

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

# Gastroenterolog

Letnik 25, številka 1, junij 2021 / *Volume 25, Number 1, June 2021*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE  
ZA GASTROENTEROLOGIJO  
IN HEPATOLOGIJO





Medicinski registri so pomemben vir kakovostnih podatkov, ki omogočajo vpogled v epidemiologijo bolezni. Leta 2019 se je v Sloveniji pričela iniciativa za register kronične vnetne črevesne bolezni, ki je rezultirala v vključitvi v evropski register za kronično vnetno črevesno bolezen – UR-CARE. Ta dogodek je pomemben korak za razvoj področja kronične črevesne bolezni v Sloveniji, ki ima sicer že tradicijo kakovostnega klinično-raziskovalnega dela.

Tokratno številko Gastroenterologa pričenjamo s predstavitvenim člankom v katerem so zajeti epidemiološki podatki prvih 1000 bolnikov, ki so vključeni v UR-CARE s kliničnega oddelka za gastroenterologijo v UKCLJ. Čestitke ekipi in "panslovenski" iniciativi za napredek KVČB področja.

Nadaljujemo s člankom o sodobnih načinih zdravljenja cistične fibroze, ki je najpogostejša dedna avtosomno recesivna bolezen pri belcih. Poleg pljuč so najpogosteje prizadeta prebavila. Bolniki pogosto razvijejo malabsorbcijo in pankreatično eksokrino insuficienco. Temelje zdravljenja bolnikov s cistično fibrozo ne predstavlja le farmakološka terapija, marveč tudi ustrezna prehranska podpora z nadomeščanjem ustreznih hranil in encimov trebušne slinavke. V članku je predstavljen sodoben, multidisciplinaren pristop obravnave bolnikov s cistično fibrozo.

Kot tretji članek predstavljamo prikaz primera bolnika s karcinomom želodca in leptomeningealno karcinomatozo, ki se pojavi redko. Poleg tega zaradi raznolikosti kliničnih simptomov in znakov predstavlja diagnostični izziv. Vabljeni k branju prikaza primera, kjer je povzeta tudi literatura s področja

diagnostike in zdravljenja leptomeningealne karcinomatoze.

Objavljamo tudi pregledni članek o invazivnih kliničnih metodah v hepatologiji: transjugularni biopsiji jeter in meritvi tlakov v portalnem venskem sistemu. V članku so natančno opisane ne le indikacije, vendar tudi natančni koraki tehnične izvedbe obeh metod ter zapleti.

Ursodeoksiholna kislina je bila dolgo časa edino zdravilo, ki smo ga lahko ponudili bolnikom s primarnim biliarnim holangitisom. Sedaj je na voljo zdravilo drugega reda – obetiholna kislina (OCA). Trenutno na kliničnem oddelku za gastroenterologijo v UKCLJ z OCA zdravijo 6 bolnikov. Vabljeni k branju preglednega članka o primarnem biliarnem holangitisu, ki ga avtorici nadgradita s prikazom dveh kliničnih primerov bolnikov na zdravljenju z OCA.

Sledi kratek pregled endoskopske resekcije velikih kolorektalnih polipov, kjer je poleg dobre tehnične izvedbe resekcije zaradi zmanjševanja možnosti za zaplete (krvavitev, perforacija) ključnega pomena tudi optična diagnoza. Že med endoskopskim pregledom je potrebno natančno pregledati površino polipa in morebitnih znakov globoke submukozne invazije bolnika napotiti h kirurgu. Pri velikih benignih polipih pa se je v primeru napotitve v terciarni endoskopski center potrebno izogibati biopsijam, ki povzročijo fibrozo in otežijo nadaljnjo endoskopsko resekcijo.

Sledi sklop člankov o obravnavi bolnikov z akutnim in kroničnim pankreatitisom. Dr. Stefanovič predstavi najpogostejše napake pri obravnavi bolnikov z

**Gastroenterolog**  
ISSN 1408–2756

Gastroenterolog je uradno glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo. Objavlja prispevke v slovenskem in angleškem jeziku.

Gastroenterolog is the official journal of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology. It publishes contributions in the Slovene and English language.

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

Klinični oddelek za gastroenterologijo  
Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

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

**Tehnični urednik / Technical Editor**  
Aleksandar Gavrić

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

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

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

**Slika na naslovnici / Front page picture**  
Kukavica, avtor Alen Ploj

**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.

akutnim pankreatitisom. Vabljeni k branju odličnega povzetka klinično zelo pomembne teme v gastroenterologiji.

V naslednjem članku dr. Markota z UKCMB predstavi pregled obravnave bolnikov s težko potekajočim pankreatitisom.

Dr. Brecelj s pediatrične klinike v Ljubljani predstavi kronične bolezni trebušne slinavke v otroški dobi.

Sledi še en zanimiv članek in sicer dr. Ivanecz predstavi pomen etiologije ponavljajočega se akutnega pankreatitisa pri zdravljenju. Poleg pregleda literature, avtorji predstavijo klinični primer iz svoje prakse. V naslednjem članku iste ekipe, avtorji predstavijo retrospektivne rezultate bolnikov z akutnim pankreatitisom, ki so bili zdravljeni na kliničnem oddelku za kirurgijo UKCMB med leti 2013 in 2017. Avtorji poleg analize, predstavijo tudi pregled literature s področja kirurške obravnave bolnikov s hudo potekajočim akutnim pankreatitisom.

Tudi naslednji članek je v domeni kirurgov. Vabim k branju pregleda literature s področja kirurškega zdravljenja kroničnega pankreatitisa, sledi pa še temeljit pregledni članek o kroničnem pankreatitisu. Oba članka nudita kakovosten pregled literature in osvežitev s tega kliničnega področja.

Tokratno številko zaključujemo z izredno zanimivim prikazom primera 57-letnega gospoda s kroničnim pankreatitisom, obojestranskimi pljučnimi infiltrati in hemoptizo. Prepričan sem, da boste ob branju uživali.

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

Uvodnik / Editorial .....	1
David Drobne	
UR-CARE – Evropski register bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo – izkušnje po prvih 1000 vključenih bolnikih na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani <i>UR-CARE – European Inflammatory Bowel Disease Registry – Experience after 1000 patients inclusion at Gastroenterology Department Ljubljana</i> .....	5
David Lestan, Uroš Krivec, Barbara Salobir	
Sodobni načini zdravljenja cistične fibroze <i>Updates on Cystic Fibrosis Treatment</i> .....	14
Anja Meden Boltežar, Tina Škerl, Gašper Boltežar	
Leptomeningealna karcinomatosa kot manifestacija metastatskega karcinoma želodca – prikaz primera <i>Leptomeningeal carcinomatosis as manifestation of gastric carcinoma – a case report</i> .....	20
Andrej Hari	
Transjugularna biopsija jeter in invazivna hemodinamska ocena portalnega tlaka <i>Transjugular liver biopsy and invasive portal hemodynamics evaluation</i> .....	25
Saša Golob, Katja Novak	
Zdravljenje bolnikov s primarnim biliarnim holangitisom in nezadostnim odzivom na ursodeoksiholno kislino <i>Second line treatment in patients with primary biliary cholangitis</i> .....	39
Aleksandar Gavrić, Samo Plut, Luka Strniša, Borut Štabuc, Mirko Omejc	
Endoskopska resekcija velikih kolorektalnih polipov <i>Endoscopic Management of Complex Colorectal Polyps</i> .....	45
Sebastian Stefanović, Borut Štabuc	
Akutni pankreatitis - napake v obravnavi <i>Mistakes in the Management of Acute Pancreatitis</i> .....	51
Andrej Markota	
Obravnava bolnika s težko potekajočim pankreatitisom <i>Severe acute pancreatitis – a short treatment review</i> .....	55
Jernej Breclj	
Kronične bolezni trebušne slinavke v otroški dobi <i>Chronic pancreatic diseases in childhood</i> .....	59

Irena Plahuta, Žan Mavc, Špela Turk, Tomislav Magdalenic, Arpad Ivanecz Pomen etiologije ponavljajočega se akutnega pankreatitisa pri njegovem zdravljenju: prikaz primera in pregled literature <i>The impact of the recurrent acute pancreatitis etiology on its treatment: a case report and a literature review</i> .....	64
Arpad Ivanecz, Špela Turk, Irena Plahuta, Tomislav Magdalenic, Žan Mavc, Stojan Potrč Zdravljenje akutnega pankreatitisa: pogled kirurga in predstavitev rezultatov iz Univerzitetnega kliničnega centra Maribor <i>Treatment of acute pancreatitis: surgeon's view and analysis of results from University Medical Centre Maribor</i> .....	71
Blaž Trotovsšek, Hana Zavrtanik, Boštjan Plešnik, Aleš Tomažič Indikacije in principi kirurškega zdravljenja kroničnega pankreatitisa <i>Indications and general principles of surgical treatment in chronic pancreatitis</i> .....	80
Bojan Tepes Kronični pankreatitis <i>Chronic pancreatitis</i> .....	88
Jurij Hanžel 57-letni gospod s kroničnim pankreatitisom, obojestranskimi pljučnimi infiltrati in hemoptizo <i>57-year-old man with chronic pancreatitis, bilateral pulmonary infiltrates and haemoptysis</i> .....	95
Navodila avtorjem .....	99
Instructions for authors .....	101

# UR-CARE – Evropski register bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo – izkušnje po prvih 1000 vključenih bolnikov na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani

## UR-CARE – European Inflammatory Bowel Disease Registry – Experience after 1000 patients inclusion at Gastroenterology Department Ljubljana

David Drobne\*<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2021; 1: 5–13

**Ključne besede:** register, kronična vnetna črevesna bolezen, perzistenca, biološka zdravila, vztrajanje z zdravljenjem

**Key words:** registry, inflammatory bowel disease, persistence of biological therapy

**ZAHVALA:** Sestri Carmen Sekulić Bobnar in sestri Tadeji Polanc se iskreno zahvaljujem za pomoč pri vnosu podatkov v register UR CARE

### IZVLEČEK

Leta 2019 smo začeli z iniciativo za register kronične vnetne črevesne bolezni v Sloveniji. Po izpolnitvi vseh administrativnih zahtev smo se v več slovenskih centrih uspešno vključili v evropski register – UR CARE. V tem prispevku poročamo o epidemiologiji kronične vnetne črevesne bolezni po prvih 1000 vnosih v register na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

### ABSTRACT

In 2019, an initiative for development of Registry of Inflammatory Bowel Disease was started in Slovenia. After carrying out all the necessary procedures, several Slovenian centers joined the European registry – UR CARE. Here we report on epidemiology of inflammatory bowel disease after the first 1000 patients entered into the registry at Department of Gastroenterology of the University Medical Centre Ljubljana Slovenia. Median age of patients was 43 years (interquartile range 33–57 years). Gender distribution was similar with 48% of females and 52% of males. Ten percent of patients had a relative with the disease,

\*doc. dr. David Drobne, dr. med.

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

E-pošta: david.drobne@gmail.com

Srednja starost bolnikov je 43 let (interkvartilni razpon 33–57 let). V porazdelitvi med spoloma ni pomembnih razlik (48 % žensk, 52 % moških). Vsak deseti bolnik ima pozitivno družinsko anamnezo, večina v prvem kolenu. Izmed 824 bolnikov, ki v našem centru prejemajo biološko terapijo, je drugi red biološke terapije prejelo 345 (42 %), tretji 141 (17 %), četrti 46 (6 %) in peti red 10 (1 %) bolnikov. Kot prvi red terapije je 633 (77 %) bolnikov prejelo zaviralec TNF-alfa, 148 (18 %) vedolizumab, 43 (5 %) pa ustekinumab. S sprostitvijo omejitev glede izbire biološkega zdravila prvega reda se je zmanjšal delež bolnikov, ki so prejeli zaviralec TNF-alfa kot prvo biološko zdravilo, z 88 % pred letom 2019 na 51 % leta 2019; recipročno se je povečal delež bolnikov, ki je kot prvo biološko zdravilo prejel vedolizumab s 7 % na 40 % in ustekinumab s 4 % na 9 %. Sprostitev omejitev glede izbire prvega biološkega zdravila je vodila v podaljšano vztrajanje z zdravljenjem z vedolizumabom (s 57 % na 71 %) in ustekinumabom (z 69 % na 86 %), vztrajanje z zdravljenjem z zaviralci TNF-alfa pa se ni pomembno spremenilo.

## UVOD

Incidenca kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) povsod po svetu naglo narašča v zadnjih dveh desetletjih. Vzrok za porast incidence ni znan, je pa izrazito povezan z industrializacijo družbe in s tem spremenjenim načinom življenja. Danska populacijska študija je pokazala, da je incidenca KVČB nižja med prvo generacijo priseljencev (odraža incidenco države izvora priseljencev), vendar pa se pri potomcih prve generacije nato izenači z incidenco Dancev (1). Opisana raziskava potrjuje, da je za vpogled v pojavnost KVČB potrebno sprotno osveževanje podatkov. V Sloveniji trenutno nimamo prospektivno vodenega registra KVČB, zato incidenca in prevalenca KVČB nista znani, čeprav je ocenjeno, da imamo v Sloveniji okoli 8 000 bolnikov. Še manj je znan fenotip bolezni in način zdravljenja teh bolnikov. Incidenca KVČB narašča, tako v odrasli kot tudi v pediatrični populaciji. Ob prelomu tisočletja je tako incidenca (število novih bolnikov na 100 000 prebivalcev) KVČB med

most a first-degree relative. Out of 824 patients treated with biologicals in our center 345 (42%), 141 (17%), 46 (6%), 10 (1%) received second, third, fourth and fifth line biological after discontinuation of first biological. The First prescribed biological was TNF-inhibitor in 633 (77%), vedolizumab in 148 (18%), and ustekinumab in 43 (5%) patients. Prescription of TNF-inhibitors as first line treatment decreased from 88% before 2019 to 51% after 2019 due to the release of restrictions on the choice of first line biological. Reciprocal changes were observed for vedolizumab and ustekinumab with an increase from 7% to 40% and 4% to 9%, respectively. Release of restrictions for first line biological resulted in improved persistence of vedolizumab (from 57% to 71%) and ustekinumab (from 69% to 86%), but had little impact on persistence of TNF-alpha inhibitors.

otroci narasla s 3,04 (obdobje 1994–1999) na 5,14 (obdobje 2000–2005) (2). Podobno je bilo ocenjeno za odraslo populacijo, kjer je incidenca porasla z 8,7 (obdobje 1990–2000) na 18,2 (2001–2012) (3).

Ker Slovenija nima prospektivno vodenega registra KVČB, smo leta 2019 na rednem srečanju Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) sklenili, da bi se Slovenija vključila v evropski register UR-CARE (4), ki deluje pod okriljem Evropske organizacije za kronično vnetno črevesno bolezen (ECCO). Klinični oddelek za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani se je tako po ureditvi vseh formalnih pogojev v drugi polovici leta 2019 aktivno vključil v register UR-CARE.

V tem prispevku poročamo o epidemiologiji prvih 1000 vključenih bolnikov v register UR-CARE. Ocenjujemo, da smo do časa pisanja tega prispevka vnesli približno eno četrtino bolnikov, ki se vodijo v našem centru. Začeli smo z bolniki, ki prejemajo biološko

terapijo in tofacitinib, zato je ta analiza osredotočena na te bolnike.

## UR-CARE REGISTER

ECCO je združenje z globalnim poslanstvom izboljšanja obravnave bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo. Spisek sodelujočih držav se hitro širi, trenutno je vključenih 36 držav. Slovenija je že vrsto let aktivna članica ECCO. Eden večjih projektov ECCO je tudi vzpostavitev evropskega registra za kronično vnetno črevesno bolezen – UR-CARE (United Registries for Clinical Assessment and Research). ECCO je tako v nekaj letih razvil varno, pravno urejeno platformo (ISO27000, ISO15504), ki omogoča varen vnos podatkov o bolnikih. UR-CARE platforma omogoča kvaliteten zajem podatkov. Vsebuje številne točkovnike, ki se uporabljajo pri obravnavi kronične vnetne črevesne bolezni. Dober primer so endoskopski točkovniki, ki lahko pomagajo zdravniku neposredno v endoskopirnici pripraviti kvaliteten endoskopski izvid. UR-CARE je bil validiran s pomočjo mednarodne skupine raziskovalcev, ki je vključevala tudi slovenskega predstavnika (4). Podatki, vneseni v platformo, so izključno last centra, ki podatke vnese. Možna pa je delitev podatkov v anonimizirani obliki z ECCO z namenom raziskovanja – v tem primeru mora protokol raziskave najprej odobriti ECCO, nato pa še center, ki podatke deli. Pred delitvijo podatkov bolniki podpišejo dodatno soglasje za sodelovanje v raziskavi.

## VKLJUČEVANJE SLOVENIJE

Leta 2019 smo začeli z aktivnostmi za vključitev Slovenije v UR-CARE. Naš glavni cilj je bil vzpostaviti trajni register bolezni, ki bi zajemal vse slovenske centre, ki obravnavajo bolnike s KVČB. Čeprav ima Slovenija v mednarodnem prostoru objavljenih nekaj pomembnih del, ki poročajo o kronični vnetni črevesni bolezni (2, 5), pa vsa ta dela predstavljajo zgolj presek in ne časovne kontinuitete. Namen vključitve v UR-CARE pa je preseči to omejitev in vzpostaviti trajni mehanizem za redni zajem epidemioloških podatkov.

## Ustanovitev raziskovalne skupine SING

Pred vključitvijo v UR-CARE mora posamezni center pridobiti soglasje ustrezne etične komisije (nacionalne ali bolnišnične ali oboje) in več različnih odobritev s strani svoje organizacije. Zaradi velikega števila centrov v Sloveniji smo, da bi se izognili podvajanju dela, predlagali SZGH ustanovitev raziskovalne skupine, ki bi delovala pod okriljem SZGH. Ta predlog je SZGH 10. 5. 2019 na rednem 69. srečanju svojih članov sprejela in tako smo ustanovili raziskovalno skupino SING (Slovenian IBD National Study Group). S tem sklepom smo vsi člani SZGH postali člani SING. Vzpostavitev enotne raziskovalne skupine nam je omogočilo enotno urejanje dokumentacije za vse slovenske centre. Omogočila nam je tudi, da lahko Slovenija kot celota predlaga raziskovalne projekte ECCO in kot celota zajema podatke slovenskih centrov za vseslovenske raziskave (npr. epidemiologija bolezni), potem ko protokol predlagane raziskave odobri aktualni predsednik SZGH in SING ter osebe odgovorne za UR-CARE v posameznem centru v Sloveniji (običajno 1–2 zdravnika).

## Priprava dokumentacije in aktivacija slovenskih centrov

Po ustanovitvi SING smo iniciativo za priključitev Slovenije v UR-CARE pod okriljem SING/SZGH predstavili vsem slovenskim centrom, ki kakorkoli obravnavajo kronično vnetno črevesno bolezen. Iniciativo smo predstavili gastroenterološkim oziroma internističnim oddelkom slovenskih bolnišnic, kirurškim oddelkom, pediatričnim oddelkom, endoskopskim centrom in zasebnim centrom. Leta 2019 se je tako za priključitev iniciativi odločilo skupno 14 različnih slovenskih centrov. Na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo UKC Ljubljana smo tako začeli s pripravo enotne vloge za Komisijo Republike Slovenije za medicinsko etiko. Pred oddajo vloge smo pridobili ustrezna soglasja odgovornih oseb. Organizirali smo telekonferenco med pooblaščenimi osebami za upravljanje osebnih podatkov UKC Ljubljana in predstavniki UR-CARE ter ustrezno dopolnili vlogo za Komisijo Republike Slovenije za medicinsko etiko in

dokumentacijo za bolnike glede na Splošno uredbo EU o varstvu podatkov (General Data Protection Regulation – GDPR). Tako pripravljeno vlogo je Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko odobrila na seji 21. 1. 2020 (številka odobritve 0120-576/2019/7). Naslednji korak za vključitev posameznega centra je bil podpis pristopne pogodbe, ki jo podpišejo tri pogodbenne stranke: odgovorna oseba centra (običajno direktor ustanove in strokovni vodja oddelka), aktualni predsednik krovne raziskovalne skupine SING (trenutno dr. David Drobne) in aktualni globalni vodja UR-CARE (trenutno dr. Filip Baert). Takšno pogodbo smo pripravili za vse slovenske centre v elektronski obliki, podpise pa mora urediti oseba, odgovorna za register v posameznem centru. UKC Ljubljana (Klinični oddelek za gastroenterologijo in Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo) je pristopil kot prvi slovenski center 21. 9. 2020. Pogodbe so do se sedaj uspešno sklenili še naslednji slovenski centri: Klinični oddelek za gastroenterologijo UKC Maribor, SB Celje, SB Izola, Diagnostični center Bled in Medicinski center Iatros. Zadnji korak, ki je potreben za začetek dela z registrom, je določitev 1–2 dveh odgovornih oseb za delo z registrom v posameznem centru. Ti dve osebi (v UKC LJ dr. David Drobne in dr. Gregor Novak, odobreno 29. 9. 2020) skrbita za dostope do registra in določita pooblastila posameznim vnašalcem podatkov glede na vlogo (UR-CARE Site Administrator Nomination Form).

## PRVE IZKUŠNJE UKC LJUBLJANA – PRVIH 1000 BOLNIKOV

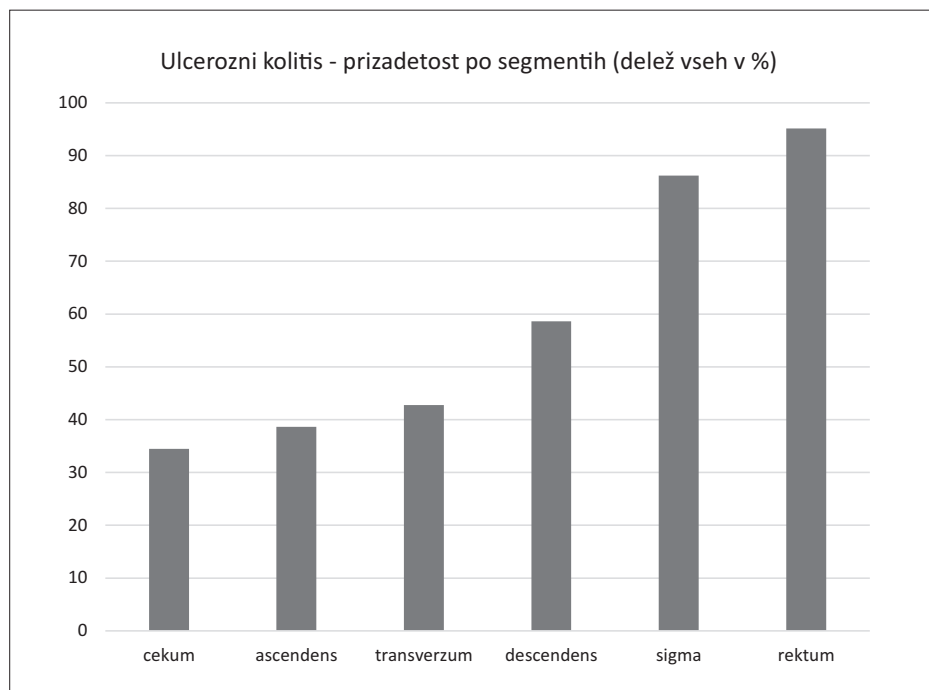
Na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo smo začeli z vnosom bolnikov v UR-CARE v oktobru 2021. Do časa pisanja tega prispevka smo skupno vnesli prvih 1000 bolnikov, kar ocenjujmo, da je približno

ena četrtnina bolnikov, vodenih na našem kliničnem oddelku.

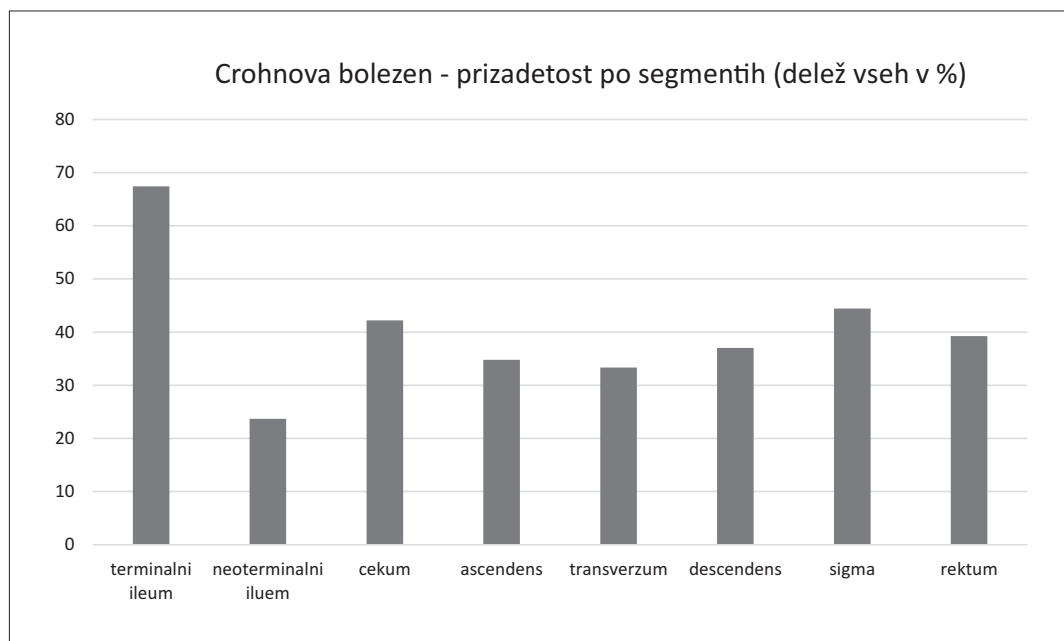
V tem prispevku prikazujemo podatke za bolnike, ki prejemajo biološko terapijo, saj smo z vnosom podatkov začeli na tej podskupini bolnikov. Spodnji podatki se nanašajo na 814 bolnikov, ki so imeli uvedeno terapijo z biološkimi zdravili ali tofacitinibom na našem oddelku do časa pisanja tega prispevka.

## Značilnosti bolnikov

Fenotip bolezni je enakomerno porazdeljen med Crohnovo bolezen (46,9 %) in ulcerozni kolitis (49,8 %), 3,3 % bolnikov pa je opredeljenih kot neklasificiran kolitis. V porazdelitvi bolezni med spoloma ni bilo pomembnih razlik, saj je 48 % žensk in 52 % moških. Mediana starost bolnikov ob vpisu v register je bila 43 let (interkvartilni razpon 33–57). Prizadetost črevesa po segmentih je prikazana na Sliki 1 za bolnike s Crohnovo boleznijo in Sliki 2 za bolnike z ulceroznim kolitisom. Družinska obremenitev je bila prisotna pri 9,6 % bolnikov, od tega pri treh četrtinah bolnikov v prvem kolenu. Podatki o kajenju so bili na voljo pri treh četrtinah bolnikov: 41,8 % jih ni nikoli kadilo, 20,6 % bolnikov so bili nekdanji kadilci, 11,5



Slika 1. Prizadetost sluznice po segmentih za bolnike z ulceroznim kolitisom



Slika 2. Prizadetost sluznice po segmentih za bolnike s Crohnovo boleznijo

bolnikov pa še vedno kadi. Delež kadilcev in nekdanjih kadilcev je bil nekoliko višji med bolniki s Crohnovo boleznijo (13,7 % in 21,4 %) kot med bolniki z ulceroznim kolitisom (9,4 % in 19,6 %).

## Uporaba bioloških zdravil in tofacitiniba

V naši kohorti je 824 bolnikov prejelo skupaj 1366 različnih bioloških zdravil. Srednje trajanje bolezni ob začetku biološke terapije je bilo 6,4 let (interkvartilni razpon: 2,3 do 14,2). Dobra polovica, tj. 479 (58,1 %) bolnikov je bila zdravljena samo z enim biološkim zdravilom. Prvi (77 %) in drugi (61 %) red biološkega zdravila je bil pri večini bolnikov zaviralec TNF-alfa. Tabela 1 prikazuje vrsto uporabljenega biološkega zdravila glede na red biološke terapije celotne kohorte.

