi kažejo, da moderne obloge za rane, ki se aplicirajo na primarno zaprto incizijsko rano, ne zmanjšajo stopnje OKR v primerjavi s standardnimi prevezi. Uporaba modernih prevez z namenom zmanjševanja OKR se tako ne priporoča. Razen slabih dokazov o teh oblogah so možni tudi škodljivi učinki, povezani s srebrovimi oblogami, ki lahko pri nekaterih bolnikih povzročajo draženje kože in razvoj alergičnih reakcij. Pri ionskih srebrovih oblogah obstaja tudi nevarnost izpostavljenosti bolnika in zdravstvenih delavcev nanodelcem. Prav tako lahko pride do bakterijske odpornosti na srebro in PHMB. Dostopnost posameznih modernih oblog je omejena in njihov nakup lahko pomeni velik finančni zalogaj. Vključene študije niso raziskovale sistemov z negativnim tlakom, ki so natančneje opisani v enem od prejšnjih poglavij.

## **PRIPOROČILO 24: ANTIMIKROBNA ZAŠČITA V PRISOTNOSTI DRENAŽE IN OPTIMALNI ČAS ZA ODSTRANITEV DRENA**

### **Priporočila**

Antibiotična zaščita naj se v prisotnosti drena ne podaljšuje z namenom preprečevanja OKR.

Odstranitev drena se priporoča, ko je to klinično indicirano. Ni najti dokazov, ki bi določali optimalen čas za odstranitev drena z namenom preprečevanja OKR.

**Obrazložitev:** Na splošno nizka kakovost dokazov kaže, da podaljšana antibiotična zaščita v prisotnosti drena ne prinaša niti prednosti niti škode pri zmanjševanju OKR v primerjavi s samo perioperativno zaščito (ena doza pred incizijo in možna intraoperativna dodatna doza glede na čas trajanja operacije). Glede na to se podaljševanje antibiotične zaščite v prisotnosti drena ne priporoča. Trenutno je premalo dokazov za določitev idealnega časa za odstranitev drena v smislu preventive OKR. Definicije zgodnje odstranitve drenov se razlikujejo od 12 ur do 5 dni po operaciji. S podaljšano aplikacijo antibiotika ob prisotnosti drenaže so povezani možni neugodni učinki, kot so razvoj odpornih bakterijskih sevov, tveganje za glivično superinfekcijo, tveganje za okužbo s *Clostridium difficile* in stranski učinki antibiotika.

## **ZAKLJUČKI**

Priporočila Svetovne zdravstvene organizacije so najnovejša in se opirajo na temeljito analizo in vrednotenje študij o ukrepih za preprečevanje OKR. Po vzoru nekaterih drugih zdravstvenih sistemov je nujno ugotoviti pogostost OKR v Republiki Sloveniji in preveriti obstoječe stanje izvajanja ukrepov za preprečevanje OKR. Oblikovanje svežnja z dokazi podprtih ukrepov bo predstavljeno v kratkem. V dogovoru z vsemi oddelki splošne in abdominalne kirurgije v Republiki Sloveniji je potrebno preveriti učinkovitost svežnja z dokazi podprtih ukrepov za preprečevanje OKR in po usklajenem intervalu preveriti compliance in učinkovitost izvajanja ukrepov.

Tabela 1. Povzetek z dokazi podprtih priporočil Svetovne zdravstvene organizacije za preprečevanje okužb kirurške rane

	Stopnja priporočila	Stopnja dokazov	Otroci
1 TUŠIRANJE PRED OPERATIVNIM POSEGOM	pogojno	zmerna	/
2 DEKOLONIZACIJA NOSILCEV S. AUREUS-A	pogojno	zmerna	/
3 PROGRAM ODKRIVANJA PACIENTOV, KOLONIZIRANIH Z ENTEROBAKTERIJAMI	ni priporočil	/	/
4 OPTIMALNI ČAS ZA IZVAJANJE PREDOPERATIVNE ANTIBIOTIČNE ZAŠČITE	močno	zmerna	da
5 ODVAJALA IN UPORABA ORALNIH ANTIBIOTIKOV	močno	zmerna	/
6 ODSTRANJEVANJE DLAK	močno	zmerna	da
7 PRIPRAVA OPERATIVNEGA POLJA	močno	zmerna	/
8 UPORABA KOŽNIH ANTIMIKRIB. LEPIL PO PRIPRAVI OPERATIVNEGA POLJA	pogojno	nizka	da
9 KIRURŠKA PRIPRAVA ROK PRED POSEGOM	močno	zmerna	da
10 PREHRANSKA PODPORA PRED POSEGOM	pogojno	nizka	/
11 UKINITEV ZDRAVLJENJA Z ZAVIRALCI IMUNSKEGA ODGOVORA	pogojno	zelo nizka	/
12 PERIOPERATIVNA OKSIGENACIJA	močno	zmerna	/
13 VZDRŽEVANJE TELESNE TEMPERATURE	pogojno	zmerna	da
14 INTENZIVNA PERIOPERATIVNA KONTROLA NIVOJA SLADKORJA V KRVI	pogojno	nizka	/
15 VZDRŽEVANJE PRIMERNEGA CIRKULATORNEGA VOLUMNA/NORMOVOLEMIJA	pogojno	nizka	/
16a KIRURŠKE KOMPRESSE IN HALJE	pogojno	zmerna do zelo nizka	/
16b SAMOLEPLJIVE FOLIJE	pogojno	nizka do zelo nizka	/
17 PRIPOMOČKI ZA ZAŠČITO RANE	pogojno	zelo nizka	/
18a IZPIRANJE RANE z 0,9 % NaCl	ni priporočil		/
18b IZPIRANJE RANE Z VODNO RAZTOPINO POVIDON-JODA	ni priporočil		/
18c IZPIRANJE RANE Z ANTIBIOTIČNIMI RAZTOPINAMI	pogojno	nizka	/
19 PROFILAKTIČNO ZDRAVLJENJE S SISTEMI ZA NEGATIVNI TLAK	pogojno	nizka	/
20 UPORABA KIRURŠKIH ROKAVIC	ni priporočil		/
21 ŠIVI, PREVLEČENI Z ANTIMIKROBNIMI SREDSTVI	pogojno	zmerna	da
22 PODALJŠEVANJE ANTIBIOTIČNE ZAŠČITE	močno	zmerna	/
23 MODERNE OBLOGE ZA RANE	pogojno	nizka	da
24a ANTIMIKROBNA ZAŠČITA OB PRISOTNOSTI DRENAŽE	pogojno	nizka	da
24b OPTIMALNI ČAS ZA ODSTRANITEV DRENA	pogojno	zelo nizka	da

## Literatura

1. Young PY, Khadaroo RG. Surgical site infections. *Surg Clin North Am.* 2014; 94 (6): 1245–64.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 National and State Healthcare-Associated Infections Progress Report. [Accessed April 5, 2018]. Available from: <https://www.cdc.gov/HAI/pdfs/progress-report/hai-progress-report.pdf>
3. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 2321–2333.
4. Nacionalna mreža za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb (MESBO). Epidemiološko spremljanje okužb kirurških ran (ESOKR). 2013. Available from: [http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/mesbo\\_ssi\\_protokol\\_1.0\\_20130325\\_končni\\_pdf\\_0.pdf](http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/mesbo_ssi_protokol_1.0_20130325_končni_pdf_0.pdf)
5. Taskovska D, Flis V. Incidence of surgical site infections in a tertiary hospital in Slovenia. *Acta medico-biotechnica.* 2015; 8 (1): 27–34.
6. Klavs I, Kustec T, Serdt M, Kolman J; SSI-Sur network. Surgical site infections in Slovenian acute care hospitals: surveillance results, 2013–2016. *Zdr Varst.* 2018; 57 (4): 211–217.
7. Jenks PJ, Laurent M, McQuarry S, Watkins R. Clinical and economic burden of surgical site infection (SSI) and predicted financial consequences of elimination of SSI from an English hospital. *J Hosp Infect.* 2014; 86 (1): 24–33.
8. National Institute for Health and Care Excellence (2017). Surgical site infection: prevention and treatment (Clinical guideline CG74). [Accessed April 9, 2019]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg74>
9. Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *J Am Coll Surg.* 2017; 224 (1): 59–74.
10. World Health Organization. (2016). Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/250680>

# Predlog nacionalne raziskave o uspešnosti uvajanja svežnja z dokazi podprtih ukrepov za preprečevanje okužb kirurške rane v abdominalni kirurgiji

## Proposition for national study about implementation rate of evidence based recommendations for the surgical wound prevention in abdominal surgery

Blaž Trotošek\*<sup>1</sup>, Bojan Krebs<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana

<sup>2</sup>Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor

Gastroenterolog 2019; 2: 28–33

**Ključne besede:** okužba kirurške rane, preprečevanje, ukrepi, sveženj

**Key words:** surgical site infection, prevention, interventions, bundle of care

### IZVLEČEK

**Uvod.** Okužba kirurške rane (OKR) je tretja najpogostejša bolnišnična okužba (BO) in najpogostejša BO pri kirurških pacientih. OKR je neposredna posledica kirurškega posega in velik del jih lahko preprečimo. Perioperativna umrljivost je v 75 % neposredno posledica OKR in zapletov. V evropskih bolnišnicah za oskrbo pacientov z OKR porabimo dvakrat več sredstev kot pri tistih ki le te nimajo. Uvedba svežnja ukrepov dokazano pomembno zmanjša pogostost OKR. Preprečevane nastanka OKR postaja vse pomembnejše, saj število operativnih posegov vsako leto narašča.

**Metode.** Hipoteza raziskave je, da lahko z uvedbo svežnja ukrepov za preprečevanje OKR zmanjšamo

### ABSTRACT

**Introduction.** Surgical site infection (SSI) is the third most frequent hospital-acquired infection (HAI). SSI is a direct consequence of surgery, and some instances may be preventable. A perioperative mortality rate for SSI patients of 3 % has been reported, with 75 % of associated deaths directly attributable to the SSI. In European hospitals patients who develop an SSI constitute a financial burden approximately double that of patients who do not develop an SSI. The prevention of SSI is becoming increasingly important as the number of surgical procedures performed continues to rise.

**Methods.** The evaluation of current use of evidence-based interventions in departments of abdominal

\*doc. dr. Blaž Trotošek, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: blaz.trotosek@kelj.si

pogostost OKR za 50 %. Raziskava je zasnovana z namenom ocene trenutnega stanja uporabe z dokazi podprtih ukrepov na oddelkih abdominalne in splošne kirurgije slovenskih bolnišnic in uvajanjem ter spremljanjem učinkovitosti svežnja predlaganih ukrepov za zmanjšanje pogostosti OKR. Raziskava bo potekala v letu 2020 v treh delih: ugotovitev stanja, uvajanje ukrepov in preverjanje compliance in učinkovitosti izvajanja ukrepov. Podatki bodo zbrani v protokolu in statistično obdelani.

**Pričakovani rezultati.** Pričakujemo da lahko z uporabo svežnja ukrepov za preprečevanja OKR zmanjšamo število OKR za polovico. Zmanjšanje pogostosti OKR lahko pričakujemo predvsem v deležu povrhnjih in globokih OKR saj so ukrepi usmerjeni predvsem proti tem in le delno pri okužbah organov in votlin. Pričakujemo tudi zmanjšanje ležalne dobe po posegu in manjši vpliv na število ponovnih sprejemov zaradi OKR.

**Zaključki.** Verjamemo da lahko sveženj ukrepov za zmanjšanje OKR pomeni pomemben korak, k zmanjšanju števila OKR pri pacientih po kirurških posegih v trebuhu. Za dvig kakovosti oskrbe bo potreben stalen nadzor in posodabljanje ukrepov glede na znanstvene dokaze.

---

## UVOD

Okužba kirurške rane (OKR) je tretja najpogostejša bolnišnična okužba (BO) in najpogostejša BO pri kirurških pacientih in je predstavljal 19.6 % vseh BO v Evropi leta 2012 (1). Center za nadzor bolezni (CDC - The Centre for Disease Control and Prevention) in Evropski center za preprečevanje in nadzor bolezni (ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control) opredeljujeta OKR kot pooperativno okužbo v področju operativnega posega znotraj 30 dni po kirurškem posegu ali so 1 leta ob uporabi umetnih implantatov (2–4).

Nastanek OKR povzroča pomembno povečanje obremenitve človeških in finančnih virov. OKR je nepo-

and general surgery in Slovenia for SSI prevention, implementation and evaluation of efficacy of bundle of care are aims of the study. The research will be conducted in 2020 in three phases: baseline, implementation and sustainability. Data will be protocolized and statistically evaluated.

**Results.** With implementation of bundle of care for prevention of SSI, the incidence is expected to decrease for 50%. Lower incidence can be expected foremost in superficial and deep SSIs because most of the interventions is directed toward them and only partially in organ and space infections. Decrease of length of stay and in number of readmissions is expected.

**Conclusions.** With implementation of evidence-based strategies in bundle of care significant decrease in incidence of SSI is expected. Quality improvement program in abdominal surgery will be successful only with continuous surveillance, permanent education and implementation of new evidence-based interventions.

sredna posledica kirurškega posega in velik del jih lahko preprečimo. Poraba sredstev se poveča zaradi neposrednih stroškov podaljšanega bolnišničnega bivanja, diagnostičnih metod in zdravljenja. Del pacientov potrebuje ponoven operativni poseg, ki stroške dodatno povečuje in zmanjšuje razpoložljivost drugih virov, npr. operacijskih dvoran, osebja idr. (5). Zdravljenje vključuje razprtje kirurške rane, antibiotike, drenažo abscesov, odstranitev mrtvin, intenzivno zdravljenje in spremljanje le tega z diagnostičnimi postopki. Perioperativna umrljivost (3 %) je v 75 % neposredno posledica OKR in zapletov (6). V evropskih bolnišnicah za oskrbo pacientov z OKR porabimo dvakrat več sredstev kot pri tistih ki le te nimajo. Prav tako je ob pojavu OKR bolnišnično bivanje dvakrat daljše in verjetnost ponovnega sprejema v bolnišnico petkrat večja

(7). Preprečevanje OKR torej predstavlja način varčevanja s sredstvi bolnišnic in zdravstvenega sistema v celoti. Po odpustu iz bolnišnice pacienti z OKR potrebujejo več skrbi, nege in rehabilitacije in s tem dodatno obremenjujejo zdravstveni sistem. OKR negativno vpliva na fizično in psihično počutje pacientov. Obolenost, umrljivost in izguba dohodka med okrevanjem predstavljajo posredne stroške okužb. Pacient je izpostavljen tudi težko merljivim posledicam kot sta strah in bolečina. Odloženo celjenje in okrevanje, ki sta posledica OKR izpostavlja pacienta sekundarnim zapletom zaradi povečane sprejemljivosti za dodatne okužbe (8, 9). Dolga bolniška odsotnost predstavlja pomembno stisko za pacienta in svojce in negativno vpliva na kvaliteto življenja (10).

Številne pobude izboljšav kvalitete oskrbe so najprej nastale v ZDA, kot npr. projekt preprečevanja kirurških okužb (ang. Surgical Infection Prevention Project) in projekt izboljšave kirurške oskrbe (ang. Surgical Care Improvement Project (SCIP)) (11). Pobude so bile najprej usmerjene v posege z velikim tveganjem kamor sodi npr. kirurgija debelega črevesa in danke. Namen je bil izboljšati izvajanje dobrih praks v vseh bolnišnicah, vključujoč pravilno in pravočasno uporabo antibiotične zaščite, primerno pripravo operativnega polja in odstranjevanja dlak, ohranjanje normotermije in normoglikemije. Uveljavitev načel SCIP ni vodilo k enotnemu izboljšanju rezultatov in zmanjšanju števila OKR (B 12–14). Zaradi premajhnega vpliva na zmanjšanje števila OKR so bili predlagani bolj obsežni programi, ki naj bi spodbujali zdravstveno osebje k razvoju in uveljavljanju rešitev hkrati s spremembami kulture obnašanja, da bi dosegli pomembno zmanjšanje tistih neželenih pojavov, ki jih lahko preprečimo. Delež bolnikov z bolnišničnimi okužbami je bil višji med starejšimi, bolniki s hitro smrtnimi boleznimi, operiranimi, bolnikih na oddelkih intenzivnega zdravljenja in bolniki, ki so bili izpostavljeni invazivnim postopkom (npr. so imeli periferni žilni kateter ali urinski kateter). Uvedba svežnja ukrepov dokazano pomembno zmanjša pogostost OKR (15).

Zadnja slovenska enodnevna presečna nacionalna raziskava, ki smo jo izvedli leta 2011 na 5628 pacien-

tih, je pokazala, da je bilo na dan raziskave v vseh slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo 6,4 % bolnikov, ki so imeli BO ali pa so bili še vedno zdravljeni zaradi bolnišnične okužbe, kar je več kot leta 2001 (4,6 %). Delež bolnikov z bolnišničnimi okužbami je bil višji med starejšimi, bolniki s hitro smrtnimi boleznimi, operiranimi, bolnikih na oddelkih intenzivnega zdravljenja in bolniki, ki so bili izpostavljeni invazivnim postopkom (npr. so imeli periferni žilni kateter ali urinski kateter). Največ je bilo okužb sečil (19,4 %), sledile so pljučnice (18,9 %) in OKR (16,7 %) (16). Rezultati so primerljivi z evropsko presečno raziskavo (A1). Med 2082 pacienti zdravljenih na kirurških oddelkih jih je imelo BO 6,4 %. Najpogostejše so bile OKR (36 %), okužbe sečil (20 %) in pljučnice (14 %). Kot dejavnike tveganja za pojav BO so prepoznali urinske, centralne in periferne venske katetre, intubacijo, kirurške posege, splošno stanje pacienta in ležalno dobo daljšo od 15 dni.