Tabela 1. Porazdelitev bioloških zdravil glede na red zdravljenja

Red biološke terapije	I.	II.	III.	IV.	V.
Število bolnikov	824	345	141	46	10
Zaviralec TNF-alfa	633 (77 %)	211 (61 %)	39 (28 %)	10 (22 %)	1 (10 %)
Vedolizumab	148 (18 %)	73 (21 %)	52 (37 %)	14 (30 %)	2 (20 %)
Ustekinumab	43 (5 %)	61 (18 %)	50 (36 %)	22 (48 %)	7 (70 %)

Tudi v letu 2020 zaviralci TNF-alfa še vedno ostajajo prva izbira za biološko terapijo prvega reda, vendar pa se ta delež skozi leta niža. Tako je bil delež zaviralcev TNF-alfa kot prva izbira pred letom 2019 88 %. Po letu 2019 se je ta delež prepo-

lovil, saj je znašal v letih 2019 52 %, 2020 51 % in v prvi polovici 2021 54 %. Delež zaviralcev TNF-alfa se je znižal zaradi prihoda vedolizumaba in ustekinumaba, ki sta predpisana kot biološka terapija prvega reda polovici bolnikov (Tabela 2).

Tofacitinib je bil uveden skupno 24 bolnikom z ulceroznim kolitisom, od tega zdravilo še vedno prejema 8 bolnikov. Bolniki, ki smo jim uvedli tofacitinib, so bili v veliki večini predhodno neuspešno zdravljeni z več različnimi biološkimi zdravili: 16 bolnikov s tremi ali več različnimi biološkimi zdravili. Ob uvedbi tofacitiniba sta bila biološko naivna dva bolnika, oba še vedno uspešno prejemata zdravilo v času analize.

Tabela 2. Biološka terapija prvega reda skozi čas

I. red biološke terapije	Leta 2001 do 2018	Leto 2019	Leto 2020
število bolnikov skupno	543	123	113
Zaviralec TNF-alfa	480 (88 %)	64 (52 %)	58 (51 %)
Vedolizumab	40 (7 %)	52 (42 %)	45 (40 %)
Ustekinumab	23 (4 %)	7 (6 %)	10 (9 %)

\* v analizo skupno vključenih 779 bolnikov, saj niso vključeni bolniki tekočega leta 2021

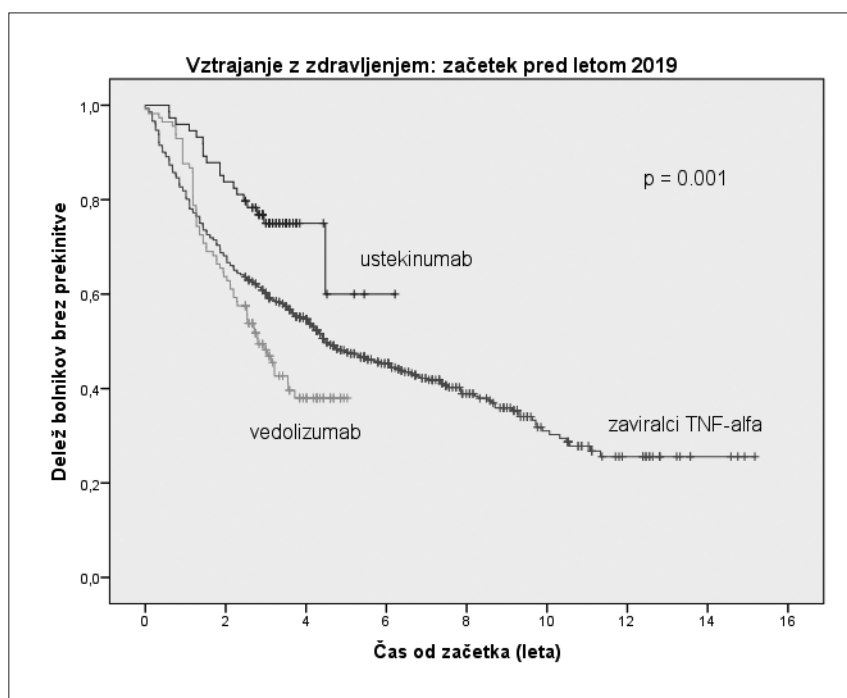
Tabela 3. Vztrajanje z zdravljenjem glede na leto začetka biološkega zdravila prvega reda po 2,5 leta

	Pred letom 2019	Po letu 2019
zaviralci TNF-alfa	66 %	59 %
vedolizumab	57 %	71 %
ustekinumab	69 %	86 %

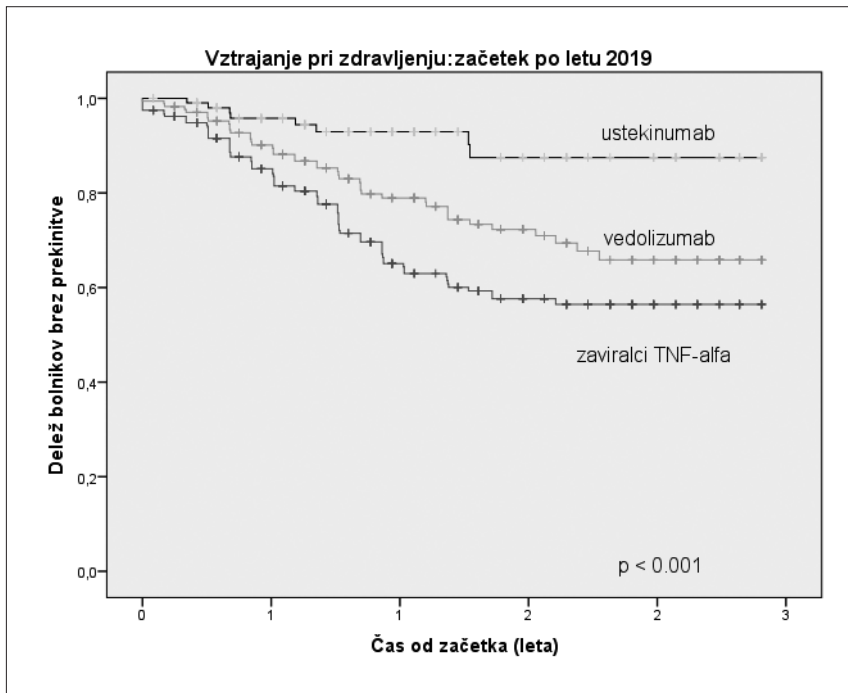
Vztrajanje z zdravljenjem (ang. »drug persistence« ali »drug survival«) z biološkim zdravilom prvega reda se je povečalo po letu 2019, ko je Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) odpravil omejitve glede izbire biološkega zdravila prvega reda (pred tem obdobjem je bilo praviloma kot prvo terapijo treba predpisati zaviralec TNF-alfa). To se je kmalu pokazalo v boljšem izhodu bolnikov, zdravljenih z vedolizumabom in ustekinumab. Vztrajanje z zdravljenjem se je skozi leta podaljšalo (začetek pred 2019 Vs. začetek po 2019; za opazovano obdobje 2,5 leta) za vedolizumab (s 54 % na 66 %) in ustekinumab (z 69 % na 86 %), za zaviralce TNF-alfa pa nekoliko zmanjšala (s 63 % na 56 %) (Slika 3A in Slika 3B). Še bolj izrazito se je vztrajanje z zdravljenjem podaljšalo med podskupino bolnikov, ki so prejeli vedolizumab in ustekinumab kot biološko zdravilo prvega reda (Tabela 3, Slika 4).

## DISKUSIJA

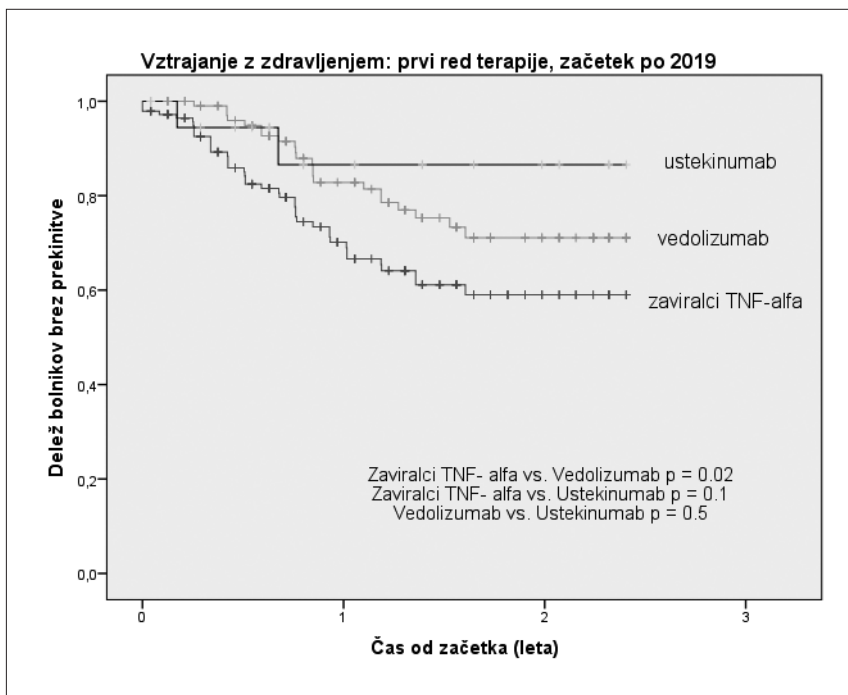
Ta prispevek je prvo poročilo prospektivno vodenega registra UR-CARE v Sloveniji. Do časa pisanja tega prispevka smo v register vključili prvih 1000 bolnikov, vodenih na Kliničnem oddelku za gastroente-



Slika 3A.



Slika 3B.



Slika 4.

rolgijo UKC Ljubljana, zato je to poročilo osredotočeno na 824 bolnikov, ki prejemajo biološka zdravila ali tofacitinib. Naša glavna ugotovitev je, da pri zdravljenju bolnikov s KVČB z biološkimi zdravili v našem centru sledimo sodobnim usmeritvam mednarodnih združenj, zato se je tudi izboljšal izhod zdravljenja, merjen z vztrajanjem z zdravljenjem s

prvim biološkim zdravilom po letu 2019. Podaljšano vztrajanje z zdravljenjem odraža možnost proste izbire vrste biološkega zdravila glede na fenotip bolezni po letu 2019.

Pred približno 20 leti je v Sloveniji prejel infliksimab prvi bolnik. Razmah bioloških zdravil se je v Sloveniji zgodil predvsem v zadnjih 10 letih. K temu je najbolj prispeval prihod novih bioloških zdravil, kot sta vedolizumab in ustekinumab. Pomemben mejnik za KVČB v Sloveniji je bila sodobna razvrstitev bioloških zdravil s strani ZZS po zgledu zahodne Evrope in Združenih držav Amerike. Razvrstitev omogoča uporabo katerega koli biološkega zdravila ali tofacitiniba po odpovedi konvencionalnega zdravila, ni omejitev glede izbire prvega biološkega zdravila, kar je sicer praksa v večini držav centralne in vzhodne Evrope. Dodatno je v Sloveniji omogočen preskok konvencionalnega zdravila pri bolnikih z visokim tveganjem za zaplete KVČB. Taka ureditev je ena najsodobnejših v svetu in omogoča optimalno zdravljenje bolnikov s KVČB, saj lahko izbiro zdravila prilagodimo posameznemu bolniku. S tem preprečimo hospitalizacije in zaplete bolezni.

Ugotavljamo, da je sodobna razvrstitev vseh bioloških zdravil v prvi red terapije vodila v izboljšan izhod bolnikov, saj se vztrajanje z zdravljenjem s prvim biološkim zdravilom pomembno podaljšalo po letu 2019. To velja za vse skupine bioloških zdravil. Kljub temu, da je podatke dveh časovnih obdobij težavno primerjati zaradi izrazito različnega časa

spremljanja bolnikov, se zdi, da je plato vztrajanja z zdravljenjem bistveno višji pri bolnikih, ki so začeli biološko zdravljenje po letu 2019, kot pri tistih, ki so začeli pred letom 2019 (Slika 3A in Slika 3B).

Pred letom 2019 je bila uporaba vedolizumaba in ustekinumaba v Sloveniji bolj ali manj omejena na bolnike s predhodno odpovedjo zaviralcev TNF-alfa in na bolnike, ki so imeli kontraindikacije za ta zdravila (pridružene bolezni, starost, anamneza malignih bolezni ipd.). To razloži spremembo v izbiri prvega biološkega zdravila po letu 2019: pred letom 2019 je kot prvo biološko zdravilo prejelo zaviralec TNF-alfa 88 % bolnikov, po tem letu pa se je ta delež znižal na približno polovico. Vzporedno je porastel delež bolnikov, ki so kot prvo biološko zdravilo prejeli vedolizumab ali ustekinumab. Delež bolnikov, ki so prejeli ustekinumab kot prvo biološko zdravilo, porašča počasneje, saj je bilo zdravilo do nedavnega registrirano samo za bolnike s Crohnovo boleznijo, ne pa tudi za bolnike z ulceroznim kolitisom. Odprava omejitev pri izbiri biološkega zdravila prvega reda je omogočila boljše prilagoditev zdravljenja posameznemu bolniku, zato se je vztrajanje z zdravljenjem z ustekinumabom in vedolizumabom podaljšalo po letu 2019 tudi za biološko zdravilo prvega reda: odpoved vedolizumaba po 2,5 leta se je znižala s 43 % na 29 %, ustekinumaba pa s 31 % na 14 %. Odpoved zaviralcev TNF-alfa se ni pomembno spremenila, saj je bilo za to skupino predpisovanje brez omejitev že pred letom 2019.

Naši podatki o učinkovitosti vedolizumaba glede na zaviralce TNF-alfa so skladni z ugotovitvami študije VARSITY (6) (primerjava vedolizumaba in adalimumaba pri ulceroznem kolitisu), saj je bilo vztrajanje z zdravljenjem z vedolizumabom signifikantno daljše kot z zaviralci TNF-alfa tudi v naši kohorti. Vendar je vseeno potrebna previdnost pri interpretaciji podatkov, saj je izbira med zaviralci TNF-alfa in vedolizumabom odvisna od fenotipa bolezni. Praviloma se za zaviralce TNF-alfa odločamo pri bolj agresivnih fenotipih bolezni in pri hospitaliziranih bolnikih, ki imajo bolj agresiven potek bolezni. Tudi vztrajanje z zdravljenjem z ustekinumabom je bilo

numerično daljše kot z zaviralci TNF-alfa, vendar pa razlika ni bila statistično značilna ( $P=0.10$ ), najverjetneje zaradi majhne statistične moči. Iz istega razloga ni bila možna primerjava vztrajanja z zdravljenjem z vedolizumabom in ustekinumabom.

Bolnikov, zdravljenih s tofacitinibom, je bilo v naši kohorti malo, zato vztrajanja z zdravljenjem nismo primerjali z drugimi zdravili. Dodatno ugotavljamo, da je bil tofacitinib redko uveden kot zdravilo prvega reda. To se bo verjetno spremenilo v bližnji prihodnosti, ko bo mesto zdravila postalo bolj jasno.

Naša raziskava ima številne omejitve. Gre za prvo analizo registra, zato vsi podatki o fenotipu bolezni še niso bili na voljo. Posledično nismo mogli napraviti regresijske analize vztrajanja z zdravljenjem, zato ne moremo izključiti selekcijske pristranskosti, ko primerjamo vztrajanje z zdravljenjem različnih skupin bioloških zdravil. Zaradi številnih sprememb v predpisovanju zdravil v zadnjih letih je težko primerjati vztrajanje z zdravljenjem z različnimi zdravili skozi čas, zato smo naše analize omejili predvsem na zdravilo prvega reda, saj je tam možnost pristranskosti nižja.

V tem prispevku prvič v Sloveniji poročamo o rezultatih prospektivnega evropskega registra kronične vnetne črevesne bolezni – UR-CARE. V dveh letih smo po izpolnitvi vseh administrativnih zahtev register UR-CARE uspešno vpeljali v Univerzitetni klinični center Ljubljana. Tokratna analiza, osredotočena na vztrajanje z zdravljenjem z biološkimi zdravili, je pokazala, da se je izbor bolnikov za posamezne skupine bioloških zdravil skozi leta izboljšal in s tem podaljšalo vztrajanje z zdravljenjem. Pričakujemo, da bodo register UR-CARE privzele tudi druge slovenske bolnišnice in centri, ki obravnavajo bolnike s kronično vnetno črevesno boleznijo. Tak zajem podatkov bo omogočil vpogled v epidemiologijo KVČB v Sloveniji skozi daljše časovno obdobje.

## Literatura

1. Agrawal M, Corn G, Shrestha S, Nielsen NM, Frisch M, Colombel J-F, et al. Inflammatory bowel diseases among first-generation and second-generation immigrants in Denmark: a population-based cohort study. *Gut*. 2021 Jun;70(6):1037–43.
2. Orel R, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P. Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994–2005. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009 May;48(5):579–86.
3. Dušan Baraga, Tatjana Cvetko, Ivan Ferko, Epidemiologija bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo v družinski medicini. *Gastroenterolog*. 2014; 18 Suppl 1:10–17.
4. Burisch J, Gisbert JP, Siegmund B, Bettenworth D, Thomsen SB, Cleynen I, et al. Validation of the “United Registries for Clinical Assessment and Research” [UR-CARE], a European Online Registry for Clinical Care and Research in Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns Colitis*. 2018 Apr 27;12(5):532–7.
5. Urlep D, Trop TK, Blagus R, Orel R. Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in northeastern Slovenia, 2002–2010. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014 Mar;58(3):325–32.
6. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, Colombel J-F, Törüner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N. Engl. J. Med.* 2019 Sep 26;381(13):1215–26.

# Sodobni načini zdravljenja cistične fibroze

## Updates on Cystic Fibrosis Treatment

David Lestan\*<sup>1</sup>, Uroš Krivec<sup>2</sup>, Barbara Salobir<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, UKC Ljubljana

<sup>2</sup>Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

<sup>3</sup>Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2021; 1: 14–19

**Ključne besede:** cistična fibroza, kloridni kanalček, CFTR modulatorji, standardno celostno zdravljenje

**Key words:** cystic fibrosis, chloride channel, CFTR modulators, standard advanced treatment

### IZVLEČEK

Cistična broza (CF) je najpogostejša redka, dedna avtosomno recesivna bolezen pri belcih. Nastane zaradi mutacij v genu za t.i. "kloridni kanalček" oz. regulator transmembranske prevodnosti pri CF (*angl.* Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR). Bolezen je večorganska, prizadene predvsem dihala in prebavila. Gosta sluz maši dihalne poti in izvodila, povzroča pomanjkanje encimov trebušne slinavke ter malabsorpcijo in pogoste okužbe pljuč. Odpoved pljuč je vodilni razlog prezgodnje smrti. Poleg tega se pojavljajo tudi drugi zapleti kot so obstrukcija prebavil, prizadetost hepatobiliarnega sistema, kronični polipozni sinuzitis, sladkorna bolezen, osteoporoza, hiponatremična dehidracija in neplodnost. Z napredkom celostne obravnave v centrih, specializiranih za obravnavo bolnikov s CF, ter z možnostjo presaditve pljuč, redkeje je jeter, sta se kakovost življenja in preživetje bistveno izboljšala. Medtem ko genski načini zdravljenja za zdaj niso učinkoviti, so se kot uspešni izkazali modulatorji CFTR, ki na različne načine povečajo njegovo funkcionalnost. Posebej učinkovita je nova kombinacija treh modulatorjev eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor, ki je primerna za bolnike, sta-

### ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is the most common rare disease of Caucasians, inherited autosomal recessively. It is caused by mutations in Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene leading to abnormality of chloride channels. The disease affects multiple organs mainly the respiratory and digestive systems. It is characterized by accumulation of thick mucus which clogs the airways and ducts, it causes exocrine pancreatic insufficiency, malabsorption, and repeated lung infections, which is the leading cause of premature death. There are also other complications such as bowel obstruction, hepatobiliary disease, chronic polypous sinusitis, diabetes mellitus, osteoporosis, hyponatremic dehydration and infertility. With the progress of comprehensive management by specialized CF centers and the possibility of lung and (rarely) liver transplantation the quality of life and survival improved significantly. Genetic therapies are not yet effective while CFTR modulators which improve CFTR functionality have been already proven to be effective. Especially effective is the new combination of modulators eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor. It is suitable for all patients over 12 years old who have at least one F508del mutation. It was

\*David Lestan, dr. med.

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana  
E-pošta: david.lestan@kclj.si

rejše od 12 let, z vsaj eno mutacijo F508del. V lanskem letu so jo odobrili v ZDA, letos pa registrirali v EU. V Sloveniji smo jo avgusta letos prvič uvedli pri bolnikih z napredovalo CF. Skupaj s celostno standardno oskrbo (ki nas v Sloveniji še vedno postavlja pred številne organizacijske izzive) obeta tolikšno izboljšanje, da CF iz nekoč usodne bolezni otrok postaja kronična bolezen odraslih.

## UVOD

Cistična fibroza (CF) spada med redke bolezni, kar pomeni, da prizadene manj kot 5 ljudi na 10.000 prebivalcev. CF je med temi najpogostejša genetska, avtosomno recesivna bolezen, pri otroku se izrazi, če prejme okvarjen gen od obeh staršev. V povprečju prizadene 1/4.500 novorojenih otrok. Danes na svetu živi približno 89.000 ljudi s CF, v Evropi 48.000 (1). Zaradi visoke umrljivosti je bila še v prvi polovici prejšnjega stoletja večinoma bolezen otrok (2).

CF povzroči mutacija na dolgem kraku sedmega kromosoma, ki kodira transmembranski protein, t.i. kloridni kanalček ("cystic fibrosis transmembrane conductance regulator", CFTR). Na genu za ta protein zdaj poznamo že več kot 360 vzročnih mutacij, izmed katerih je najpogostejša mutacija F508del, saj ima vsaj en alel s to genetsko okvaro kar 81 % ljudi s CF. CFTR je prisoten v vsakem organu, ki proizvaja mukus (pljuča, jetra, pankreas, črevo, znojne žleze,...), nahaja se na apikalnih membranah epitelnih celic. Skrbi za normalno elektrolitsko ravnovesje epitelnih površin in eksokrinih žlez, s čimer zagotavlja, da imajo izločki primerno viskoznost. Ob moteni sintezi in/ali delovanju kloridnega kanalčka pride do motenj v delovanju vseh omenjenih organskih sistemov (3).

Najpogostejše so spremembe v pljučih, kjer sluz v dihalnih poteh postane gosta in lepljiva. Povzroča tudi okvare migetalk, ki prekivajo površino dihalnih poti, onemogoča njihovo premikanje in tako poslabšuje čiščenje dihalnih poti. Ustvari se okolje, ugodno za uspevanje različnih mikroorganizmov, predvsem bakterij in gliv, ki kolonizirajo bolnika s CF. Najpo-

approved in the US last year and registered in the EU this year. In Slovenia it was introduced for the first time to patients with advanced CF in August this year. Together with comprehensive standard care (which still puts us in front of many organizational challenges in Slovenia) it promises such an improvement that once deadly in childhood CF is now becoming chronic disease of adulthood.

gostejši sta bakteriji *Staphylococcus aureus* in *Pseudomonas aeruginosa*, pojavljajo pa se tudi druge, med katerimi je za neugoden potek najbolj nevarna bakterija *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus*. Kronična vnetja dihalnih poti vodijo v nastanek bronhiaktelij, zaporo malih dihalnih poti in kronično dihalno odpoved. Prizadeti pa so tudi drugi organski sistemi: prebavila (motnje v eksokrini in endokrini funkciji trebušne slinavke, prizadetost žolčnih izvodil), zgornja dihala (nosni polipi, rinosinuzitis) in znojne žleze (pičel in slan znoj, nevarnost toplotnega udara) ter pri moških semenovoda (neplodnost) (4).

V sklopu celostnega zdravljenja je pomembna visokokalorična, mastna in z beljakovinami bogata hrana, dodajanje v maščobi topnih vitaminov A, D, E in K ob jemanju formulacij encimov trebušne slinavke. Pomembno je čiščenje dihalnih poti s tehnikami za aktivno izkašljevanje goste sluzi in uporabo inhalacij hipertonične raztopine NaCl in rekombinantne DNAze za redčenje goste sluzi. Antibiotike uporabljamo v inhalacijski, peroralni in parenteralni obliki. V prvi vrsti je cilj antibiotičnega zdravljenja eradikacija patogenih mikroorganizmov, kasneje (v primeru pojava rezistence in trajne kolonizacije) pa preprečevanje in zdravljenje akutnih poslabšanj/zagonov okužbe. Pri tem ne smemo pozabiti na preprečevanje prenosa okužb. Prepoznati moramo zaplete ostalih organskih sistemov (sladkorna bolezen, osteoporoza,...) in jih ustrezno obravnavati. Poudarek je tudi na zdravem življenjskem slogu, ki poleg cistični brozi prilagojene prehrane in respiratorne zioterapije obsega tudi redno telesno vadbo in skrb za psihofizično ravnovesje (4).

Takšna celostna obravnava omogoči boljši izid zdravljenja, tako lahko vse več otrok doseže mladostništvo in zgodnjo odraslost. Z nekoč usodno boleznijo otrok smo se začeli soočati tudi vsi, ki zdravimo odrasle. Statistiki so z izračuni predvideli, da se bo zaradi sodobne obravnave bolnikov s CF do leta 2025 delež odraslih bolnikov povečal na kar 60 % (5). Odkritje novih zdravil, ki popravljajo osnovno motnjo v delovanju kloridnega kanalčka, t. i. modulatorji CFTR, obeta, da se bo delež odraslih bolnikov s CF povečeval še hitreje. Pričakujemo, da bodo bolniki s CF v poprečju kmalu doživeli starost 60 let in več. Pomembno je, da se s CF začnemo seznanjati tudi zdravstveni timi, ki obravnavamo odrasle bolnike, od primarne ravni do terciarne.

## **SODOBNA, CELOSTNA OBRAVNAVA BOLNIKOV S CF**

Pri celostni obravnavi odraslih s CF, podobno kot pri otrocih in mladostnikih, zdravimo oziroma zmanjšujemo posledice osnovne motnje v beljakovini CFTR, saj so odrasli s CF glede na osnovno motnjo podobni otrokom.

Stebri zdravljenja CF so: 1) visokoenergijska in z beljakovinami bogata prehrana, dodajanje visokokaloričnih in beljakovinskih dodatkov (pokrivanje tudi do 120 % potrebe po energiji) ter nadomeščanje v maščobi topnih vitaminov A, D, E in K, 2) nadomeščanje encimov trebušne slinavke, 3) podpora čiščenju dihalnih poti z inhalacijami hipertonične 3 % do 10 % raztopine NaCl in rekombinantne DNAze ter z redno fizioterapijo, 4) preprečevanje, zgodnje odkrivanje in intenzivno zdravljenje okužb dihal, 5) zgodnje prepoznavanje in zdravljenje sladkorne bolezni in osteoporoze, 6) organiziranje obravnave bolnikov s CF v okviru specializiranih centrov za CF, 7) preprečevanje prenosa okužb tako med zdravstvenimi delavci in bolniki kot tudi med samimi bolniki (dosledna uporaba zaščitnih mask, redno razkuževanje in upoštevanje primerne medsebojne razdalje ter segregacija bolnikov znotraj zdravstvene ustanove - bolniki se med seboj ne srečujejo) (4).

Del standardne celostne obravnave je tudi skrb za zdrav življenjski slog. Ta vključuje redno telesno vadbo (prilagojeno stopnji bolezni), predvsem za krepitev dihalnih mišic in ohranjanje splošne telesne kondicije, ter skrb za psihosocialno ravnovesje. Zato je zelo pomembno zagotavljanje psihosocialne podpore v vseh življenjskih obdobjih.

Poleg zagotavljanja osnovnih stebrov standardnega zdravljenja se moramo osredotočiti tudi na zaplete bolezni, ki pogosto zahtevajo multidisciplinarni pristop.

Ob napredovanju bronhiektazij v pljučih se začnejo patološko razraščati bronhialne arterije, ki lahko povzročijo masivne, tudi življenje ogrožujoče hemoptize. Te zahtevajo takojšnje ukrepanje, tj. selektivno angiografijo in hkratno embolizacijo. Z napredovanjem bronhiektazij se povečuje tudi tveganje drugih okužb in tveganje za alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo. Pogostejši so spremljajoči pnevmotoraksi (tudi sicer znan zaplet cistične fibroze). Ko zapleti pripeljejo do kronične dihalne odpovedi, je indicirano trajno zdravljenje s kisikom, včasih tudi neinvazivna podpora dihanju ali umetno predihavanje. Ob tem se odločamo tudi o presaditvi pljuč ali paliativnemu zdravljenju, če presaditev zaradi objektivnih ali subjektivnih zahtev (bolnik jo odkloni) ni izvedljiva (4, 6, 7).