Slovenski sistem nadzora OKR je zajel 7 bolnišnic v obdobju treh let. Ugotovitve kažejo na zelo visoko pogostost OKR predvsem v kirurgiji debelega črevesa in danke (24,9 %), vendar je sodelovala samo ena bolnišnica z 47 pacienti (17). Zaključki raziskave so vprašljivi in zagotovo ne odražajo vseslovenskih razmer, saj je število operacij debelega črevesa in danke letno neprimerno višje. Vsekakor je število OKR pri abdominalnih kirurških pacientih nedvomno visoko, zato avtorja predlagata uvedbo prirejenega svežnja ukrepov, ki temeljijo na dokazih in jih priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) (18).

## METODE

Raziskava je zasnovana z namenom ocene trenutnega stanja uporabe z dokazi podprtih ukrepov na oddelkih abdominalne in splošne kirurgije slovenskih bolnišnic in uvajanjem ter spremljanjem učinkovitosti svežnja predlaganih ukrepov za zmanjšanje pogostosti OKR. Avtorja sta povzela z dokazi podprte ukrepe WHO in jih oblikovala v sveženj ukrepov s katerimi bodo v letu 2019 seznanjeni predstavniki vseh oddelkov abdominalne in splošne kirurgije slovenskih bolnišnic. Opravljen je bil skrben pregled oskrbe

kirurškega bolnika v celotnem poteku zdravljenja od preoperativne priprave do odpusta iz bolnišnice. Na osnovi pregleda literature o najprimernejši preoperativni, intraoperativni in pooperativni oskrbi (19) so bili izbrani postopki z visoko stopnjo dokazov in ostali smiselni postopki z minimalnim tveganjem in možno učinkovitostjo. Sveženj ukrepov je bil vključen v protokol raziskave (Tabela 1).

Oceno tveganja za pojav OKR pri določenem posegu, bo podal kirurg po posegu, ki ga bo opredelil glede na kirurško klasifikacijo posega (Tabela 2), na čas trajanja posega od reza kože do zaprtja kože in klasifikacijo kirurških bolnikov, ki jo je uvedla ameriška zveza anesteziologov ASA (ang. American Society of Anesthesiologists) (Tabela 3) in temelji na oceni splošnega zdravstvenega stanja bolnikov pred operacijo. Tveganje za perioperativne zaplete in smrtnost je pri bolnikih v razredih ASA 1 in 2 majhno, a v višjih razredih hitro narašča. Ocena lahko vpliva na odločitve načina oskrbe in zapiranja rane, saj se kirurg lahko odloči za delno ali sekundarno zaporo rane, podkožne drene ali oskrbo rane s sistemi negativnega tlaka, ki lahko zmanjšajo pojavnost povrhnjih OKR (20). Vsaka metoda z izjemo primarne zapore s šivi ali sponkami in oskrbe s suho prevezo se bo štela za modificirano zaporo. Ocena tveganja za pojav OKR bomo opredelili kasneje z izračunom kazalnika NISS (ang. National Nosocomial Infections Surveillance) (Tabela 4).

OKR smo opredelili glede na priporočila CDC, Atlanta (4). OKR je okužba kateregakoli dela telesa, ki je izpostavljen ali se ga dotikamo med operativnim posegom in se pojavi do 30 dni po posegu. Za potrditev OKR mora biti prisoten vsaj eden od naslednjih dejavnikov:

- gnojni izcedek
- dokazani mikroorganizmi v aseptično odvzetem vzorcu
- bolečina, oteklina ali rdečina in kirurg namenoma odpre rano
- telesna temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  z lokalno občutljivostjo in se rana sama razpre, ali jo razpre lečeči zdravnik
- ognojek, dokazan s slikovnimi metodami ali operacijskim posegom

- lečeči zdravnik ugotovi OKR.

OKR smo za namen raziskave razvrstili v:

- **površinsko/globoko** (zajame kožo in podkožje, mišične ovojnice in mišice)
- **okužbo organov in telesnih votlin.**

Natančno ločevanje med površinsko in globoko OKR je pogosto težavno zato je združevanje obeh za namen raziskave smiselno.

Za OKR se štejejo tudi vse okužbe v predelu operativnega polja, ki se pojavijo 1 leto po posegu, pri katerem smo vgradili stalni umetni material. V abdominalni in splošni kirurgiji so to umetne mrežice ki se uporabljajo pri operacijah zaradi kil trebušne stene.

## ZASNOVA RAZISKAVE

Predvideni rok za začetek raziskave je 01.03.2020. Zaradi uvajanja svežnja ukrepov randomizacija pacientov ni upravičena. Prav tako zaradi zasnove raziskave kjer bodo vključeni vsi pacienti in preučevan potek zdravljenja ne bomo iskali privoljenja pacientov za sodelovanje v raziskavi. Raziskava bo izvedena kot projekt izboljšanja kvalitete oskrbe kirurških pacientov s področja abdominalne kirurgije. Zaradi zmanjšanja naključnih vplivov bo raziskava razdeljena na tri dele: posnetek trenutnega stanja trajanju enega meseca, ki naj bi mu sledilo uvajanje svežnja ukrepov na vseh oddelkih abdominalne in splošne kirurgije slovenskih bolnišnic. Tretji del bo ocenjevanje uspešnosti uvedbe ukrepov in ocena vpliva uspešnosti ukrepov na zmanjšanje pogostosti OKR, ki bo potekala od 01.09.2020 v trajanju treh mesecev. Po dokončni statistični obdelavi in analizi rezultatov in njihovi objavi, bomo ob podpori zainteresiranih ustanov predvidoma nadaljevali s trajnim nadzorom nad OKR in s tem pripomogli k boljši obravnavi kirurških pacientov in zmanjšanju stroškov ter obremenjenosti zdravstvenega sistema zaradi OKR.

Da bi dokazali smiselnost ukrepov in njihov pomen za zmanjšanje pogostosti OKR pričakujemo zmanjšanje števila OKR po uvedbi svežnja ukrepov za 50 %.



S pričakovano pogostostjo OKR 2,3 % glede na rezultate nacionalne presečen študije v prvem delu raziskave pričakujemo padec pogostosti 1–1,5 % v delu raziskave kjer bomo ocenjevali uspešnost ukrepov.

## RAZPRAVA

OKR so ena najpogostejših BO. Pojavljajo se pogosteje pri določenih vrstah posegov, kot je npr. kirurgija debelega črevesa in danke. Posledice so povečana obolevnost in umrljivost, daljša ležalna doba in pomembno vplivajo na stroške zdravljenja. Uveljavljanje svežnjev ukrepov za zmanjševanje pogostnosti OKR se je do sedaj pogosto izkazalo za uspešno. Za izvajanje ukrepov je izjemnega pomena pridobiti vse zdravstvene delavce, še posebej osebje, ki je odgovorno za kvalitetno in stroškovno učinkovito izvajanje zdravstvene oskrbe kirurških pacientov. Zaradi pomanjkanja osebja in slabe in neuskajane programske podpore je nadzor nad OKR v Sloveniji zelo težaven že med hospitalizacijo in še težji po odpustu v domačo oskrbo. Z uvedbo svežnja ukrepov lahko pričakujemo pomembno zmanjšanje pogostosti OKR, morda tudi za polovico. Zaradi izboljšav v oskrbi lahko pričakujemo tudi večjo complianco osebja pri izvajanju ukrepov. Prospektivna narava naše raziskave bo omogočila boljši nadzor nad uvajanjem in zgodnejše ukrepanje ob odkrivanju težav. Obstaja namreč neposredna odvisnost med complianco uvajanja svežnja ukrepov in pogostostjo OKR (21)

Čas od uvedbe svežnja ukrepov do vsakodnevnega izvajanja ni znan. Zaključimo lahko da je verjetno krajši bolj ko je nadzor stalen in intenziven.

Izbira antibiotične zaščite po smernicah, uporaba oralnih antibiotikov za dekontaminacijo črevesa v kirurgiji debelega črevesa in danke, menjava rokavic pred zapiranjem kirurške rane in še ne uporabljenih inštrumentov za zapiranje rane so bili dokazani v različnih raziskavah (22). Uporaba svežnjev se je izkazala za učinkovito z zmanjšanjem pogostnosti OKR s 15 % na 7 % pred in po uvedbi svežnja ukrepov (23). Zato lahko pričakujemo ob ustrezni complianci osebja tudi pri naših pacientih prepolovitev števila OKR.

Normotermija, ki jo dosegamo z aktivnim ogrevanjem pacienta in spremljanjem s temperaturnim urinskim katetrom ter nadzor nad krvnim sladkorjem sta že dolgo znana ukrepa za zmanjševanje števila OKR.

Obstaja več dejavnikov, ki omejujejo uspešnost naše raziskave, predvsem pomanjkanje sredstev, računalniške podpore in usmerjenega, primerno izobraženega osebja. Velik obrat osebja predvsem v operacijskih dvoranah predstavlja tveganje za slabšo complianco in motiviranost za raziskavo. Vpliv laparoskopske tehnike, ki je vse pogostejša v abdominalni kirurgiji, tako elektivni kot urgentni, kjer je tveganje za površinsko in globoko OKR manjše, lahko vpliva na ugotovitve, zato je vrsta tehnike vključena v protokol raziskave. V prospektivni raziskavi je bil delež pacientov oskrbljenih z laparoskopsko tehniko in OKR (2,7 %) statistično značilno ( $p < 0,05$ ) manjši, kot pri tistih po odprtem posegu (5,7 %) (24), še posebej pri pacientih s prekomerno telesno težo ( $BMI > 30$ ). Zmanjšanje pogostosti OKR lahko pričakujemo predvsem v deležu povrhnjih in globokih OKR saj so ukrepi usmerjeni predvsem proti tem. Okužbe organov in votlin so večinoma posledica razpada anastomoz in iztekanja vsebine v peritonealno votlino. Le manjši del ukrepov je usmerjen proti tovrstnim zapletom. Pričakujemo tudi zmanjšanje ležalne dobe po posegu in manjši vpliv tudi na število ponovnih sprejemov zaradi OKR.

## ZAKLJUČKI

Verjamemo da lahko sveženj ukrepov za zmanjšanje OKR pomeni pomemben korak, k zmanjšanju števila OKR pri pacientih po kirurških posegih v trebuhu. Prav tako verjamemo da lahko raziskava poveča splošno zavedanje pomena uporabe ukrepov za preprečevanje OKR in nadzor nad njimi ter učinkovito vpliva na vsakodnevne postopke in izboljša rezultate zdravljenja. Z dokazi podprti ukrepi, ki sestavljajo sveženj in natančnim in doslednim uvajanjem ukrepov vodi v pomembno zmanjšanje pogostosti OKR.

## Literatura

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. 2011–2012. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf> [last accessed July 2019].
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections in Europe 2010–2011. Stockholm: ECDC; 2013.
3. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91:152–7.
4. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606–8.
5. O’Keeffe AB, Lawrence T, Bojanic S. Oxford craniotomy infections database: a cost analysis of craniotomy infection. *Br J Neurosurg* 2012;26:265–9.
6. Awad SS. Adherence to Surgical Care Improvement Project measures and post-operative surgical site infections. *Surg Infect* 2012; 13: 234–7.
7. Broex EC, van Asselt AD, Bruggeman CA, van Tiel FH. Surgical site infections: how high are the costs? *J Hosp Infect* 2009;72:193–201.
8. Carnicer-Pont D, Bailey K, Mason B, Walker A, Evans M, Salmon R. Risk factors for hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a casecontrol study. *Epidemiol Infect* 2006;134:1167–73.
9. Gottrup F, Melling A, Hollander DA. An overview of surgical site infections: aetiology, incidence and risk factors. *EWMA J* 2005;5:11–5.
10. Pinkney T, Calvert M, Bartlett D, Gheorghe A, Redman V, Dowsell G, et al. The impact of wound-edge protection devices on surgical site infection after laparotomy (ROSSINI trial): a multicentre randomised controlled trial. *Colorectal Dis* 2013;15:18–31.
11. Surgical Care Improvement Project. Specifications Manual for Joint Commission National Quality Core Measures: Surgical Care Improvement Project; 2010. <https://manual.jointcommission.org/releases/archive/TJC2010B/SurgicalCareImprovementProject.html> [accessed 30 January 2018].
12. Ingraham AM, Cohen ME, Bilimoria KY, Dimick JB, Richards KE, Raval MV et al. Association of Surgical Care Improvement Project infection-related process measure compliance with risk-adjusted outcomes: implications for quality measurement. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 705–14.
13. Stulberg JJ, Delaney CP, Neuhauser DV, Aron DC, Fu P, Koroukian SM. Adherence to Surgical Care Improvement Project measures and the association with postoperative infections. *JAMA* 2010; 303: 2479–85.
14. Hawn MT, Vick CC, Richman J, Holman W, Deierhoi RJ, Graham LA et al. Surgical site infection prevention: time to move beyond the Surgical Care Improvement Program. *Ann Surg* 2011; 254: 494–501.
15. Tanner J, Padley W, Assadian O, Leaper D, Kiernan M, Edmiston C. Do surgical care bundles reduce the risk of surgical site infections in patients undergoing colorectal surgery? A systematic review and cohort meta-analysis of 8515 patients. *Surgery* 2015; 158: 66–77.
16. Klavs I, Kolman I, Lejko Zupanc T, Kotnik Kevorkijan B, Korošec A, Serdt M, et al. The prevalence of and risk factors for healthcare associated infections in Slovenia: results of the second national survey. *Zdrav Var.* 2016; 55(4): 239–47
17. Klavs I, Kustec T, Serdt M, Kolman J; SSI-Sur network. Surgical site infections in Slovenian acute care hospitals: surveillance results, 2013–2016. *Zdr Varst.* 2018; 57 (4): 211–7.
18. World Health Organization. (2016). Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/250680> [accessed 5 September 2019]
19. Wick EC, Hobson DB, Bennett JL, Demski R, Maragakis L, Gearhart SL et al. Implementation of a surgical comprehensive unit-based safety program to reduce surgical site infections. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 193–200.
20. Blackham AU, Farrah JP, McCoy TP, Schmidt BS, Shen P. Prevention of surgical site infections in high-risk patients with laparotomy incisions using negative-pressure therapy. *Am J Surg* 2013; 205: 647–54.
21. Lawson EH, Hall BL, Ko CY. Risk factors for superficial vs deep/organ-space surgical site infections: implications for quality improvement initiatives. *JAMA Surg.* 2013;148(9):849–58.
22. Zywot A, Lau CSM, Stephen Fletcher H, Paul S. Bundles prevent surgical site infections after colorectal surgery: meta-analysis and systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(11):1915–30.
23. Deierhoi RJ, Dawes LG, Vick C, Itani KM, Hawn MT. Choice of intravenous antibiotic prophylaxis for colorectal surgery does matter. *J Am Coll Surg.* 2013;217(5):763–9.
24. Poon JT, Law WL, Wong IW, et al. Impact of laparoscopic colorectal resection on surgical site infection. *Ann Surg.* 2009;249(1):77–81.

# Eozinofilni ezofagitis

## Eosinophilic esophagitis

Bojan Tepeš\*

Abakus Medico d.o.o., DC Rogaska

Gastroenterolog 2019; 2: 34–37

**Ključne besede:** eozinofilni ezofagitis, etiologija, diagnostika, zdravljenje

**Key words:** eosinophilic esophagitis, etiology, diagnostics, treatment

### IZVLEČEK

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronična lokalno imunsko pogojena vnetna bolezen požiralnika, ki se kaže z znaki disfunkcije požiralnika in histološko z > 15 eozinofilnimi levkociti na polje velike povečave. Incidenca EoE v zadnjem desetletju strmo narašča in se giblje v razponu 1 do 20 novih primerov na 100,00 prebivalcev letno, prevalenca bolezn pa se giblje med 13 in 56 primeri na 100,000 prebivalcev. Pri starejših otrocih in odraslih z EoE so najpogostejši sledeči simptomi in znaki: disfagija, impakcija hrane v požiralniku in bolečina v prsnem košu neodvisna od hranjenja. Za postavitev diagnoze potrebujemo endoskopsko preiskavo požiralnika z vsaj 3 biopsijami distalnega požiralnika in 3 biopsijami proksimalnega požiralnika. Diagnozo potrdi patolog ob najdbi vsaj 15 eozinofilnih levkocitov na polje velike povečave. V zdravljenju bolnikov z EoE lahko uporabimo zdravljenje z zaviralci protonske črpalke (ZPČ), lokalno delujočimi kortikosteroidi ali z eliminacijskimi dietami. Uspeh posameznih oblik zdravljenja je okrog 50 %. Ker je EoE kronična bolezen bolniki potrebujejo vzdrževalno zdravljenje. Nezdravljena bolezen po 10 letih v 20 % bolnikov vodi v stenozo požiralnika, ki jo lahko zdravimo endoskopsko.

### ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic, local immune-mediated inflammatory disease of the esophagus, characterized clinically by symptoms related to esophageal dysfunction. The diagnosis is confirmed by pathologist, eosinophil-predominant inflammation with > 15 eosinophilic leukocytes per per high power field is needed to confirm the diagnose of EoE. The incidence of EoE over the last decade has been rising steeply and ranges from 1 to 20 new cases per 100 00 inhabitants per year, the prevalence of the disease ranges from 13 to 56 cases per 100 000 inhabitants. In elderly children and adults with EoE, the following symptoms and signs are most common: dysphagia, food impaction and chest pain independent of feeding. To establish the diagnosis we need an endoscopic examination of the esophagus with at least 3 biopsies from the distal esophagus and 3 biopsies from the proximal esophagus. The diagnosis is confirmed by the pathologist. In the treatment of patients with EoE we can chose between proton pump inhibitors, locally acting corticosteroids, or elimination diet. The success of specific treatment type is about 50%. Since EoE is a chronic disease, patients need maintenance treatment. An undiagnosed and untreated patient will develop an esophageal stenosis in 20% after 10 years. The stenosis of the esophagus can be treated endoscopically.