Pojavijo se lahko tudi številni prebavni zapleti. Na prvem mestu je gastroezofagealni refluks z večplastno patogenezo (CFTR je prisoten tudi v požiralniku). Nujno je zdravljenje z inhibitorji protonske črpalke, ki ugodno vplivajo tudi na prebavo, saj povečujejo učinek encimov trebušne slinavke. Pogosteje se pojavljajo žolčnimi kamni, prizadetost žolčnih izvodil in jetrna ciroza. Ob napredovanju bolezni je zato potreben premislek tudi o morebitni presaditvi jeter (s Sloveniji za zdaj takšnih bolnikov ni. Med ostalimi zapleti poznamo sindrom distalne obstrukcije tankega črevesa – DIOS (gosto in lepljivo blato zamaši distalni del tankega črevesa in povzroči akutni ileus). Za njegovo preprečevanje je pomembna skrb za redno odvajanje blata, včasih pa je potrebno čiščenje z osmoznimi odvajali. Zaplet skušamo zdraviti kon-

zervativno in ne s kirurškim posegom. Pomemben zaplet je tudi razrast bakterij v tankem črevesu (angl. small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), ki je prav tako posledica zastoja gostega lepljivega mukusa. Zdravimo ga z različnimi shemami antibiotikov. Značilni znaki so napihovanje, driske, bolečine v trebuhu in hujšanje, prispeva pa tudi k pomanjkanju vitamina D in folne kisline. Nevarna driska se lahko pojavi po dolgotrajni uporabi antibiotikov zaradi okužbe z bakterijo *Clostridium difficile*. Pri odraslih se pogosteje in prej pojavi rak debelega črevesa, pomembno je zgodnje presejanje z rednimi kolonoskopijami od 30. leta dalje (4, 6, 7).

Prisotne so tudi presnovne bolezni. Zaradi malabsorpcije pogosta osteoporoza, kar zdravimo in preprečujemo z vnosom vitamina D in kalcija. Zaradi odpovedovanja endokrine funkcije trebušne slinavke se pojavi sladkorna bolezen (zdravljenje z inzulinom). Uravnavanje krvnega sladkorja je pomembno, saj je povezano s pojavljanjem srčno-žilnih bolezni. Zaradi prekomernega izgubljanja soli ob znojenju lahko pojavi hiponatremična dehidracija, zlasti ob športnih aktivnostih in vročinskih stanjih (8). Moški se zaradi odsotnega vas deferens soočajo z neplodnostjo, vendar lahko danes ob naprednih tehnikah oploditve vseeno postanejo očetje. ženske se, sicer manj pogosto, soočajo z neplodnostjo zaradi obstrukcije jajcevodov z gosto sluzjo. Nosečnost je tudi sicer v napre- dovali fazi bolezni ob pomembno znižani pljučni funkciji precej tvegana (4, 6).

## NOVOSTI V ZDRAVLJENJU CF

Na vseh ravneh standardne, celostne obravnave bolnikov s CF še vedno intenzivno raziskujejo in izboljšujejo vse načine zdravljenja. Za čiščenje dihalnih poti preizkušajo nova zdravila, vdihovani manitol pa je že v klinični uporabi (9). Poteka tudi intenzivno raziskovanje na področju zdravljenja in preprečevanja zagonov vnetja v bronhiektazijah, učinkovitih shem preventivnih antibiotikov ob kronični kolonizaciji z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, v zadnjem času tudi inhalacijski antibiotiki, med katerimi je najnovejši levofloksacin (10). V kliničnih preizkušanjih so

tudi novi načini zdravljenja okužb, npr. zdravljenje z galijevim nitratom (vpleta se v presnovo železa v bakterijah), z murepavadinom (uničuje lipopolisaharidno strukturo bakterij) ter tudi drugi inovativni pristopi (zdravljenje z dušikovim oksidom, bakteriofagi, imunoterapija...) (10).

Pri nastajanju bronhiektazij ima pomembno vlogo tudi prekomerno aktivirano vnetje, zato je reguliranje tega tudi potencialno mesto za preprečevanje poznih posledic. V raziskavah se je izkazal ugoden učinek dolgotrajnega zdravljenja z azitromicinom (11). Jasnih priporočil o dajanju že znanih protivnetnih zdravil kot tudi potencialnih novih zdravil za zdaj ni (10).

## ZDRAVLJENJE Z MODULATORJI CFTR

Ker je za CF odgovorna mutacija enega samega gena, je skupna želja vseh čim prejšnje odkritje genskega zdravljenja. žal raziskave v tej smeri zaenkrat še niso pokazale klinične uporabnosti (12), so se pa kot učinkoviti izkazali modulatorji CFTR, ki na različne načine povečajo delovanje CFTR (3, 12–16).

Modulatorji CFTR so majhne molekule, ki se vežejo na CFTR, jo modulirajo in tako izboljšajo njeno funkcionalnost. S tem se poveča prehajanje klorovih (Cl<sup>-</sup>) ionov in bikarbonata na epitelne površine. Modulatorji CFTR tako izboljšajo elektrolitsko neravnovesje in izboljšajo hidracijo izločkov. So specifični za posamezen tip mutacije. Razdelimo jih glede na način moduliranja spremenjene beljakovine CFTR: 1) korigirajo moten transport CFTR do celičnih membran (korektorji), 2) povečujejo prepustnost CFTR za Cl<sup>-</sup> ione (potenciatorji), 3) povečajo nastajanje CFTR (amplifikatorji), 4) stabilizirajo CFTR v celični membrani (stabilizatorji) in 5) omogočijo popolno translacijo CFTR z zaviranjem prezgodnje zaustavitve njenega prepisovanja zaradi aktivnosti kodonov prezgodnje terminacije (angl. inframe premature termination codons, PTCs). Ker zdravila sama po sebi niso optimalna, razvijajo nova, ki so že v fazah kliničnega prizkušanja. Poleg modulacije prizadetih CFTR potekajo tudi raziskave alternativnih poti korekcije ionskega neravnovesja (12).

Trenutno so v klinični rabi štirje modulatorji beljakovine CFTR. To so potenciator ivakaftor ter trije korektorji – lumakaftor, tezakaftor in najnovejši eleksakaftor. Med prvimi je na trg prišel ivakaftor, primeren za bolnike z mutacijo G551D, ki je prisotna le pri 6 % bolnikov. V Sloveniji je zdravilo dostopno od leta 2016 (14). V zadnjih treh letih so razvili učinkovito kombinacijo treh modulatorjev CFTR, primerno za bolnike z najpogostejšo mutacijo F508del, tako za homozigote kot heterozigote (tj. 81 % ljudi s CF), starejše od 12 let (17, 18, 19). Zdravilo je kombinacija dveh korektorjev (eleksakaftor, tezakaftor) in enega potenciatorja (ivakaftor). Zaenkrat se je izkazalo, da pomembno izboljša pljučno funkcijo, zmanjša število poslabšanj in izboljša prehransko stanje. Ob nadaljnji uporabi pa se nadejamo še marsikatero dodatne koristi.

V lanskem letu so zdravilo s trojno kombinacijo odobrili v ZDA, letos pa je bilo registrirano v EU. Proizvaja ga podjetje Vertex, za evropski trg se imenuje KAFTRIO®. Po regulatorni odobritvi Evropske komisije 21. avgusta 2020 Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) od 16. novembra naprej krije stroške za to zdravilo.

## ZAKLJUČEK

Kombinacija modulatorjev beljakovine CFTR eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor je zaradi učinkovitosti pomembna novost na področju zdravljenja cistične broze. Zdi se, da bo bistveno izboljšala kakovost življenja bolnikov s CF ter celo podaljšalo čas do presaditve pljuč in njihovo preživetje.

Poleg omenjenega farmakološkega pristopa pa je pri obravnavi izredno pomemben multidisciplinaren pristop (vključno z nezdravstvenim kadrom), saj je ta edini, ki dokazano izboljša kvaliteto življenja in podaljša preživetje bolnikov s CF. S celostno standardno oskrbo obeta tolikšno izboljšanje, da nekoč usodna bolezen otrok postaja kronična bolezen odraslih.

## Literatura

1. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic brosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8:65–124.
2. Navarro S. Historical compilation of cystic brosis. *Gastroenterology and Hepatology* 2016;39:36–42.
3. Cutting GR. Cystic brosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet* 2015;16:45–56.
4. Elborn JS. Cystic brosis. *Lancet* 2016;388:2519–31.
5. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al, on behalf of the ERS/ECFS Task Force on The Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. Future trends in cystic brosis demography in 34 European countries. *Eur Resp J* 2015;46:133–41.
6. Maetz J, Desjardins P. Short of Breath, Full of Life: Stronger than Cystic Fibrosis. Amazon Digital Services LLC: 12. November 2018:1–308. Dostopno 20.9.20 na URL: <https://www.amazon.com/Short-Breath-Full-Life-Stronger-ebook/dp/B07KGM75HQ>.
7. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, De Rijke K, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic brosis. *Eur Respir J* 2016;47:420–8.
8. Praprotnik M, Kalan G, Bratina N, Vidmar I, Aldeco M, Lepej D, et al. Hiponatremična hipokloremična dehidracija pri otrocih s cistično brozo v Sloveniji: pogostost in priporočila za preprečevanje in zdravljenje. *Zdrav Vest* 2015;8:287–93.
9. Morrell MR, Kiel SC, Pilewski JM. Organ Transplantation for Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:842–56.
10. Nolan SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic brosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:8649.
11. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M, Accurso F, Rosenfeld M, et al. Azithromycin for Early Pseudomonas Infection in Cystic Fibrosis. The OPTIMIZE Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1177–87.
12. Smith WD, Bardin E, Cameron L, Edmondson CL, Farrant KV, Martin I, et al. Current and future therapies for Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic brosis. *FEMS Microbiol Lett* 2017;364:1–9.
13. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. In ammation in cystic brosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros* 2015;14:419–30.
14. Cooney AL, McCray PB Jr, Sinn PL. Cystic Fibrosis Gene Therapy: Looking Back, Looking Forward. *Genes* 2018;9: E538. Dostopno 20.9.20 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266271/>
15. Hudock KM, Clancy JP. An update on new and emerging therapies for cystic brosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2017;22:331–46.
16. Whiting P, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, Armstrong N, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic brosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2014;18:1–106.

17. Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, van Rens J, Fox A, Krasnyk M, et al. Data report 1. Demographics, ECFSPR Annual Report 2017, July 2019. Karup: ECFSR; 2019. p.17–29. Dosegljivo 20.9.2020 na URL: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report2017\\_v1.3.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf)
18. Harry GM, Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 23;394:1940–8.
19. Middleton PG, Mall MA, Drevnek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019;381:1809–19.

# Leptomeningealna karcinomatosa kot manifestacija metastatskega karcinoma želodca – prikaz primera

## Leptomeningeal carcinomatosis as manifestation of gastric carcinoma – a case report

Anja Meden Boltežar<sup>1</sup>, Tina Škerl<sup>1</sup>, Gašper Boltežar<sup>\*2</sup>

<sup>1</sup>Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

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

Gastroenterolog 2021; 1: 20–24

**Ključne besede:** karcinom želodca, leptomeningealna karcinomatosa

**Key words:** gastric carcinoma, leptomeningeal carcinomatosis

### IZVLEČEK

V prispevku je opisan primer bolnika s karcinomom želodca in leptomeningealno karcinomatozo. Leptomeningealna karcinomatosa je redek pojav pri bolnikih s karcinomom želodca, še redkeje pa se pojavi kot prva klinična manifestacija maligne bolezni. Posledično lahko tudi zaradi velike raznolikosti kliničnih simptomov in znakov predstavlja diagnostični izziv. Diagnoza je povezana s slabo prognozo in v odsotnosti standardiziranega zdravljenja predstavlja tudi velik terapevtski izziv.

### ABSTRACT

In this paper, a case of a patient with gastric cancer and leptomeningeal carcinomatosis is presented. Meningeal carcinomatosis itself is rare in patients with gastric cancer, and even less frequent as the first clinical manifestation of the malignant disease. Consequently, it can present a diagnostic challenge due to the great variety of clinical symptoms and signs. Meningeal carcinomatosis has a poor prognosis, and with no standardized treatment, it presents a major therapeutic challenge.

### UVOD

Karcinom želodca je eden najpogostejših rakov in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka na svetu. Je multifaktorialna bolezen, ki je pogojena tako z okoljskimi dejavniki, kot tudi z genetskimi faktorji. Incidenca narašča s starostjo bolnika, bolezen najpo-

gosteje diagnosticiramo v sedmi dekadi življenja. Pri okrog 10 odstotkih bolnikov se bolezen pojavi pred 45. letom starosti. Globalna razporeditev bolezni je zelo raznolika, približno 50 odstotkov novih primerov je potrjenih v deželah v razvoju, najvišja incidenca je v srednji in južni Ameriki, vzhodni Evropi ter vzhodni Aziji. Petletno preživetje je nekoliko boljše

\*Gašper Boltežar, dr. med.

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

le na Japonskem zaradi presejalnih programov, v Evropi je 5-letno preživetje med 10 in 30 % in se v zadnjem času izboljšuje. Izboljšanje preživetja v zadnjih letih je najverjetneje posledica zgodnje diagnostike z endoskopijo, kar omogoča odkrivanje raka v zgodnejših stadijih bolezni. V zadnjih desetletjih je viden postopen upad incidence v večini predelov sveta. Manj je predvsem intestinalne oblike bolezni, medtem ko se število difuzne oblike povečuje. Prevladuje karcinom proksimalnega dela želodca. Trend upadanja incidence povezujejo predvsem z višjimi standardi higiene, bolj varnim konzerviranjem hrane, višjim vnosom sadja in zelenjave ter boljšo eradikacijo okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* (HP). Dejavniki tveganja za nastanek karcinoma želodca so številni, med najpomembnejšimi so družinska obremenjenost s karcinomom želodca, dieta, kajenje, uživanje alkohola, okužbi s HP ter Epstein-Barrovim virusom (1). Simptomi bolezni so večinoma neznačilni. Najpogosteje bolniki navajajo hujšanje, tope bolečine v trebuhu, slabost, progresivno disfagijo, meleno in zgodnjo sitost. Ob pregledu lahko ugotovljamo povečana jetra, povečane periferne bezgavke, tipno rezistenco v trebuhu, rektalno je lahko prisotna melena. V laboratorijskih izvidih je najpogosteje prisotna mikrocitna sideropenična anemija.

Karcinom želodca najpogosteje zaseva v področne bezgavke, jetra, peritonej. Redkejši so zasevki v prsni votlini, kosteh ali centralnem živčnem sistemu (2, 3).

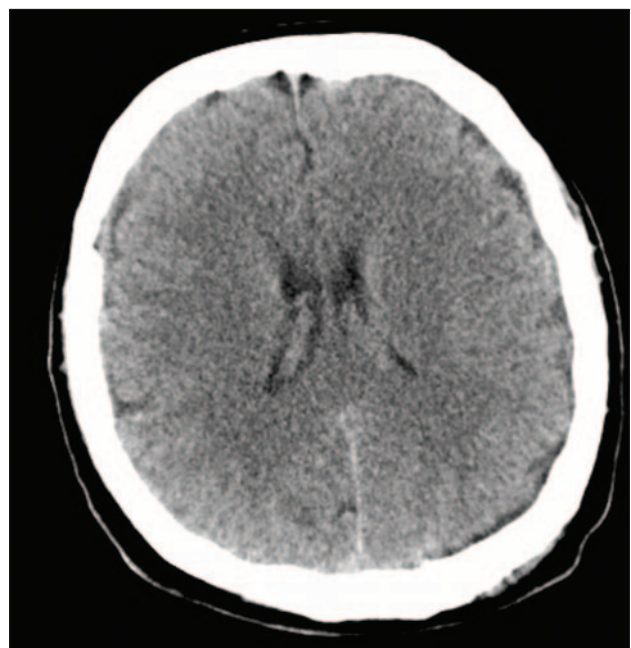
## Prikaz Primera

57 letni bolnik je bil prvič obravnavan pri izbranem zdravniku zaradi težav z glavobolom, ki so se pojavile konec novembra 2019, ko se je pri delu udaril v glavo. Ker je močan glavobol vztrajal kljub analgetični terapiji, je 10 dni kasneje obiskal službo nujne pomoči, od koder je bil napoten na Nevrološko kliniko. Ob pregledu pri nevrologu je navajal glavobol, ki je bil prisoten ves dan. Najizrazitejši je bil ponoči, zaradi česar tudi ni mogel spati, bil je lociran za očmi in se je ob premikanju oči še ojačal. Bolečina je izžarevala v zatilje, vrat in ramena. Opažal je meglen vid,

navajal je tudi slabost in bruhanje ob obrokih, apetit je imel slab. Po besedah žene je bil bolnik tudi psihično spremenjen, depresiven, na trenutke neorientiran. Opravil je CT glave, ki je pokazal 2 mm debel kronični subduralni hematoma s komponento sveže krvi, prisoten je bil tudi širši likvorski prostor levo parietalno. (slika 1) Predlagana je bila lumbalna punkcija, ki jo je bolnik zavrnil. Opuščen je bil v domačo oskrbo s predpisano analgetično terapijo in zaviralcem protonske črpalke, svetovan je bil kontrolni CT čez 3 mesece, prav tako je bil zaradi anamneze HP gastritisa svetovan pregled pri gastroenterologu.

Dan kasneje je bil obravnavan na Infekcijski kliniki, kjer suma na meningitis niso potrdili. Po tem se je stanje prehodno izboljšalo, bolnik je bil sposoben opravljati normalna dnevna opravila.

Deset dni kasneje je bil bolnik ponovno obravnavan na Nevrološki kliniki zaradi poslabšanja glavobola in bruhanja. Ponovno je opravil CT, ki ni pokazal bistvene dinamike glede na predhodnjo preiskavo. Lumbalno punkcijo je bolnik ponovno zavrnil. Po intenzivni analgetični in antiemetični terapiji je vztrajal le še minimalni glavobol. Naslednji dan je bil opuščen v domačo oskrbo.



Slika 1. CT glave ob pregledu na Nevrološki kliniki

Po odpustu iz Nevrološke klinike se je pri bolniku pojavil kognitivni upad, komunikacija je postala otežena, prav tako se je poslabšala bolnikova splošna zmogljivost – bil je oslabel, vstajanje in hoja sta bila močno otežena. Poslabšale so se tudi težave z vidom, pojavil se je dvojni vid. Prisotne so bile težave s spanjem ter blodnje.

Zaradi zgoraj opisanih težav je bil napoten za sprejem v Psihiatrično bolnišnico Polje. Tekom hospitalizacije so z laboratorijskimi preiskavami ugotavljali patološki hepatogram in hiponatremijo. Med hospitalizacijo so se težave z zmedenostjo še poglobile.

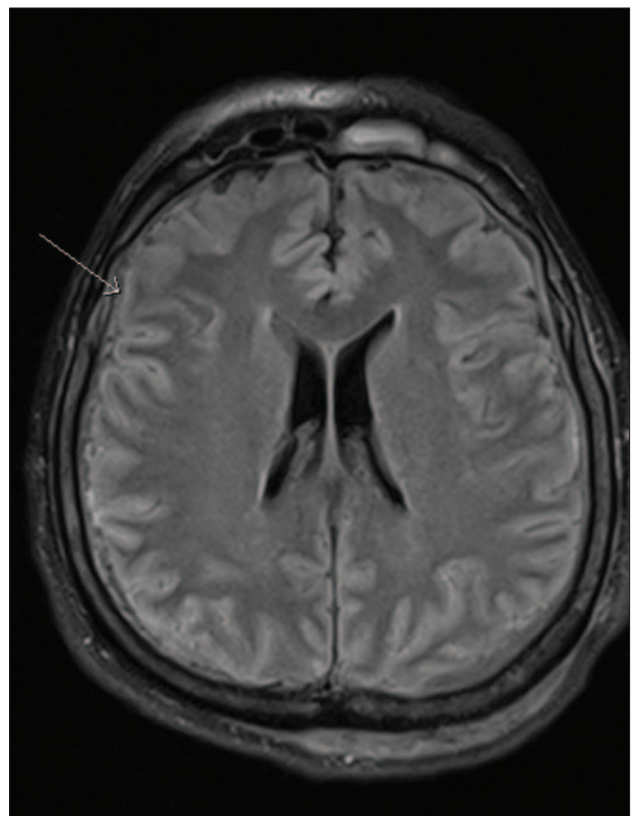
Zaradi elektrolitskih motenj je bil napoten na Internistično prvo pomoč. Tam so bili ultrazvočno ugotovljeni zasevki v jetrih in patološke bezgavke retroperitonealno. CT prsnega koša in trebuha je poleg jetrnih zasevkov in patoloških bezgavk retroperitonealno pokazal tudi patološke bezgavke v mediastinumu. Bolnik je bil sprejet na Klinični oddelek za gastroenterologijo za nadaljno diagnostiko.

Napravljen je bil poskus UZ vodene biopsije jetrnega zasevka, a biopsija tehnično ni bila izvedljiva. Gastroskopija je pokazala za malignom sumljivo spremembo na mali krivini želodca, ki pa s patohistološkim pregledom odvzetih vzorcev ni bil potrjen. (slika 2.) Laboratorijsko so ugotavljali povišane vrednosti tumorskega označevalca CA 19-9 in CEA ter patološki hepatogram. Zaradi naglo napredujoče nevrološke simptomatike je bolnika ponovno pregledal nevrolog, ki je zaradi suma na leptomeningealno karcinomatozo svetoval MRI glave. Preiskava je pokazala neenakomerno zadebeljeno duro obojestransko, subduralni izliv obojestransko parietalno, leptomeningealno metastazo desno frontalno, subependimalno metastazo levo okciopitalno in pa-

renhimsko metastazo v desnem parietalnem režnju – opisane spremembe so bile skladne z razsojem malignega obolenja v leptomeninge in možganovino. (slika 3.)



Slika 2. Endoskopsko vidna spremenjena sluznica male krivine želodca



Slika 3. MRI glave z vidno leptomeningealno karcinomatozo

Bolnikovo splošno stanje in napredujoča nevrološka simptomatika sta se tekom hospitalizacije naglo poslabševala, 6.1.2019 je bolnik pričakovano umrl. Ker mesto primarnega tumorja ni bilo nedvomno dokazano, je bila opravljena obdukcija.

Obdukcija je pokazala adenokarcinom male krivine želodca velikosti 6 x 7 cm, slabo diferenciran, difuzno rastoč, ki je preraščal celotno debelino stene želodca in obsežno vraščal v subserozo. Prisotna je bila masivna limfovaskularna invazija z blastomskimi trombi v steni želodca in subserozi. Potrjeni so bili zasevki slabo diferenciranega adenokarcinoma v pljučih, ledvicah, jetrih, nadledvičnicah, hipofizi, v nespuščenem testisu in več področnih bezgavkah. Pregled možganovine je prav tako pokazal manjše zasevke, multiple subakutne infarkte v skorji zaradi blastomskih trombov, lokaliziran subakutni meningitis in manjša žarišča subarahnoidne krvavitve. V vzorcih, odvzetih iz leptomening, niso potrdili prisotnosti karcinomskih celic kljub makroskopskemu opisu leptomeningealne karcinomatoze.

## DISKUSIJA

Leptomenigealna karcinomatoza je prisotna pri 3–8 % bolnikov s solidnimi tumorji, najpogostejši histološki tip je adenokarcinom. Pri raku želodca je veliko redkejša, ocenjena prevalenca je med 0,16 in 0,69 % (3–5).

Leptomenigealna karcinomatoza je v večini primerov pozna manifestacija maligne bolezni, ki je v literaturi navedena kot slab prognostični dejavnik, a gre tu bolj verjetno za odraz razsoja osnovne bolezni, kot za direktno posledico prizadetosti leptomening. Lezija lahko ostane klinično asimptomatska, do pojava simptomov pa lahko pride na račun »mass efekta« ali kot posledica akumulacije tekočine v subduralnem prostoru, vključno s kroničnim hematomom. Subduralni hematoma v sklopu leptomeningealne karcinomatoze se najpogosteje pojavlja prav pri adenokarcinomu z izvorom v želodcu (6).

Najbolj zanesljivo lahko diagnozo postavimo ob prisotnosti malignih celic v vzorcu likvorja. Posledično je izbrana preiskava za postavitev diagnoze leptomeningealne karcinomatoze lumbalna punkcija, katere občutljivost pa je le 54 %, zato je v primeru negativnega izvida smiselna ponovitev odvzema vzorca. MRI je v sklopu slikovne diagnostike superioren CT preiskavi kot diagnostična metoda. Prav tako je MRI preiskava izbora za določanje obsega leptomeningealne karcinomatoze in sledenje bremena bolezni. Pri bolnikih, kje na podlagi klinične slike obstaja sum na leptomeningealno karcinomatozo je zato zaželeno, da za postavitev diagnoze opravimo lumbalno punkcijo in MRI (4).

Klinične manifestacije so zelo raznolike in so navadno vezane na mesto lezije, najpogostejša manifestacija pa je glavobol. Pri bolnikih se poleg glavobola pogosto pojavljajo še slabost, motnje vida, diplopija, izguba sluha, motnje zavesti, epileptični napadi, distrija in mišična šibkost (4, 5, 7).

Terapevtske možnosti so omejene. Standardiziranega zdravljenja pri leptomeningealni karcinomatozi ni opisanega v dostopni literaturi, pristop k zdravljenju in izbor terapevtskega pristopa je večinoma prilagojen vsakemu bolniku posebej glede na obseg in mesto leptomeningealne karcinomatoze ter tudi glede na njegovo splošno stanje. Možnosti zdravljenja so večinoma omejene na intratekalno kemoterapijo (KT), radioterapijo (RT) in podporno zdravljenje. V literaturi je kot najpogosteje omenjena možnost zdravljenja intratekalna KT z ali brez pridružene RT. Za intratekalne aplikacije se uporabljajo metotreksat, citarabin in tiotepa, pogosto v kombinaciji s steroidi. Kot radioterapevtske možnosti zdravljenja so opisane stereotaktična radiokirurgija in lokalna radioterapija z ali brez obsevanjem cele glave. V sklopu podpornega zdravljenja se lahko uporabijo visoki odmerki deksametazona, ki lahko privedejo do hitrega olajšanja simptomov, prav tako lahko pride do hitrega izboljšanja po evakuaciji subduralnega hematoma, če je le-ta prisoten. Kirurška resekcija praviloma ni metoda izbora in je rezervirana za posamezne lezije,

ki povzročajo hude simptome. Prognoza bolnikov z leptomeningealno karcinomatozo je slaba (4, 6–9).

## Literatura

1. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(11):4012.
2. Mansfield P. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer [Internet]. Uptodate.com. 2021 [cited 2021 Apr 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer>
3. Vergoulidou M. Leptomeningeal Carcinomatosis in Gastric Cancer: A Therapeutical Challenge. *Biomarker Insights*. 2017;12:117727191769523.
4. Kim N, Kim J, Chin H, Jun K. Leptomeningeal carcinomatosis from gastric cancer: single institute retrospective analysis of 9 cases. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2014;86(1):16.
5. Oh S, Lee S, Lee J, Lee S, Kim S, Kwon H, Lee G, Kang J, Hwang I, Jang J, Lim H, Park Y, Kang W, Kim H. Gastric leptomeningeal carcinomatosis: Multi-center retrospective analysis of 54 cases. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(40):5086.
6. Kim H, Yi K, Kim W, Son S, Yang Y, Kwon J, Han H. Sequential spinal and intracranial dural metastases in gastric adenocarcinoma: A case report. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(5):651–656.
7. Lee H, Lee B, Kim S, Suh B, Yu H. A Case of Gastric Adenocarcinoma Presenting as Meningeal Carcinomatosis. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2007;22(4):304.
8. Kirkpatrick J. Classifying Leptomeningeal Disease: An Essential Element in Managing Advanced Metastatic Disease in the Central Nervous System. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2020;106(3):587–588.
9. Park K, Yang S, Seo K, Kim Y, Yoon K. A case of metastatic leptomeningeal carcinomatosis from early gastric carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*. 2012;10(1):74.

# Transjugularna biopsija jeter in invazivna hemodinamska ocena portalnega tlaka

## Transjugular liver biopsy and invasive portal hemodynamics evaluation

Andrej Hari\*

*Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnišnica Celje*

*Gastroenterolog 2021; 1: 25–38*

**Ključne besede:** *transjugularna biopsija jeter, portalna hemodinamika, portalna hipertenzija, ciroza jeter*

**Key words:** *transjugular liver biopsy, portal hemodynamics, portal hypertension, liver cirrhosis*

### IZVLEČEK

Analiza tkiva jeter s histološkim pregledom postaja manj pomemben del obravnave in zdravljenja nekatere bolezni jeter. Predlog zmanjšanja števila preventivnih endoskopskih pregledov za oceno nastanka varic zgornjih prebavil spreminja tudi področje obravnave portalne hipertenzije. Oboje zaradi pojava ne invazivnih metod, ki omogočajo natančno oceno stopnje jetrne fibroze in izključitev nastanka klinično pomembne portalne hipertenzije, in z namenom zmanjšati število invazivnih kliničnih posegov na najni minimum. Kljub temu je biopsija jeter še zmeraj ključna v obravnavi stanj, kjer je zdravljenje odvisno od opredelitve etiologije, stopnje, stadija in aktivnosti številnih patoloških procesov v jetrnem tkivu. Podobno nam invazivna ocena hemodinamskega stanja v portalnem žilnem sistemu omogoča boljše opredeliti klinični stadij kronične jetrne bolezni in jasneje oceniti učinkovitost zdravljenja portalne hipertenzije. Članek predstavlja invazivni klinični metodi – transjugularno biopsijo jeter in meritev ocene tlaka v portalnem venskem sistemu – in možnosti njune uporabe v klinični praksi. Spekter indikacij omenjenih

### ABSTRACT

Liver tissue histological analysis is becoming a less important part of some liver diseases evaluation. The proposal to reduce the number of endoscopic examinations to assess the upper gastrointestinal varices development also inevitably changed the field of portal hypertension. Both due to the emerging non-invasive methods that allow accurate liver fibrosis degree assessment and exclusion of the clinically significant portal hypertension occurrence, according with the tendency to reduce the number of invasive clinical procedures to the necessary minimum. Nevertheless, liver biopsy is still crucial where pathologic evaluation and treatment depends on the etiology, stage and activity of many processes involved in liver tissue. Similarly, invasive hemodynamic assessment of the portal vascular system allows us to better stratify the clinical stage of the chronic liver disease and more clearly define and guide the treatment of portal hypertension. The article presents invasive clinical methods - transjugular liver biopsy and invasive evaluation of portal venous pressure - and their clinical use. The indication spectrum of the aforementioned

\*asist. dr. Andrej Hari, dr. med.

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

E-pošta: andrej.hari@sb-celje.si

metod je seveda ozek, namenjen subspecialistični rabi, a v obravnavi zahtevnih stanj kroničnih in akutnih obolenj jeter pogosto izjemnega pomena.

methods is, of course, narrow, intended for subspecialist use, but in the treatment of complex chronic and acute liver diseases, often of utmost importance.

## UVOD

Kronična jetrna bolezen je pomembna klinična entiteta sodobnega časa, posebej v primeru nastanka napredovale stopnje fibroze – jetrne ciroze (JC) in najpomembnejše posledice tega stanja – portalne hipertenzije (PH). Z namenom zgodnjega odkrivanja, spremljanja in zdravljenja obeh bolezenskih stanj, so v obravnavi bolnika s kronično jetrno boleznijo pomembno vlogo prevzele ne invazivne diagnostične preiskave. Vse z namenom olajšati bolnikovo obravnavo in zmanjšati število invazivnih posegov v njegov organizem. Zdravnik specialist področja jetrnih bolezni se tako čedalje pogosteje upravičeno vpraša, ali je pri bolniku z boleznijo jeter sploh smiselno opravil histološki pregled jetrnega tkiva – jetrno biopsijo. Čeprav biopsija jeter na številnih področjih hepatologije ni zlati standard sodobne obravnave, pa ostaja pomembna za opredelitev vrste in stopnje prizadetosti jetrnega tkiva v sklopu številnih akutnih in kroničnih jetrnih bolezni. Različne vrste primarnih in sekundarnih poškodb jeter vodijo v značilne histološke vzorce, tako glede lokacije, stopnje in stadija vnetja, nekroze, apoptoze, fibroze, steatoze in imunske celične reakcije v področju portalnih polj, kar je trenutno še zmeraj možno oceniti le s histološkim pregledom tkiva (1).

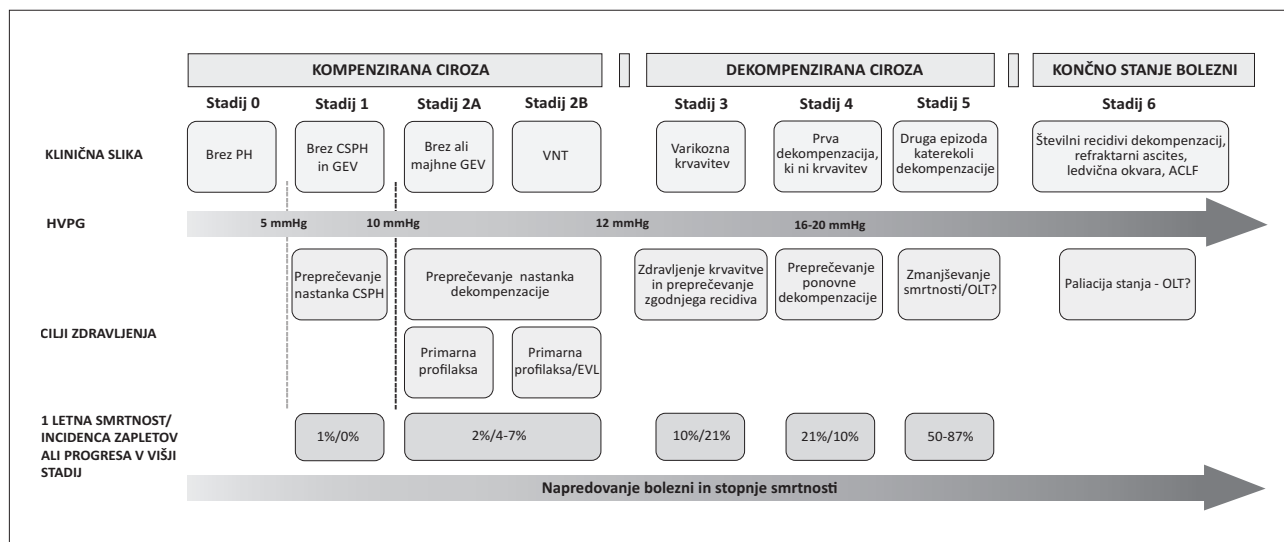
Izvedba perkutane jetrne biopsije (PLB) lahko pri bolniku s kronično jetrno boleznijo predstavlja pomemben tehnični izziv, pogosto pa je zaradi pridruženih stanj (debelost, ascites, motnje strjevanja krvi, itd.) tudi neizvedljiva ali kontraindicirana. V prvem delu članka s tem namenom predstavljamo področje transjugularne jetrne biopsije (TJLB), ki se ponuja kot varna alternativa za pridobitev vzorca jetrnega tkiva.

Zgodnje odkrivanje napredovale stopnje jetrne fibroze (tki. zgodnje ciroze) je vodilo v oblikovanje strokovnega termina kompenzirane napredovale kronične jetrne bolezni (cACLD) in razdelitev kliničnega poteka tega stanja v več kliničnih stadijev (Slika 1). Ključen dogodek v kliničnem poteku cACLD predstavlja nastanek klinično pomembne portalne hipertenzije (CSPH), ki močno poveča tveganje za pojav klinično zaznavnih dekompenzacij bolezni. PH je definirana kot rast tlaka v portalnem sistemu na  $> 5$  mmHg. Ko tlak doseže mejo 10 mmHg pride do oblikovanja varic zgornjih prebavil, zato to mejno vrednost uporabljamo za definicijo CSPH (2). V eri ne invazivnih, predvsem elastografskih, metod za zgodnjo opredelitev/izključitev CSPH, pogosto pozabljamo na invazivno diagnostično metodo, ki predstavlja zlati standard natančne ocene tlaka v portalnem sistemu – meritev tlačnega gradienta v jetrni veni (HVPG). Drugi del članka se zato ukvarja s predstavitvijo in možnostmi uporabe te klinične metode.

Oba invazivna posega (TJLB/HVPG) imata pomemben diagnostični pomen, tako v pridobitvi zanesljive histološke diagnoze, kot opredelitvi dolgoročnih možnosti zdravljenja in oceni smrtnosti bolnikov s kronično jetrno boleznijo. Ker sta lahko izvedena v hkratnem diagnostičnem postopku, pa lahko predstavljata pomembno dodano vrednost vsakega terciarnega centra za obravnavo jetrnih bolezni (3).

## KRATEK OPIS OBEH METOD

Bolnik ima predhodno jasno opredeljeno indikacijo za invazivni poseg. Podpiše zavestno privolitev, ki natančno opiše možne zaplete preiskave. Obvezen del laboratorijskih izvidov vsebuje vrednost trombocitov in protrombinski čas (PČ). Trombocitna plazma se nadomešča, kadar je število trombocitov v krvi  $< 20 \times 10^9/L$ , ob vrednosti PČ  $< 30$  % pa običajno



Slika 1. Klinični stadiji kronične jetrne bolezni

PH – portalna hipertenzija. HVPG – hepatic venous pressure gradient. CSPH – clinically significant portal hypertension. GEV – gastroesophageal varices. VNT – varices needing treatment. ACLF – acute on chronic liver failure. EVL – endoscopic variceal ligation. OLT – orthotopic liver transplantation

nadomestimo volumen krvne plazme uravnotežen na bolnikovo telesno težo. Če ni kontraindikacij, lahko za boljše prenašanje preiskave bolniku apliciramo nizek odmerek sedativa, ki ne vpliva na vrednosti HVPG (npr. midazolam 0.02 mg/kg telesne teže).

Pred preiskavo z ultrazvočnim pregledom ocenimo prehodnost in anatomijo notranje jugularne vene desno, spodnje vene kave in vseh treh jetrnih ven. Bolnik je v položaju leže na hrbtu, lahko v rahlem Trendelenburgovem položaju in z rahlim nagibom vratu v levo. Za boljšo polnitev centralnih ven se aplicira počasna infuzija fiziološke raztopine. Uveden je osnovni nadzor bolnikovih življenjskih funkcij (kontinuiran EKG signal, meritev periferne saturacije krvi, intervalno ne invazivno merjenje vrednosti krvnega tlaka). Poseg se opravi s kirurško stopnjo sterilnosti. V sterilnem polju se pod nadzorom ultrazvoka igelno punktira desno jugularno veno in s pomočjo Seldingerjeve tehnike ter pod nadzorom diaskopije uvede žico v spodnjo veno kavo (VCI). Sledi razširitev kože/podkožja punkcijskega mesta in uvajanje vodilnega katetra preko žice v pozicijo VCI. Praviloma si nato za kateterizacijo ustja jetrne vene pomagamo s posebej prilagojenim uvajalnim kate-trom, ki nam omogoči, da žico položimo v področje proksimalnega ustja (praviloma desne, tudi srednje)

jetrne vene. Uvajalni kateter nato odstranimo. Sledi meritev HVPG, kjer preko vodilnega katetra v področje proksimalnega dela jetrne vene uvedemo dvo-lumenski balonski kateter. Opravimo meritev HVPG (glej spodaj). Po opravljeni meritvi v naslednji sekvenci v področje jetrne vene uvedemo Tru-Cut iglo. Položaj igle preverimo z diaskopijo in na primer-nem mestu opravimo pasažo igelne konice za 1–2 cm v jetrno tkivo. S sprožitvijo mehanizma sistema in večkratno pasažo igle opravimo odvzem histoloških vzorcev tkiva. Po uspešnem odvzemu vzorcev izključimo nastanek periproceduralnih zapletov z aplikacijo jodnega kontrastnega sredstva. Poseg zaključimo z izvlekom vodilnega katetra in lokalno kompresijo vbodnega mesta do dosežene hemostaze. Poseg traja od 30 do 60 minut. Po posegu se pred-vidi opazovanje bolnika 2–4 h po posegu. V primeru nastanka bolečine se aplicira analgetik. V primeru odsotnosti kliničnih znakov zapletov ni natančnih priporočil glede trajanja opazovanja in ultrazvočne ali laboratorijskih kontrol, oziroma so le ti prepuš-čeni lokalni bolnišnični ustanovi. Poseg je tehnično izvedljiv v 96 % primerov, neuspeh je večinoma posledica zapore pristopnih ven ali neuspele kateterizacije ustja jetrne vene (4).

## TRANSJUGULARNA BIOPSIJA JETER

TJLB se je razvila kot alternativa PLB in v rokah izkušenega izvajalca predstavlja varno obliko posega s pomembno manjšim tveganjem za pojav krvavitve, kot pri PLB (1, 4). Za oceno možnosti varne izvedbe PLB se uporablja pravilo 50/50 (PČ > 50 % in število trombocitov >  $50 \times 10^9/L$ ; 5). Možnost pojava krvavitve je še posebej pomembna v luči dejstva, da različne okvare primarne in sekundarnih poti hemostaze spremljajo veliko večino akutne jetrne okvare (> 90 %) in pomembno večino stanj napredovale kronične jetrne okvare (> 70 %; 1). Čeprav je TJLB časovno precej daljša preiskava, pa je glede na toleranco prenašanja preiskave s strani bolnika enakovredna PLB (4).

Specifične indikacije za TJLB predstavljajo bolniki z motnjami koagulacije, bolniki z ascitesom, morbidno debelostjo, akutno jetrno okvaro s fulminantnim potekom (ALF), bolniki s sumom na alkoholni hepatitis in bolniki po presaditvi jeter (OLT). Pri zadnjih treh naj bi TJLB predstavljala tudi biopsijsko metodo izbora (1). Dodatno še bolniki v sklopu presaditve kostnega mozga (opredelitev sindroma venookluzivne bolezni, opredelitev jetrne toksičnosti zdravil, bolezni presadka proti gostitelju ali infiltracije jeter z imunskimi oziroma levkemičnimi celicami), kjer histološke spremembe vplivajo tako na bolnikovo prognozo kot na natančnejšo izbiro terapije (4). Preostale indikacije vključujejo sum na cACLD nejasne etiologije (ki bi lahko bila etiološko zdravljena), potrebo po sočasni izvedbi hemodinamske meritve (HVPG), idiopatsko obliko CSPH (posebej v skupini bolnikov s HIV), majhen volumen jeter ali sum na prisotnost JC s CSPH, desnostranski plevralni izliv/empiem, sočasno izvedbo transjugularne biopsije ledvic, in sum na hemangiomsko spremenjena jetra ali peliozo jeter (4, 5). Relativno indikacijo za TJLB predstavlja skupina bolnikov z imunsko pogojenimi boleznimi jeter (primarni biliarni holangitis, avtoimuni hepatitis), ki imajo sočasno kontraindikacijo za izvedbo PLB in pri katerih z neinvazivnimi metodami ne uspemo opredeliti diagnoze (5). Pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, se pripo-

roča prehod na nizkomolekularni heparin (NMH) 3 dni pred posegom. Na dan posega se lahko aplicira polovični terapevtski odmerek NMH in v odsotnosti zapletov nadaljuje s peroralno terapijo že isto popoldne ali dan po posegu (4).

Absolutnih kontraindikacij za poseg skoraj ni. Relativne predstavljajo odsotnost žilnega pristopa (tromboza ali zapora področij zgornje in spodnje vene kave), policistična bolezen jeter, hidatidne ciste jeter, akutni holangitis, neobvladana sepsa, alergija na kontrastno sredstvo (alternativna možnost kontrastnega slikanja s  $CO_2$ ) in ne sodelujoč bolnik (4).

S sodobno obliko diagnostične opreme in možnostjo večkratne pasaže biopsijske igle, ponuja TJLB diagnostično polje z odličnim varnostnim izkoristkom tudi pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo. Uporaba Tru-cut igel in večkratna pasaža (> 3) zagotovi diagnostično kvaliteto odvzetega histološkega vzorca, ki ni podrejena kvaliteti vzorca pridobljenega s PLB, in brez sočasno povečane incidence zapletov (3). V kolikor pridobimo vsaj tri vzorce v dolžini 15 mm, je histološka analiza po poročilih literature možna v 95 % primerov (1, 4). Histološki odvzema tkiva s TJLB je glede na literaturo ključen za opredelitev dokončne diagnoze v 11 % primerov (3).

Za večjo diagnostično vrednost in zmanjšanje možnosti napake naključno odvzetega vzorca (ang. sampling error) se priporoča pridobitev vzorca, ki je dolg vsaj 15 mm in vsebuje 6–8, pa vse do 11 portalnih polj ob zahtevnejši diagnostični obravnavi. V študiji, ki je primerjala uspešnost PLB in TJLB so opazili, da možnost večkratnih pasaž izboljša pridobitev vzorcev z 11 polji v do 26 % pri PLB in v do 60 % v TJLB skupini (4). V skupini bolnikov z opravljeno TJLB so primerjali kohorto bolnikov brez JC in bolnike s prisotno JC. Opazili so, da je bila kvaliteta histoloških vzorcev boljša pri bolnikih brez JC, prav tako pa je opravljena TJLB v skupini bolnikov z JC manj pogosto vodila v uvedbo ali spremembo zdravljenja (6). Na področju ALF se je diagnoza postavljena s TJLB izkazala za primerljivo kasnejšemu histološkemu izvidu jetrnega eksplantata (7). V omenjeni študiji so

primerjali tudi vpliv opravljene TJLB na diagnostiko in zdravljenje. Histologija je v 19 % spremenila delovno diagnozo zdravljenja ALF in pravilno opredelila diagnozo v do 85 % odvzetih vzorcev (7).

## VARNOSTNI PROFIL OPISOVANE KLINIČNE METODE

Večina izkušenih centrov poroča o 7 % incidenci pojava zapletov med preiskavo, od tega 6 % v razdelku manj pomembnih zapletov glede na SIR klasifikacijo (8). Sistematična študijska analiza je pokazala, da je TJLB v rokah izkušenega zdravnika hepatologa ne samo varna, ampak tudi zanesljiva diagnostična metoda, ki je bila povsem primerljiva rezultatom centrov, kjer je poseg opravljal interventni radiolog (1). Najpogostejši poročani zapleti TJLB so subklinična perforacija kapsule jeter in bolečina ali lokalna krvavitev na mestu punkcije (Slika 2). Nevarnejši zapleti so pojav pneumotoraksa, hematotoraksa, hematome diastinuma in pojav ventrikularnih motenj ritma ob pasaži katetra skozi srčne votline. Slednje so praviloma kratkotrajne in izzvenijo spontano. Poročanega smrtnega primera zaradi posega v literaturi ni. Zapleti nastajajo praviloma znotraj štirih ur po posegu in so pomembno odvisni od izkušenosti zdravnika operaterja ter se po opravljenih cca 100 posegih (meja izkušenosti) uravnotežijo na poročane incidenčne

vrednosti (1). Citirana študija je opredelila vpliv ionizirajočega sevanja, varnosti uporabe kontrastnega sredstva in pojav pomembnih zapletov glede na uveljavljeno radiointerventno SIR klasifikacijo. Preiskave je opravljal zdravnik hepatolog. Opažali so, da je 70 % bolnikov prejelo odmerek sevanja, ki je primerljiv nativni rentgenski sliki zgornjega abdomna. Količina prejetega sevanja je bila neposredno odvisna od telesne teže bolnika (debelost – višji prejeti odmerek). Priporoča se natančna opredelitev indikacije za TJLB/HVPG in sledenje principu ALARA (ang. As Low As Reasonably Achievable) ter dobra usposobljenost interventnega tima, tako kar se tiče znanja uporabe diagnostičnega materiala, kot tudi kar se tiče izrabe vseh vidikov varovalne opreme in izkoristka prostora, v katerem se poseg izvaja. Varnostni profil uporabljenega kontrastnega sredstva bi bil lahko pomembno povezan s tveganjem za pojav ledvične okvare pri bolnikih v kohorti akutnega poslabšanja kronične jetrne odpovedi (ACLF; 8).

## MERITEV GRADIENTA TLAKA V PODROČJU JETERNE VENE

### Kratka patofiziološka razlaga

Gradient tlaka ( $\Delta p$ ) med portalno in jetrno veno je podan z Ohmovim zakonom, ki določa, da je razlika v tlaku zmnožek razmerja med pretokom krvi ( $Q$  – pretok v celotnem portalnem sistemu, vključno s kolateralami) in uporom proti pretoku ( $R$  – upor v celotnem portalnem sistemu). V zgodnji fazi bolezni je  $\Delta p$  odvisen predvsem od uravnavanja upora proti pretoku na nivoju jetrnih sinusoidov in tonusa žilja v portalnem žilnem sistemu. Povečan pretok v portalnem sistemu je značilen za napredovalo stopnjo PH in nastane kot posledica kompenzatorne splahnjične vazodilatacije. V

ZAPLETI TJLB/HVPG	
Pogosti	Obravnavava
Bolečina v vratu	Analgezija
Hematom vbodnega mesta	Opazovanje/lokalna kompresija
Punkcija karotidne arterije	Lokalna kompresija in punkcija kontralateralno
Bolečina v trebušni votlini	Analgezija
Supraventrikularna aritmija	Opazovanje/spontana konverzija
Redki	Obravnavava
Hornerjev sindrom	Opazovanje
Pneumotoraks	Opazovanje ali aspiracijska drenaža
Hemobilija	Opazovanje
Subklinična perforacija kapsule	Opazovanje
Hepatoportalna fistula	Opazovanje
Arteriovenska fistula	CT angio; embolizacija
Jetrni hematomi	CT angio; transfuzija; embolizacija/operacija
Intraperitonealna krvavitev	CT angio; transfuzija; embolizacija
Biliarna fistula/leak	Opazovanje ali ERCP+stent
Punkcija ledvice	Opazovanje

Slika 2. Zapleti opisane klinične metode in njihova obravnava TJLB – transjugular liver biopsy. HVPG – hepatic venous pressure gradient

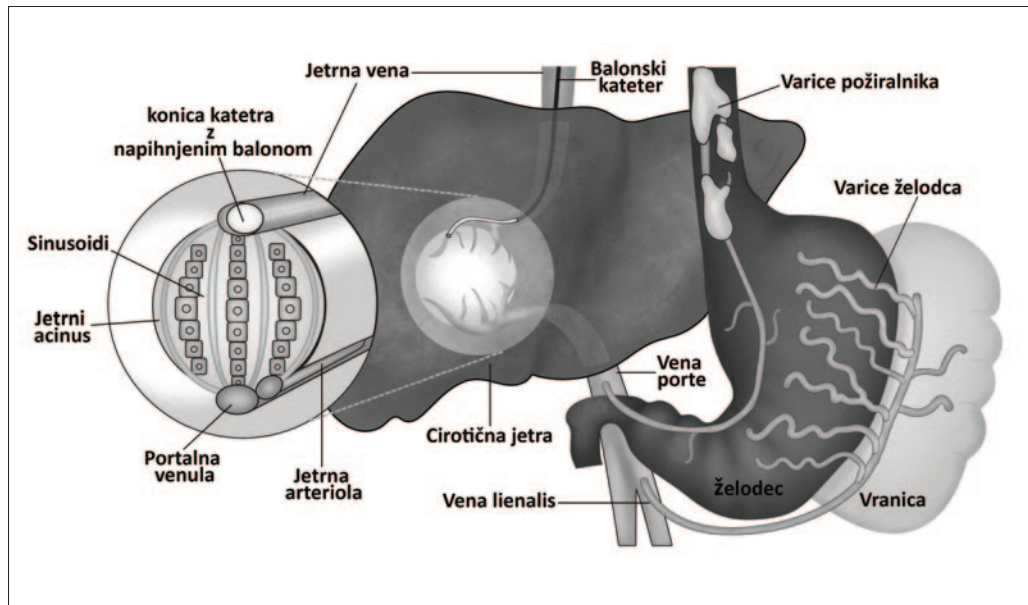
končni fazi bolezni pomembno prispeva k nastanku začaranega kroga sindroma PH (12).

PH predstavlja glavni vzrok smrti ali potrebe po OLT pri bolnikih z JC. Predstavlja letni vzrok smrti pri okrog 150.000 bolnikih, kar jo v svetovnem merilu postavlja ob bok smrtnosti zaradi

raka dojke. Normalna višina  $\Delta p$  v portalnem sistemu je  $< 5$  mmHg. Ob pojavu vrednosti, ki presežejo to mejo, govorimo o blagi stopnji PH (subklinična vrednost). Ko vrednost doseže ali preseže mejo 10 mmHg je to sprožilec za nastajanje zapletov PH, zato govorimo o CSPH. Koncept CSPH je iz kliničnega vidika pomemben, saj pomeni, da lahko stanje odkrivamo, zdravimo, potencialno preprečimo, zavremo ali ozdravimo (10). Zapleti ob nastanku CSPH vključujejo oblikovanje portosistemskih kolateral, krvavitev iz varic prebavil, pojav ascitesa in hepatične encefalopatije, nastanek z jetrno cirozo povezane ledvične okvare, hipoksemijo, moten metabolizem presnove zdravil in endogenih substanc, ki se presnavljajo preko jeter, bakteriemijo in hipersplenizem (7). Zapleti se pojavijo pogosteje, kadar ima bolnik sočasno prisotno preveliko telesno težo ali nizko serumsko vrednost albumina (10).

## Dodaten opis metode

Kateterizacija jetrne vene in meritev HVPG je zlati standard za invazivno oceno tlaka v portalnem sistemu. Izračuna se kot razlika med z balonskim katetrom izmerjenim zagozditvenim (WHVP) in prosto izmerjenim (FHVP) tlakom. WHVP predstavlja stolpec tlaka ob napihnjem balonu na konici katetra, FHVP pa izmerjeno vrednost ob izpraznjenem ba-



Slika 3. Shema hemodinamske meritve in anatomskih razmer

lonu (Slika 3). V primeru zapore jetrnega pretoka preko jetrnih sinusoidov zaradi fibroznega preustroja tkiva in ob odsotnosti presinusoidalnega vzroka obstrukcije, na ta način opredeljen stolpec tlaka ustrezno odraža tlak v portalnem sistemu (7). Ker HVPG odraža tlak v portalnem sistemu, spremembe v HVPG odražajo spremembe v vzrokih, ki pogojujejo tlak v tem sistemu (spremembe v strukturi jetrnih sinusoidov, upor v osrednjem portalnem sistemu in sistemu kolateral, povečan priliv prebavnega krvnega obtoka). V eni sami meritvi so tako ocenjene številne patogenetske spremembe (7, 11). WHVP pravilno oceni tlak v portalni veni, kadar bolezen jeter povzroči sinusoidalno obliko portalne hipertenzije, kot je najpogosteje primer pri JC (12). Ocena je zato posebej zanesljiva na področju kroničnih bolezni jeter, ki so pogojene z vplivom alkohola in virusnih hepatitisov (7, 11). Stopnja jetrne steatoze glede na zadnja dognanja ne prispeva k nastanku ali povečanju vrednosti HVPG (13). Glede na navedbe s strani Stift J in sodelavcev, je tudi meritev HVPG v rokah izkušnega hepatologa metoda, ki zagotovi dobre diagnostične rezultate in odličen varnostni profil (1).

S hemodinamsko meritvijo in z dodatnimi morfološko kliničnimi preiskavami lahko opredelimo različne oblike PH, kar je razvidno iz značilne anatomske klasifikacije (Tabela 1; 10).