\*prof. dr. Bojan Tepeš, dr. med.

Abakus Medico d.o.o., DC Rogaska, Prvomajska ulica 29a, 3250 Rogaska Slatina

E-pošta: bojan.tepes@siol.net

## UVOD

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronična lokalno imunsko pogojena vnetna bolezen požiralnika, ki se kaže z znaki disfunkcije požiralnika in histološko z > 15 eozinofilnimi levkociti na polje velike povečave. Drugi vzroki eozinofilije morajo biti pri tem izključeni (GERB, celiakija, Crohnova bolezen, okužbe (paraziti), hipereozinofilni sindrom, ahalazija, preobčutljivost na zdravila, vaskulitisi (Churg-Straussov sindrom), pemfigoid, bolezen vezivnega tkiva, eozinofilne gastrointestinalne bolezni, bolezen presadka proti gostitelju). EoE danes predstavlja najpogostejšo vnetno bolezen požiralnika za gastroezofagealno refluksno boleznijo požiralnika (GERB) in je najpomembnejši razlog za disfagijo in zagozditve hrane v požiralniku pri otrocih in odraslih (1). EoE in GERB sta lahko prisotna pri istem bolniku. Bolezen je bila prvič opisana leta 1993 (2), bolj pogosta je pri moških in pri tistih, ki imajo alergični rinitis, astmo, ali kronični ekcem (1).

## EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca EoE v zadnjem desetletju strmo narašča in se giblje v razponu 1 do 20 novih primerov na 100 000 prebivalcev letno, prevalenca bolezni pa se giblje med 13 in 56 primeri na 100 000 prebivalcev (3–5).

Pri odraslih napotenih na endoskopijo zgornjih prebavil je bilo kar 7 % bolnikov z EoE, pri bolnikih z disfagijo in tistimi z impakcijo hrane v požiralniku pa je ta odstotek 23 % oz. celo 50 % (6–8).

## DIAGNOZA

Pri starejših otrocih in odraslih z EoE so najpogostejši sledeči simptomi in znaki: disfagija, impakcija hrane v požiralniku in bolečina v prsnem košu neodvisna od hranjenja. Tipična endoskopska slika je zabrisan žilni črtež zaradi edema, trahealizacija požiralnika, vzdolžne brazde in eozinofilni eksudati. Vendar je potrebno poudariti, da do 20 % bolnikov z EoE nima tipične endoskopske slike (9). Nezdravljena bolezen lahko po 10 letih povzroči strikturo požiralnika. Za

postavitev diagnoze potrebujemo vsaj 3 biopsije distalnega požiralnika in 3 biopsije proksimalnega požiralnika. Diagnozo potrdi patolog ob najdbi vsaj 15 eozinofilnih levkocitov na polje velike povečave. K tipični patološki sliki bolezni sodijo tudi eozinofilni mikroabscesi, hiperplazija bazalne cone, dilatirani medcelični prostori, podaljšanje papil in fibroza lamine proprie. Izključiti pa je potrebno druge vzroke tkivne eozinofilije (10).

## ZDRAVLJENJE

V zdravljenju bolnikov z EoE lahko uporabimo zaviralce protonske črpalke (ZPČ), lokalno delujoče kortikosteroide, ali eliminacijsko dieto.

### Zaviralci protonske črpalke

Pri zdravljenju z ZPČ izberemo zdravila druge generacije (esomeprazol) v odmerku 2 x 40 mg in trajanju 2 meseca. Nato je potrebno ponoviti endoskopijo z biopsijami. Simptomi namreč slabo korelirajo s histološko sliko. Da preprečimo možnost nastanka stenoz, je potrebno doseči histološko remisijo. Zdravljenje z ZPČ je uspešno pri 50,5 % bolnikov. Boljši uspeh lahko pričakujemo pri bolnikih, ki imajo istočasno tudi GERB. Pri vseh bolnikih je potrebno nadaljevati z zdravilom s katerim dosežemo klinično in histološko remisijo, vendar za vzdrževalno zdravljenje odmerke lahko zmanjšamo na polovico. Odmerjanje 2 x 20 mg daje boljše rezultate kot enkrat 40 mg (1).

### Lokalno delujoči kortikosteroidi

V kolikor zdravljenje z ZPČ ni uspešno lahko poskusimo z lokalno delujočimi kortikosteroidi (flutikazon 880 mcg 1–2 x dan, budesonid; 2 x 1 mg) skozi 2 meseca, nato sledi ponovna endoskopija z biopsijami. Podatki o uspešnosti zdravljenja z lokalno delujočimi kortikosteroidi (histološka remisija) so zelo različni, od 27 % do 100 % bolnikov z EoE. Razlike so posledica razlik med raziskavami (število bolnikov, trajanje zdravljenja, odmerki zdravila). Pri vsaj 10 % bolnikov pride do kandidiaze požiralnika, ne pa do kandida ezofagitisa. Pri bolnikih pri katerih je dosežena histo-

loška remisija, je potrebno s tem zdravljenjem nadaljevati. Za vzdrževalno zdravljenje običajno zadošča polovični odmerek. O dolgoročnih negativnih učinkih tega zdravljenja še ni zadosti podatkov. Sistemskih kortikosteroidov pri zdravljenju bolnikov z EoE ne uporabljamo (1).

## Zdravljenje z dieto

Do nastanka EoE pride pri genetsko predisponiranih osebah zaradi razvoja IgE in Th2 tipa imunosti na določeno hrano. S kožnimi in vboodnimi testi ne moremo natančno ugotoviti vrsto alergenov v hrani, saj je točnost teh testov pod 30 %. Zato uporabljamo različne kombinacije izločevalnih diet. Najpogostejši alergeni iz hrane, ki so vzrok nastanka EoE so po padajočem vrstnem redu sledeči: mleko, gluten, jajca, soja, oreščki in lešniki, morska hrana in mehkužci. Izločitev vseh šestih skupin hrane vodi do ozdravitve pri treh četrtinah bolnikov. Ko po dveh mesecih dieto z enoskopijo in histologijo ugotovimo, da je prišlo do histološke remisije lahko začnemo s ponovnim uvajanjem posameznih skupin hrane od zadaj naprej. Po dveh mesecih je potrebna ponovna endoskopija z biopsijami. Zaradi takšnega zahtevnega postopka je ta način zdravljenja med bolniki nepriljubljen. Potrebno pa je tudi sodelovanje dietoterapevta. Z izključitvijo prvih štirih skupin živil je ozdravitev dosežena pri 50 % bolnikov, z izločitvijo prvih dveh skupin pa v 40 % (1). Trajno zdravljenje z dieto je lahko dolgoročno uspešno.

V kolikor postane zdravljenje z npr. ZPČ neučinkovito, bolnika pričnemo zdraviti z lokalnimi kortikosteroidi. Pojavljajo se tudi začetna poročila o kombiniranih oblikah zdravljenja npr. z zdravili in dieto.

V kolikor z nobenim od treh možnih oblik zdravljenja nismo uspešni lahko začnemo bolnike zdraviti z elementarno dieto katere terapevtski učinek je 90 %. Problem zdravljenja z elementarno dieto pa je, da je sodelovanje bolnikov slabo in takšne diete ne moremo uporabiti kot vzdrževalno zdravljenje.

## Ostala eksperimentalna zdravila

Zdravljenje z imunosupresivi (azatioprin, 6-mercaptopurin) se zaenkrat ni pokazalo kot zelo uspešno. Enako velja za uporabo antihistaminikov, natrijevega kromoglikata in montelukasta.

Neuspešni so bili tudi poskusi zdravljenja z antagonistami molekularnega receptorja na Th2 (CRTH2), anti IL-5 (mepolizumab, reslizumab), anti IL-13 (QAX576), anti IgE (omalizumab) in anti TNF- $\alpha$  (infliximab; 1)

## Zdravljenje striktur

V kolikor bolezen ni odkrita pravočasno in ustrezno zdravljena, pride zaradi kroničnega vnetja in preoblikovanja stene požiralnika do nastanka striktur. Deset let po začetku bolezni so strikture prisotne pri vsaj 20 % bolnikov, po 20 letih pa kar pri polovici bolnikov. Ta zaplet je posebno pogost pri odraslih bolnikih, saj je povprečni čas od začetka simptomov do postavitve diagnoze 8 let. Z endoskopsko dilatacijo smo uspešni pri 75 % bolnikov, o zapletih poročajo pri 1 % posegov (11).

## Literatura

1. Lucendo AJ, Molina Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussman C. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5(3): 335–58.
2. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TRJJ. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 109–116.
3. Soon IS, Butzner JD, Kaplan GG, et al. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 72–80.
4. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, et al. Systematic review with metaanalysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 3–15.
5. Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, Schofield H, Todorova L, Falk GW. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Diseases of the Esophagus* 2018; 31: 1–14.
6. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 420–426.
7. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 201–218.
8. Kerlin P, Jones D, Remedios M, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 356–361.
9. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013; 62(4): 489–95.
10. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol* 2015; 28: 383–390.
11. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 713–720.

# Multivisceralna resekcija velikega gastrointestinalnega tumorja s penetracijo v želodec. Prikaz primera in pregled literature

## Multivisceral resection of the large gastrointestinal stromal tumor with the gastric wall penetration. Case report and the literature review

Janez Breznik\*<sup>1</sup>, Gregor Kalan<sup>2</sup>, Miran Rems<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interni Oddelek Splošne bolnišnice Jesenice

<sup>2</sup>Oddelek za patologijo Splošne bolnišnice Jesenice

<sup>3</sup>Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurške službe, Splošne bolnišnice Jesenice

Gastroenterolog 2019; 2: 38–42

**Ključne besede:** veliki gastrointestinalni stromalni tumor, želodec, resekcija

**Key words:** giant gastrointestinal stromal tumor, stomach, resection

### IZVLEČEK

Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST) so najpogostejši mezenhimski tumorji prebavnega trakta. Izraznost klinične slike je odvisna od mesta nastanka in velikosti GIST. Temelj zdravljenja GIST je kirurška resekcija z/brez uporabe (neo) adjuvantne tarčne terapije z inhibitorji tirozinskih kinaz (TKI). Prikazujemo primer 74 letnega pacienta z velikim GIST s penetracijo v želodec, ki je bil odstranjen z multivisceralno resekcijo. Objavljamo tudi sistemski pregled literature.

### ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor of the digestive tract. The severity of clinical picture depends on the site and size of GIST. The cornerstone of treatment of GIST is surgical resection with/without (neo)adjuvant target therapy with the tyrosine kinase inhibitors. We present case of 74 years old male with giant penetrating GIST in stomach with multivisceral resection. We summarize literature review.

\*Janez Breznik, dr. med., spec. int. med.

Interni oddelek Splošne bolnišnice Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

E-pošta: janez.breznik@sb-je.si

## UVOD

Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST) so najpogostejši mezenhimski tumorji prebavnega trakta in predstavljajo 1–2 % vseh gastrointestinalnih neoplazem (1, 2). Čeprav lahko GIST vznikne na katerem koli mestu vzdolž gastrointestinalnega trakta, se najpogosteje pojavljajo v želodcu s pogostnostjo od 40 % do 60 % in proksimalnem jejunumu s pogostnostjo od 25 % do 30 % z najpogostejšim vzorcem eksofitične rasti (3, 4). Izraznost klinične slike je odvisna od mesta nastanka in velikosti GIST z najpogostejšo nespecifično simptomatiko slabosti, bruhanja, abdominalne distenzije, zgodnje sitosti, abdominalne bolečine in redko tipno abdominalno rezistenco (5). Kirurška resekcija predstavlja temelj zdravljenja in edino potencialni kurativni način zdravljenja nemetastatskega GIST (6, 7). Kljub popolni resekciji se pri 40 % do 50 % bolnikov pojavi ponovitev ali metastatska bolezen (8).

V nadaljevanju predstavljamo klinični primer velikega GIST s penetracijo v želodec z uspešno popolno multivisceralno resekcijo (MVR).

## KLINIČNI PRIMER

74-letni bolnik brez pridruženih kroničnih bolezni je bil oktobra 2018 hospitaliziran na Internem oddelku Splošne bolnišnice Jesenice zaradi predhodne bolečine zgornjega dela trebuha, hujšanja in anamneze zgodnje sitosti.

Ob sprejemu ni bilo odstopanj v statusu in vitalnih kazalcih. V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali blago normocitno anemijo (Hb 118), povišane vnetne kazalce (L 11.3; CRP 147), povišano vrednost celokupnega PSA (23) in pospešeno sedimentacijo eritrocitov (SR 52). Vrednosti ostalih serumskih tumorskih označevalcev (CEA, CA 19-9; CA 72.4) so bili znotraj referenčnih vrednosti. Po predhodnem ultrazvoku trebuha je bil nato opravljen CT trebuha z uporabo intravenoznega kontrastnega sredstva, ki je pokazal na mestu zgornjega dela korpusa želodca ekspanzivno formacijo, velikosti 15.5x11x12 cm, z neenakomerno

zadebljeno steno s centralno gosto vsebino z vključki zraka, ki je bila v tesnem stiku z distalnim delom trupa in repa pankreasa ter povečano prostato. Glede na CT karakteristike je bil postavljen sum na nekrotičen/abscedirajoč gastrointestinalni stromalni tumor (GIST).

Na ezofagogastroduodenoskopiji (EGDS) je bila vidna eksofitična tumorska sprememba na zadnji steni želodca na prehodu fundusa v korpus s pritekanjem gnojave vsebine iz fistulnega kanala in preko fistule možnost ogleda lumna opisovane tumorske spremembe. V histološkem izvidu odvzetih bioptatov neposredno iz stene opisovane spremembe ni bilo prisotnih kazalcev displazije ali tumorske rasti. Iz aspirata gnojave vsebine je porastel *Bacteroides fragilis*. Glede na antibiogram je bila uvedena ustrezna antibiotična terapija.

Po predoperativni predpripravi je bila opravljena laparotomija z multivisceralno resekcijo. Odstranjen je bil tumor v celoti s parcialno gastrektomijo, resekcijo repa pankreasa, odstranitev vranice in lienalne fleksure kolona, saj je bilo prisotno vraščanje v omejena organe in predoperativna diagnoza histološko še ni bila jasna.

Po histološkem pregledu resektata je bil diagnosticiran vretenastocelični, cistično rastoč, nerupturiran GIST, ki je izviral iz mišične plasti želodca, največjega premera 15.5 cm, z do 20 mitoz na 50 polj velike povečave in značilnim imunohistokemičnim profilom celic (CD 117+, DOG-1+, CD 34+, SMA-, Desmin -, S-100 -, EMA-, Mib-1 je dosegala do 10 % jeder). Glede na opisane značilnosti je bil GIST uvrščen v visoko stopnjo rizičnosti za progresivno bolezen.

Ekscizijski robovi so potekali v zdravem, v minimalni oddaljenosti 0.5 cm.

Tekom hospitalizacije zapletov nismo beležili. Sedmi dan po multivisceralni resekciji je bil bolnik odpuščen. Zaradi povečane prostate je bil svetovan ambulantni pregled pri urologu. Po predstavitvi na gastro-onkološkem konziliju Onkološkega inštituta Ljubljana je bila



uvadena adjuvantna terapija z inhibitorjem tirozinskih kinaz imatinibom.

## DISKUSIJA IN PREGLED LITERATURE

GIST so najpogostejši mezenhimski tumorji gastrointestinalnega trakta in izvirajo iz intersticijskih Cajalovih celic, ki so locirane v mienteričnem pletežu (8). V slikovni diagnostiki se uporablja ultrazvok (ob velikosti GIST nad 5 cm), najpogosteje CT, magnetno resonančno slikanje (MRI) in PET/CT predvsem za oceno učinka adjuvantne terapije in diagnostiki jetrnih metastaz.

Ghanem je s sodelavci glede na velikost GIST na CT opredelil majhne (pod 5 cm), srednje velike (5–10 cm) in velike (nad 10 cm) (9). Diagnoza GIST se lahko postavi na osnovi značilnosti slikovnih preiskav (predvsem CT), predvsem pa na podlagi histopatoloških in imunohistokemičnih preiskav.

Za svoje dozorevanje, razvoj in preživetje GIST uporabljajo KIT signalno pot - 85 %, redkeje PDGF (platelet derived growth factor) - 15 % (18). Precejšen delež tumorjev izkazuje imunohistokemično pozitivnost za gladkomišične označevalce (SMA, Desmin, h-Caldesmon), nekateri tudi na marker nevroidnih in melanocitnih lezij S-100. Večina tumorjev je c-KIT (CD117) pozitivna, okoli 95 %. Pred kratkim razvita nova protitelesa, DOG-1 in anti-proteinska kinaza theta, omogočajo še bolj specifično in natančno diagnostiko, še posebej ker so pogosto pozitivna v c-KIT negativnih tumorjih (19).

Za opredelitev rizičnosti, ki obsega ponovitev ali napredovanje bolezni, se uporablja več klasifikacij (NIH, modificirana NIH in AFIP). Visokorizični GIST je opredeljen z velikostjo nad 10 cm s katerim koli mitotskim indeksom ali ob velikosti nad 5 cm z mitotsko aktivnostjo nad 5 na 50 polj velike povečave (HPF) ali v primeru rupturiranega tumorja (10). Temelj zdravljenja GIST je kirurška resekcija z/brez uporabe (neo)adjuvantne tarčne terapije z inhibitorji tirozinskih kinaz (TKI).

V opisanem kliničnem primeru je bil predoperativno diagnosticiran velik nekrotični eksofitično rastoč tumor s penetracijo v želodec s posledico okužbe nekroze in tvorbe abscesa.