Tabela 1. Razdelitev portalne hipertenzije

Vrsta PH	Hemodinamski rezultati	Etiologija	Slikovne preiskave
<b>Prehepatična</b>	Normalen FHVP, WHVP, HVPG, povišan PP	Okluzija ekstrahepatične portalne vene (tumor, vnetje slinavke, tromboza)	Normalna jetra, okluzija portalne/lienalne/mezenterične vene, kolaterale, splenomegalija
<b>Intrahepatična</b>	Normalen FHVP, WHVP, HVPG, povišan PP	Shistosomoza, sarkoidoza, PBC, NRH, idiopatska PH	Prehoden portalni sistem, kolaterale, normalna jetra, lahko rahlo neravna površina jeter
<i>a) presinusoidalna</i>			
<i>b) sinusoidalna</i>	Normalen FHVP, povišan WHVP in HVPG	Ciroza, alkoholni hepatitis, sindrom sinusoidne obstrukcije	Prehoden portalni sistem, ascites, kolaterale, znaki napredovale fibroze jeter, splenomegalija
<i>c) postsinusoidalna</i>	Jetrne vene ni možno kateterizirati	Tromboza jetrnih ven (Budd-Chiari sy)	Okluzija jetrnih ven, kolaterale, ascites, znotraj jetrne kolaterale, splenomegalija, atrofija desnega jetrnega režnja
<b>Posthepatična</b>	Povišan FHVP in WHVP in normalen HVPG	Odpuved desnega srca, konstriktivni perikarditis	Razširjene jetrne vene, spremembe srčne ovojnice ali znaki bolezni desnega srca

PH – portal hypertension. FHVP – free hepatic venous pressure. WHVP – wedged hepatic venous pressure. HVPG – hepatic venous pressure gradient. PP – portal pressure. PBC – primary biliary cholangitis. NRH – nodular regenerative hyperplasia

## KLINIČNA UPORABA

Meritev HVPG je uporabna za diagnostiko različnih oblik CSPH, oceno prognoze bolnikov s cACLD, oce-

no uspešnosti zdravljenja CSPH in stratifikacijo bolnikov s HCC, ki so kandidati za operativno resekcijo. HVPG ima boljšo diagnostično vrednost za napoved dekompenzacije jetrne bolezni kot CHILD ali MELD

Tabela 2. Mejne vrednosti HVPG v prognozi bolnikov s kronično jetrno boleznijo

Enkratna meritev HVPG
≥10 mmHg: definicija CSPH s povečanim tveganjem za nastanek zapletov (varice, ascites, HCC, ostale dekompenzacije); tveganje za pojav dekompenzacije po resekciji HCC
≥12 mmHg: tveganje za varikozno krvavitve
≥16 mmHg: povečana smrtnost bolnika
≥20 mmHg: ogroženost bolnika neposredno po varikozni krvavitvi
Večkratna meritev HVPG
Padec vrednosti pod 12 mmHg: brez tveganja za pojav ali ponovno varikozno krvavitve
Zmanjšanje vrednosti za ≥10%: zmanjšanje tveganja za pojav varic prebavil
Zmanjšanje vrednosti za ≥20%: zmanjšanje tveganja za pojav dekompenzacije in smrtnosti
Akutni odgovor za ≥10%: zmanjšanje tveganja za pojav varikozne krvavitve in smrtnosti

HVPG – hepatic venous pressure gradient. CSPH – clinically significant portal hypertension. HCC – hepatocellular carcinoma

no uspešnosti zdravljenja CSPH in stratifikacijo bolnikov s HCC, ki so kandidati za operativno resekcijo. HVPG ima boljšo diagnostično vrednost za napoved dekompenzacije jetrne bolezni kot CHILD ali MELD seštevek na področju cACLD, pri čemer ima MELD seštevek seveda bistveno prednost za oceno preživetja v skupini bolnikov z dekompenzirano boleznijo (dACLD). V kolikor različne mejne vrednosti HVPG postavimo v čas kliničnega poteka bolezni, lahko zelo natančno definiramo klinične stadije JC, ki imajo značilno različen klinični potek in smrtnost (Slika 1; 2, 7). Ker je CSPH najpomembnejši zaplet JC, predstavlja meritev HVPG ključno diagnostično metodo stratifikacije bolnikov z JC (5). Nekatere izmed pomembnejših prognostičnih vrednosti so predstavljene v Tabeli 2.

Dodaten vpogled v pomen HVPG nam ponuja Laennec-ova histološka klasifikacija JC, ki končni histološki stadij (stadij nastajanja tkivnih nodulov pregrajenih s fibroznimi septi)

dodatno opredeli v tri podstadije: stadij 4a – ciroza s tankimi vezivnimi septi in velikimi tkivnimi nodusi; stadij 4b – vsaj dvoje širokih sept in vsaj polovica vzorca sestavljenega iz majhnih tkivnih nodusov; in stadij 4c – zelo široka povezovalna fibrozna septa in preplet vzorca s številnimi drobnimi tkivnimi nodusi. Praviloma je stadij 4c tisti, kjer reverzibilnosti CSPH z obnovo jetrnega tkiva več ni. HVPG takrat praviloma preseže vrednosti 12 mmHg (5).

## **HVPG in opredelitev stadija kronične jetrne bolezni**

HVPG nam pri bolniku z napredovalo kronično jetrno boleznijo omogoča uvrstitev bolnika v stadije in sprejemanje kliničnih odločitev glede ukrepanja in zdravljenja (Slika 1). Klinične odločitve naj bi v vsakem stadiju bile osredotočene na določitev podskupine bolnikov z visokim tveganjem za prehod v višji klinični stadij in uvajanje ustreznih preventivnih in terapevtskih ukrepov v tej podskupini (14).

V stadiju 0 (HVPG < 5 mmHg) nadziramo potek cACLD in pojav CSPH z elastografijo jeter in vranice ter opredelimo etiološke vzroke bolezni. Podoben pristop nam omogoča tudi stadij 1, kjer je stopnja CSPH še klinično nepomembna (HVPG  $\geq$  5 in < 10 mmHg). V obeh zgodnjih stadijih se moramo zavedati, da bolniki v tem obdobju bolezni ne kažejo značilnosti hiperdinamičnega portalnega obtoka, zato je odziv na zdravljenje CSPH z neselektivnimi blokatorji receptorjev beta (NSBB) slab (10). Pri bolnikih je poleg zdravljenja etiologije bolezni smiselno urediti tudi telesno težo in prehranski status z ustrežno dieto in telesno vadbo. Priporoča se vključitev nutricionista in fizioterapevta v klinično obravnavo (10).

Stadij 2 (HVPG  $\geq$  10 in < 12 mmHg) je razdeljen v podstadija A in B, odvisno od sočasne endoskopske najdbe. V stadiju 2A z endoskopijo zgornjih prebavil ne potrdimo obstoj varic, ki potrebujejo zdravljenje (VNT), medtem ko so v stadiju 2B VNT prisotne. V stadiju 2A je zadnja velika študijska analiza pokazala, da bi preprimarna profilaksa lahko bolniku ponudila ugoden varnosti profil pred dolgoročnim pojavom

dekompenzacij, posebej z ascitesom, v kolikor bi terapija z NSBB povzročila dober kronični hemodinamski odziv na zdravljenje (2, 15). V stadiju 2B imajo bolniki absolutno indikacijo za zdravljenje VNT, kjer so v ospredju zdravljenja še zmeraj NSBB, posebej zaradi njihovega ugodnega učinka na preprečevanje celotne palete dekompenzacij jetrne ciroze (2). Sočasno si lahko pomagamo z uveljavljenimi endoskopskimi posegi zdravljenja VNT. V primeru znižanja vrednosti HVPG na < 12 mmHg ali za > 20 % glede na izmerjeno izhodiščno vrednost lahko učinkovito preprečimo pojav prve epizode varikozne krvavitve (glej spodaj; 5).

Stadij 3 definira meja za pojav varikozne krvavitve (HVPG  $\geq$  12 mmHg), stadij 4 pa predvideva visoko tveganje za nastanek ponavljajočih se dekompenzacij bolezni in povečano tveganje smrtnosti, posebej ob vrednostih HVPG > 16 ali > 20 mmHg (za razlago glej Slika 1; 5, 11, 16). Bolnikom v stadiju 3 lahko znotraj 24h po varikozni krvavitvi opravimo meritev HVPG, ki se je v tej skupini izkazala kot pomemben prognostični kazalec kliničnega izhoda. Bolniki z HVPG > 20 mmHg imajo 5x višje tveganje za obstoj težko obvladljive krvavitve, pojav ponovne krvavitve, povečano potrebo po nadomeščanju krvnih derivatov in podaljšano hospitalizacijo. V dobi možnosti izkustvene uporabe TIPSS (transjugularni intrahepatični portosistemski obvod) lahko meritev HVPG, skupaj s CHILD in MELD kriteriji ter upoštevanjem ostalih indikacij/kontraindikacij za poseg, uporabimo za opredelitev podskupine bolnikov, ki bodo imeli od tega zdravljenja pomembno korist (2). V kolikor bolniku v stadiju 3 uspemo vrednosti HVPG znižati v območje < 12 mmHg s tem izničimo možnost pojava ponovne varikozne krvavitve (5).

V zadnjih letih se v klinične stadije dodaja obdobje poznega poteka bolezni, za katerega je značilen nastanek na diuretično zdravljenje odpornega ascitesa, pojav pogostih okužb in epizod hepatične encefalopatije, napredovanje ledvične okvare in pogostejši pojav ACLF. Eno letna smrtnost teh bolnikov je ocenjena na 50 % pa vse do 97 % (17).

## HVPG in ocena učinkovitosti zdravljenja CSPH

S pomočjo HVPG lahko ocenimo odgovor bolnikovega organizma na zdravljenje CSPH z zdravili. Ločimo tki. akutni odgovor na zdravljenje (ang. acute responders), ki temelji na oceni vpliva enkratnega intravenskega odmerka propranolola na vrednost HVPG. Aplikacija propranolola mora znižati vrednost HVPG pod mejo 12 mmHG ali > 20 % pod izhodiščno vrednost (4, 15). V posameznih študijah omenjajo kot pomožni cilj za izboljšanje preživetja teh bolnikov tudi akutni odgovor v višini 10 % (18). Če ocenjujemo dolgoročni odziv na zdravljenje (ang. chronic responders), moramo opraviti parno meritev HVPG pred in po uvedbi terapije z NSBB. S parnimi meritvami HVPG žal opažamo, da dober dolgoročni hemodinamski odziv dosežemo le pri do 50 % bolnikov, ki prejemajo NSBB, posebej če etiologija jetrne bolezni vztraja (4, 15, 18).

Na področju primarne profilakse varikozne krvavitve več kot polovica bolnikov, ki so akutno neodzivni na propranolol, doseže dober hemodinamski odgovor ob uporabi karvedilola. Priporoča se uporaba nizkih odmerkov (12,5 mg dnevno v deljenem odmerku), saj so le ti enako učinkoviti kot višji odmerki, vendar s pomembno nižjim vplivom na padec srednjega arterijskega tlaka, ki lahko poglobi zadrževanje natrija in s tem večanje količine ascitesa (4). Uporaba dodatne terapije s simvastatinom z namenom primarne profilakse v večji randomizirani študiji ni pokazala pomembnejšega vpliva zdravila na akutni hemodinamski odziv (19). Zadnja dognanja kažejo, da lahko v sklopu primarne profilakse, kjer zdravljenje prilagajamo glede na akutni ali dolgoročni hemodinamski odziv, vrednosti akutnega hemodinamskega odziva prilagodimo na > 10 % glede na izhodiščno vrednost v kolikor smo uspešni pri etiološkem zdravljenju jetrne ciroze in bolniki nimajo VNT. V študijski skupini so imeli bolniki z omenjeno mejno vrednostjo hemodinamskega odziva prisotno pomembno zmanjšano tveganje za pojav varikozne krvavitve, kljub nekoliko manj rigorozno postavljeni mejni vrednosti (20). Podobno oceno tveganja so pri bolnikih v sklopu

primarne profilakse opazili tudi glede uporabe HVPG pri napovedi za pojav dekompenzacije z ascitesom. Zanimiva je bila moč pozitivne napovedne vrednosti HVPG v tej kohorti bolnikov, saj je kar 90 % bolnikov, ki 10 % akutnega hemodinamskega odziva niso dosegli, kasneje doživelo epizodo dekompenzacije z ascitesom (21).

S kontrolno skupino pogojena študija (HVPG skupina vs. ne-HVPG skupina) na velikem številu bolnikov je pokazala, da uporaba HVPG kot vodilo prilagajanja terapije CSPH pri bolnikih z JC v sklopu sekundarne profilakse pomembno izboljša dolgoročno preživetje (29 vs. 43 %) in zmanjša možnost ponovnega nastanka krvavitve (19 % vs 31 %) ali dodatne dekompenzacije bolezni (55 % vs 72 %; 2). Do podobnih zaključkov je prišla tudi študija s strani Villanueva C in sodelavcev (22). Na področju sekundarne profilakse študijsko podprti dokazi kažejo, da se pri bolnikih s CHILD A cirozo izplača poskusiti zdravljenje s kombinacijo zdravil, pri čemer glavne omejitve predstavljajo toleranca zdravila s strani bolnika in predvidljivi stranski učinki. Verjetno bi pri z HVPG usmerjenemu vodenju terapije lahko pri bolnikih brez akutnega ali dolgoročnega odziva na terapijo z NSBB v nadaljnji kombinaciji uporabljali izosorbid mononitrat, prazosin ali karvedilol (še brez podatkov za sekundarno uporabo glede slednjega). Omenja se možnost uporabe simvastatina v odmerku do 20mg dnevno, ki sicer v sekundarni profilaksi ni zmanjšal pojava ponovne varikozne krvavitve, je pa v večji epidemiološki študiji pokazal pomembno zmanjšanje smrtnosti teh bolnikov zaradi okužb in/ali krvavitev, verjetno na račun zaviranja procesa fibroze v jetrnem tkivu (2, 15). Pri uvajanju statina se je potrebno zmeraj zavedati predvidljivih in potencialno škodljivih stranskih učinkov zdravila (povišanje vrednosti transaminaz, rhabdomioliza), zato uvajanje skrbno spremljamo do priporočenega odmerka. Uvajanje simvastatina se odsvetuje pri bolnikih z dACLD, posebej pri bolnikih z vrednostmi bilirubina, ki presegajo 50 umol/L (23, 24).

Pomembna sodobnejša študija tega področja se je ukvarjala z dejstvom, da kljub neodzivnosti HVPG

na terapijo z NSBB (ang. non responders), HVPG ni posebej senzitiven za napoved ponovne krvavitve v tej skupini bolnikov (približno polovica teh bolnikov vseeno ni ponovno zakravela). Z dodatno analizo podatkov v študijski skupini so tako predlagali oblikovanje podskupine bolnikov z nizkim tveganjem za ponovno krvavitev (brez ascitesa ali hepatične encefalopatije (HE) ob varikozni krvavitvi ali bolniki z ascitesom in/ali HE in HVPG < 16 mmHg) in podskupine bolnikov z visokim tveganjem za ponovno krvavitev (ascites in/ali HE ob varikozni krvavitvi, HVPG > 16 mmHg pred uvajanjem NSBB in odsotnost akutnega hemodinamskega odziva). Na ta način so lahko število meritev HVPG v usmerjanju terapije sekundarne profilakse prepolovili in pozornost usmerili v skupino bolnikov, ki verjetno potrebujejo natančnejši nadzor nad zdravljenjem. Zanimivo, da je takšen klinični pristop statistično značilno vplival tudi na odsotnost potrebe po OLT v skupini bolnikov z nizkim tveganjem, ki so jih spremljali še 4 leta po primarnem dogodku (25).

V skupini bolnikov s CHILD  $\geq 8$  se tako na področju primarne kot sekundarne profilakse priporoča terapija izključno z NSBB. Priporoča se previdnost pri titriranju ali vzdrževanju odmerka NSBB pri bolnikih s CHILD C cirozo in sočasno znižanimi vrednostmi srednjega arterijskega tlaka, saj bi lahko ta terapija povzročala pomembno tveganje za pojav z jetrno cirozo pogojene ledvične okvare. Zanesljivih podatkov in odgovorov glede tega pomembnega kliničnega vprašanja še ni (2).

## Uporaba HVPG na preostalih področjih

Z HVPG lahko ocenimo tveganje nastanka po operativne dekompenzacije bolnikov z JC in jetrno celičnim rakom (HCC). Kirurška resekcija HCC naj bi bila rezervirana za bolnike brez CSPH, v nasprotnem primeru se je potrebno zavedati tveganja, da imajo bolniki s CSPH trikrat večje tveganje za pojav po operativne dekompenzacije bolezni ali smrtnosti v primerjavi z bolniki brez CSPH (11, 14). Pojav vrednosti HVPG  $\geq 16$  mmHg je bil v določenih poro-

čilih povezan s šestkrat višjim tveganjem za pojav HCC pri bolniku s cirozo (26).

HVPG je v veliki prospektivno opravljeni študiji pokazal ključno vlogo pri napovedi smrtnosti v skupini bolnikov z jetrno cirozo, ki so bili kandidati za operacijo, ki ni bila opravljena na področju kirurgije jeter. S stratifikacijo bolnikov, ki spadajo v HVPG  $\geq 16$  mmHg, bi lahko izluščili skupino bolnikov, ki bi potrebovala natančnejšo pripravo in morebitno zdravljenje (izkustveni TIPS) pred takšne vrste operacijo (27).

V študijski kohorti bolnikov z alkoholno jetrno cirozo so opazili, da imajo bolniki s stadijem 1 in brez varic (HVPG < 10 mmHg) pomembno manjšo napoved smrtnosti kot bolniki v stadiju 2, pri čemer je bila vrednost HVPG statistično ocenjena kot referenčna točka povečane umrljivosti. Predlagajo, da se bolnike v prihodnjih študijah natančneje stratificira glede omenjene mejne vrednosti HVPG in njenega vpliva na preživetje bolnikov v stadiju 1 v primerjavi s stadijem 2, saj bi imela potrditev hipoteze pomembne posledice odkrivanja in spremljanja teh bolnikov (28).

Znižanje katerekoli vrednosti HVPG za > 10 % pomembno zmanjša možnost nastanka spontanega bakterijskega peritonitisa (11).

HVPG se lahko v kombinaciji z MELD uporabi za napoved preživetja bolnikov z dACL D. V poročani študiji je vsako zvišanje HVPG za 1 mmHg prispevalo k zvišanju smrtnosti bolnika za 3 % (29).

HVPG se lahko uporabi za diagnozo jetrne ciroze, kadar je njegova vrednost  $\geq 10$  mmHg pri bolnikih s sinusoidno obliko PH. HVPG namreč zaradi mehanizma meritve oceni veliko večjo področje jetrnega parenhima kot katerakoli oblika jetrne biopsije, kar pomembno zmanjša možnost napake odvzema naključnega vzorca (ang. sampling error), ki pri biopsiji pogosto nastane zaradi heterogene porazdelitve bolezni znotraj organa (29).

Poleg ocene portalnega tlaka omogoča meritve HVPG med isto obravnavo tudi kateterizacijo desnih srčnih votlin, kar ob podaljšanju preiskovalne metode za obdobje desetih minut omogoča pridobitev informacij glede tlakov v pljučnem krvnem obtoku. Slednje je še posebej koristno pri bolnikih, ki so kandidati za OLT, TIPSS ali imajo postavljen sum na pojav (porto)pulmonalne hipertenzije (1).

## **HVPG kot študijska metoda**

Ocena uspešnosti katerekoli nove terapije na področju zdravljenja CSPH, bi morala v kliničnih preskusih zmeraj opravila oceno s pomočjo študij, ki vključujejo HVPG meritve (11). Predstavitev natančnejše uporabe in napredka HVPG v zelo raznolikih študijskih področjih presega področje tega članka, zato ga podrobneje ne navajamo.

## **Omejitve preiskovalne metode HVPG**

S kontrolo opredeljena študija na področju bolnikov z dACLD v sklopu nealkoholnega steatohepatitisa (NASH) je potrdila, da lahko v tej skupini bolnikov HVPG podceni portalni tlak za  $> 10\%$ , kar bi lahko razložilo pogostejši nastanek kliničnih znakov CSPH pri bolnikih z NASH cirozo in HVPG  $< 10$  mmHg ter hkratno odsotnost nastanka dekompenzacij v dvehletnem opazovalnem obdobju podobne kohorte bolnikov o čemer poroča sorodna študija. Verjetno je v mehanizmu CSPH v tej skupini bolnikov vpletena presionusoidalna komponenta (tipično mesto zgodnje fibroze in pogostejše portalne tromboze pri NASH; 12).

Precenjena vrednost HVPG je lahko povezana s parcialno trombozo v portalnem venskem sistemu, pretokom v portalnem sistemu stran od jeter (narečno - tki, hepatofugalni tok krvi) in kadar obstajajo v trebušni votlini obsežni portostistemiški obvoji. Vsa tri stanja prispevajo, da so jetra pomembno odvisna od preskrbe preko arterijskega pretoka (12).

V dobro opredeljeni retrogradni študijski analizi histoloških vzorcev in HVPG meritev so Rodrigues S

in sodelavci ugotovili, da bi upoštevanje opredelitve diagnoze JC izključno z merilom HVPG  $\geq 10$  mmHg  $16\%$  bolnikov napačno uvrstilo med bolnike z JC. Večina bolnikov s CSPH, ki histološko ne kažejo znakov JC, je spadalo v skupino bolnikov z nodularno regenerativno hiperplazijo (NRH), ki občasno vsebuje tudi elemente sinusoidalne PH, in med bolnike z NASH. V slednji skupini je občasno prišlo do pojava CSPH še pred nastankom histološke oblike JC, kar je posredno omenjeno že v navedbah študij gornjega odstavka (12, 30). Za dodatno diagnostično opredelitev nam je lahko v skupini bolnikov z NASH v pomoč elastografija jeter in vranice (30).

Na merjenje HVPG lahko pomembno vplivajo zdravila, ki jih uporabljamo za sedacijo ali anestezijo bolnika med preiskavo. Globoka sedacija s propofolom in/ali remifentanimom je odgovorna za pomembne oscilacije HVPG, podoben vpliv na meritve pa ima lahko tudi uporaba podpore za umetno dihanje. Priporoča se, da se v tem primeru najprej opravi meritve HVPG in v primeru potrebe po sedaciji/umetni ventilaciji bolnika le to izvede v naslednji fazi postopka (TJLB; 31).

Meja HVPG  $\geq 12$  mmHg je manj natančna za predvidevanje krvavitve iz varic fundusa želodca, ki lahko občasno krvavijo tudi ob izmerjenih tlakih nižjih od podane mejne vrednosti (18).

Na področju sekundarne profilakse je dobro strukturirana študija opredelila, da je dolgoročna klinična uporabnost ene same HVPG meritve vprašljiva. Večina ponovnih krvavitev se namreč zgodbi v obdobju znotraj prvih dveh mesecev po primarnem dogodku. Kohorta je bila razdeljena glede na HVPG  $\geq 20$  mmHg in HVPG  $< 20$  mmHg, ponovna ocena tveganja po obdobju 2 mesecev, pa pomembne razlike v nastanku ponovne krvavitve glede na vrednost HVPG ni potrdila (32).

## **Uporaba neinvazivnih preiskovalnih metod**

Ker sta TJLB in HVPG krovni in invazivni preiskovalni metodi, je prav, da ju uporabljamo premišljeno

in šele potem, ko s preostalimi ne invazivnimi preiskovalnimi metodami ne uspemo pravilno ali zadovoljivo obravnavati bolnika s kronično ali akutno jetrno boleznijo. Povsem na kratko zato povzemamo nekatere izmed pomembnejših in dostopnejših preiskovalnih metod, ki dopolnjujejo klinični pregled, laboratorijsko in morfološko diagnostiko (UZ, CT, MRI) bolnika z jetrno boleznijo.

Elastografske metode so temelj ne invazivne ocene stopnje jetrne fibroze. Vrednosti meritve jetrne togosti  $< 10$  kPa izključujejo pojav cACLD, vrednosti  $\geq 15$  kPa pa jo v visoki meri opredeljujejo. Vrednosti  $\geq 21$  kPa z veliko verjetnostjo napovedujejo pojav CSPH in s tem pojav dekompenzacij JC (5, 15). Za dodatno oceno prisotnosti CSPH se v zadnjih letih predlaga elastografija vranice. Pri uporabi elastografskih metod se moramo zmeraj zavedati, da je njihova korelacija s HVPG korektna v območju togosti jeter  $\leq 12$  kPa, kasneje pa se zaradi vpliva preportalne hemodinamike ta povezava izgubi, pretežno na račun čedalje večjega vpliva hiperdinamične cirkulacije na tlak v portalnem sistemu (5, 33). Druga velika omejitev trenutnih priporočil za elastografsko opredelitev CSPH je skrita v samem priporočilu referenčne skupine Baveno, ki glede na mejne vrednosti CSPH izključuje ali potrjuje. Zaradi precejšnje številske razlike obeh mejnih vrednostih ostane veliko število bolnikov v tki. sivi coni, ki zaenkrat ni natančneje opredeljena (20). Prav tako zaenkrat ni dovolj zanesljivih podatkov, da bi lahko elastografija jeter ali vranice pravilno odražala spremembe HVPG, hemodinamski odziv CSPH po uvedbi etiološkega zdravljenja, oceno zapletov CSPH, prisotnost CPSH pri bolnikih s HCC ali odziv HVPG po uvedbi terapije z NSBB (5, 20).

Pregled portalnega žilnega sistema z UZ Dopplerjem je preiskovalna metoda izbora za opredelitev obstoja kolateralnega žilnega spleta v trebušni votlini in ima ključno vlogo za diagnostiko žilnih bolezni jeter, ki lahko povzročijo različne manj pogoste oblike PH (npr. portalna venska tromboza ali Budd-Chiari sindrom; 20). Zanimivo je, da imajo bolniki, pri katerih se z UZ potrdi obstoj portosistemskih kolateral, pra-

viloma prisotno hudo stopnjo CSPH (HVPG  $\geq 16$  mmHg) tudi v nizkem kliničnem stadiju bolezni (15).

Verjetno lahko za oceno stopnje in dinamike CSPH uporabljamo ultrazvok z uporabo kontrasta (CEUS). Ali bo uporaba CEUS na področju CSPH našla pot v vsakodnevno klinično rabo je sicer ob veliki dostopnosti in enostavnosti uporabe elastografskih metod vprašljivo (20).

V zadnjem obdobju se za manj invazivno opravljanje zahtevnih oblik jetrne biopsije in meritve ocene tlaka v portalnem sistemu uporabljajo metode, ki za poseg uporabljajo endoskopski ultrazvok (EUZ). Metodi kažeta odlične rezultate, dobro komplianco bolnikov in relativno nizko stopnjo proceduralnih zapletov. Obeti prehoda v široko klinično uporabo so relativno dobri.

## ZAKLJUČEK

V obdobju ne invazivnih metod, ki omogočajo natančno oceno stopnje fibroze jeter ter oceno prisotnosti klinično pomembne stopnje portalne hipertenzije, se spekter indikacij nekaterih invazivnih diagnostičnih preiskovalnih metod tega področja oži. Glede na podane indikacije, ki jih omenja članek, pa ostajata tako transjugularna jetrna biopsija kot invazivna meritev gradienta tlaka v jetrni veni pomembno diagnostično pomagalo zdravniku, ki obravnava bolnika z zahtevno diagnostično obravnavo. Posebej v luči učinkovite in relativno enostavne HVPG stratifikacije bolnikov z jetrno cirozo. Obe metodi sta zato pomemben člen vsakega dobrega terciarnega centra za obravnavo bolezni jeter.

## Razlaga angleških kratic

TJLB – transjugular liver biopsy

cACLD – compensated advanced chronic liver disease

CSPH – clinically significant portal hypertension

HVPG – hepatic venous pressure gradient

WHVP – wedged hepatic venous pressure

FHVP – free hepatic venous pressure

OLT – orthotopic liver transplantation

ALF – acute liver failure

SIR – Society of Interventional Radiology (classification)

ACLF – acute on chronic liver failure

ALARA – as low as reasonably achievable (principle)

dACLD – decompensated advanced chronic liver disease

NSBB – non selective beta-blockers

TIPSS – transjugular intrahepatic porto-systemic shunt

HCC – hepatocellular carcinoma

NRH – nodular regenerative hyperplasia

## Literatura

1. Stift J, Semmler G, Walzel C. Transjugular aspiration liver biopsy performed by hepatologists trained in HVPG measurements is safe and provides important diagnostic information. *Dig Liver Dis* 2019; 51(8): 1144–1151.
2. Magaz M, Baiges A, Hernández-Gea V. Precision medicine in variceal bleeding: Are we there yet? *J Hepatol* 2020; 72(4): 774–784.
3. Ble M, Procopet B, Miquel R. Transjugular liver biopsy. *Clin Liver Dis* 2014; 18(4): 767–78.
4. Cholongitas E, Quaglia A, Samonakis D. Transjugular liver biopsy: how good is it for accurate histological interpretation? *Gut* 2006; 55(12): 1789–94.
5. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017; 5(2): 79–89.
6. Eichholz JC, Kirstein MM, Book T. Transjugular liver biopsy and hepatic venous pressure gradient measurement in patients with and without liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; Online ahead of print.
7. Wang MC, Wandrer F, Schlué J. Transjugular diagnostics in acute liver failure including measurements of hepatocentral venous biomarker gradients. *Hepatol Res* 2018; 48(11): 914–925.
8. Hari A, Nair HK, De Gottardi A, Baumgartner I, Dufour JF, Berzigotti A. Diagnostic hepatic haemodynamic techniques: safety and radiation exposure. *Liver Int* 2017; 37(1): 148–154.
9. Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32(1 Suppl): 141–56.
10. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatol Int* 2018; 12(Suppl 1):1–10.
11. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6(10): 573–82.
12. Ferrusquía-Acosta J, Bassegoda O, Turco L. Agreement between wedged hepatic venous pressure and portal pressure in non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 74(4):811–18.
13. Semmler G, Scheiner B, Schwabl P. The impact of hepatic steatosis on portal hypertension. *PLoS One* 2019; 14(11): e0224506.
14. Hernández-Gea V, Berzigotti A. Clinical Evaluation and Prognosis. *Dig Dis* 2015; 33(4): 515–23.
15. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int* 2017; 37 Suppl 1:104–115.
16. Jindal A, Bhardwaj A, Kumar G. Clinical Decompensation and Outcomes in Patients With Compensated Cirrhosis and a Hepatic Venous Pressure Gradient  $\geq 20$  mm Hg. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(10): 1624–1633.
17. D’Amico G, Morabito A, D’Amico M. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatol Int* 2018; 12(Suppl 1):34–43.
18. Abraldes JG, Sarlieve P, Tandon P. Measurement of portal pressure. *Clin Liver Dis* 2014; 18(4): 779–92.
19. Vijayaraghavan R, Jindal A, Arora V. Hemodynamic Effects of Adding Simvastatin to Carvedilol for Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(5): 729–737.
20. Mandorfer M, Hernández-Gea V, García-Pagán JC. Noninvasive Diagnostics for Portal Hypertension: A Comprehensive Review. *Semin Liver Dis* 2020; 40(3): 240–255.
21. Poca M, Puente A, Graupera I. Prognostic markers in patients with cirrhosis and portal hypertension who have not bled. *Dis Markers* 2011; 31(3): 147–54.
22. Villanueva C, Graupera I, Aracil C. A randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves survival in cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65(5): 1693–1707.
23. Sung S, Al-Karaghoul M, Kalainy S. A systematic review on pharmacokinetics, cardiovascular outcomes and safety profiles of statins in cirrhosis. *BMC Gastroenterol* 2021; 21(1): 120.
24. Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150(5): 1160–1170.e3.
25. La Mura V, Garcia-Guix M, Berzigotti A. A Prognostic Strategy Based on Stage of Cirrhosis and HVPG to Improve Risk Stratification After Variceal Bleeding *Hepatology* 2020; 72(4): 1353–1365.
26. Maurice J, Pinzani M. The stratification of cirrhosis. *Hepatol Res* 2020; 50(5): 535–541.
27. Reverter E, Cirera I, Albillos A. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. *J Hepatol* 2019; 71(5): 942–950.

28. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32(9): 1407–14.
29. Albillos A, Garcia-Tsao G. Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements *Dis Markers* 2011; 31(3): 121–8.
30. Rodrigues SG, Montani M, Guixé-Muntet S. Patients With Signs of Advanced Liver Disease and Clinically Significant Portal Hypertension Do Not Necessarily Have Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(10): 2101–2109.e1.
31. Reverter E, Blasi A, Abralles JG. Impact of deep sedation on the accuracy of hepatic and portal venous pressure measurements in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2014; 34(1): 16–25.
32. Berzigotti A, Rossi V, Tiani C. Prognostic value of a single HVPG measurement and Doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Gastroenterol* 2011; 46(5): 687–95.
33. Abralles JG, Araujo IK, Turón F. Diagnosing and monitoring cirrhosis: Liver biopsy, hepatic venous pressure gradient and elastography. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35(7): 488–95.

# Zdravljenje bolnikov s primarnim biliarnim holangitisom in nezadostnim odzivom na ursodeoksiholno kislino

## Second line treatment in patients with primary biliary cholangitis

Saša Golob, Katja Novak\*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2021; 1: 39–44

**Gljučne besede:** primarni biliarni holangitis, ursodeoksiholna kislina, obetiholna kislina, srbež

**Key words:** primary biliary cholangitis, ursodeoxycholic acid, obeticholic acid, pruritus

### IZVLEČEK

Primarni biliarni holangitis (PBC) je kronična avtoimunska holestatska jetrna bolezen.

Temeljno zdravljenje je ursodeoksiholna kislina (UDCA) v odmerku 13–15 mg/kg TT. Leto dni po začetku terapije je pomembna individualna ocena odziva na zdravljenje, saj imajo bolniki z nezadostnim biokemičnim odgovorom, to je znižanjem alkalne fosfataze v serumu, slabše preživetje. Pri bolnikih z nezadostnim odzivom na UDCA po smernicah kot zdravilo drugega reda dodamo obetiholno kislino (OCA), da upočasnimo napredovanje bolezni. Če bolezen napreduje v jetrno cirozo, je možno zdravljenje s transplantacijo jeter.

### ABSTRACT

Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic autoimmune cholestatic liver disease. First-line treatment usually consists of ursodeoxycholic acid (UDCA) in dosage of 13–15 mg/kg. Individual assessment of treatment response after one year is very important. Patients who do not respond with alkaline phosphatase levels reduction in serum have higher mortality in comparison with those who have a sufficient biochemical response to treatment. A second-line treatment with obeticholic acid (OCA) can be added in non-responders to UDCA to slow down the disease progression. Liver transplantation remains a final treatment option in patients with advanced disease and development of cirrhosis.

\*Katja Novak, dr. med.

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

E-pošta: katja.novak@kclj.si

## UVOD

Primarni biliarni holangitis (PBC) je kronična avtoimunska holestatska jetrna bolezen. Gre za redko bolezen z naraščajočo prevalenco, ki 10x pogosteje prizadene ženske. Bolezen običajno odkrijemo med 40. – 60. letom starosti. Značilno je progresivno propadanje intrahepatalnih žolčnih vodov, ki postopoma vodi v fibrozo in cirozo jeter.

Diagnozo postavimo pri bolnikih s povišanimi vrednostmi alkalne fosfataze 6 mesecev in s prisotnostjo anti-mitohondrijskih protiteles proti E2 podenoti kompleksa piruvatne dehidrogenaze (AMA anti-PDH) ali PBC specifičnih ANA protiteles (anti-sp100/anti-gp210). Pri bolnikih z negativnimi imunoserološkimi preiskavami se odločimo za biopsijo jeter in histološko potrditev diagnoze. To opravimo tudi pri sumu na možno drugo etiologijo hepatopatije. Pri PBC opazimo povišane vrednosti imunoglobulinov, predvsem IgM. Pojav hiperbilirubinemije kaže na napredovanje bolezni oziroma napredovali stadij. Holestaza vpliva na serumske lipide, tako ugotavljamo povišano vrednost holesterola, ki je posledica prisotnosti lipoproteina-X in znižanih funkcionalnih receptorjev za LDL. Kljub temu študije kažejo, da bolniki s PBC niso bolj ogroženi za srčno-žilne zaplete. (1, 2)

Klinično poteka bolezen v treh oblikah. Večinoma gre za počasi potekajočo bolezen, kjer bolnike odkrijemo v asimptomatski fazi. Med njimi jih polovica razvije simptome v 5. letih ter 95 % v 20. letih od postavitve diagnoze. Pri tej obliki bolezni okvara jeter napreduje v fibrozo višje stopnje in v cirozo jeter približno 10 let po pojavu simptomov (3). V 5–10 % vidimo izjemno hiter potek s hudoolestazo in nastopom ciroze v manj kot 5 letih. (4) PBC lahko poteka tudi kot sindrom prekrivanja z avtoimunskim hepatitisom, za to obliko je tudi agresivnejši potek s hitrejšim razvojem ciroze jeter. (3)

Klinična slika je odvisna od stopnje bolezni. Bolniki med simptomi najpogosteje navajajo srbež kože, utrujenost in sicca sindrom, ki močno zmanjšujejo bolnikovo kvaliteto življenja. Približno tretjina bolni-

kov ima pridruženo še eno ali več avtoimunskih bolezni, najpogosteje avtoimunska bolezen ščitnice. Zaradiolestaze je pri bolnikih s PBC slabša resorpcija vitamina D in posledično so pogostejše metabolne bolezni kosti, osteopenija in osteoporoza.

Danes bolnike navadno odkrijemo v začetni fazi bolezni, kar omogoča zgodnji začetek zdravljenja in prepoznavo dejavnikov tveganja za težji potek bolezni.

## DEJAVNIKI TVEGANJA ZA TEŽJI POTEK BOLEZNI

Pomembno je aktivno iskanje bolnikov z napovednimi dejavniki za agresivnejši potek bolezni. Te so moški spol, pojav bolezni pred 45. letom starosti, napredovalo stanje bolezni ob postavitvi diagnoze (tabela 1), neodzivnost na zdravljenje z ursodeoksiholno kislino in sindrom prekrivanja z avtoimunskim hepatitisom. Prav tako opazimo, da so PBC specifična ANA protitelesa (anti-sp100/anti-gp210) značilno prisotna pri bolnikih z agresivnejšo obliko bolezni. (1)

## ZDRAVLJENJE

Sedanje zdravljenje z ursodeoksiholno kislino (UDCA) predstavlja temeljno zdravljenje bolnikov s PBC in vpliva tako na dolgoročno preživetje kot na histološko napredovanje bolezni. Glede na raziskave naj bi bilo 10-letno preživetje za bolnike zdravljene z UDCA 80 %. (1) Kljub zdravljenju z UDCA je pri nekaterih PBC progresivna bolezen s tveganjem za razvoj zapletov končne jetrne bolezni. Glede na najnovejše smernice, je pomembna individualna ocena odgovora na zdravljenje 1 leto po začetku terapije z UDCA, saj je nezadosten biokemični odgovor na zdravljenje povezan s pomembno slabšim preživetjem kot pri splošni populaciji. Bolniki z nezadostnim biokemičnim odgovorom na zdravljenje so kandidati za uvedbo zdravljenja 2. reda. (5)

Alkalna fosfataza (AF) in celokupni bilirubin sta glavna biokemična napovedna dejavnika izhoda pri bolnikih s PBC. Večja mednarodna multicentrična raziskava je pokazala, da imajo bolniki s PBC in povi-

Tabela 1. Ocena faze bolezni (1)

	ZAČETNA OBLIKA	NAPREDOVALA OBLIKA
<b>HISTOLOGIJA</b>	Odsotna ali blaga fibroza	Povezovalna fibroza ali ciroza
<b>ELASTOGRAFIJA (VCTE/FibroScan)</b>	LSM < 9.6 kPa	LSM > 9.6 kPa
<b>LAB. IZVIDI</b>	Normalen bilirubin in albumini	Patološki bilirubin ali albumin

LSM (angl. Liver stiffness measurement)

šano AF v serumu na več kot 1,5x nad zgornjo mejo normale (ZMN) 2x do 2,5x večje tveganje, da bodo zdravljeni s presaditvijo jeter oz za smrt kot bolniki z normalnimi vrednostmi AF. Bolniki s PBC in povišanim celokupnim bilirubinom imajo kar 5,1 do 10,7x večje tveganje, da bodo zdravljeni s presaditvijo jeter oz za smrt kot bolniki z normalnimi vrednostmi celokupnega bilirubina. (5)

Pri bolnikih odgovor na zdravljenje spremljamo z neinvazivnimi metodami, to je z različnimi točkovniki oziroma matematičnimi modeli, ki temeljijo na serumskih spremenljivkah, ter z neinvazivno oceno stopnje fibroze jeter z elastografijo (VCTE/FibroScan, metode ultrazvočne in magnetno resonančne elastografije). (3)

Med novejšimi matematičnimi modeli je PBC Globe, ki temelji na 4 laboratorijskih vrednosti (AF, bilirubin, albumini, trombociti) in ga izračunamo eno leto po začetku terapije z UDCA. Bolniki z GLOBE score > 0,30 imajo pomembno krajše preživetje brez zdravljenja s transplantacijo jeter v primerjavi z na UDCA odzivnimi bolniki. (7) Glede na rezultate raziskav naj bi bilo do 40 % bolnikov s PBC neodzivnih na UDCA (8), po naših neobjavljenih podatkih je teh bolnikov v Sloveniji 21 %. V vsakdanji klinični praksi kot nezadostni biokemični odgovor na zdravljenje enostavno definiramo tudi kot AF > 1,67 x ZMN ali povišan bilirubin 1 leto po začetku zdravljenja. (4)

## OBETIHOLNA KISLINA (OCA)

Pri bolnikih, ki zdravljenja z UDCA ne prenašajo ali so nanj neodzivni, pričnemo zdravljenje z obetiholno

kislino, ki je edino registrirano in v smernicah priporočeno zdravljenje drugega reda (3). Obetiholna kislina je polsintetični analog endogene žolčne kisline, ki selektivno aktivira jedrni farnezoidni X receptor (FXR), ki je prisoten v v celičnih jedrih tkiv vključenih v enterohepatično cirkulacijo žolčnih kislin. Signalne poti preko FXR vplivajo na sintezo, izločanje, transport, absorpcijo in detoksifikacijo žolčnih kislin. OCA aktivira FXR 100x močnejše kot endogene žolčne kisline. Preko vezave na FXR zmanjšuje holestazo, deluje protivnetno in antifibrotično. UDCA ni FXR agonist, zato imata z OCA sinergistični učinek in se uporabljata v kombinaciji. (7)

Glede na rezultate registracijske študije POISE, OCA statistično pomembno zniža AF na 1,67x normalno vrednost in bilirubin v območje normalnih vrednosti. Pri slabi polovici bolnikov, neodzivnih na UDCA, pa zniža AF vsaj za 15 %. (7) Ker je OCA v uporabi od l. 2017 imamo podatke iz študij, da je učinek stabilen, za 6 let. (9) Kombinirano zdravljenje tako podaljša časovni interval do zdravljenja s presaditvijo jeter in naj bi glede na simulacijske študije na dolgi rok celo zmanjšalo potrebo po tovrstnem zdravljenju. (10)

Zdravljenje začnemo v odmerku 5 mg/dan in ga po 6.–12. mesecih zvišamo na 10 mg/dan. Zdravimo tudi bolnike s PBC v fazi kompenzirane jetrne ciroze, vendar z nižjimi odmerki 5mg 2–3x na teden. Pri bolnikih s dekompenzirano cirozo Child B ali C je potrebna velika previdnost pri zdravljenju z OCA, ker so zabeleženi primeri akutnega poslabšanja delovanja cirotičnih jeter in smrti bolnikov. (7)

Glavni neželeni učinek je pojav oziroma poslabšanje srbeža kože. Tako pojavnost kot intenziteta sta odvisni od odmerka zdravila. V večini primerov je ta obvladljiv z zdravili, pri do 10 % bolnikov pa povzroči prenehanje jemanja zdravila. Drugi neželeni učinki so slabost, povišanje serumskih lipidov: holesterola ter znižanje HDL. (11)

## DRUGO ZDRAVLJENJE NA UDCA NEODZIVNIH BOLNIKOV

Poleg zdravljenja z obetiholno kislino za druga zdravila drugega reda še ni zadostnih dokazov, da bi bila lahko vključena v priporočila, čeprav so rezultati študij obetavni in je »off-label« zdravljenje možno. Sem sodijo derivati fibratne kisline, ki preko aktivacije molekul PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) zmanjšujejo holestazo. Družina PPAR agonistov vključuje več podtipov, ki modulirajo metabolizem holesterola in znižujejo sintezo žolčnih kislin. Najpogostejša sta uporabljena fenofibrat (selektivni PPAR-alfa) in bezafibrate (panselektivni), slednji v Sloveniji ni registriran.

V najbolj znani s placebom kontrolirani raziskavi v Evropi se je izkazalo, da kombinacija UDCA in bezafibrate pri bolnikih s PBC izboljša parametre holestaze (znižanje AF) in zmanjša tudi srbež. (12) Več raziskav je sicer na majhnem številu bolnikov potrdilo ugoden vpliv fenofibrata na parametre holestaze, vendar brez učinka na srbež kože. (13)

Kljub potencialno učinkovitem zdravljenju ima zdravljenje s fibrati možne pomembne stranske učinke, kot so miozitis, hepatotoksičnost, povišanje serumskega kreatinina (12, 13).

Kot »off-label« zdravljenje je možen še budezonid 3x3 mg na dan, ki ga dodamo, če je histološko prisoten izrazit vnetni infiltrat med portalnimi polji oz. »interface« hepatitis. (1)

## TRANSPLANTACIJA JETER

Bolnike s PBC jetrno cirozo ter bolnike s PBC in nevzdržnim ter na vse zdravljenje odpornim srbežem zdravimo s presaditvijo jeter. 5 letno preživetje bolnikov po presaditvi je 80 %. Pri 20 % se PBC v presadku ponovi, zato bolniki po presaditvi prejemajo zdravljenje z UDCA. (1)

## ZDRAVLJENJE SIMPTOMOV

### Srbež

Srbež je glavni simptom bolnikov s PBC. Pojavlja se pri 70 % bolnikov in pomembno zmanjšuje kvaliteto življenja. Ne pojav, ne intenziteta srbeža nista povezana s stopnjo jetrne bolezni. Zdravljenje z UDCA nima vpliva na srbež, med tem ko ga zdravljenje z OCA lahko poslabša. Zdravljenje srbeža poteka stopenjsko, najprej s holestiraminom, ki onemogoča reabsorpcijo žolčnih kislin iz črevesa. Učinkovitejši v zdravljenju holestatskega srbeža, ko holestiramin ne zadošča, je rifampicin. Pričnemo z dnevnim odmerkom 150mg in ga povečujemo do največjega dnevnega odmerka 600mg. Zaradi možnosti medikamentozne okvare jeter je potrebno skrbno spremljanje hepatograma, sprva 14 dni po uvedbi in nato enkrat mesečno. Opioidne antagoniste (naltrexone) uporabljamo kot zdravilo tretjega reda, v začetnem odmerku 12,5–25 mg/dan. Kot zelo učinkovit in varen se je izkazal sertraline, zaviralec ponovnega privzema serotonina, ki deluje centralno. Zdravljenje pričnemo s 25mg/dan, odmerek pa lahko zvišujemo do 100mg/dan. (1)

### Utrujenost

Več kot 50 % bolnikov navaja utrujenost in je pomemben vzrok slabše kvalitete življenja bolnikov s PBC. Kaže se kot fizična utrujenost ali kot kognitivne motnje (težave s spominom, slabša koncentracija) in ni odzivna na zdravljenje z UDCA ali OCA. Pojavlja se tudi pri bolnikih po presaditvi jeter, zaradi PBC, zato zgolj huda utrujenost pri PBC bolnikih ni indikacija za presaditev. Zaenkrat specifičnega zdravljenja hude utrujenosti ne poznamo. (1)

## KLINIČNI PRIMER 1

48-letna bolnica s serološko in histološko potrjeno PBC je bila napotena v gastroenterološko ambulantno za nadaljnje zdravljenje bolezni. Kljub 5 letnem zdravljenju z UDCA v terapevtskem odmerku, sta bila holestatska jetrna encim ob rednih kontrolnih pregledih v blagem porastu. Glavna klinična težava pa je bil hud srbež.

Lab izvidi ob prvem pregledu v naši ambulanti: AF 4,29  $\mu$ kat/L, gama-GT 7,14  $\mu$ kat/L, ALT 0,69  $\mu$ kat/L, AST 0,44  $\mu$ kat/L, bilirubin 13/4  $\mu$ mol/L.

Za zdravljenje srbeža smo uvedli holestiramin 4g 2–3x dnevno ter hidrokiszin 25mg 2–3 tbl dnevno. Zaradi neodzivnosti na zdravljenje z UDCA smo po sklepu konzilija za boleznijeter v terapijo uvedli OCA v začetnem odmerku 5mg/dan.

Ob prvem kontrolnem pregledu, 8 tednov po uvedbi OCA, smo opazali upad holestatskih jetrnih encimov. Prav tako ob terapiji z OCA ni prišlo do poslabšanja srbeža.

Ob rednih kontrolnih pregledih na 3 mesece smo beležili postopno izboljšanje holestatskih jetrnih encimov. Po 7 mesecih zdravljenja je, zaradi stranskih učinkov, gospa prenehala s holestiraminom. Ob vztrajajočem srbežu smo pričeli zdravljenje s sertralinom v začetnem odmerku 25mg in kasneje 50mg dnevno.

Eno leto po uvedbi terapije smo beležili izboljšanje v laboratorijskih izvidih z AF 2,41  $\mu$ kat/L, gama-GT 2,86  $\mu$ kat/L, AST 0,34  $\mu$ kat/L, ALT 0,42  $\mu$ kat/L in bilirubinom 9/3  $\mu$ mol/L. Ustrezen upad AF je pokazal dober biokemični odgovor na zdravljenje, zato smo terapijo z OCA nadaljevali ob standardnem odmerku UDCA. Srbež je bil obvladljiv s hidrokiszinom in sertralinom. Ob zadnjem pregledu marca 2021 smo se glede na novejšeraziskave odločili za dvig odmerka OCA na 10mg/dnevno.

Na KO za gastroenterologijo zdravimo 6 bolnic s PBC z obetiholno kislino. Predstavljamo 2 klinična primera.

## KLINIČNI PRIMER 2

43-letna bolnica, ki se je zaradi PBC 8 let zdravila v področni bolnišnici, je bila napotena v gastroenterološko ambulantno za uvedbo zdravljenja z obetiholno kislino. Zadnji histološki izvid je pokazal PBC stadij 2 in "interface" hepatitis. Zaradi sindroma prekrivanja z AIH je poleg 1000mg UDCA prejemale še budezonid 9mg/dan. Glavna klinična težava je bil hud srbež, ki se je umiril ob jemanju sertralina v odmerku 100mg/dan in kanabinoidne smole. V laboratorijskih izvidih smo beležili AF 4,88  $\mu$ kat/L, AST 1,25  $\mu$ kat/L, ALT 2,07  $\mu$ kat/L, gama-GT 9,13  $\mu$ kat/L, bilirubin 33/10. Zaradi neodzivnosti na zdravljenje z ursodeoksiholno kislino in neučinkovito zdravljenje z budezonidom, je bila po sklepu konzilija za jetrne boleznijeter, bolnica kandidatka za kombinirano zdravljenje UDCA z obetiholno kislino v odmerku 5 mg/dan. Terapijo z budezonidom smo prekinili.

Na kontrolnem pregledu čez 4 tedne in nato 8 tednov smo opazali izboljšanje hepatograma. Bolnica je zaradi poslabšanja srbeža povišala odmerek Sertralina na 2x100mg ter samovoljno ponovno začela z jemanjem budezonidom. Eno leto po pričetku jemanja OCA smo beležili poslabšanje laboratorijskih izvidov z AF 5,92  $\mu$ kat/L, AST 0,85  $\mu$ kat/L, ALT 1,03  $\mu$ kat/L, gama-GT 8,12. Bolničinodokumentacija smo ponovno obravnavali na jetrnem konziliju, kjer smo ocenili, da zdravljenje ni bilo učinkovito, ter se odločili za prekinitiv z OCA. Zaradi hudega srbeža kože je bila tudi vprašljiva bolničina komplanca.

Ob naslednjem pregledu smo v terapijo ob UDCA uvedli fenofibrate 250mg/dan. Po petih tednih terapije smo opazali dober odgovor na zdravljenje in znižanje AF za več kot 50 % na < 1,67x ZMN. Zaradi nevzdržnega srbeža, kljub večtirni terapiji, smo pričeli zdravljenje z rifampicinom 2x 150 mg/dan. Na rednih pogostih laboratorijskih kontrolah, smo opazali stabilno izboljšanje jetrnih encimov, ob čemer je bol-

nica navajala večjo kvaliteto življenja zaradi zmanjšanja srbeža. Kljub izboljšanju laboratorijskih parametrov (bilirubin 18/8, AF 2,05, AST 0,47, ALT 0,45, GGT 1,28) smo pri bolnici ultrazvočno ugotovili napredovanje fibroze jeter s povečanjem splenomegalije ter na gastroskopiji s pojavom varic požiralnika.

## ZAKLJUČEK

Bolnikov s PBC ter nezadostnim odgovorom na zdravljenje z UDCA je med 20–40 %. Upad biokemičnih parametrov holestaze (AF in bilirubin) je povezan z izboljšanim preživetjem. Zato je pri zdravljenju bolnikov s PBC po 1. letu standardnega zdravljenja z ursodeoksiholno kislino

Tako pomembna ocena odziva na zdravljenje in po priporočilih uvedba zdravljenja 2. reda, obetiholne kisline.

## Literatura

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145–72.
2. Nemes K, Lberg F, Gylling H, Isoniemi H. Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: From molecular mechanisms to clinical implications. *World J Hepatol.* 2016 Aug 8;8(22):924–32.
3. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *The Lancet.* 2011 May;377(9777):1600–9.
4. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018 Sep;67(9):1568–94.
5. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HLA, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology.* 2015 Dec;149(7):1804–1812.e4.
6. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study. *Gastroenterology.* 2014 Dec;147(6):1338–1349.e5.
7. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016 Aug 18;375(7):631–43.
8. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent Long-Term Survival in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology.* 2006 Mar;130(3):715–20.
9. Nevens F, Shiffman ML, Drenth JPH, Bowlus CL, Vargas V, Andreone P, et al. Durable response in the markers of cholestasis through 5 years of open-label extension study of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *Dig Liver Dis.* 2020 Feb;52:e30.
10. Samur S, Klebanoff M, Banken R, Pratt DS, Chapman R, Ollendorf DA, et al. Long-term clinical impact and cost-effectiveness of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis: Autoimmune, Cholestatic and Biliary Disease. *Hepatology.* 2017 Mar;65(3):920–8.
11. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, et al. Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology.* 2015 Apr;148(4):751–761.e8.
12. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Guyader D, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid therapy (Bezurso). *J Hepatol.* 2017;66(1):S89.
13. Guo C, Zhang Y, He L, Wang F, Chen K, Li J, et al. Combination therapy of fenofibrate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to UDCA monotherapy: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2015 May;2757.

# Endoskopska resekcija velikih kolorektalnih polipov

## Endoscopic Management of Complex Colorectal Polyps

Aleksandar Gavrić<sup>\*1,2</sup>, Samo Plut<sup>1,2</sup>, Luka Strniša<sup>1,2</sup>, Borut Štabuc<sup>1,2,3</sup>, Mirko Omejc<sup>4,5</sup>

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

<sup>2</sup>Ljubljana Digestive Endoscopy Research Group (LuDERG)

<sup>3</sup>Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

<sup>4</sup>Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana

<sup>5</sup>Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2021; 1: 45–50

**Ključne besede:** EMR, ESD, kolorektalni polip

**Key words:** EMR, ESD, colorectal polyp

### IZVLEČEK

Endoskopska polipektomija ima pomembno vlogo pri preventivi kolorektalnega karcinoma. Resekcija adenomatoznih polipov zmanjša tako incidenco kot umrljivost zaradi kolorektalnega karcinoma. Večino polipov kolona in rektuma lahko varno odstranimo s "hladno" polipektomijo. Manj kot 10 % polipov uvrščamo med t.i. "kompleksne polipe", ki jih odstranimo z zahtevnejšimi metodami endoskopske resekcije. V članku predstavimo najpogostejša načina odstranjevanja velikih kolorektalnih polipov: endoskopsko mukozno resekcijo in endoskopsko submukozno disekcijo. V članku predstavimo tudi metode optične diagnoze s pomočjo katerih lahko že z endoskopsko oceno predvidimo malignizirane polipe s submukozno invazijo.

### ABSTRACT

The role of colonoscopic polypectomy in the prevention of colorectal cancer is now well established. Resection of adenomatous colonic polyps reduces colorectal cancer incidence and mortality. Majority of colorectal polyps can be removed with cold snare polypectomy technique. Less than 10 % of all colorectal polyps are complex and removal requires advance endoscopic polypectomy techniques, notably endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. In this article we present both techniques. We also describe the optical diagnosis method with which we can diagnose early rectal cancer with submucosal invasion.

\*asist. Aleksandar Gavrić, dr. med.

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

E-pošta: aleksandar.gavri@gmail.com

## UVOD

Endoskopska polipektomija ima pomembno vlogo pri preventivi kolorektalnega karcinoma (1). Večina kolorektalnih polipov je manjših od 10 mm. Endoskopsko jih odstranimo z metodo t.i. hladne polipektomije pri kateri se uporabi kovinska zanka brez elektrokoagulacije. Na zahtevnost endoskopske polipektomije vplivajo anatomska lokacija, velikost in morfologija polipa zaradi česar je definicija kompleksnega polipa široka in nima natančno določenih kriterijev. Praviloma med t.i. velike kolorektalne polipe uvrščamo tiste, ki so večji od 20 mm (1) in tudi slednji se vsaj arbitrarno uvrščajo med kompleksne polipe. Večino velikih kolorektalnih polipov odstranujemo z endoskopsko mukozno resekcijo (EMR). V primerih povrhnje submukozne invazije pa je potrebno polip odstraniti z metodo endoskopske submukozne disekcije (ESD) ki omogoča pridobitev polipoidnega tkiva v enem kosu, kar je ključnega pomena za natančno histološko analizo in opredelitev tveganja za razsoj malignih celic v lokoregionalne bezgavke. Pri odločitvi katero metodo endoskopske resekcije izbrati nam pomaga endoskopska optična diagnoza s pomočjo katere lahko na podlagi kriptnega vzorca polipa in nekaterih morfoloških značilnosti sklepamo o prisotnosti morebitne submukozne invazije. Endoskopska resekcija je varna. Klinično pomembni zapleti – krvavitev po polipektomiji in perforacija – so redki. Recidivi so ob uporabi ustreznih tehnik endoskopske resekcije redki, kadar pa so prisotni jih večinoma lahko varno odstranimo po endoskopski poti.