Glede na literaturo predoperativna biopsija ni potrebna v primeru nemetastatskega resektabilnega suspektnega GIST (11). V danem kliničnem primeru je bil glede na CT videz postavljen sum na GIST, biopsija pri endoskopiji zgornjih prebavil pa je bila negativna, kljub penetraciji.

Opravljen je bila kompletna RO multivisceralna resekcija, ki predstavlja edina potencialno kurativno metodo zdravljenja. Možno je sklepati, da je bila vnetna reakcija, zaradi penetracije in fistulacije v želodec kriva, da je bilo h tumorju pritegnjeno toliko sosednjih organov. Maeda s sodelavci (12) objavil prvo uspešno laparoskopsko resekcijo 3 cm velikega nizkorizičnega želodčnega GIST z abscesom. Racz s sodelavci (7) je primerjal kratko- in dolgoročni izhod multivisceralne resekcije (MVR) v primerjavi z resekcijo enega organa (SOR) bolnikov z GIST (n=110) v 11-letnem obdobju. Zaključili so, da ni bilo statistično pomembne razlike v 5-letnem celokupnem preživetju (OS), vendar je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (DFS) pomembno nižje v MVR kot SOR kohorti (44.4 % vs. 78.9 %; p=0.0090). Pomemben je poudarek, da so bili v MVR kohorti GIST večji z višjimi mitotskimi indeksi kot v SOR kohorti (7).

Retrospektivna študija Si Min Wonga s sodelavci (13) je vključila 187 bolnikov z GIST z medianim petletnim spremljanjem. 40 (21 %) bolnikov je imelo opravljeno MVR z doseženo RO resekcijo v 89.5 %, kar je bilo primerljivo s SOR skupino. V MVR skupini je bila zabeležena višja pojavnost ponovitve bolezni kot pri SOR skupini (65 % vs. 22 %). Statistično je bila tudi pomembna razlika v 3- in 5-letnim celokupnim preživetjem med MVR in SOR skupino (MVR 81 % in 66.9 % vs. SOR 91.0 % in 84.4 %; p=0.033). Med primerjanjem MVR in SOR skupine ni bilo pomembne razlike v pojavnosti intrahospitalne zbolewnosti in smrtnosti. Zaključeno je bilo, da pri velikih GIST potrebna MVR z dosego RO resekcije

Tabela 1. Pregled literature multivisceralnih resekcij lokalno napredovalih GIST (MVR-multivisceralna resekcija; RO – radikalna resekcija, RFS-preživetje brez ponovitve bolezni; OS-celokupno preživetje; NP-ni podatka )  
 Table 1. Literature review of multivisceral resection of locoregional advanced GIST (MVR-multivisceral resection; RO-radical resection; RFS- remission free survival; OS-overall

Št.	Referenca	Št. bolnikov (n)	Lokalno napredovali GIST (n)	MVR, n (%)	Velikost (cm)	Neoadjuvantna terapija, n (%)	Adjuvantna terapija (n)	RO resekcije n (%)	RFS po 1; 3; 5 letih	5-letni OS
1	Bishof DA et al. (15)	158	87	83 (95.4 %)	11.0	18 (20.7 %)	39 (44.8 %)	76 (87.4 %)	90.1 %; 64.7 %; 49.9 %	71 %
2	Si Min Wong J et al. (13)	187	40 (21 %)	40 (21 %)	13	5 (12.5 %)	14 (35 %)	34 (89.5 %)	NP; 75.4 %; 49.4 %	81.1 %
3	Gupta M et al. (16)	34	4 (11.8 %)	12 (35.3 %)	4.7	2 (5.8 %)	8 (23.5 %)	22 (64.7 %)	NP	65.2 %
4	Racz JM et al. (7)	110	33 (30 %)	33 (30 %)	17	9 (27.3 %)	18 (54.6 %)	27 (81.8 %)	90 %; 66.6 %; 44.4 %	80 %
5	Hasselgren K et al. (17)	48 (6 GIST)	NP	6 (12.5 %)	NP	7 (14.5 %)	15 (31.2 %)	32 (66.6 %)	NP	55 %

Legenda: GIST, gastrointestinalni stromalni tumor; MVR, multivisceralna resekcija; RFS, čas do recidiva (iz angl. Recurrence free survival); OS, celokupno preživetje (iz angl. Overall survival); NP-no data)

sprejemljiva glede intrahospitalne pojavnosti obolevnosti in smrtnosti (13).

V predstavljenem primeru smo ugotavljali visoko rizični GIST, ki predstavlja indikacijo za uvedbo adjuvantne terapije z TKI kot je bilo sklenjeno na Gastroonkološkem konziliju. Rutkowski in Hompes (14) predlagata predoperativno terapijo s TKI imatinibom v primeru napredovelega GIST z namenom organ-ohranjujoče t.i. »organ sparing« resekcije z negativnimi robovi, izogibanja mutilantne kirurgije, zmanjšanja tveganja za intraoperativno rupturo tumorja in zmanjšanju izgube krvi (14).

## ZAKLJUČEK

Pri obravnavi bolnikov z GIST je pomemben multidisciplinaren pristop. Temelj zdravljenja lokalno napredovelega GIST predstavlja popolna multivisceralna resekcija, ki je glede na intrahospitalne zaplete primerljiva z resekcijo prizadetega organa vendar s pričakovano pomembno nižanimi statističnimi kazalci preživetja (3 in 5 letni RFS, 5 letni OS).

## Literatura

1. Beltran MA, Cruces KS. Primary tumors of jejunum and ileum as a cause of intestinal obstruction: a case control study. *Int J Surg* 2007;5:183–191.
2. Lying W, Libin L, Zhaohui L, Yueli T, Zhe L. Giant gastrointestinal stromal tumor with predominantly cystic changes: a case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2017;15:220–221.
3. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992–2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100–162.
4. Gong J, Kang W, Zhu J, et al. CT and MR imaging of gastrointestinal stromal tumor of stomach: a pictorial review. *Quant Imaging Med Surg* 2012;2:274–279.
5. Scherubl H, Faiss S, Knoefel WT, et al. Management of early asymptomatic gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:266–271.
6. Sever P, Omejc M. Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST)-kirurško zdravljenje. *Gastroenterolog* 2012;1:36.
7. Racz JM, Sunil S, Abramowitz D et al. Multivisceral resections for gastrointestinal stromal tumors: are the risks justifiable? *Surg Oncol* 2015 Mar;24(1):54.
8. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT):gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of interstitial cell of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259–1569.
9. Ghanem N, Althoefer C, Furtwangler A, et al. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol* 2003;13:1669–16678.

10. Joensuu H, Martin-Broto J, Nishida T, et al. Follow-up strategies for patients with gastrointestinal stromal tumor treated with or without adjuvant imatinib after surgery. *Eur J Cancer* 2015;51:1611–1617.
11. [www.uptodate.com/contents/epidemiology-classification-clinical-presentation-prognostic-features-and-diagnosis-work-up-of-gastrointestinal-stromal-tumors-gist](http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-classification-clinical-presentation-prognostic-features-and-diagnosis-work-up-of-gastrointestinal-stromal-tumors-gist); 18.2.2019
12. Maeda Y, Shinohara T, Katayama T, Nagatsu A, Futokawa N, Hamada Tomori. Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach with an Abscess Excised by Laparoscopic Surgery. *Case Rep Gastroenterol* 2016;10:399–405.
13. Si Min Wong J, Hwei Ching Tan G, Quek R, Poh Goh BK, Kwok LL, et al. Is multivisceral resection in locally advanced gastrointestinal stromal tumours an acceptable strategy? *ANZ J Surg* 2016;1–6.
14. Rutkowski P, Hompes D. Combined Therapy of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;6.
15. Bishof DA, Kim Y, Blazer DG, Behman R, Karanicolas PJ, Law CH et al. Surgical Management of advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: An International Multi-Institution Analysis of 158 Patients. *J Am Coll Surg* 2014;219:439–449.
16. Gupta M, Sheppard BC, Corless CL, MacDonell KR, Blanke CD, Billingsley KG. Outcome Following Surgical Therapy for Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1099–1105.
17. Hasselgren K, Sandstroem P, Gasslander T, Bjoernsson B. Multivisceral resection in patients with advanced abdominal tumors. *Scan J Surg* 2016;1–6.
18. Repar, A., Matos, E., Zakotnik, B. (2008). Tarčno zdravljenje razsejanih gastrointestinalnih stromalnih tumorjev v Sloveniji. *Onkologija*, XII(1), pp.13–16.
19. Hornick, J. (2013). *Practical soft tissue pathology*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.

# Helicobacter pylori: neinvazivno molekularno ugotavljanje odpornosti za klaritromicin iz vzorcev blata

## Helicobacter pylori: non-invasive molecular detection of clarithromycin resistance from stool samples

Sebastijan Plušček<sup>1,2</sup>, Karolina Kostanjšek<sup>1,2</sup>, Samo Plut<sup>2</sup>, Samo Jeverica\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

<sup>2</sup>Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; 2: 43–49

**Ključne besede:** *Helicobacter pylori*, Molekularna diagnostika, Odpornost za klaritromicin, Blato

**Key words:** *Helicobacter pylori*, Molecular diagnostics, Clarithromycin resistance, Stool testing

### IZVLEČEK

Antibiotično zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* (HP) temelji na izkustveni izbiri. Usmerjeno zdravljenje okužbe je težavno, saj z neinvazivnimi metodami ne moremo določiti antibiograma. Blato je neinvazivna kužnina, ki jo uspešno uporabljamo za dokaz antigena bakterije. Molekularno testiranje iz blata ni pogosto, rezultati tovrstnih metod so si v literaturi nasprotujoči. V naši raziskavi smo želeli ugotoviti osnovne značilnosti detekcije HP in odpornosti za klaritromicin z molekularnim testom v odrasli populaciji. Izvedli smo laboratorijsko in klinično validacijo PCR testa (TIB Molbiol) za sočasno detekcijo bakterije in odpornosti iz blata. V prvem delu raziskave smo donorskim vzorcem blata dodali znane koncentracije različnih sevov povzročitelja. V drugem delu raziskave smo nov test primerjali z obstoječimi invazivnimi testi (histologija, kultura z antibiogramom, PCR iz biopata želodčne sluznice)

### ABSTRACT

Targeted treatment of *Helicobacter pylori* (HP) infection is problematic, since we are not able to detect antibiotic resistance with non-invasive diagnostic methods. Molecular methods using stool as a specimen are rarely used and results are often contradictory in the literature. In our study we aimed to determine basic characteristics of the detection of HP and resistance to clarithromycin using a molecular test (TIB Molbiol) in an adult population. We have conducted a laboratory and clinical validation of the novel test. In the first part, donor stool samples were spiked with known concentrations of different strains of bacteria. In the second part, we compared the novel test with conventional invasive tests (histology, culture and antibiogram, PCR on biopsy specimens) and non-invasive tests (serology, stool antigen test). In our prospective sample of 31 consecutive patients, the prevalence of HP infection was 41,9% and resistance to clarithromycin

\*asist. dr. Samo Jeverica, dr. med

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

E-mail: samo.jeverica@mf.uni-lj.si

in neinvazivnimi testi (serologija, antigenski test iz blata). V testiranem vzorcu 31 prospektivno zbranih zaporednih preiskovancev je bila prevalenca okužbe 41,9 % in odpornost za klaritromicin 15,4 %. Občutljivost in specifičnost testa je znašala 53,8 % in 100 %. Odpornost za klaritromicin določena z novim testom PCR iz blata se je v vseh pozitivnih rezultatih ujemala s fenotipsko odpornostjo. Potrdili smo, da je blato lahko ustrezna kužnina za detekcijo okužbe s HP in odpornosti za klaritromicin z molekularno metodo PCR. Občutljivost metode je bila slabša od obstoječih diagnostičnih metod. Odpornost za klaritromicin določena s PCR iz blata je bila skladna z odpornostjo določeno s fenotipskimi testi. Nov test bi lahko v prihodnosti postal glavni test za neinvazivno usmerjanje eradikacijskega zdravljenja.

## UVOD

Z bakterijo *Helicobacter pylori* (HP) je okužena polovica svetovne populacije in zato predstavlja velik javnozdravstveni problem (1). Diagnostika okužbe je kompleksna z veliko različnimi diagnostičnimi metodami, ki jih uporabljamo v različnih kliničnih okoliščinah (2). Diagnostične metode v grobem delimo na invazivne metode (hitri ureazni test, histologija, kultura, PCR iz biopata želodčne sluznice [v nadaljevanju biopata]) in neinvazivne metode (serologija, urea dihalni test, antigenski test iz blata). Zlatega standarda ne poznamo, zato moramo v ta namen pogosto uporabiti kombinacijo različnih diagnostičnih metod (3).

Odpornost bakterij za antibiotike postaja eden izmed največjih problemov moderne medicine in predstavlja grožnjo, da bomo ostali brez učinkovitih antibiotikov za zdravljenje običajnih okužb (4). Svetovna zdravstvena organizacija je med najpomembnejše odpornosti za človeštvo nedavno uvrstila tudi odpornost HP za klaritromicin (5). Ta je večinoma posledica 3 točkastih mutacij gene 23S rRNA, ki jih lahko dokažemo z metodo PCR. Zaradi odpornosti za klaritromicin in ostale antibiotike postaja zdravljenje okužbe s HP čedalje bolj kompleksno in v današnjem času še

cin 15,4%. Sensitivity and specificity of the stool-PCR test were 53,8% and 100%, respectively. Resistance to clarithromycin as determined by the novel stool-PCR test showed perfect agreement with the current phenotypical methods. Stool sample is a suitable specimen for the detection of HP infection and clarithromycin resistance with the PCR method. Sensitivity of the method was lower compared to existing methods. However, resistance to clarithromycin determined by stool-PCR test corresponded perfectly to the resistance determined by phenotypical tests. The novel stool-PCR test could become a primary non-invasive method for guiding HP eradication therapy.

vedno večinoma temelji na izkustveni izbiri antibiotikov (2, 4).

Blato se je v preteklosti izkazalo kot odlična neinvazivna kužnina za dokaz antigena bakterije. Manj pa je podatkov o uspešnosti dokaza genoma HP v blatu. Na splošno velja, da je molekularna mikrobiološka diagnostika iz vzorcev blata kompleksna, vendar smo v zadnjih letih preko njene uporabe na področju diagnostike gastroenteritisov, na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo ULMF pridobili številne praktične izkušnje, ki zajemajo fazo predpriprave, transporta, kontrole inhibitorjev in načinov prezervacije vzorca blata. Nimamo pa veliko podatkov ali molekularni testi delujejo tudi v okviru neinvazivne diagnostike HP (6).

V naši raziskavi smo želeli ugotoviti osnovne značilnosti detekcije HP s pomočjo PCR iz blata v odrasli populaciji.

## METODE

### *Laboratorijska validacija*

Prvi korak raziskave je bila laboratorijska validacija blata kot ustreznega kliničnega vzorca za detekcijo

okužbe s HP in odpornosti za klaritromicin z metodo PCR. Za novi test smo določili osnovne laboratorijske parametre: standardno krivuljo, analitično občutljivost, analitično specifičnost, ponovljivosti in obstojnosti kužnine v PCR mediju.

### ***Klinična validacija***

Klinični del raziskave je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (0120-506/2018). V prospektivno raziskavo smo vključili 31 zaporednih preiskovancev. Od preiskovancev smo ob gastroscopiji pridobili naslednje klinične podatke: jemanje antibiotikov v zadnjem mesecu, predhodno zdravljenje okužbe s HP in gastroscopsko oceno patologije želodčne sluznice. Po zaključku gastroscopije smo jim izročili testni komplet z dvema zbiralnikoma za blato in navodili za odvzem blata. Celotna obravnava je potekala po sledečem vrstnem redu: (i) odvzem bioptata, (ii) histopatološka in mikrobiološka analiza bioptata (kultura z antibiogramom, PCR iz bioptata), (iii) izročitev izvidov pacientom, odvzem blata in krvi, (iv) analiza vzorca blata in krvi.

### ***Diagnostični testi***

Histološki pregled tkiva smo opravili na Inštitutu za patologijo ULMF in sicer nas je zanimala stopnja vnetja in intestinalne metaplazije. Pri ocenjevanju smo uporabili Sydneyško HP in OLGIM lestvico. Mikrobiološko diagnostiko smo opravili na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo ULMF. Kulturo in antibiogram smo naredili po standardnem postopku, in sicer smo tkivo homogenizirali, nacepili na dve gojišči in inkubirali za 3–12 dni pri 37 °C v mikroaerofilnih pogojih (2). Občutljivost za antibiotike smo določili fenotipsko z gradient difuzijsko metodo z Etesti za amoksisilin, klaritromicin, metronidazol, tetraciklin, levofloksacin in rifampicin (2).

Za molekularno detekcijo HP in odpornosti smo uporabili testni komplet LightMix Modular HP (TIB Molbiol, Nemčija), ki smo ga testirali z aparatom LightCycler 480 (Roche, Nemčija). S testom smo pomnožili 106 baznih parov dolg fragment gena za 23S

rRNA in s pomočjo specifične temperature taljenja določili genotip (7). Analizo antigena iz blata smo opravili s testnim kompletom Ulcognost Ag (Biognost, Hrvaška) (8). Za serologijo smo uporabili testni komplet Serion ELISA classic *Helicobacter pylori* IgA/IgG (Virion-Serion, Nemčija) (9).

## **REZULTATI**

### ***Laboratorijska validacija***

Iz blata smo uspešno dokazali bakterijo in odpornost za klaritromicin z metodo PCR. Meja detekcije je znašala 10–100 CFU/mL. Bakterijska DNA je bil znotraj transportnega medija obstojna najmanj 5 dni pri sobni temperaturi in pri 4 °C. Za preverjanje analitične specifičnosti v kužnini smo testirali 12 različnih sevov rodu *Campylobacter* in 19 različnih sevov rodov normalne človeške bakterijske flore. Vsi testi so bili negativni, torej je bila analitična specifičnost 100 %.

### ***Klinična validacija***

Okužbo smo ob upoštevanju sestavljenega zlatega standarda (2/3 pozitivnih testov izmed histologije, kulture ali PCR iz bioptata) ugotovili pri 13 od 31 preiskovancev (povprečna starost 55 let [26–87], 58 % žensk). Prevalenca okužbe v vzorcu je bila 41,9 %. Primarno odpornost za klaritromicin smo v preiskovanem vzorcu ugotovili pri 2 preiskovancih od 13 pacientov z okužbo in je znašala 15,4 %. Diagnostični parametri uporabljenih testov so prikazani v Tabeli 1.

Izmed uporabljenih diagnostičnih metod se je najbolje izkazala serologija, ki preverja specifična IgG protitelesa proti HP, saj je prišlo do popolnega ujemanja rezultatov s sestavljenim zlatim standardom. Naša preiskovana metoda PCR iz blata je imela relativno nizko občutljivost (53,8 %) in negativno napovedno vrednostjo (75,0 %), a visoko specifičnostjo in pozitivno napovedno vrednost (oboje 100 %).

S statistično analizo smo želeli preveriti povezavo med rezultati izvedenih diagnostičnih metod in rezultatom sestavljenega zlatega standarda. Povezavo smo izrazili

s Cohenovim koeficientom kappa ( $\kappa$ ). Ta je za serološko metodo, ki preverja specifična IgG protitelesa zaradi 100 % ujemanja rezultatov znašal natanko 1, za metodo, ki preverja specifična IgA protitelesa 0,729 (precejšnje ujemanje). Za metodo antigena iz blata je znašal 0,868 (skoraj popolno ujemanje), za metodo PCR iz blata pa le 0,575 (zmerno visoko ujemanje). Vse vrednosti kappa so bile statistično značilne ( $p < 0,05$ ).

V naši raziskavi smo tudi preverili diagnostične parametre potencialnega novega sestavljenega zlatega

standarda iz neinvazivnih testov, ki bi bil sestavljen iz metode PCR iz blata, serologije IgG in določitve antigena iz blata. Po enakem principu kot pri dosežanju zlatem standardu, sta za potrjeno okužbo morala biti pozitivna dva diagnostična testa od treh. Diagnostični parametri novega zlatega standarda so prikazani v Tabeli 1 in izkazujejo 100 % ujemanje z dosedanjim zlatim standardom.

Odpornost za klaritromicin smo testirali z genotipsko metodo iz blata in bioptata, ter fenotipsko iz bioptata. Rezultati so prikazani v Tabeli 2. S fenotipsko

Tabla 1. Primerjava diagnostičnih parametrov in statistična analiza rezultatov izvedenih diagnostičnih metod glede na sestavljeni zlati standard (histologija, kultura in PCR iz bioptata; 2/3 pozitivna testa)

Table 1. Comparison of diagnostic parameters and a statistical analysis of results of different diagnostic methods with regard to the golden standard (histology, culture, PCR from biopsy; 2/3 tests positive).

Diagnostična metoda		Diagnostični parameter				
		OBČ (%)	SPE (%)	PNV (%)	NNV (%)	$\kappa$
Serologija (n=30)	IgA	84,6	88,2	84,6	88,2	0,729
	IgG	100	100	100	100	1
Antigen iz blata (n=31)		92,3	94,4	92,3	94,4	0,868
PCR iz blata (n=31)		53,8	100	100	75,0	0,575
Nov sestavljen zlati standard (n=31)		100	100	100	100	1

OBČ, občutljivost (sensitivity); SPE, specifičnost (specificity); PNV, pozitivna napovedna vrednost (positive predictive value); NNV negativna napovedna vrednost (negative predictive value);  $\kappa$  koeficient kappa (kappa); Nov sestavljen zlati standard: 2/3 pozitivnih testov izmed serologije, antigena iz blata in PCR iz blata.

Tabela 2: Rezultati in statistična analiza povezave med detekcijo odpornosti za klaritromicin s kulturo, fenotipskim testom (Etest) ter z metodama PCR iz bioptata in vzorca blata.

Table 2: Results and a statistical analysis of correlation between the detection of clarithromycin resistance using phenotypic test (Etest) and both PCR methods from biopsy and stool sample.

Diagnostična metoda	Odpornosti za klaritromicin		Genotip 23S rRNA		$\kappa$
	S n (%)	R n (%)	WT n (%)	M3 n (%)	
Fenotipsko (Etest)	11 (84,6)	2 (15,4)	/	/	/
PCR iz bioptata	12 (92,3)	1 (7,7)	12	1	0,938
PCR iz blata	6 (85,7)	1 (14,3)	6	1	0,597

PCR, verižna reakcija s polimerazo (polymerase chain reaction); S, občutljiv (sensitive); R, odporen (resistant); WT, divji tip (wild type); M3, mutacija A2164G (mutation A2146G);  $\kappa$  koeficient kappa (kappa) med fenotipskim testom in obema metodama PCR (glej tekst)

Note: Po HDR smo ugotovili še dodaten mešan sev WT/M3, ki ga prej nismo zaznali. (glej tekst).

metodo smo odpornost ugotovili pri dveh sevih (2/13). Pri enem smo ugotovili visoko stopnjo odpornosti (MIK = 256 mg/L), pri drugem pa nizko stopnjo odpornosti (MIK=12 mg/L). Z metodo PCR iz bioptata in iz blata smo uspeli zaznati odpornost prvega seva, ne pa tudi drugega seva. V primeru PCR iz bioptata smo v fazi razreševanja diskrepantnih rezultatov ugotovili prisotnost heterogene populacije dveh različnih genotipov (WT in M3); medtem ko je bil PCR iz blata ponovno negativen.

Analiza rezultatov je pokazala visoko ujemanje med fenotipsko metodo in PCR iz bioptata – koeficient kappa je znašal 0,938 (skoraj popolno ujemanje) in zmerno visoko ujemanje med fenotipsko metodo in PCR iz blata (kappa 0,597).

## RAZPRAVA

V okviru raziskave smo preučili možnost uporabe metode PCR iz blata za neinvazivno ugotavljanje prisotnosti HP in odpornosti za klaritromicin. Ugotovili smo slabšo od pričakovane občutljivosti nove metode v primerjavi s trenutno uporabljeno invazivno diagnostiko. V primerih, ko je bilo pomnoževanje HP iz blata uspešno, smo v vseh primerih ugotovili genotip skladen z referenčnima testoma (fenotipskim in genotipskim). Naši rezultati v praksi pomenijo, da bi lahko v več kot polovici primerov tudi z neinvazivnimi diagnostičnimi metodami usmerili antibiotično zdravljenje okužbe s HP.

Na podlagi rezultatov testiranja analitične občutljivosti smo ugotovili, da je v splošnem meja detekcije v vzorcu blata z metodo PCR reda velikosti  $10-10^2$  CFU/mL PCR medija v katerega smo dodali za grahovo zrno blata. Z uporabo enakega LightMix testnega kompleta kot smo ga uporabili mi, v literaturi navajajo mejo detekcije pri  $10^3$  CFU/mL kužnine (7).

Iz tega lahko sklepamo, da so naši rezultati primerljivi in je v naši lokalni postavitvi LightMix PCR metoda visoko analitično občutljiva. Potrdili smo tudi visoko analitično specifičnost testa, saj z metodo nismo zaznali helikobaktru sorodnih bakterij in bak-

terij, ki so običajno prisotne v črevesu in blatu. Iz rezultatov testiranja ponovljivosti PCR reakcije in obstojnosti kužnine v PCR mediju (rezultati niso prikazani) lahko sklepamo, da je analit v blatu dobro stabilen najmanj 5 dni na sobni temperaturi in na temperaturi 4 °C. Na splošno velja, da detekcija HP v blatu ni optimalna, saj bakterija izvira iz želodca in mora dalj časa potovati skozi tanko in debelo črevo pri temperaturi približno 37 °C, kar bi lahko negativno vplivalo na njeno detekcijo. Poleg tega je bakterijsko breme HP v blatu bistveno nižje od bremena povzročiteljev gastroenteritisev v akutni fazi.

V našem vzorcu preiskovancev smo ugotovili prevalenco okužbe 41,9 %, kar je nekoliko višji odstotek kot je bil ocenjen za Slovenijo leta 2005 (25,1 %) (10) in se približuje splošnemu odstotku prevalence na svetu (~50 %). Primarna odpornost za klaritromicin je znašala 15,4 %, kar je primerljivo z državami v naši okolici in se sklada z novejšimi podatki v našem okolju, kjer je bila odpornost 15–30 % (11–14). Pri vrednotenju teh rezultatov moramo biti previdni, saj je naš vzorec preiskovancev majhen ( $n = 31$ ) in je bilo bolnikov z okužbo samo 13.

Z raziskavo smo ugotovili relativno nizko občutljivost preiskovane metode (53,8 %), kar je nekoliko nižja občutljivost v primerjavi z objavami iz literature v katerih poročajo o občutljivosti 80 % ali več (7, 8, 15–17). V nasprotju z občutljivostjo metode, je bila specifičnost naše metode odlična (100 %), kar se ujema s podatki iz literature (7, 8, 16). Zelo pomembna pa je tudi visoka pozitivna napovedna vrednost preiskovane metode, kar pomeni, da je ob pozitivnem testu pri bolniku vedno bila prisotna okužba in smo z metodo lahko določili odpornost za klaritromicin.

Razlogi za nižjo občutljivost od pričakovane so lahko številni: neustrezen odvzem kužnine, prevelika količina blata v PCR mediju, majhna vsebnost intaktne DNA v blatu, prisotnost inhibitorjev PCR (večinoma kompleksni polisaharidi rastlinskega izvora) ali splošno majhno število bakterij v blatu (18, 19).



V naši raziskavi smo želeli preveriti, ali je možno razviti nov sestavljeni neinvazivni zlati standard. Glede na rezultate lahko sklepamo, da smo bili uspešni, vendar je bil prispevek pozitivnih rezultatov serologije IgG (100 % občutljivost in specifičnost) in metode antigena iz blata (92,3 % občutljivost in 94,4 % specifičnost) neprimerljivo večji kot prispevek metode PCR iz blata. Iz tega sklepamo, da zlat standard, ki bi vključeval metodo PCR iz blata, ne bi izboljšal diagnoze okužbe s HP, bi pa pripomogel k detekciji odpornosti za klaritromicin.

Odpornost bakterije HP za klaritromicin smo preverjali s tremi različnimi metodami: fenotipsko s kulturo in antibiogramom, metodo PCR iz bioptata in metodo PCR iz blata. S kulturo in antibiogramom ter metodo PCR iz bioptata, ki sta se razlikovali v diagnostičnem izidu pri enem preiskovancu, smo zaznali 11 oz. 12 občutljivih sevov in 2 oz. 1 sev odporen za klaritromicin, medtem ko smo z metodo PCR iz blata zaznali 6 občutljivih sevov in 1 odporni sev. Naši rezultati so primerljivi z rezultati iz literature, kjer so v nekaterih raziskavah prav tako ugotovili neujemanje molekularnih metod s fenotipskim antibiogramom (20, 21).

Zaradi majhnega števila preiskovancev odstotek odpornosti nima velike praktične vrednosti, saj je zaradi razlike enega samega preiskovanca razlika v odstotku odpornosti med kulturo z antibiogramom (15,4 %) in metodo PCR iz bioptata (7,7 %) kar 7,7 %. Podobno velja, da zaradi majhnega števila zaznanih okužb z metodo PCR iz blata ( $n = 7$ ), zaznan odstotek odpornosti (14,3 %) nima povedne vrednosti. Prisotnost heterogene bakterijske populacije lahko oteži interpretacijo rezultatov, s čimer tudi pojasnjujemo razliko v številu zaznanih odpornih sevov med metodo PCR iz bioptata ( $n = 1$ ) in kulturo z antibiogramom ( $n = 2$ ) (2).

Glavno slabost naše raziskave predstavlja majhno število vključenih preiskovancev. Končno število zgolj 31 bolnikov predstavlja bolj pilotni tip raziskave, v katerem preverimo, ali je izbrana raziskovalna metoda ustrezna. Še posebej je to vidno pri upoštevanju zgolj okuženih bolnikov in ugotavljanju natančnosti

genotipskega antibiograma v primerjavi s fenotipskimi testi.

Kljub temu smo z našo pilotno raziskavo dokazali, da je metoda detekcije HP in odpornosti za klaritromicin z metodo PCR iz blata možna in je zato nadaljevanje raziskave z vključitvijo dodatnih bolnikov smiselno. Ključno bi bilo tudi spremeniti navodila za preiskovance za odvzem vzorcev blata ali urediti bolnišnični odvzem vzorca, s katerim bi lahko dobili kakovostnejše vzorce za analizo in bi s tem lahko pripomogli k zvišanju občutljivost metode.

## ZAKLJUČEK

Z raziskavo smo preverili ali je možno na neinvaziven način določiti odpornost HP za klaritromicin in tako usmeriti zdravljenje za posameznega bolnika. Ugotovili smo nekoliko slabšo občutljivost in odlično specifičnost testirane metode za detekcijo HP ter dobro ujemanje genotipske in fenotipske določitve odpornosti za klaritromicin. Raziskavo bi bilo smiselno nadaljevati z vključitvijo dodatnih pacientov. Na podlagi pridobljenih rezultatov lahko sklepamo, da bo v prihodnosti okužbo s sevom HP odpornim za klaritromicin možno zanesljivo dokazati tudi z uporabo neinvazivnih metod, kot je metoda PCR iz blata.

## ZAHVALA

Raziskavo je podprla Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (P3-0083). Zahvaljujemo se Borutu Štabucu za podporo in koristne napotke, Nini Zidar za histološki pregled bioptatov, Saši Simčič za testiranje serologije in antigena iz blata, Urši Dolinar in Petri Čamernik za pomoč pri izvedbi PCR testiranja, Olgi Križaj za pomoč pri izvedbi kulture in antibiograma in Evi Mihajlovič Mislej za pomoč pri klinični obravnavi bolnikov. Naloga je bila nagrajena s fakultetno Prešernovo nagrado.

## Literatura

1. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:449–90.
2. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:280–322.
3. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol.* 2014;20:12847–59.
4. Ducournau A, Bénéjat L, Sifré E, Bessède E, Lehours P, Megraud F. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:715–8.
5. World Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Genčve, 2017.
6. Kotar T, Pirs M, Steyer A, Cerar T, Šoba B, Skvarc M, et al. Evaluation of rectal swab use for the determination of enteric pathogens: a prospective study of diarrhoea in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:733–8.
7. Redondo JJ, Keller PM, Zbinden R, Wagner K. A novel RT-PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and identification of clarithromycin resistance mediated by mutations in the 23S rRNA gene. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;90:1–6.
8. Khadangi F, Yassi M, Kerachian MA. Review: Diagnostic accuracy of PCR-based detection tests for *Helicobacter pylori* in stool samples. 2017;22:e12444–9.
9. Buruoca C, Delchier J-C, Courillon-Mallet A, de Korwin J-D, Megraud F, Zerbib F, et al. Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. 2013;18:169–79.
10. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G, Ihan A, Logar J, Wraber B, et al. Prevalenca protiteles proti bakteriji *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005. *Zdrav Vestn.* 2006;75:169–73.
11. Butenko T, Jeverica S, Orel R, Homan M. Antibacterial resistance and the success of tailored triple therapy in *Helicobacter pylori* strains isolated from Slovenian children. 2017;22:e12400–6.
12. Nemanič T, Mislej EM, Plut S, Štabuc B, Jeverica S. Usmerjeno zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* – ali še obstaja druga pot? Sistematični pregled literature in metaanaliza. *Zdrav Vestn.* 2016;85:541–52.
13. Tepeš B, Vujasinović M, Šeruga M, Stefanovic M, Forte A, Jeverica S. Randomized clinical trial comparing 10-day sequential, 7-day concomitant and 7-day standard triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:676–83.
14. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, López-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* 2013;62:34–42.
15. Beer-Davidson G, Hindiyeh M, Muhsen K. Detection of *Helicobacter pylori* in stool samples of young children using real-time polymerase chain reaction. 2018;23:e12450.
16. Beckman E, Saracino I, Fiorini G, Clark C, Slepnev V, Patel D, et al. A novel stool PCR test for *Helicobacter pylori* may predict clarithromycin resistance and eradication of infection at a high rate. *J Clin Microbiol.* 2017;55:2400–5.
17. George S, Mamani N, Lucero Y, Torres JP, Farfán M, Lagomarcino AJ, et al. Detection of *Helicobacter pylori* by real-time PCR for 16S rRNA in stools of noninfected healthy children, using ELISA antigen stool test as the gold standard. 2016;21:606–12.
18. Monteiro L, Gras N, Vidal R, Cabrita J, Megraud F. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human feces by PCR: DNA stability and removal of inhibitors. *J Microbiol Methods.* 2001;45:89–94.
19. Giorgio F, Ierardi E, Sorrentino C, Principi M, Barone M, Losurdo G, et al. *Helicobacter pylori* DNA isolation in the stool: an essential pre-requisite for bacterial non-invasive molecular analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2016; 51:1429–32.
20. Brennan DE, Omorogbe J, Hussey M, Tighe D, Holleran G, O'moráin C, et al. Molecular detection of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in stool vs. biopsy samples. *WJG.* 2016;22:9214–9.
21. Ierardi E, Giorgio F, Iannone A, Losurdo G, Principi M, Barone M, et al. Noninvasive molecular analysis of *Helicobacter pylori*: Is it time for tailored first-line therapy? *WJG.* 2017;23:2453–7.