## OPTIČNA DIAGNOZA

Natančen pregled površine polipa je pomemben del sodobne endoskopske obravnave pacientov s kolorektalnimi polipi. Svetuje se uporaba endoskopov visoke ločljivosti in digitalne kromoendoskopije (npr. NBI, iz *angl.* Narrow Band Imaging, ali BLI, iz *angl.* Blue Light Imaging). Pri ocenjevanju prisotnosti morebitne submukozne invazije upoštevamo morfološke značilnosti polipov ter kriptno strukturo na površini. V vsakodnevni klinični praksi uporabljamo

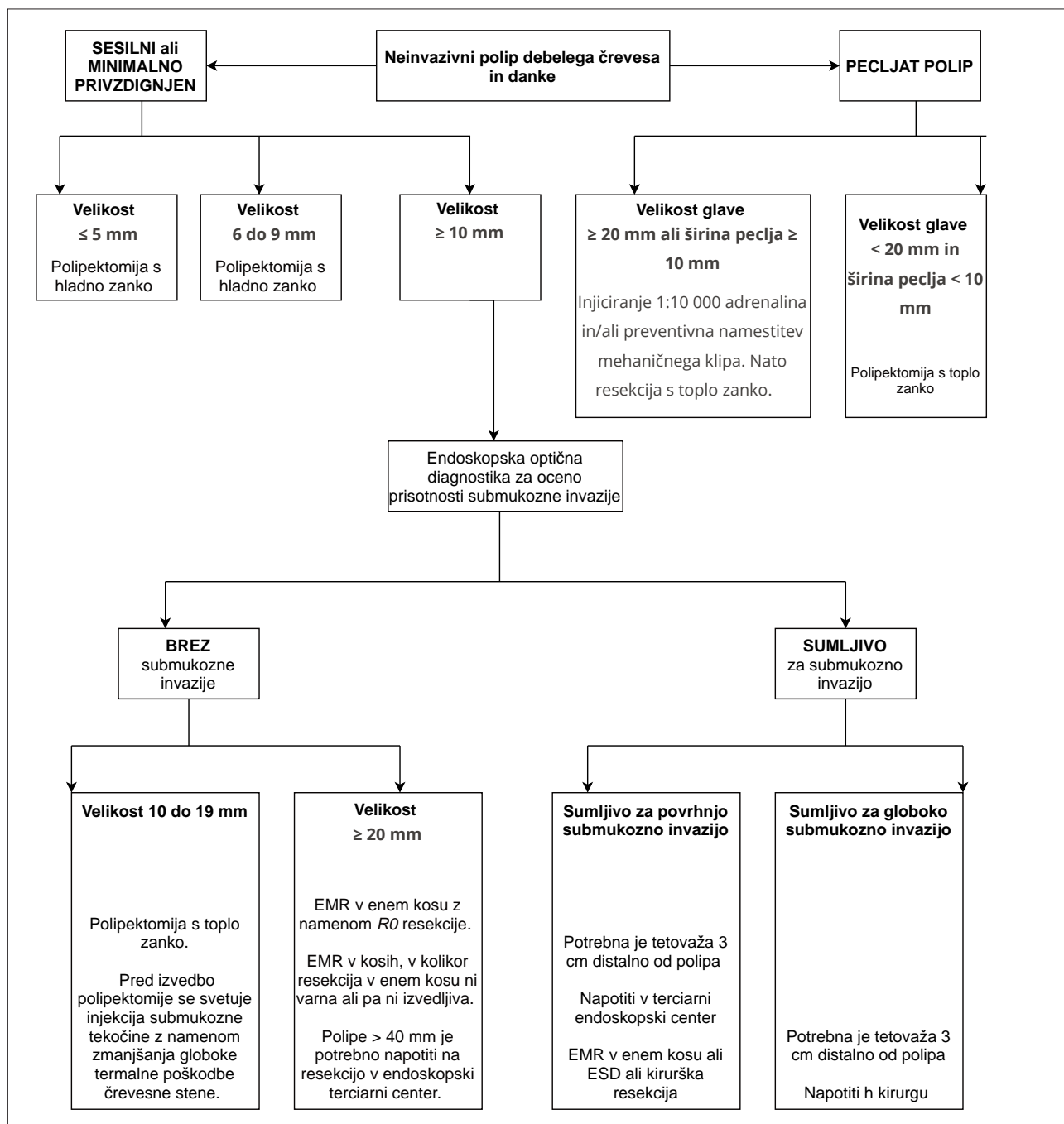
naslednje klasifikacije: Pariško klasifikacijo (2) s pomočjo katere polipe opredelimo glede na zunanje morfološke značilnosti. NICE klasifikacija (3) služi kot pomoč pri prepoznavi globoke submukozne invazije. Podrobnejši opis omenjenih klasifikacij presega okvirje članka. Polipi IIc po Pariški klasifikaciji in NICE 3 po NICE klasifikaciji so pogosteje malignizirani, kar je potrebno upoštevati pri načrtovanju resekcijske metode. Pogost se uporablja tudi Kudo klasifikacija (4), ki na polipe razvršča v različne histološke tipe na podlagi kriptnega vzorca, kjer je kriptni vzorec Vn znanilec submukozne invazije. Nekoliko redkeje se uporablja klasifikacija JNET (5), ki histologijo napoveduje na podlagi kriptnega in žilnega vzorca, kjer JNET 3 napoveduje invazivni karcinom.

## ENDOSKOPSKA MUKOZNA RESECKIJA

Endoskopska mukozna resekcija (EMR) je bila prvič opisana že v 70. letih prejšnjega stoletja (6), vendar se metoda vse do danes ni bistveno spremenila. Temelj EMR je aplikacija tekočine v submukozni prostor, ki ga na ta način razširimo in ločimo, skupaj z mukozo, od mišične plasti (*muscularis propria*). Sledi elektroresekcija s katero odstranimo polip (neoplastično tkivo benignega polipa se nahaja le v mukozni plasti stene debelega črevesa). Z injiciranjem tekočine v submukozo zmanjšamo tveganje za perforacijo in poškodbo mišične plasti. Za submukozni injektat se priporoča uporaba koloidne tekočine (npr. Gelofusine) saj slednja dlje časa ostane v nastalem "submukoznem žepu". Na podlagi razpoložljivih raziskav učinek dodajanja adrenalina še ni povsem jasan, saj so si rezultati doslej objavljenih raziskav, ki so preučevale pojavnost zapoznele krvavitve nasprotujoči (6). K submukoznem injektatu dodamo še modro barvilo (najpogosteje metilensko modrilo), ki obarva submukozo, vendar ne morebitnega adenomskega ostanka in mišične plasti. Uporaba barvila nam služi kot pomoč pri pregledu polipektomijskega defekta za oceno morebitnih adenomskih ostankov in globoke poškodbe stene.

EMR se priporoča za sesilne polipe večje od 10 mm (**slika 1.**) EMR v enem kosu je priporočljiv za polipe do velikosti 20 mm. Polipi velikosti med 20 in 25 mm se prav tako lahko odstranijo v enem kosu, čeprav nedavno objavljene raziskave nakazujejo višjo možnost zapletov po EMR (7). Velikost 20 mm je tudi neuradna arbitrarna meja za t.i. velike polipe. Smernice za odstranjevanje polipov večjih od 25 mm priporočajo EMR v več kosih (*iz angl. piecemeal EMR – pEMR*).

Čeprav velikost ni edini dejavnik, ki vpliva na stopnjo zahtevnosti endoskopske resekcije se tveganje za zaplete in nepopolno endoskopsko resekcijo povečuje z velikostjo polipa. Anatomska lokacija prav tako prispeva k težavnosti stopnji: polipi, ki se nahajajo ob slepiču, neposredno ob valvuli Bauchini in v distalnem rektumu so praviloma težje endoskopsko odstranljivi. Submukozna fibroza zaradi prejšnjih biopsij ali poskusov endoskopske resekcije ali neustrezne aplikacije tetovaže prav tako poveča zahtevnost



Slika 1.

endoskopske resekcije. Fibroza povzroči adhezijo mukoze ter submukoze na mišično plasti (*muscularis propria*). Slednje poveča tveganje za nepopolno endoskopsko odstranitev polipa in za poškodbo mišične plasti ali celo perforacijo (6). Zelo pomembno je, da polipov, ki jih ne nameravamo odstraniti pred napotitvijo v endoskopski terciarni center ne biopsiramo niti ne pričenjamo z resekcijo. Takšno ukrepanje je primer dobre prakse in prispeva k manjši stopnji napotitev benignih polipov na kirurško resekcijo. Endoskopska resekcija ja v primerjavi s kirurško odstranitvijo stroškovno učinkovitejša (8).

## ENDOSKOPSKA SUBMUKOZNA DISEKCIJA

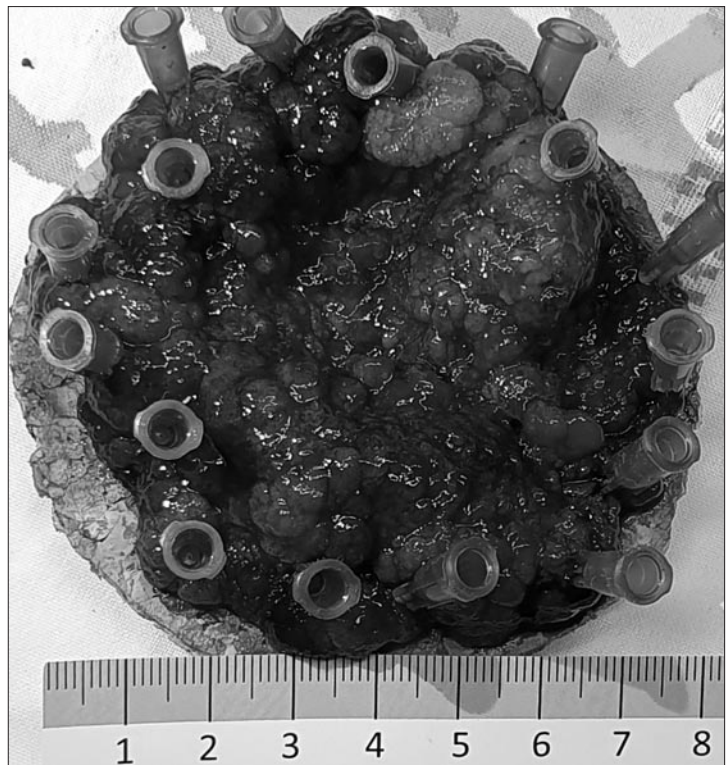
Endoskopska submukozna disekcija (ESD) je tehnika, ki so jo na Japonskem sprva uvedli za terapijo zgodnjega želodčnega karcinoma 90.letih prejšnjega stoletja. Glavna prednost ESD v primerjavi z EMR je možnost resekcije večjih polipov (> 20 mm) v enem kosu (*en bloc* oziroma R0). To je zlasti pomembno pri maligniziranih polipih. Histološki resektat pridobljen z ESD omogoči natančnejšo histološko oceno kar je pomembno pri subtilni submukozni invaziji. Globino submukozne invazije namreč ni moč določevati pri polipih, ki so poslani v več delih. Druga prednost je pojavnost recidiva, ki se po ESD pojavi redkeje v primerjavi z pEMR. In nenazadnje ESD v primeru zgodnjega karcinoma (kadar je globina invazije v submukoza < 1000 µm) in niso prisotni dejavniki tveganja - limfovaskularna invazija, slabo diferenciran tumor, tumorsko brstenje - omogoči ozdravitev brez potrebe po dodatni kirurški resekciji.

Vpeljava ESD v "Zahodni" svet je počasna. Pomembna omejitev ESD je strdolga učna krivulja, ki ni le posledica zahtevnosti same metode, ampak tudi majhnega števila za ESD primernih lezij. Izkušnje in zadostno število opravljenih posegov se posledično nabirajo

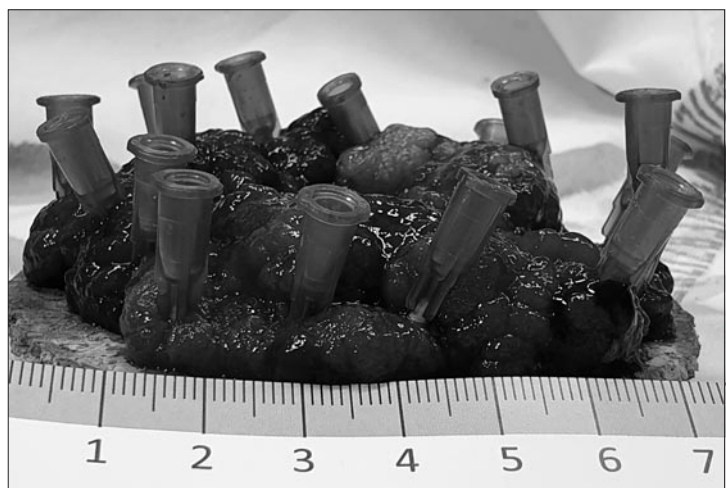
zelo počasi. Večino kolorektalnih polipov brez submukozne invazije lahko namreč odstranimo z metodo pEMR.

Nedavno je bil objavljen članek (9) v katerem so predlagane indikacije za ESD v ZDA (Tabela 1.)

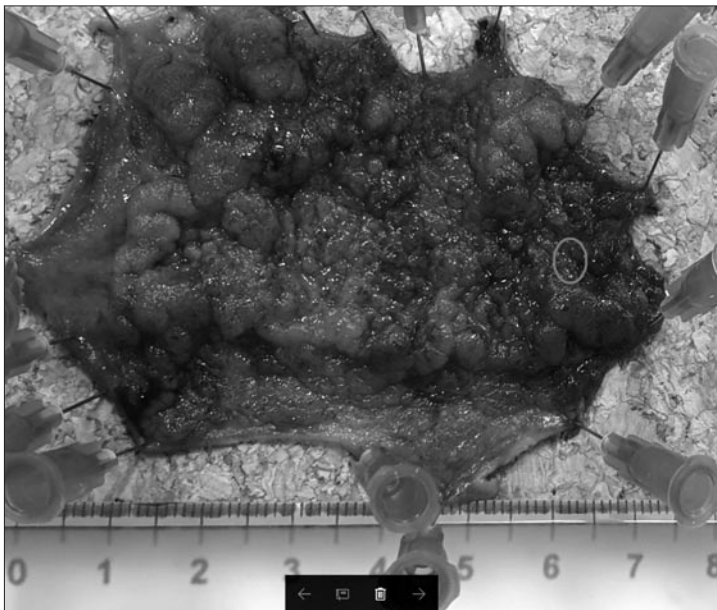
Metodo ESD smo na naš oddelek vpeljali leta 2016 in do junija 2021 opravili 128 ESD rektuma (slika 2A-B, slika 3).



Slika 2A.



Slika 2B.



Slika 3.

Tabela 1. Predlagane indikacije za ESD v kolonu in rektumu v ZDA

<b>Polipi s povečanim tveganjem za submukozno invazijo</b>
Kriptni vzorec Kudo V
Polip tipa IIc
Kompleksna morfologija polipov tipa Is in IIa+Is v rektosigmoidnem predelu
Negranulirani adenomi (LST-NG) $\geq 20$ mm
Granulirani adenomi (LST-G) $\geq 30$ mm
Rezidualni adenomi ali recidivni ostanki

## ZAPLETI ENDOSKOPSKE RESEKCIJE

Krvavitev in perforacija sta glavna zapleta endoskopske rezekekcije kolorektalnih polipov. Na podlagi večjih retrospektivnih raziskav je tveganje za po-polipektomijsko krvavitev 0.5–2 % (10). Najpomembnejši dejavniki tveganja za krvavitev so velikost, lokacija v desnem hemikolonu in uporaba antitrombotičnih zdravil. Eden izmed ukrepov za zmanjševanje po-polipektomijske krvavitve je postavitve klipov na polipektomijski defekt. Takšno preventivno ukrepanje se je izkazalo za učinkovito le v primerih, kadar se je polipektomijska rana zaprla v celoti in v predelu

desnega hemikolona pri posameznikih, ki jemljejo antitrombotična zdravila (11).

Perforacija med endoskopsko rezekekcijo je redek zaplet. Po končani endoskopski rezekekciji je potrebno polipektomijski defekt natančno pregledati in opredeliti. Pri tem nam je v pomoč nedavno razvita t.i. Sydney klasifikacija za oceno globoke muralne poškodbe in perforacije po endoskopski polipektomiji, ki obsega 6 stopenj (12). S stopnjami III, IV in V opisujemo klinično pomembne poškodbe stene kolona, stopnji IV in V predstavljata popolno perforacijo stene kolona oziroma rektuma. Klinično pomembne poškodbe stene kolona se pojavijo pri 3 % rezekekcij velikih polipov. Pravočasna prepoznavna poškodbe in

postavitve mehanskih klipov pri večini preiskovancev prepreči pozne zaplete (peritonitis) in potrebo po kirurški intervenciji.

## SLEDENJE PO ENDOSKOPSKI RESEKCIJI

Adenomski ostanek ali recidiv je ob prvi kontrolni kolonoskopiji po EMR prisoten v 10 do 30 % (13). Pogostejši je po pEMR velikih polipov. Kljub temu, da predstavlja pomembno omejitev same metode pEMR, so ostanki in recidivi v večini primerov endoskopsko sorazmerno enostavno odstranljivi. Evropsko združenje za gastrointestinalno endoskopijo zato priporoča kontrolno kolonoskopijo 6 mesecev in 18 mesecev po izhodiščni pEMR polipov  $> 20$  mm (1). Stopnja recidiva je zaradi *en bloc* rezekekcije po ESD redkejša in se ocenjuje na 1–2 % zaradi česar je kontrolna kolonoskopija svetovana 12 mesecev po ESD (14).

## Literatura

1. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270–297. doi:10.1055/s-0043-102569
2. Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005; 37: 570–578. doi:10.1055/s-2005-861352

3. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, et al. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2012; 143: 599–607.e1. doi:10.1053/j.gastro.2012.05.006
4. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, et al. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994; 47: 880–885. doi:10.1136/jcp.47.10.880
5. Sano Y, Hirata D, Saito Y. Japan NBI Expert Team classification: Narrow-band imaging magnifying endoscopic classification of colorectal tumors. *Dig Endosc* 2018; 30: 543–545. doi:https://doi.org/10.1111/den.13072
6. Burgess NG, Bahin FF, Bourke MJ. Colonic polypectomy (with videos). *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 813–835. doi:10.1016/j.gie.2014.12.027
7. Tate DJ, Sidhu M, Bar-Yishay I, et al. Impact of en bloc resection on long-term outcomes after endoscopic mucosal resection: a matched cohort study. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1155–1163.e1. doi:10.1016/j.gie.2019.12.025
8. Nanda KS, Tuticci N, Burgess NG, et al. Endoscopic mucosal resection of laterally spreading lesions involving the ileocecal valve: technique, risk factors for failure, and outcomes. *Endoscopy* 2015; 47: 710–718. doi:10.1055/s-0034-1391732
9. Draganov PV, Wang AY, Othman MO, et al. AGA Institute Clinical Practice Update: Endoscopic Submucosal Dissection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2019; 17: 16–25.e1. doi:10.1016/j.cgh.2018.07.041
10. Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, et al. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 73–78. doi:10.1016/j.gie.2006.02.054
11. Turan AS, Pohl H, Matsumoto M, et al. The role of clips in preventing delayed bleeding after colorectal polyp resection: an individual patient data meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2021. doi:10.1016/j.cgh.2021.05.012
12. Burgess NG, Bassan MS, McLeod D, et al. Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: a new classification and analysis of risk factors. *Gut* 2017; 66: 1779–1789. doi:10.1136/gutjnl-2015-309848
13. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut* 2015; 64: 57–65. doi:10.1136/gutjnl-2013-305516
14. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, et al. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 583–595. doi:10.1016/j.gie.2014.07.034

# Akutni pankreatitis - napake v obravnavi

## Mistakes in the Management of Acute Pancreatitis

Sebastian Stefanović\*<sup>1</sup>, Borut Štabuc<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2021; 1: 51–54

**Ključne besede:** akutni pankreatitis, ERCP

**Key words:** acute pancreatitis, ERCP

### IZVLEČEK

Akutni pankreatitis je akutna vnetna bolezen trebušne slinavke, katere incidenca narašča po svetu. Glavni simptomi akutnega pankreatitisa vključujejo hudo bolečino v zgornjih kvadrantih trebuha (nenadnega nastanka), slabostjo, bruhanje in napihnjenostjo. Velikokrat imajo bolniki pridruženo zlatenico. Glede na smernice diagnozo pankreatitisa postavimo ob prisotnosti dveh od treh sledečih kriterijev; tipična bolečina nenadnega nastanka v zgornjem trebuhu, več kot tri kratno povišanje lipaze ali amilaze v serumu, ter značilne spremembe na slikovni diagnostiki.

Najpogostejša vzroka za razvoj pankreatitisa ostajata preveliko uživanje alkohola in žolčni kamni. 80–85 % bolnikov ima lahek potek pankreatitisa, ki ga lahko zdravimo z ustrezno tekočinsko terapijo in analgezijo. Pri preostalih, pa ima lahko vnetje trebušne slinavke težji potek, ki je povezan z razvojem nekroz pankreasa, septičnimi stanji. Ta stanja so povezana s povišano umrljivostjo. Pri takem poteku, je potrebna multidisciplinarna obravnava. V prispevku so opisane najpogostejše napake pri obravnavi pacientov.

### ABSTRACT

Acute pancreatitis is an acute inflammatory state of the pancreas with increasing worldwide incidence. Main symptoms include upper abdominal of sudden onset, nausea, vomiting and bloating. The majority of patients will have associated jaundice. Based on guidelines, the diagnosis of acute pancreatitis requires two of following criteria: typical abdominal pain of sudden onset, 3 times the upper normal limit of serum amylase and/or lipase and characteristic findings from abdominal imaging.

Most common causes of pancreatitis remain excessive alcohol use and gallbladder stones. 80–85% of patients have mild course of the disease, that can be treated with fluid therapy and analgesia. Rest of the patients can have a more severe course of the disease, with complications such as necrosis of pancreas and peripancreatic tissues and sepsis. These complications cause an increase of mortality. The severe course of the disease requires a multidisciplinary approach. The following article deals with most common errors in treating patients with acute pancreatitis.

\*Sebastian Stefanović, dr. med.

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

E-pošta: sebastian.stefanovic@gmail.com

## 1. Nepravilno tekočinsko zdravljenje akutnega pankreatitisa.

Zgodnje in zadostno nadomeščanje tekočin je osnova zdravljenja akutnega vnetja trebušne slinavke v prvih 48 urah. Izguba tekočine v »tretji« prostor je zgodnji dogodek v razvoju akutnega pankreatitisa, ki je povezan z nastankom nekroz trebušne slinavke in možno multiorgansko odpovedjo, predvsem ob neustreznem nadomeščanju tekočin. Glede na študije so bili ugotovljeni parametri, ki nam lahko zgodaj napovejo težji potek bolezni, to so: visoka vrednost hematokrita, zvišana vrednost sečnine in kreatinina. Te spremenljivke korelirajo z tekočinsko bilanco pacienta, posredno nam pa govorijo tudi o stanju prekrvaveljenosti organov (1, 2, 3). Smernice glede na visoko izgubo tekočin priporočajo agresivno tekočinsko zdravljenje, ki pa ima lahko tudi neželene posledice (4, 5, 6). Uporaba količin tekočin večjih od 10 ml/kg telesne teže ali hemodilucijo, ki ije imela cilj hematokrit nižji od 35 % v prvih 48 urah, je povezana z večjo potrebo po mehanski ventilaciji, razvojem sepse in povišano umrljivostjo. Metaanaliza pacientov v enotah intenzivne nege, je pokazala, da so količine tekočinske terapije večje od 7.5 litrov povezane s povečanim tveganje, za razvoj intra-abdominalne hipertenzije in abdominalnega kompartment sindroma.

Študije, ki so primerjale različne pristope tekočinskega zdravljenja s specifični fiziološkimi in laboratorijskimi cilji (»goal-directed fluid therapy«) niso pokazale boljših izhodov zdravljenja (7, 8).

Mednarodno združenje za pankreatologijo (IAP/APA) priporoča pragmatični pristop k tekočinskemu zdravljenju pankreatitisa. Glede na te smernice, se priporoča uporabo elektrolitsko uravnoteženih kristaloidnih raztopin, z količinami 5–10 ml/kg telesne teže. Cilj terapije so srčna frekvenca pod 120 utripov na minuto ob ustrezni analgetični terapiji, srednji arterijski tlak 65–85 mmHg in urne diureze večje od 0.5 ml/kg telesne teže, ter vrednost hematokrita 35–44 %. Lahko se uporabljajo tudi invazivne metode merjenja volumskega stanja bolnikov, kot so termo-

dilucija in merjenje variacij utripnega volumna, vendar le-te potrebujejo invazivni monitoring, ki ni vedno na voljo. V sledenju zgoraj navedenih ciljev, je potrebno paziti na tekočinsko preobremenitev, ki se lahko kaže s povečano porabo kisika in povišano frekvenco dihanja. Posebej to velja, pri pacientih s pridruženimi boleznimi kot so srčno popuščanje, bolezen srčnih zaklopk, kronična ledvična bolezen (1, 4, 9).

## 2. Odlašanje z ERCP pri pacientih s pankreatitisom in pridruženim holangitisom.

Bolezen žolčnih kamnov je eden od glavnih vzrokov akutnega pankreatitisa. Pacienti s to etiologija vnetja imajo v večini primerov znano holecistolitiazio. Velikokrat je ob pregledu prisoten patološki hepatogram in zlatenica.

Terapija v smislu endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (ERCP) mora biti pri večini pacientov odložena. Vendar pa je pomembno, da se pri določenih pacientih ERCP opravi zgodaj. Le-ta se mora opraviti pri pacientih s pankreatitisom in pridruženo biliarno obstrukcijo in/ali holangitisom.

V primeru blagega pankreatitisa in brez jasno dokazane holedoholitiazije, so pacienti lahko zdravljeni brez ERCP-ja, saj je tveganje za zaplete ob posegu večje od morebitnih koristi. V večini primerov biliarnega pankreatitisa, se je kamen, ki je povzročil začasno zaporo pankreatičnega voda in posledično vnetje, že spontano premaknil v dvanajstnik (1, 4, 5, 6).

V primeru odsotnosti znakov holangitisa in prisotnostjo patološkega hepatograma pri pacientih ki nimajo anamnestičnega podatka o znanih žolčnih kamnih, se lahko za razrešitev dileme glede biliarne obstrukcije opravi endoskopski ultrazvok (EUZ) ali magnetno-resonančno holangiopankreatografija (MRCP).

V primeru pridruženega holangitisa ob pankreatitisu, se ERCP-ja ne sme odlašati, opravljen mora biti znotraj 24-ih ur. Holangitis lahko privede do razvoja

sepsa in posledično septičnega šoka, kar ob pridruženem pankreatitisu pomeni povečano tveganje za zaplete, kot je multiorganska odpoved in smrt. Zato je tu vzpostavitev drenaže biliarnega sistema prioriteta. Optimalen čas izvedbe ERCP-ja pri pacientih s pankreatitisom in biliarno obstrukcijo ter odsotnostjo znakov holangitisa ni jasen (1, 11, 12).

### **3. Odlašanje s holecistektomijo pri pacientih z biliarnim pankreatitisom.**

Pri pacientih z biliarno etiologijo pankreatitisa, obstaja visoko tveganje za ponovitev vnetja trebušne slinavke, v primeru, če vzrok kamnov, žolčnik ni odstranjen. Holecistektomija je zato indicirana pri vseh pacientih z biliarno etiologijo pankreatitisa. Čas posega - holecistektomije je odvisen od poteka bolezni. Pri blago potekajočem biliarnem pankreatitisu, se holecistektomijo lahko varno izvede med hospitalizacijo. Odlaganje holecistektomije več kot 6 tednov po sprejemu v bolnišnico poveča tveganje za ponovitev simptomov biliarne obstrukcije (1, 4, 5, 6).

ERCP z sfinkterotomijo holedohalnega sfinktra bo znižal nevarnost ponavljajočega pankreatitisa, vendar tveganja ne bo izničil. ERCP je le redko izveden pri blagi obliki pankreatitisa. ERCP s profilaktično holedohalno sfinkterotomijo se lahko izvede pri bolnikih, ki niso primerni za kirurško zdravljenje. Pri hudo potekajočem biliarnem pankreatitisu, se mora holecistektomijo odložiti, do razrešitve morebitnih zapletov kot so peripankreatične tekočinske kolekcije in/ali nekroze (13, 14).