# Pomen zgodnjega ERCP pri zdravljenju bolnikov z akutnim biliarnim pankreatitisom

## Role of early ERCP in the treatment of patients with acute biliary pancreatitis

Anja Rihtaršič\*, Samo Plut, David Drobne, Borut Štabuc  
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana  
Gastroenterolog 2019; 2: 50–55

**Ključne besede:** akutni biliarni pankreatitis, žolčni kamni, ERCP, holangitis, zapleti

**Key words:** acute biliary pancreatitis, gallstones, ERCP, cholangitis, complications

### IZVLEČEK

**Izhodišča.** Akutni biliarni pankreatitis (ABP) je najpogostejša oblika akutnega pankreatitisa v Evropski uniji. Povzročijo ga žolčni kamni, ki zaradi zapore skupnega žolčevoda, papile Vateri in/ali pankreatičnega voda sprožijo vnetje trebušne slinavke. Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) v prvih 72 urah je standardni terapevtski poseg pri ABP. V raziskavi smo želeli ugotoviti ali ERCP pri bolnikih z ABP z ali brez akutnega holangitisa v prvih 24 urah vpliva na sistemske in lokalne zaplete ABP in vpliva na čas hospitalizacije.

**Metode.** V retrospektivno raziskavo smo vključili 153 bolnikov, ki so imeli na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo od januarja 2012 do decembra 2013 opravljen ERCP zaradi ABP. Bolnike smo razdelili glede na čas opravljenega ERCP in pridruženost akutnega holangitisa, nato pa primerjali število lokalnih in sistemskih zapletov ter čas hospitalizacije. Za statistično značilno smo izbrali vrednost  $p < 0,05$ .

### ABSTRACT

**Aims.** Acute biliary pancreatitis (ABP) is the most common form of acute pancreatitis in European Union. It is caused by gallstones, which block common bile duct, papilla Vateri and/or pancreatic duct and trigger pancreas inflammation. Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) in first 72 hours is a standard therapeutic procedure in patients with acute biliary pancreatitis (ABP), but it is not clear if even earlier procedure would add additional benefit. Therefore we aimed to explore if ERCP within 24 hours of admission decreases duration of hospitalization, the rate of systemic and local complications, and if this effect is limited only to patients with concomitant cholangitis.

**Methods.** We reviewed medical documentation of all patients that have had ERCP performed in Department of Gastroenterology of University Medical Centre Ljubljana between January 2012 and December 2013 because of ABP. Patients were divided into two groups: 1) patients with ABP and coexisting acute cholangitis

\*Anja Rihtaršič, dr. med.

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

**Rezultati.** Med 153 bolniki z ABP je 40 bolnikov imelo akutni holangitis. Bolniki z ABP in odsotnostjo akutnega holangitisa, ki so imeli opravljen pozni ERCP, so bili povprečno 6,8 dni dlje časa hospitalizirani kot bolniki z zgodnjim ERCP ( $p=0,012$ ) in so razvili več lokalnih ( $p=0,032$ ) in sistemskih zapletov ( $p=0,056$ ). Bolniki z ABP in z akutnim holangitisom, ki so imeli opravljen pozni ERCP, so bili povprečno 2,8 dni dlje časa hospitalizirani kot bolniki z zgodnjim ERCP ( $p=0,136$ ) in niso razvili več lokalnih zapletov ( $p=0,408$ ) ali sistemskih zapletov ( $p=0,168$ ).

**Zaključki.** Zgodnji ERCP v obravnavi bolnikov z ABP pomembno zmanjša število lokalnih in sistemskih zapletov ter skrajša čas hospitalizacije. Pri bolnikih z ABP in akutnim holangitisom statistično značilnih razlik nismo ugotovili zaradi majhnega števila vključenih bolnikov in ker antibiotično zdravljenje holangitisa vpliva na trajanje hospitalizacije.

and 2) patients with ABP without coexisting acute cholangitis. Rate of local and systemic complications and duration of hospitalization in patients with early ERCP was compared to patients with late ERCP. Statistically significant difference was considered to be at  $p<0.05$ .

**Results.** Among 153 patients with ABP, 40 patients had acute cholangitis. Patients with ABP in absence of acute cholangitis with late ERCP were hospitalized on average 6.8 days longer than patients with early ERCP ( $p=0.012$ ) and developed more local and systemic complications ( $p=0.032$  and  $p=0.056$ , respectively). Patients with ABP and acute cholangitis with late ERCP were on average hospitalized 2.8 days longer ( $p=0.136$ ) and did not develop significantly more local or systemic complications ( $P=0.408$  and  $p=0.168$ , respectively).

**Conclusions.** Early ERCP in treatment of patients with ABP significantly decreases number of local and systemic complications and the duration of hospitalization. In patients with ABP and acute cholangitis statistically significant differences were not discovered most likely due to low number of patients included in the study and because of antibiotic treatment that prolongs the time of hospitalization in all subjects.

---

## UVOD

Akutni pankreatitis je ena najpogostejših boleznih prebavil (1). V Evropski uniji znaša incidenca akutnega pankreatitisa med 4.9–73.4/100.000 prebivalcev na leto (2, 3). Žolčni kamni so poleg alkohola najpogostejši vzrok (30–60 %) boleznih (4). Natančni patogenetski mehanizmi nastanka akutnega biliarnega pankreatitisa (ABP) niso povsem pojasnjeni. Raziskave kažejo, da obstrukcija na navedenih mestih povzroči bilopankreatični refluks in intraduktalno hipertenzijo. Slednje vodi preko neprimerne aktivacije tripsina in drugih pankreatičnih encimov v avtodigestijo žleze z vnetjem (4, 5, 6).

Diagnozo akutnega pankreatitisa postavimo glede na klinično sliko (akutna abdominalna bolečina, ki jo

spremlja nauzea in bruhanje) in več kot trikrat zvišano vrednost serumske koncentracije lipaze/amilaze nad zgornjo mejo in/ali značilne najdbe sprememb trebušne slinavke s pomočjo slikovnih preiskav (UZ, CT, MRI s kontrastom) (7).

Klinično biliarni pankreatitis opredelimo kot: a) prisotnost žolčnih kamnov in/ali zgoščenega žolča na UZ ali CT ob sprejemu ali b) dilatiran skupni žolčevod na UZ ali CT ali c) dve od naslednjih treh laboratorijskih nepravilnosti: 1) serumski bilirubin  $> 40$  mmol/L; 2) vsaj 3-kratno zvišanje koncentracij serumskih aminotransferaz (AST, ALT); 3) vsaj 3-kratno zvišanje koncentracij serumskih holestatskih encimov (AF, gama GT) (8).

Akutni pankreatitis poteka v dveh fazah. V zgodnji fazi znotraj prvega tedna bolezni je v ospredju pro-vnetni lokalni odziv na poškodbo trebušne slinavke (9, 10). Kadar proti-vnetni mehanizmi ne zamejijo vnetja, kaskado sproščanja vnetnih citokinov spremlja sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS). Defini-rata ga vsaj dva kriterija: telesna temperatura  $< 36^{\circ}\text{C}$  ali  $> 38^{\circ}\text{C}$ , pospešen srčni utrip  $> 90/\text{min}$ , število levkocitov  $< 4000$  ali  $> 12000/\text{mm}^3$ , pospešena fre-kvenca dihanja  $> 20/\text{min}$  ali  $\text{pCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ . Kadar traja SIRS več kot 48 ur, obstaja večje tveganje za raz-voj odpovedi vsaj enega organskega sistema. Za pozno fazo so značilni znaki sistemske (bakterijske) okužbe in/ali lokalni zapleti v trebušni slinavki (2, 7).

Po Atlantski klasifikacija iz leta 2012 se glede na prisotnost lokalnih zapletov (Tabela 1) in odpoved respiratornega, kardiovaskularnega ali ledvičnega sistema (Tabela 2) akutni pankreatitis razvršča v tri skupine (7). Pri 75–80 % bolnikov poteka AP v kli-nično blagi obliki (8). Značilen je intersticijski edem trebušne slinavke brez organske odpovedi in lokalnih ali sistemskih zapletov. Za srednje hudo potekajoč AP so značilni lokalne in/ali sistemski zapleti z odpovedjo vsaj enega od organskih sistemov za manj kot 48 ur. Hudo potekajoč AP opredeljuje perzistentna odpoved vsaj enega od organskih sistemov (traja  $> 48$  ur) (7).

ERCP je terapevtski poseg. Občutljivost za ugotavlja-nje žolčnih kamnov je 90–100 %, zato se skoraj vedno naredi endoskopska papilotomija (EPT) in sfinkte-rotomija z odstranitvijo morebitnih žolčnih kamnov (11, 12, 21). Indikacije za ERCP so vztrajna biliarna obstrukcija (konjugiran bilirubin  $> 86 \mu\text{mol/L}$ ), pri-družen akutni holangitis (povišana telesna tempe-ratura, zlatenica, sepsa), viden zagozden kamen v skupnem žolčevodu na UZ ali CT) in/ali klinično poslabšanje (močnejša bolečina, levkocitoza, spremembe vitalnih znakov) z zvišanimi vrednostmi jetrnih enci-mov (5). Dosedanje raziskave so opredelile pomembno vlogo ERCP z endoskopsko papilotomijo pri zdra-vljenju bolnikov z ABP, ki sedaj velja v svetu za stan-dardno metodo zdravljenja znotraj 72 ur (13, 14, 15). ERCP ni potreben pri večini bolnikov z ABP, pri ka-terih ni laboratorijskih ali kliničnih dokazov za ob-

Tabela 1. Atlantska klasifikacija lokalnih zapletov akutnega pankreatitisa

Table 1. Atlanta classification of local complications in acute pancreatitis

Lokalni zapleti akutnega pankreatitisa
Akutno peripankreatično nabiranje tekočine
Akutna pankreatična in peripankreatična nekroza
Demarkirana nekroza (walled-off necrosis)
Pankreatična pseudocista
Ostalo: moteno praznjenje želodca, tromboza splenične in portalne vene, nekroza črevesja

Tabela 2. Marshallov točkovni sistem za sistemski zaplet z odpovedjo organskih sistemov

Table 2. Modified Marshall scoring system for systemic complications with organ dysfunction

Sistemski zapleti akutnega pankreatitisa
Šok – sistolični tlak $< 90 \text{ mmHg}$ (neodziven na rehidracijo)
Akutna respiratorna insuficienca ( $\text{pO}_2 < 7,6 \text{ kPa}$ )
Akutna ledvična insuficienca (kreatinin $> 169 \mu\text{mol/L}$ po rehidraciji)

strukcijo z žolčnim kamnom (3). Smernice Britanskega združenja za gastroenterologijo iz leta 2005 priporo-čajo zgodnji ERCP (znotraj 72 ur po začetku zdravstvene obravnave bolnika) pri vseh bolnikih s predvi-denim hudim potekom ABP (16). Združenje ameriških gastroenterologov iz leta 2007 priporoča ERCP zno-traj 24 ur po začetku zdravstvene obravnave pri bol-nikih z ABP in pridruženim akutnim holangitisom (17). Novejše ameriške smernice iz leta 2013 predla-gajo, da se opravi ERCP pri vseh bolnikih z ABP in sočasnim akutnim holangitisom znotraj 24 ur po za-četku zdravstvene obravnave.

V retrospektivni raziskavi smo želeli opredeliti vlogo in optimalen čas za izvedbo ERCP pri bolnikih z ABP z ali brez akutnega holangitisa.

## BOLNIKI IN METODE

Pregledali smo zdravstveno dokumentacijo 222 bolnikov, ki so imeli na podlagi kliničnega pregleda, izvidov laboratorijskih preiskav in značilnih najdb s slikovnimi preiskavami postavljeno diagnozo ABP in opravljeno preiskavo ERCP na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani.

V študijo smo vključili bolnike, pri katerih so z ERCP nedvomno potrdili biliarno etiologijo akutnega pankreatitisa. Pred ERCP smo pri vseh bolnikih opravili laboratorijske preiskave in bolnike, ki so izpolnjevali kriterije za ERCP napotili na preiskavo. Za opredelitev akutnega biliarni pankreatitisa so bile pomembne vrednosti naslednjih laboratorijskih markerjev: S-alfa-Amilaza, S-Lipaza, S-Alkalna fosfataza, S-ALT, S-AST, S-gamaGT, S-Bilirubin. Vsi bolniki so imeli opravljen transkutani ultrazvočni pregled trebuha ali endoskopski ultrazvok. ERCP so izvajali trije endoskopisti, uporabljali so videoduodenoskop z diaskopskim rentgenskim aparatom. Po ERCP so bolniki dobili nesteroidni antirevmatični supozitorij in pri težki kanilaciji je bil bolniku začasno vstavljen pankreatični stent. Računalniško tomografijo (CT) smo naredili pri vseh bolnikih s hudim potekom ABP 3.–5. dan hospitalizacije. Izvidi CT preiskave so služili za oceno jakosti vnetja in prikaz morebitnih sprememb parenhima trebušne slinavke.

Bolnike smo razdelili v 2 skupini: (1) bolniki z ABP s pridruženim holangitisom, (2) bolniki ABP brez pridruženega holangitisa. V vsaki izmed skupin smo bolnike razdelili na dve podskupini: na bolnike pri katerih je bil ERCP opravljen znotraj 24 ur po začetku zdravstvene obravnave (zgodnji ERCP) in bolnike, ki so imeli opravljen ERCP v časovnem intervalu 24–72 ur po začetku zdravstvene obravnave (pozni ERCP).

V raziskavo nismo vključili bolnikov pri katerih z ERCP nismo potrdili diagnoze ABP in bolnikov, ki so imeli opravljen ERCP več kot 72 ur po začetku zdravstvene obravnave.

**Podatki in statistična analiza.** Raziskava temelji na zbiranju podatkov iz zdravstvenih kartonov in računalniške baze. Uporabljali smo program Hipokrat, s katerim smo pridobili podatke o starosti in spolu, laboratorijske podatke, podatke o poteku bolezni in času hospitalizacije. O opravljeni preiskavi ERCP smo zbrali podatke iz programa Endobase. S pomočjo programa Impax smo poiskali preiskovance, ki so imeli opravljeno računalniško tomografijo (CT). Statistično analizo smo naredili z računalniškim programom IBM SPSS Statistics različica 20. Za podatke, pri katerih razporeditev ni bila normalna, smo uporabili Mann-Whitneyev U test. Pogostnost pojavljanja različnih spremenljivk smo primerjali s testom  $\chi^2$ . Za statistično značilno smo šteli  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

Analizirali smo podatke 157 bolnikov z ABP, 91 žensk in 66 moških, povprečno starih 64 let (razpon 26–97 let). Pri vseh smo med ERCP in EPT ugotovili žolčne kamne različnih velikosti. 43 (27,4 %) bolnikov je imelo poleg ABP prisoten akutni holangitis. 71 (45,2 %) bolnikov je imelo opravljeno preiskavo ERCP znotraj 24 ur po sprejemu, 86 (54,8 %) bolnikov je imelo ERCP med 24 in 72 urami po sprejemu. Štirje bolniki so tekom hospitalizacije umrli zaradi kardiorespiratorne odpovedi in pljučne tromboembolije. Dva bolnika sta imela opravljen zgodnji ERCP, dva pa pozni ERCP.

V Tabeli 3 je prikazan čas hospitalizacije bolnikov z ABP in akutnim holangitisom glede na opravljen ERCP pred 24 urami ali po 24 urah od začetka obravnave.

*Tabela 3. Trajanje hospitalizacije pri bolnikih z ABP in pridruženim akutnim holangitisom (podatke prikazujemo kot povprečno vrednost  $\pm$  standardni odklon)*

ERCP skupina	Čas hospitalizacije (dnevi)	p
Zgodnji ERCP	9,1 $\pm$ 3,3	
Pozni ERCP	11,9 $\pm$ 5,9	0,136

V skupini bolnikov z ABP in akutnim holangitisom je imelo 34 (85,0 %) blago potekajoč ABP in 6 (15,0 %) srednje hudo ali hudo potekajoč ABP. V skupini bolnikov z zgodnjim ERCP pri nobenem bolniku ni bilo sistemskega zapleta, v skupini s poznim ERCP sta 2 bolnika imela po vsaj en sistemski zaplet. Število sistemskih zapletov se med skupinama statistično ne razlikuje ( $p=0,168$ ). Lokalni zaplet je imel 1 bolnik z zgodnjim ERCP in 3 bolniki s poznim ERCP. Statistično značilne razlike nismo potrdili ( $p=0,408$ ).

113 (73,9 %) bolnikov z ABP ni imelo pridruženega akutnega holangitisa. V Tabeli 4 prikazujemo čas trajanja hospitalizacije v posameznih podskupinah in rezultate njihovih statističnih analiz.

*Tabela 4. Trajanje hospitalizacije pri bolnikih z ABP in brez pridruženega akutnega holangitisa (podatke prikazujemo kot povprečno vrednost  $\pm$  standardni odklon)*

ERCP skupina	Čas hospitalizacije (dnevi)	p
Zgodnji ERCP	8,3 $\pm$ 5,0	
Pozni ERCP	15,1 $\pm$ 15,3	0,012

85 (72,2 %) bolnikov je imelo blago potekajoč ABP, 28 (24,8 %) pa srednje hudo ali hudo potekajoč ABP. V skupini bolnikov z zgodnjim ERCP so 3 bolniki imeli vsaj en lokalni zaplet, v skupini s poznim ERCP pa je bilo takih bolnikov 13 ( $p=0,032$ ). Vsaj en sistemski zaplet smo ugotovili pri 5 bolnikih z zgodnjim ERCP in pri 15 bolnikih s poznim ERCP ( $p=0,056$ ).

## RAZPRAVA

V naši raziskavi smo ugotovili, da ERCP v prvih 24 urah po začetku zdravstvene obravnave pri bolnikih z ABP skrajša čas hospitalizacije in zmanjša število zapletov. V skupini bolnikov z ABP in odsotnostjo akutnega holangitisa so imeli bolniki z zgodnjim ERCP statistično značilen krajši čas hospitalizacije. V tej skupini bolnikov z zgodnjim ERCP smo ugotovili tudi značilno manjše število lokalnih zapletov ( $p=0,032$ ) in tudi sistemskih zapletov ( $p=0,056$ ).

Pri bolnikih z ABP in pridruženim akutnim holangitisom razlike v trajanju hospitalizacije in številu zapletov niso bile statistično značilne, kar pripisujemo majhnemu številu vključenih bolnikov. Obenem so vsi bolniki s pridruženim akutnim holangitisom prejeli antibiotik, kar vpliva na čas hospitalizacije.

Zhou s sod. je 2002 analiziral uporabnost ERCP v diagnostiki in zdravljenju pri 45 bolnikih z ABP. Pri 20 bolnikih so opravili ERCP znotraj 24 ur po začetku zdravljenja, 25 bolnikov pa ERCP ni imelo opravljenega in so bili zdravljeni konzervativno. Obe skupini bolnikov so nadalje razdelili s pomočjo točkovne lestvice APACHE II na blag oziroma hud potek ABP. Incidenca zapletov, čas hospitalizacije in stroški zdravljenja so bili statistično značilno manjši pri bolnikih s hudim potekom ABP in opravljenim ERCP ( $p < 0,05$ ) v primerjavi s preostalimi bolniki. (18).

Morettijeva metaanaliza je primerjala zgodnji ERCP s konzervativnim zdravljenjem ABP. Zajetih je bilo 5 prospektivnih randomiziranih raziskav z 702 bolniki. Potrdili so, da zgodnji ERCP (v primerjavi s konzervativnim zdravljenjem) pri bolnikih s hudim potekom ABP zmanjša število zapletov, ne vpliva pa na umrljivost bolnikov (19).

Van Santvoort s sod. (2009) je prospektivno analiziral vlogo zgodnjega ERCP pri 153 bolnikih s predvidenim hudim potekom ABP in brez pridruženega holangitisa. 52 bolnikov s holestazo je imelo opravljen zgodnji ERCP znotraj 72 ur po začetku simptomov in 26 bolnikov so zdravili konzervativno. Holestazo so definirali z vrednostjo serumskega bilirubina  $> 40 \mu\text{mol/L}$  in/ali razširjenim skupnim žolčevodom in telesno temperaturo  $< 38,6^\circ\text{C}$ . Ugotovili so, da je pri bolnikih s hudim potekom ABP in holestazo zgodnji ERCP v primerjavi s konzervativnim zdravljenjem zmanjšal število zapletov ( $p=0,02$ ). Pri bolnikih brez holestaze vloga zgodnjega ERCP (29/75 bolnikov) ni bila potrjena, saj ni zmanjšal zapletov bolezni, prav tako pa ni vplival na umrljivost bolnikov (8).

Petrov s sod. je v svojo metaanalizo vključil 3 randomizirane poskusne študije (Neoptolemos et al, Fölsch

et al in Oria et al) s skupno 450 bolniki. Vključitveni kriteriji so bili: a) bolniki z ABP brez akutnega holangitisa; b) opravljen zgodnji ERCP znotraj 72 ur po začetku simptomov z ali brez EPT; c) primerjava konzervativnega zdravljenja in zdravljenja z ERCP z ali brez EPT; d) obravnava zapletov in umrljivosti. 230 bolnikov je imelo opravljen zgodnji ERCP z ali brez EPT. Metaanaliza ni potrdila statistično značilnih sprememb v številu zapletov in umrljivosti med bolniki z zgodnjim ERCP in bolniki, ki so bili zdravljeni konzervativno. Rezultati kažejo, da je zgodnji ERCP pri bolnikih z ABP in brez prisotnosti akutnega holangitisa nepotreben invazivni poseg, ki ne zmanjša števila zapletov in umrljivost (20).

Rezultate naše in drugih raziskav je težko neposredno primerjati zaradi različnih delitev bolnikov v statistične skupine. Številne raziskave so razdelile bolnike glede na blago ali hudo potekajoč ABP, kar pa je možno bolj zanesljivo oceniti šele v roku približno 48 ur po sprejemu v zdravstveno ustanovo. S tem se zamudi časovno okno zgodnjega ERCP.

## ZAKLJUČEK

Raziskava je pokazala, da zgodnji ERCP v obravnavi bolnikov z ABP pomembno zmanjša število lokalnih in sistemskih zapletov ter skrajša čas hospitalizacije. Pri bolnikih z ABP in akutnim holangitisom statistično značilnih razlik nismo ugotovili najverjetneje zaradi majhnega števila vključenih bolnikov, ki so prejeli tudi antibiotično zdravljenje akutnega holangitisa, kar vpliva na trajanje hospitalizacije.

## Literatura

1. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013; 144(6): 1252–61.
2. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 2379–400.
3. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 1400–15.
4. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(12): 1427–30.
5. Fogel EL, Sherman S. ERCP for gallstone pancreatitis. *N Engl J Med*. 2014; 370: 150–57.
6. Mayer J, Rau B, Schoenberg MH, Beger HG. Mechanism and role of trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Hepatology*. 1999; 46(29): 2757–63.
7. 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: 102–11.
8. van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, Boermeester MA, Fischer K, Bollen TL, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis. *Ann Surg*. 2009; 250: 68–75.
9. Brivet FG, Emilie D, Galanaud P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during severe pancreatitis: An early and sustained response, although unpredictable of death. *Critical Care Medicine*. 1999; 27(4): 749–55.
10. Izakson A, Ezri T, Weiner D, Litmanovich D, Khankin EV. New developments in understanding of pathophysiology, diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis. *Jurnalul Roman de Anestezie Terapie Intensiv*. 2012; 1: 39–50.
11. Sugiyama M, Atomi Y. Acute biliary pancreatitis: the role of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surgery*. 1998; 124(1): 14–21.
12. Leung JW, Banez VP, Chung SC. Precut (needle knife) papillotomy for impacted common bile duct stone at the ampulla. *Am J Gastroenterol*. 1990; 85(8): 991–3.
13. Kapetanos DJ. ERCP in acute biliary pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2010; 2(1): 25–8.
14. Fölsch UR, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med*. 1997; 336(4): 237–42.
15. Byrne MF. Gallstone pancreatitis – who really needs an ERCP? *Can J Gastroenterol*. 2006; 20(1): 15–7.
16. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for management of acute pancreatitis. *Gut*. 2005; 54 Suppl 3: iii1–iii9.
17. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007; 132: 2022–44.
18. Zhou MQ, Li NP, Lu RD. Duodenoscopy in treatment of acute gallstone pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2002; 1(4): 608–10.
19. Moretti A, Papi C, Aratari A, et al. Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Liver Dis*. 2008; 40(5): 379–85.
20. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MGH, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis. *Ann Surg*. 2008; 247: 250–57.
21. Moon JH, Cho YD, Cha SW, Cheon YK, Ahn HC, Kim YS, et al. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US. *The American Journal of Gastroenterology*. 2005; 100: 1051–57.



# Priporočila za uporabo kalprotektina pri bolnikih s kronično črevesno vnetno boleznijo

## Recommendations for use of faecal calprotectin in patients with inflammatory bowel disease

Borut Štabuc<sup>1</sup>, Ivan Ferkolj<sup>1</sup>, David Drobne<sup>1</sup>, Nataša Smrekar<sup>1</sup>, Cvetka Pernat Drobež<sup>2</sup>, Andreja Ocepek<sup>2</sup>, Matic Koželj<sup>1</sup>, Gregor Novak<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

<sup>2</sup>Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Gastroenterolog 2019; 2: 56–60

**Ključne besede:** KVČB, kalprotektin, remisija

**Key words:** IBD, calprotectin, remission

### IZVLEČEK

Glavni cilj zdravljenja kronične vnetne črevesne bolezni je trajno zaviranje vnetnega odziva. Ocena črevesnega vnetja je še vedno velik izziv. Stopnja vnetja se ocenjuje endoskopsko in z biopsijami za histološko analizo. Laboratorijski parametri vnetja niso dovolj občutljivi ali specifični. Kalprotektin je beljakovina v blatu je trenutno najbolj občutljiv marker vnetja pri KVČB. Namen prispevka je predstaviti vlogo kalprotektina pri obravnavi bolnikov s KVČB.

### ABSTRACT

The main goal treatment of patients with IBD is to permanently inhibit the inflammatory response. Assessing bowel inflammation is still a major challenge. The gold standard to evaluate the scale of inflammation is endoscopically and with biopsies for histological analysis. Laboratory parameters of inflammation are not sensitive enough neither are specific. Calprotectin, a protein in faeces, is currently the most sensitive marker of IBD. The purpose of the paper is to present the role of calprotectin in the treatment of patients with IBD.

\*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

Kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) so kronična obolenja črevesa neznane etiologije in s tipično ponavljajočim se potekom. Glavni cilj zdravljenja KVČB je učinkovito in trajno zaviranje vnetnega odziva, da bi vzpostavili in vzdrževali klinično in endoskopsko remisijo. Ocena črevesnega vnetja je še vedno velik izziv. Trenutno najbolj zanesljiva metoda vključuje endoskopijo z biopsijo, kar je invaziven diagnostični postopek. Najpogosteje uporabljeni laboratorijski parametri vnetja, kot sta hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR) in C-reaktivni protein (CRP), niso dovolj specifični ali občutljivi. Kalprotektin v blatu (FC), tj. beljakovina, ki izvira iz nevtrofilcev, se zdi najbolj občutljiv marker črevesnega vnetja pri KVČB. Enostaven, neinvaziven in cenovno ugodnejši kvantitativni test kalprotektina v blatu je najpogosteje uporabljen nadomestni marker za spremljanje vnetne aktivnosti v črevesju. Vrednosti kalprotektina se dobro ujemajo z endoskopskimi indeksi aktivnosti bolezni in so zato pomembne v različnih kliničnih okoljih, vključno z začetno diagnozo, diagnozo relapsa in odzivom na zdravljenje.

## KALPROTEKTIN V BLATU

- V trenutni praksi se kalprotektin v blatu lahko uporablja kot zanesljiv objektivni marker vnetja, saj je dokazano, da je močno povezan z endoskopsko aktivnostjo bolezni z visoko občutljivostjo in specifičnostjo (88 % pri Crohnovi bolezni (CB) in 73 % pri ulceroznem kolitisu (UK)).
- Kalprotektin v blatu je bolj povezan z endoskopsko kot pa s klinično aktivnostjo.
- Zdi se, da kalprotektin v blatu bolje izraža aktivnost bolezni pri UK v primerjavi s CB ileuma. CB kolona je povezana z znatno višjo ravnjo kalprotektina v blatu v primerjavi z izolirano CB ileuma.

## CILJI GLEDE VKLJUČITVE KALPROTEKTINA V BLATU V VSAKODNEVNO PRAKSO IN SPREMLJANJE BOLEZNI

1. Razlikovanje med sindromom razdražljivega črevesa in KVČB
2. Hitrejša diagnoza KVČB
3. Hitrejša napotitev k specialistu za KVČB
4. Zmanjšanje števila obiskov v centrih za KVČB/pri specialistih za KVČB
5. Zmanjšanje števila endoskopij
6. Višje stopnje remisije → nižje stopnje zapletov in hospitalizacij
7. Višja kakovost življenja bolnikov in aktivnejša vključitev v obvladovanje bolezni

## VZORČENJE BLATA

Navodila za vzorčenje blata

- Uporabite jutranji vzorec oziroma prvi vzorec blata tistega dne
- Izogibajte se močno tekočim ali preveč trdim vzorcem blata
- Shranjevanje vzorca: do 72 ur na sobni temperaturi in največ 7 dni na temperaturi 2–8 °C
- Velikost vzorca: 50–100 mg
- Zaradi različnosti testov je priporočljivo, da se pri spremljanju bolnika uporabi vedno enak test

Tehnični in metodološki vidiki merjenja kalprotektina v blatu

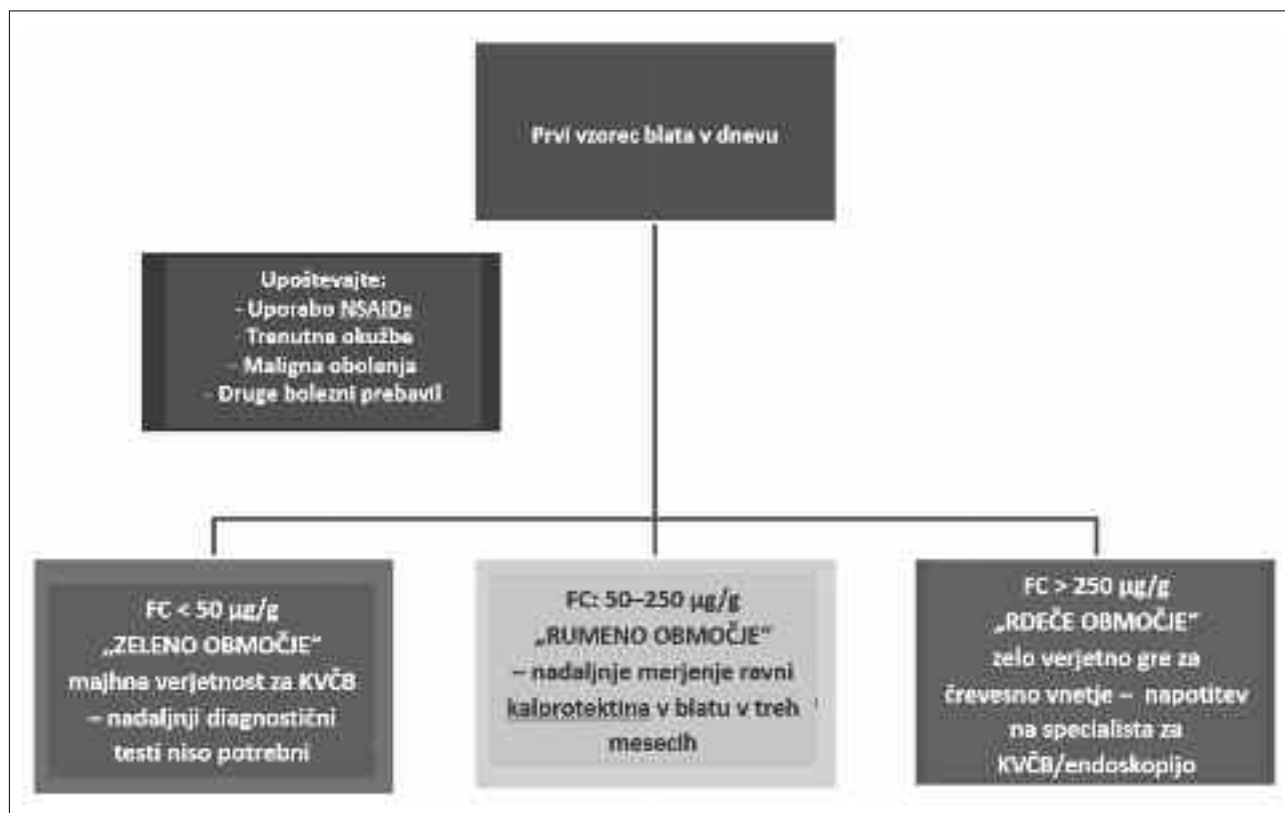
- Encimski imunski testi (ELISA), ki kot reagente uporabljajo monoklonska in poliklonska protitelesa, ostajajo referenčna tehnika
- Testiranje ob bolniku (angl. *point-of-care testing*) (test IBDoc za uporabo doma in test Quantum Blue) omogoča takojšnjo obravnavo vzorca blata z dobrim ujemanjem s tehniko ELISA

## INTERPRETACIJA RAVNI KALPROTEKTINA V BLATU PRI NEDIAGNOSTICIRANIH BOLNIKI S KVČB

- FC < 50 µg/g: majhna verjetnost za KVČB – nadaljnji diagnostični testi niso potrebni
- FC 50–250 µg/g: potrebno je nadaljnje merjenje ravni kalprotektina v blatu v treh mesecih
- FC > 250 µg/g: zelo verjetno gre za črevesno vnetje → specialist za KVČB/endoskopija
- Uporaba kalprotektina v blatu lahko zmanjša število negativnih kolonoskopij za približno dve tretjini in lahko zagotovi prihranek stroškov zdravstvene ustanove
- Pozitiven test kalprotektina v blatu je vedno treba razlagati v širšem kliničnem kontekstu, saj je raven kalprotektina v blatu lahko povišana zaradi številnih drugih bolezni prebavil (okužb, malignih obolenj, poškodb sluznice zaradi nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs), mikroskopskega kolitisa ...).

## UPORABA KALPROTEKTINA V BLATU ZA KLINIČNO SPREMLJANJE SIMPTOMATSKIH BOLNIKOV S KVČB

- Kalprotektin v blatu je treba izmeriti ob diagnozi KVČB ali pred večjimi spremembami zdravljenja za prihodnjo primerjavo.
- Pri simptomatskih bolnikih s KVČB lahko na podlagi FC > 250 µg/g ločimo zagon KVČB od nevnetnih zapletov ali osnovnega sindroma razdražljivega črevesa.
- Znižanje ravni kalprotektina v blatu lahko napove klinični in endoskopski odziv na zdravljenje.
- Kadar gre za zagon, merjenje kalprotektina v blatu ni potrebno.
- Odziv na terapijo: priporočajo se serijske meritve kalprotektina v blatu tri do šest mesecev po začetku zdravljenja.
- Endoskopija ostaja zlati standard za oceno aktivnosti bolezni in večje terapevtske spremembe se ne priporočajo le na podlagi kalprotektina v blatu.



Slika 1. Algoritem interpretacije vrednosti fekalnega kalprotektina v diagnostiki KVČB



Slika 2. Predlagani algoritem za uporabo kalprotektina v blatu pri simptomatskih bolnikih s kvčb

## VLOGA KALPROTEKTINA V BLATU PRI ASIMPTOMATSKIH BOLNIKI S KVČB

- Na podlagi kalprotektina v blatu je mogoče opredeliti bolnike v klinični remisiji s subkliničnim vnetjem in velikim tveganjem za kratkotrajni klinični relaps (3–4 mesece).
- Kalprotektin v blatu se lahko meri glede na profil tveganja bolnika na vsake tri do šest mesecev.
- V primeru povišane ravni (FC > 250 µg/g) je treba:
  - izključiti morebitne druge vzroke povišane ravni FC (okužba s *C. difficile*, uporaba NSAIDs ...);
  - potrditi aktivnost bolezni s preiskavami (rektoskopija, endoskopija, magnetnoresonančno slikanje).
- Posledica merjenja ravni kalprotektina v blatu pri asimptomatskih bolnikih s KVČB: možnost zgodnejše uvedbe zdravljenja ali strategija eskalacije

zdravljenja v zgodnejših fazah vnetja → nižja stopnja zapletov, preprečevanje hospitalizacije.

## BIOMARKERJI IN NOSEČNOST

- Nosečnost ne povzroči povišanja ravni kalprotektina v blatu.
- Pri normalni nosečnosti so ravni C-reaktivnega proteina (CRP) le nekoliko povišane in so še vedno pod referenčnimi vrednostmi.
- CRP višji pri klinično aktivnih nosečnicah s KVČB pred spočetjem in v prvem trimesečju CRP ostaja potencialno orodje za oceno aktivnosti KVČB v začetnem trimesečju nosečnosti.
- CRP morda ne izraža točne aktivnosti bolezni v drugem in tretjem trimesečju.
- Kombinirana uporaba kalprotektina v blatu in celovite ocene aktivnosti bolezni (PGA) se zdi optimalna za oceno aktivnosti KVČB v nosečnosti.

FC < 50 µg/g	FC: 50–250 µg/g	FC > 250 µg/g*
Ni vnetja (verjetno)	Preostanek vnetja (verjetno)	Prisotno je znatno vnetje
Zagon v kratkem je zelo malo verjeten	Primerjajte s prejšnjo vrednostjo: če se trend ravni FC povečuje – možni zagon!	Zagon v prihajajočih mesecih je verjeten
Nadaljujte z zdravljenjem ali razmislite o de-eskalaciji	Načrtujte ponovno testiranje v naslednjih 3–6 mesecih	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Izključite morebitne druge vzroke za povišanje ravni FC</li> <li>- Razmislite o oceni (endoskopija in/ali MRI) in optimizirajte/spremenite terapijo</li> </ul>
* CB: občutljivost 61 %, specifičnost 80 %; UK: občutljivost 71 %, specifičnost 100 %.		

Slika 3. Razlaga različnih ravni kalprotektina v blatu pri asimptomatskih bolnikih s kvčb

## **KALPROTEKTIN V BLATU V POOPERATIVNEM OBDOBJU PRI KVČB**

- Z meritvijo kalprotektina v blatu tri mesece po operaciji lahko opredelimo bolnike z zgodnjo endoskopsko ponovitvijo (če so vrednosti FC > 250 µg/g) in izberemo bolnike, ki potrebujejo zgodnjo pooperativno endoskopijo.
- Nadaljevanje nizkih ravni kalprotektina v blatu kaže na nadaljevanje remisije.
- Kalprotektin v blatu je lahko koristen marker za neinvazivno diagnozo pavčitisa.
- Endoskopija 6 do 12 mesecev po operaciji ostaja zlati standard za oceno pooperativne ponovitve.

## **Literatura**

1. Reenaers C, Bossuyt P, Hindryckx P, Vanpoucke H, Cremer A, Baert F. Expert opinion for use of faecal calprotectin in diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease in daily clinical practice. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(8).
2. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54(3):364–368.
3. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144–164.
4. Choden T, Mandaliya R, Charabaty A, Mattar MC. Monitoring inflammatory bowel disease during pregnancy: Current literature and future challenges. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2018;9(1):1–7.
5. Julsgaard M, Hvas CL, Geary RB, et al. Fecal Calprotectin Is Not Affected by Pregnancy: Clinical Implications for the Management of Pregnant Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(7):1240–1246.

# Delna enteralna prehrana inducira klinično in endoskopsko remisijo pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo: prospektivna kontrolirana raziskava

## Partial enteral nutrition induces clinical and endoscopic remission in pediatric Crohn's disease: results of a prospective controlled study

Darja Urlep\*, Rok Orel

Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University Children's Hospital Ljubljana  
Gastroenterolog 2019; 2: 61–64

**Ključne besede:** Crohnova bolezen, otroci in adolescenti, totalna enteralna prehrana, delna enteralna prehrana

**Key words:** Crohn's disease, Children and adolescents, Exclusive enteral nutrition, Partial enteral nutrition

### IZVLEČEK

Namen te raziskava je primerjati stopnjo klinične in endoskopske remisije ter mukoznega celjenja po 6-tedenskem obdobju delne enteralne prehrane s stopnjami pri totalni enteralni prehrani pri otrocih z aktivno Crohnovo boleznijo (CB). Petindvajset bolnikov z aktivno CB (srednja starost 13.6 let, razpon 3.6–18.0) je bilo razvrščenih v skupino z delno enteralno prehrano (n=12) in totalno enteralno prehrano (n=13). Skupina z delno enteralno prehrano je prejela 75 % dnevnih prehranskih potreb v obliki polimerične formule in enega obroka t.i. protivnetne diete na dan. Klinični in laboratorijski kazalci pri bolnikih so se analizirali na teden 0, 1, 3 in 6. Endoskopska remisija se je ocenjevala šesti teden. V analizi 'intention to treat' je klinično remisijo (Pediatric CD Activity Index < 10) doseglo 69.2 % bolnikov v skupini s totalno

### ABSTRACT

The aim of this study was to compare clinical remission, endoscopic remission and mucosal healing rates after a 6-week treatment period with partial enteral nutrition (PEN) to the rates obtained by standard exclusive enteral nutrition (EEN) in children with active Crohn's disease (CD). Twenty-five patients with active CD (median age 13.6 y, range 3.6–18.0) were recruited to either PEN (n = 12) or EEN (n = 13) treatment groups. The PEN group received 75% of their dietary needs from a polymeric formula plus 1 meal per day from an anti-inflammatory diet (AID). Patients were assessed at weeks 0, 1, 3 and 6 using clinical and laboratory parameters. Endoscopic assessment was performed at induction and week 6. On intention to treat analysis, clinical remission (Pediatric CD Activity Index < 10) was achieved in 69.2% and 75.0% of EEN

\*Darja Urlep, MD

Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University Children's Hospital Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

E-mail: darja.urlep@kclj.si

enteralno prehrano v primerjavi z 75.0 % bolnikov v skupini z delno enteralno prehrano ( $P = 0.999$ ). Stopnja endoskopske remisije (Simple Endoscopic Score for CD (SES-CD)  $\leq 2$ ) je bila v obeh skupinah 45.5 %. Stopnja mukoznega celjenja (SES-CD = 0) je bila 45.5 % v skupini s totalno enteralno prehrano v primerjavi z 27.3 % v skupini z delno enteralno prehrano ( $P = 0.659$ ).

**Zaključek:** Rezultati naše prospektivne pilotne raziskave kažejo, da je lahko delna enteralna prehrana z enim obrokom protivnetne diete dnevno vsaj enako učinkovito za doseganje klinične in endoskopske remisije pri bolnikih z aktivno CB kot totalna enteralna prehrana.

Klinična raziskava je registrirana na *ClinicalTrials.gov* NCT03176875.

and PEN patients, respectively ( $P = 0.999$ ). The endoscopic remission (Simple Endoscopic Score for CD (SES-CD)  $\leq 2$ ) rates were 45.5% in both groups, while mucosal healing rates (SES-CD = 0) were 45.5% with EEN and 27.3% with PEN ( $P = 0.659$ ).

**Conclusion:** The results of our prospective pilot study suggest that PEN, allowing 1 meal from AID, could be as effective as EEN in inducing clinical and endoscopic remission in children with active CD. However, larger randomized controlled studies are warranted to confirm our findings.

This clinical trial was registered under the number *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT03176875.

---

## INTRODUCTION

Exclusive enteral nutrition (EEN) is an effective treatment approach in active pediatric Crohn's disease (CD), however, patients often find it difficult to adhere to (1–6). To date, few data are available on the efficacy of partial enteral nutrition (PEN) in inducing clinical remission in active CD (7–11). Therefore, we conducted a prospective controlled study aimed to investigate the efficacy of PEN, combined with an anti-inflammatory diet for CD (AID-CD). To our knowledge, this is the first prospective controlled study on PEN evaluating not only clinical but also endoscopic remission rates in active pediatric CD.

## Methods

A prospective controlled study was undertaken in patients with active CD (Pediatric CD Activity Index (PCDAI)  $> 10$  and Simple Endoscopic Score for CD (SES-CD)  $> 3$ ) who were treated at University Children's Hospital Ljubljana and fulfilled the inclusion criteria for enteral nutritional treatment. The exclusion criteria were: PCDAI  $\leq 10$ , SES-CD  $\leq 3$ , penetrating disease (abscess or fistula), active peria-

nal disease or extraintestinal disease, fixed strictures or small bowel obstruction, changes in maintenance treatment or having received steroids in the last 3 months prior to inclusion. Patients in the PEN group were treated with enteral formula (Alicalm, Nutricia, Netherlands) that covered 75% of their daily caloric requirements, and lunch or dinner from the AID-CD. With the intention of making this new treatment regimen simple and patient friendly, patients were encouraged to consume the same amount of food per meal as they were accustomed to before inclusion in the study, but they had to strictly adhere to the diet. Patients in the control group were treated according to the standard EEN protocol of our tertiary centre, with oral polymeric formula (Alicalm, Nutricia, Netherlands) serving as the sole source of nutrition during the 6-week treatment period. Ninety-five percent of expenses for Alicalm are covered by Slovenian health insurance.

Patients were assessed at baseline and weeks 1, 3 and 6 using clinical and laboratory parameters. Endoscopic assessment was performed at induction and at week 6. The primary outcome measures were clinical remission (PCDAI  $< 10$ ), endoscopic remission (defi-

ned by a SES-CD  $\leq 2$ ) and mucosal healing. Mucosal healing was defined as complete lack of inflammation (SES-CD = 0). Secondary outcomes were changes in PCDAI and SES-CD, anthropometric (body weight and body mass index (BMI)) and laboratory data (erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), hemoglobin (Hb), leukocytes, thrombocytes, serum albumin, and fecal calprotectin) from baseline to the end of the study. Fecal calprotectin (FC) concentration was analysed at baseline and week 6, from stool samples stored at 4 degrees Celsius, using a commercial Calprest assay (Eurospital, Trieste, Italy). The kit test range was 15,6–500 mg/kg.

## Results

From June 2017 to February 2019, 37 pediatric patients with clinically (PCDAI  $> 10$ ) and endoscopically active disease (SES-CD  $> 3$ ) were identified. Nine patients were excluded according to the exclusion criteria. Twenty-eight patients fulfilled inclusion criteria, but three chose CS, therefore only 25 could be included in the study. Of those, 13 were recruited in the EEN and 12 in the PEN study group. In the PEN group one patient withdrew from the study due to nausea and non-adherence. In the EEN group, two patients withdrew from the study, the first patient due to vomiting and the second patient because he could not tolerate the taste of Alicalm; he was changed to another polymeric formula and was thus also excluded from the study. Twenty-two patients completed the 6-week study protocol, 11 in the PEN group and 11 in the EEN group. Only one patient, a 4-year-old boy, could not complete EN treatment via the oral route, instead he received EEN via a nasogastric tube.

### Primary aims

On intention to treat analysis, clinical remission (PCDAI  $< 10$ ) was observed in 9 out of 12 patients (75.0%) in the PEN and in 9 out of 13 (69.2%) patients in the EEN group ( $P = 0.999$ ). On per protocol analysis, clinical remission was achieved in 9 out of 11 patients (81.8%) in the PEN group as well as in 9 out of 11 patients (81.8%) in the EEN group.

Endoscopic remission (SES-CD  $\leq 2$ ) was found in 5 out of 11 patients (45.5%) in both groups. All patients in the EEN group who achieved endoscopic remission also achieved complete MH (SES-CD = 0). MH was observed more often with EEN than PEN (45.5% vs 27.3%), however the difference between groups did not reach statistical significance ( $P = 0.659$ ).

### Secondary aims

Clinical response (PCDAI decrease  $\geq 15$ ) was found in all PEN and in 10/11 (90.9%) patients on EEN. Endoscopic response (decrease in SES-CD from baseline of at least 50%) was observed in all but one PEN patient, a 17-year-old girl with severe CD on maintenance therapy with vedolizumab (Paris L2L4a). However, she did achieve clinical response and improvement of laboratory parameters. In the EEN group, four patients did not achieve endoscopic response, but clinical remission was observed in three of them.

Mean PCDAI and SES-CD scores decreased significantly in both groups from baseline to the end of the study. Changes in PCDAI and SES-CD scores did not significantly differ between groups ( $P = 0.778$  and  $P = 0.113$ , respectively). A significant decline by week 6 was observed in both groups for mean ESR, CRP, number of thrombocytes, and FC, whereas changes in mean weight, body mass index (BMI) and haemoglobin levels were not statistically significant. As expected, mean albumin levels increased significantly in both groups.

### Conclusion

Our findings on PEN in achieving endoscopic and clinical remission suggest, that PEN combined with AID-CD may be an effective therapeutic approach in active pediatric CD. The treatment strategy allows patients to consume 1 meal per day, consisting of whole food with minor restrictions. Enteral nutrition exclusivity presents a major challenge to many patients who cannot deal with the monotony of enteral nutrition therapy. Allowing one meal per day can help patients remain adherent throughout the rela-



tively long treatment period. Owing to the small sample size of our study, larger prospective studies are warranted to fully assess not only the clinical, but endoscopic efficacy of PEN in combination with different anti-inflammatory diets.

## References

1. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:8–15.
2. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, et al. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:795–806.
3. Swaminath A, Feathers A, Ananthakrishnan AN, et al. Systematic review with meta-analysis: enteral nutrition therapy for the induction of remission in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:645–656.
4. Ruemmele F, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal Crohn's Colitis* 2014;8:1179–1207.
5. Yu Y, Chen KC, Chen J. Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Pediatr* 2019;15:26–36.
6. Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2014;49:638–645.
7. Johnson T, Macdonald S, Hill S, et al. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006;55:356–61.
8. Gupta K, Noble A, Kachelries KE, et al. A Novel Enteral Nutrition Protocol for the Treatment of Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1374–78.
9. Lee D, Baldassano RN, Otley AR, et al. Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1786–9.
10. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1353–60.
11. Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157(2):440–450.

# Navodila avtorjem

## Splošna načela

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

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

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

## Spremni dopis

Prispevku, namenjenemu za objavo, mora biti priloženo spremno pismo, ki ga morajo podpisati vsi avtorji. Vsebuje naj izjavo, da članek še ni bil objavljen ali poslan v objavo kakšni drugi reviji (to ne velja za izvlečke in poročila s strokovnih srečanj), da so vsi besedilo prebrali in se strinjajo z njegovo vsebino in navedbami ter kdaj je raziskavo odobrila etična komisija. Naveden naj bo natančen naslov tistega avtorja, s katerim bo uredništvo sodelovalo (polni naslov, telefonska številka in e- naslov).

## Tipkopis

Prispevke pošljite na naslov uredništva: Gastroenterolog, Japljeva 2, 1525 Ljubljana. Pošljite 3 kopije članka in originalne slike ter članek na disketi ali po elektronski pošti na naslov borut.stabuc@kclj.si Besedilo na disketi napišite z urejevalnikom Word for Windows. Članek naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju ISO A4 (212 x 297 mm). Besedilo napišite z dvojnimi razmikom, strani označite z zaporednimi številkami v zgornjem ali spodnjem desnem kotu. Robovi naj bodo široki najmanj 25 mm.

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

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

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

## Druga stran

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

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

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

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

**Zaključki (Conclusions):** Navesti je treba le tiste zaključke, ki izhajajo iz podatkov, dobljenih pri raziskavi; treba

je navesti morebitno klinično uporabnost rezultatov. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot negativne ugotovitve in katere raziskave so še potrebne pred klinično uporabo.

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

Pod izvilleček 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 izvillečka.

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

## Literatura

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

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

Primeri:

- članek v reviji:  
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980–3.
- volumen s suplementom:  
Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.
- številka s suplementom:  
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.
- poglavje v knjigi:  
Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press, 1995: 465–78.

- internetni vir:  
<http://www.stat.si/demografsko.asp> (3. 9. 2006)  
Pojasnilo: navedite spletni naslov, v oklepaju dodajte datum dostopa; ohranite iztis.

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

**Slike** morajo biti profesionalno izdelane. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Priložite originale slik oz. fotografije. Na zadnji strani slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime pisca in naslov članka, v dvo-mljivih 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 izvillečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, zapišite njen pomen (razvezavo), v nadaljnjem besedilu (razen v podnaslovih) uporabljajte le kratico.

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

# Instructions 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. Medline abbreviations of journal titles should be used. If the number of authors exceeds 6, state the first three and add et al., according to the following examples:

- **Article from a Journal:**

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

- **Article from a Supplement:**

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

- **Chapter from a Book:**

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

- **Internet Source:**

<http://www.stat.si/demografsko.asp> (3. 9. 2006)  
State the URL and the date of access (in the brackets); keep the outprint.

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

Address for correspondence:

Prof. Borut Štabuc, MD, PhD, *Editor*  
Department of Gastroenterology  
University Medical Centre Ljubljana  
SI-1525 Ljubljana, Slovenia  
E-mail address: borut.stabuc@kclj.si