### **4. Prezgodnje invazivno zdravljenje zapletov akutnega nekrotizirajočega pankreatitisa.**

Raziskave so nam v zadnjih letih omogočile prilagoditev strategije zdravljenja akutnih nekrotizirajočih pankreatitisov in zapletov te bolezni. V preteklosti je bila ta strategija osnovana na kirurških tehnikah, kar je bilo povezano z visokim tveganjem za zaplete in visoko umrljivostjo. Glede na raziskave, se sedaj priporoča da se kakršnokoli invazivno zdravljenje odloži

najmanj za 4 tedne od začetka akutnega vnetja trebušne slinavke. Zdravljenje naj se začne z uporabo minimalno invazivnih tehnik (endoskopske, radiološke) in nato postopoma do bolj invazivnih (kirurške). Indikacija za invazivne metode zdravljenja morajo biti osnovane na jasno slikovno dokazanih nekrotičnih kolekcijah in znakih okužbe. Pri odločitvi, ki nam lahko pomagajo glede odločitve za invazivno zdravljenje so še, dolgotrajno slabo počutje, sindrom prekinjenega voda, obstrukcija na nivoju želodca in dvanajstnika in nastanek fistul trebušne slinavke.

Včasih se lahko pri pacientih z okuženimi nekrotičnimi kolekcijami odločimo tudi za konzervativno zdravljenje z antibiotično in podporno terapijo.

Pri velikem odstotku pacientov, bo endoskopska terapija drenaže okuženih tekočinskih kolekcij z eventuelno dodatno vstavitvijo drenažnih opornic s pomočjo interventne radiologije zadostovala.

V primeru, da te dve tehniki ne bi bili zadovoljivi, in ne bi bilo pričakovanega izboljšanja, lahko uporabimo še minimalno invazivno nekrektomijo. Odprti kirurški posegi, naj se uporabijo samo pri pacientih, kjer prej omenjene tehnike ne pripeljejo do izboljšanja (1, 4, 5, 6).

### **5. Uporaba profilaktičnih antibiotikov pri pacientih s pankreatitisom.**

Mednarodne smernice rutinske uporabe antibiotikov v smislu preprečevanja okužb pri pacientih s pankreatitisom ne priporočajo. Antibiotike se uporabi le v primerih, z visoko verjetnostjo pridružene okužbe. V dnevni obravnavi pacientih je to lahko težko izvedljivo, saj pacienti s pankreatitisom glede na točkovnike dosegajo kriterije za sistemski vnetni odziv (SIRS), kar je posebej izrazito pri težko potekajoči obliki. SIRS je lahko v tem primeru posledica sterilnega vnetja trebušne slinavke in/ali pridružene okužbe izboljšanja (1, 4, 5, 6).

## 6. Prepozno uvajanje enteralnega hranjenja pri pacientih s pankreatitisom.

Pacienti z akutnim pankreatitisom ne potrebujejo stradanja. Enteralno hranjenje preprečuje translokacijo bakterij in intra-abdominalne okužbe. Hranjenje zato v zgodnjih fazah vnetja, nima samo hranilne vloge, pač pa tudi preprečuje okužbe. Čas in način hranjenja je odvisen od poteka bolezni. Na splošno velja, da lahko pacienti z blago obliko pankreatitisa začnejo hranjenje takoj ko jim to omogočajo njihovi simptomi, torej ob odsotnosti bolečine in slabosti. Pri prenašanju hranjenja se lahko na začetku uporabi prokinetike, ki pomagajo pri toleranci do hrane. Pri pacientih s težkim potekom, optimalni čas, kdaj začeti s hranjenjem ni jasen. Glede na podatke danske študije, pacienti s težkim potekom, pri katerih so hranjenje začeli znotraj 24 h niso imeli boljših izhodov zdravljenja v primerjavi s pacienti, kjer so s hranjenjem začeli po 72 h. Pacienti s pankreatitisom nimajo koristi od stradanja, vendar v primeru hudo potekajočega pankreatitisa, postopen začetek hranjenja ni povezan s slabšimi izhodi zdravljenja. Totalni parenteralni prehrani se je potrebno izogibati zaradi preprečevanja okužb (1, 4, 5, 6, 15).

## 7. Predčasna uporaba računalniške tomografije pri pacientih s pankreatitisom.

Pri večini pacientov, lahko diagnozo akutnega pankreatitisa postavimo brez računalniške tomografije (CT). Smernice zato ne priporočajo rutinsko uporabo CT-ja v prvih dveh do treh dnev po začetku simptomov akutnega pankreatitisa. Zgodnja uporaba CT-ja namreč nima nobene dodatne vrednosti in spremeni poteka zdravljenja. Velikost morebitnih nekroz ni v celoti vidna prvih nekaj dni. Zgodnji CT tudi ne predvidi težavnosti poteka bolezni, tudi morfološki točkovniki glede na študije niso boljši od kliničnih. Pri akutnem pankreatitisu je glavna težava izguba tekočine v »tretji«  
prostor, zato lahko uporaba kontrastnih sredstev dodatno poslabša delovanje ledvic. Izjeme, ki obstajajo pri zgodnji CT-ja so nejasna diagnoza pankreatitisa, sum na abdominalni kompartment sindrom, žilne zaplete, kot so krvavitve ali is-

hemija črevesja. V primeru suma na biliarno obstrukcijo imata na mesto CT-ja prednost EUZ in MRCP (1, 4, 5, 6).

### Literatura

1. Beyer G, Simon P, Mayerle J, Lerch M. Mistakes in the management of acute pancreatitis and how to avoid them. *Bull Club Pancreatol.* 2017;36(2):38–44.
2. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 137: 129–135.
3. Koutroumpakis E, Wu BU, Bakker OJ, et al. Admission hematocrit and rise in blood urea nitrogen at 24 h outperform other laboratory markers in predicting persistent organ failure and pancreatic necrosis in acute pancreatitis: a post hoc analysis of three large prospective databases. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1707–1716.
4. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2): e1-15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063. PMID: 24054878.
5. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, Crockett S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1096–101.
6. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1400–15.
7. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, et al. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg* 2013; 257: 182–188.
8. Mao E-Q, Fei J, Peng Y-B, et al. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 1639–1644.
9. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 710–717.e1.
10. RISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371: 1496–1506.
11. Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237–242.
12. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute
13. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1261–1268.
14. da Costa DW, Schepers NJ, Romkens TEH, et al. Endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. *Surgeon* 2016; 14: 99–108.
15. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1983–1993.

# Obravnava bolnika s težko potekajočim pankreatitisom

## Severe acute pancreatitis – a short treatment review

Andrej Markota\*

Oddelek za intenzivno medicino, UKC Maribor

Gastroenterolog 2021; 1: 55–58

**Ključne besede:** akutni pankreatitis, večorganska odpoved, intraabdominalna hipertenzija, tekočinska bilanca, enota za intenzivno terapijo

**Key words:** acute Pancreatitis; Multiorgan Failure; Intraabdominal Hypertension; Fluid Balance; Intensive Care Unit

### IZVLEČEK

Težko potekajoč akutni pankreatitis je bolezen z visoko umrljivostjo in potrebo po dolgotrajnem zdravljenju v enoti za intenzivno terapijo. Težek potek bolezni je posledica nastanka večorganske odpovedi, ki jo sprožijo vnetje zaradi samega pankreatitisa, vnetje zaradi okužbe (v predelu pankreasa ali bolnišnične okužbe), intraabdominalne hipertenzije in številnih ostalih zapletov (npr. krvavitev in delirij). Zdravljenje je zahtevno in v grobem obsega zdravljenje odpovedi organov in organskih sistemov (npr. mehanska ventilacija, nadzor nad vnosom tekočin, vazopresorna podpora, nadomestno ledvično zdravljenje), zdravljenje okužbe (antibiotiki in drenaža oz. kirurško zdravljenje) in zdravljenje neposrednih posledic pankreatitisa (drenaža tekočinskih kolekcij).

### ABSTRACT

Severe acute pancreatitis is a disease with high mortality and the need for long-term hospital- and intensive care treatment. Poor outcomes are caused by the development of multiorgan failure, which is triggered by inflammation due to pancreatitis itself, infection of necrotic tissues and hospital-acquired infections, intra-abdominal hypertension and many other complications (e.g. bleeding and delirium). Treatment is multilayered and includes, among others, treatment of multiple organ failures (e.g. mechanical ventilation, fluid intake control, vasopressor support, renal replacement therapy), treatment of infection (antibiotics and drainage or other surgical treatment) and treatment of pancreatitis sequelae (drainage of liquid collections).

\*Andrej Markota, dr. med.

Oddelek za intenzivno medicino, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-pošta: andrej.markota@ukc-mb.si

## UVOD

Pri približno 10 % bolnikov poteka akutni pankreatitis z zapleti – težko potekajoč akutni pankreatitis. Povzročitelji težko potekajočega akutnega pankreatitisa so enaki, kot pri blažjem poteku: v Sloveniji so najpogostejši alkohol, žolčni kamni, po posegih na žolčnih izvodilih in idiopatski, ostali povzročitelji so redki. Prav tako ni razlik v začetni laboratorijski (po- leg splošnih laboratorijskih preiskav še določitev amilaze, lipaze in opredelitev jetrnih testov in funkcije) in slikovni diagnostiki (UZ ali CT trebuha) (1, 2). Pomembe razlike pa obstajajo pri poteku zdravljenja. Bolnike s težko potekajočim akutnim pankreatitisom večinoma zdravimo na enoti za intenzivno terapijo, pogosto nastaneta večorganska odpoved in intraabdominalna hipertenzija, zaradi česar je potrebno pozorno prilagajati tekočinsko in podporno zdravljenje.

## POTEK ZDRAVLJENJA PRI AKUTNEM PANKREATITISU

Akutni pankreatitis večinoma poteka v blažji obliki, umrljivost pa je okoli 2–5 %. Trajanje bolnišničnega zdravljenja pri bolnikih s blagim akutnim pankreatitisom je okoli 2 tedna, zdravljenja pa poteka na bolnišničnem oddelku. Bolniki večinoma ohranijo osnovno pokretnost in niso odvisni od nege in pomoči drugih pri odvajanju, osebni higieni in prehranjevanju (2, 3).

Dejavniki tveganja za nastanek težko potekajočega akutnega pankreatitisa niso znani. Težji potek lahko pričakujemo pri starejših bolnikih in bolnikih s pridruženimi boleznimi, kar pa ni značilnost akutnega pankreatitisa. Težji potek lahko napovemo že ob sprejemu bolnika z uporabo različnih točkovnih sistemov, med njimi je najbolj znana Ransonova lestvica. Težji potek lahko predvidimo tudi z uporabo splošnih lestvic za oceno preživetja v enotah za intenzivno terapijo (npr. točkovnik APACHE II). Umrljivost zaradi težko potekajočega akutnega pankreatitisa je okoli 30–50 %. Pri bolnikih, ki potrebujejo mehansko ventilacijo, je trajanje zdravljenja na enoti za

intenzivno terapijo okoli 2–3 tedne, trajanje bolnišničnega zdravljenja pa 1–2 meseca (2, 3).

## VEČORGANSKA ODPOVED PRI AKUTNEM PANKREATITISU

Razlog za močno povečano umrljivost pri bolnikih s težko potekajočim akutnim pankreatitisom je nastanek večorganske odpovedi. Večorganska odpoved v prvem tednu zdravljenja nastane zaradi sistemskega vnetnega odziva na nekrozo v predelu pankreasa, pozneje pa k nastanku sistemskega vnetnega odziva dodatno prispeva še okužba – bodisi okužba nekroze pankreasa, bodisi hospitalne okužbe pri kritično bolnem (najpogosteje pljuča) (2–5).

Od organskih odpovedi je najpogostejša akutna dihalna odpoved, ki nastane zaradi vnetnih infiltratov v pljučih ob sistemskega vnetnega odziva, visoko položene diafragme zaradi pankreatitisa in kopičenja proste tekočine v abdomnu ter zaradi plevralnih izlivov ob povečani prepustnosti kapilar ali zaradi neposrednega prehajanja tekočine iz abdomna. Klinično se kaže kot potreba po dodanem kisiku, neinvazivni dihalni podpori ali invazivni mehanski ventilaciji (2–5).

Cirkulatorna odpoved nastane zaradi povečane kapilarne prepustnosti ob sistemskega vnetju in izgub tekočin v tretji prostor, motenega pretoka zaradi pritiska na spodnjo votlo veno ob intraabdominalni hipertenziji in krvavitev v nekrozo pankreasa. V začetku bolezni so bolniki lahko še tekočinsko odzivni, pozneje pa večinoma potrebujejo vazopresorno podporo (noradrenalin), razen v primeru večjih izgub krvi zaradi krvavitev, ko je potrebno nadomeščati krvne derivate. Zaradi povečane kapilarne prepustnosti, izgube tekočine v tretji prostor in posledično intraabdominalne hipertenzije, je pri nadomeščanju tekočin potrebna previdnost, pogoste kontrole hemodinamskega stanja (slabšanje tahikardije, porast laktata, ultrazvočna ocena volemije) in, če je le možno, poskus vzdrževanja negativne tekočinske balance (2–5).

Ledvična odpoved nastane zaradi akutne ledvične odpovedi ob vnetju in zaradi intraabdominalne hipertenzije. V laboratorijskih preiskavah je prisoten porast retentov, klinično pa nastane oligurija ali anurija, večinoma so prisotni jasni znaki hipervolemije (edemi, ascites, plevralni izlivi, dihalna odpoved). V kolikor je prisotna pomembna dihalna odpoved, intraabdominalna hipertenzija, pozitivna tekočinska bilanca, bolnik pa ni odziven pa dodatek tekočine, je smiselno pričeti z nadomestnim ledvičnim zdravljenjem. Nadaljevanje nadomeščanja tekočin pri bolnikih, ki imajo jasne znake hipervolemije z namenom izboljšanja hidracije in izboljšanja ledvične odpovedi, je nesmiselno. Z diuretiki lahko poskusimo vzdrževati diureze, vendar pri bolnikih s polno razvito večorgansko odpovedjo večinoma niso učinkoviti (2–5).

Odpoved prebavil se klinično kaže kot paralitični ileus. Nastane zaradi odpovedi prebavil v okviru sistemskega vnetnega odziva, intraabdominalne hipertenzije in delovanja opiatnih analgetikov, ki so potrebni za zdravljenje bolečine. Delovanje prebavil poskusimo vzdrževati s prokinetiki, s preprečevanjem intraabdominalne hipertenzije in poskusi vzdrževanja enteralnega hranjenja (5, 6).

Poleg zgoraj naštetih organskih odpovedi je pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje v enoti za intenzivno terapijo, pogosta hiperglikemija pri kritično bolnem (pri okoli 50 % bolnikov) in delirij pri kritično bolnem. K nastanku delirija v primeru alkoholnega pankreatitisa lahko dodatno prispeva še odtegnitev od alkohola.

## **INTRAABDOMINALNA HIPERTENZIJA**

Intraabdominalna hipertenzija nastane zaradi otekanja ob vnetju pankreasa, kopičenju tekočin v abdomnu in otekanja ostalih organov v abdomnu zaradi sistemskega vnetnega odziva (sluznica prebavil). Intraabdominalna hipertenzija nastane, ko tlak v tlak v abdomnu poraste nad 12 mmHg, pri porastu nad 20 mmHg pa lahko pričakujemo nastanek odpovedi organov zaradi intraabdominalne hipertenzije. Or-

gani in organski sistemi, ki so lahko prizadeti zaradi intraabdominalne hipertenzije, so ledvice, prebavila, dihalna in cirkulacija. Povišan pritisk v abdomnu povzroči prekinitev pretoka krvi skozi ledvice in prebavila in posledično akutno ledvično odpoved in odpoved prebavil. Dihalna odpoved nastane zaradi dvignjenih prepon in težjih pogojev za mehansko ventilacijo (večina bolnikov z izrazito intraabdominalno hipertenzijo je mehansko ventiliranih). Cirkulatorna odpoved nastane zaradi pritiska na spodnjo votlo veno in zmanjšane venskega priliva v desni atrij. Zdravljenje hipotenzije, tahikardije in oligurije/anurije, ki so posledica intrabdominalne hipertenzije, se razlikuje od zdravljenja hipovolemije (2–5).

Zdravljenje je večplastno. Če je le možno, vzdržujemo negativno tekočinsko bilanco, če je potrebno, tudi z nadomestnim ledvičnim zdravljenjem. Delovanje prebavil poskušamo vzdrževati s prokinetiki. V primeru dolgotrajnejšega ali izrazitejšega porasta intrabdominalnega tlaka prekinemo enteralno hranjenje in bolnika prehodno relaksiramo. Prosto tekočino v trebuhu ali tekočinske kolekcije, ki so dosegljive za perkutano drenažo, poskušamo sproti drenirati. Vzorce tekočine pregledamo tudi glede bakterijske okužbe in sproti ciljano prilagajamo antibiotsko zdravljenje. V kolikor vsi ukrepi odpovejo, je terapija dekompresivna laparotomija (4, 5).

## **TEKOČINSKO ZDRAVLJENJE**

Prvi dan zdravljenja je večina bolnikov z akutnim pankreatitisom tekočinsko odzivnih zaradi izgube tekočin ob sistemskega vnetju. Tekočine nadomeščamo z uravnoteženimi kristaloidi, začetni volumen pa je približno 30 ml/kg. Pri bolnikih, ki za vzdrževanje cirkulacije potrebujejo več tekočin, je ob nadaljevanju tekočinskega zdravljenja potrebna ocena odzivnosti na tekočine in razmislek o uporabi vazopresorja (noradrenalin) za vzdrževanje cirkulacije. Pri bolnikih s pomembno dihalno odpovedjo ali intraabdominalno hipertenzijo je smiselno po nadaljevanju tekočinskega zdravljenja vprašljiva. V naslednjih dneh zdravljenja se verjetnost, da bo bolnik tekočinsko odziven, zmanjšuje in je verjetno smiselno za vzdrže-

vanje cirkulacije uporabiti noradrenalin, bolnike pa vzdrževati v negativni tekočinski bilanci. K tekočinski obremenitvi je potrebno prišteti še kontinuirane infuzije ostalih zdravil (antibiotiki) ter enteralno oz. parenteralno prehrano, uporaba infuzij z namenom vzdrževanja prehodnosti žilnih katetrov pa ni smiselna (2, 4, 5).

## PODPORNO ZDRAVLJENJE

Pri bolnikih s težko potekajočim akutnim pankreatitisom pričakujemo čas zdravljenja v enoti za intenzivno terapijo okoli 2–3 tedne, zato predstavlja splošno podporno zdravljenje pomemben del zdravljenja.

Potrebno je poskrbeti za ustrezno analgezijo, za kontrolo bolečine pa je (sploh pri mehansko ventiliranih bolnikih) potrebna opiatna analgezija. Če je le možno, je z bolniki potrebno obržati vsaj osnovni stik, kar omogoča odmerjanje analgetikov glede na dejanske potrebe pri vsakem posamezniku. Za analgezijo večinoma uporabljamo fentanil ali kratkodelujoče opiatne analgetike (sufentanil, remifentanil). Pri nekaterih bolnikih in glede na trombocitopenijo in koagulopatijo lahko za analgezijo uporabimo tudi spinalno anestezijo.

Bolnike sediramo po zadostni analgeziji in z namenom varnega izvajanja zdravljenja – bolnik mora prenašati endotrahealni tubus, žilne katetre in drenažne cevke. Če je le možno, so smiselne dnevne prekinitve sedacije in dnevni poskusi navezave stika z bolnikom. Poskušamo se izogniti uporabi benzodiazepinskih sedativov, v primeru delirija pa lahko uporabimo novejša sedativa z antipsihotičnim učinkom (deksmedetomidin).

S hranjenjem pričnemo prvih dveh dneh po sprejemu na enoto za intenzivno terapijo. Če je le možno, je vnos prehrane po enteralni poti z gastrično cevko, poln kalorični vnos pa dosežemo v približno 5 dneh. V primeru, da bolnik ne prenaša gastričnega enteralnega hranjenja, lahko poskusimo z vstavitvijo jejunalne cevke. Odvajanje blata vzdržujemo s prokinetiki. V kolikor enteralno hranjenje ni možno (npr.

zaradi bruhanja ali odpovedi organov ob intraabdominalni hipertenziji), nadaljujemo s parenteralnim prehranjevanjem ali dohranjevanjem, vendar z enteralnim prehranjevanjem nadaljujemo takoj, ko je možno (6).

## ZAKLJUČEK

Težko potekajoč akutni pankreatitis ostaja bolezen z visoko umrljivostjo in potrebo po dolgotrajnem zdravljenju v enoti za intenzivno terapijo. Težek potek bolezni je posledica nastanka večorganske odpovedi. Dejavniki za nastanek večorganske odpovedi je več: npr. vnetje zaradi pankreatitisa, vnetje zaradi okužbe, intraabdominalna hipertenzija, krvavitev. Zdravljenje je kompleksno in v grobem obsega zdravljenje odpovedi organov in organskih sistemov (npr. mehanska ventilacija, nadzor nad vnosom tekočin, vazopresorna podpora, nadomestno ledvično zdravljenje), zdravljenje okužbe (antibiotiki in drenaža oz. kirurško zdravljenje) in zdravljenje neposrednih posledic pankreatitisa (drenaža tekočinskih kolekcij).

## Literatura

1. Skok P, Čeranić D, Genslitskaya E. Akutni pankreatitis – Rezultati prospektivne raziskave. *Zdrav Vestn.* 2008;9: 573–8.
2. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2020;396(10252):726–734. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310–6.
3. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019;14(27). DOI: 10.1186/s13017-019-0247-0.
4. Arvanitakis A, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy.* 2018;50(5):524–546. DOI: 10.1055/a-0588-5365.
5. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology.* 2020;158(1):67–75.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.064.
6. Singer P, Reintam Blaser A, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.

# Kronične bolezni trebušne slinavke v otroški dobi

## Chronic pancreatic diseases in childhood

Jernej Brecelj\*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelk za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

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

Gastroenterolog 2021; 1: 59–63

**Ključne besede:** eksokrina insuficienca trebušne slinavke, cistična fibroza, sindrom Swachman Diamond, hereditarni pankreatitis, avtoimunski pankreatitis

**Key words:** exocrine pancreatic insufficiency, cystic fibrosis, syndrome Swachman Diamond, hereditary pancreatitis, autoimmune pancreatitis

### IZVLEČEK

Kronične bolezni trebušne slinavke pri otrocih so redke. Ti bolniki tvorijo heterogeno skupino zapletenih pacientov v specializiranih pediatričnih gastroenteroloških centrih. Pri večini se bolezen pokaže z znaki eksokrine insuficiencie ali z vnetjem trebušne slinavke, ki lahko vodi v eksokrino in tudi endokrino insuficienco. Ta pregledni članek obravnava cistično fibrozo, sindrom Swachman Diamond, hereditarni in avtoimunski pankreatitis. V drugem delu obravnava diagnostiko in zdravljenje eksokrine insuficiencie trebušne slinavke. Temelj zdravljenja je nadomeščanje pankreatičnih encimov, ki mora biti prilagojeno vnosu maščob. Pri obravnavi otrok s kroničnimi boleznimi trebušne slinavke je ključna multidisciplinarna timska obravnava.

### ABSTRACT

Chronic pancreatic diseases in childhood are rare but form a heterogeneous group of challenging tertiary patients in specialised paediatric gastroenterology centres. The majority present with signs of exocrine insufficiency or pancreatic inflammation, which can lead to exocrine, but also endocrine insufficiency. This review focuses on cystic fibrosis, syndrome Swachman Diamond, hereditary and autoimmune pancreatitis. In the second part, the diagnosis and the treatment of exocrine pancreatic insufficiency are discussed. The mainstay of the treatment is pancreatic enzyme replacement therapy which has to be adapted to fat intake. A multidisciplinary team approach in the treatment of chronic pancreatic disease in children is crucial.

\*asist. dr. Jernej Brecelj, dr. med.

KO za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana  
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jernej.breclj@kclj.si

## UVOD

Kronične bolezni trebušne slinavke pri otrocih so redke. Klinično se kažejo z znaki malabsorpcije zaradi eksokrine insuficience ali posledicami kroničnega vnetja (1). Članek bo obravnaval ti dve področji, ne pa tudi prirojenih malformacij, tumorjev ali primarne prizadetosti endokrinega dela trebušne slinavke (sladkorne bolezni).

Najpogostejši vzrok eksokrine insuficience trebušne slinavke pri otrocih je cistična fibroza, bistveno redkejši je sindrom Shwachman Diamond (2). Druga skupina kroničnih bolezni trebušne slinavke se kaže kot recidivantni ali kronični pankreatitis. Vzrok so lahko redke monogenske bolezni ali pa je vnetje posledica avtoimunskega procesa. Dolgotrajno kronično vnetje okvarja delovanje trebušne slinavke in lahko vodi v eksokrino in endokrino insuficienco (1).

V članku so predstavljene cistična fibroza, sindrom Shwachman Diamond, hereditarni pankreatitisi in avtoimunski pankreatitis pri otrocih. Ker je končni rezultat kroničnih bolezni trebušne slinavke pogosto eksokrino insuficienco, je drugi del članka posvečen temu področju.

### Cistična fibroza

Cistična fibroza je avtosomno recesivna dedna bolezen z incidenco 1 na 3.000 oseb. Okvarjen je transmembranski kanalček CFTR (angl. *cystic fibrosis transmembrane regulator protein*), ki izloča klor in bikarbonat. Posledica je slabša topnost mucinov in s tem gostejši izločki, ki mašijo izvodila, kar povzroča vnetje in okvaro eksokrinega dela trebušne slinavke (3).

Po podatkih o bolnikih s cistično fibrozo, ki jih vsako leto posredujemo v Evropski register za cistično fibrozo, zdravimo v Sloveniji 112 bolnikov, od tega je 53 % otrok in 47 % odraslih. Od teh jih ima 93 % eksokrino insuficienco trebušne slinavke (4).

Znaki cistične fibroze so pri večini bolnikov driske in slabše pridobivanje telesne teže v prvih mesecih

življenja. Ugotovimo jo z merjenjem izločanja klorida v znoju, ki je pri cistični fibrozi povečano, in potrdimo z genetsko diagnostiko. Za najpogostejšo mutacijo F508del je 54 % naših pacientov homozigotov, 22 % pa heterozigotov. Zdravljenje je celostno in multidisciplinarno in je natančneje opisano v prispevkih Centra za otroke in mladostnike s cistično fibrozo, ki deluje na Pediatrični kliniki v Ljubljani (5–7).

Pomembna novost pri zdravljenju cistične fibroze so korektorji kanalčkov CFTR. Kombinacija treh, eleksakaftorja, tezakaftorja in ivakaftorja, ki je od druge polovice l. 2020 dostopna tudi v Sloveniji, izboljša pljučno funkcijo, telesno težo, počutje in zmanjša število okužb dihal pri bolnikih, ki imajo vsaj eno mutacijo F508del (8, 9).

### Sindrom Shwachman Diamond

Vzrok za eksokrino insuficienco trebušne slinavke pri otrocih je lahko tudi sindrom Shwachman Diamond. Gre za zelo redko bolezen (incidenca je 1/75.000), ki se deduje avtosomno recesivno. Ostali znaki so moteno delovanje kostnega mozga (najpogosteje nevtropenija), nizka rast, skeletne nepravilnosti, lahko pa tudi anomalije drugih organskih sistemov (2). Zanimivo je, da se pri pribl. 50 % bolnikov izločanje pankreatičnih encimov izboljša in ne potrebujejo več nadomestnega zdravljenja s pankreatičnimi encimi (10).

### Druge monogenske bolezni z eksokrino insuficienco trebušne slinavke

Eksokrino insuficienco trebušne slinavke se pojavlja tudi pri še redkejših boleznih, kot so sindrom Johanson-Blizzard, ki se kaže z različnimi prirojenimi anomalijami, hipotiroidizmom in razvojnim zaostankom. Pri Pearsonovem sindromu, ki je posledica mutacije v mitohondrijski DNA, se poleg pankreatične insuficience pojavljajo tudi trdovratna sideroblastna anemija in druge spremembe kostnega mozga (2).

## Hereditarni pankreatitisi

Recidivantni pankreatitisi, ki po 10 do 15 letih preidejo v kronični pankreatitis, so večinoma dedni. Povzročajo jih mutacije v genih *PRSSI* (gen za kationski tripsinogen), *SPINK1* (zaviralec pankreatične serinske proteaze), *CFTR* (transmembranski regulator gena pri cistični fibrozi), *CTRS* (himotripsin C), *CPAI* (karboksipeptidaza 1). Z mutacijami v naštetih genih pojasnimo akutne recidivantne pankreatitise pri 50 % in kronične pankreatitise pri 75 % obolelih otrok (2). Genetsko analizo hereditarnih pankreatitisov izvajajo v Kliničnem inštitutu za specialno laboratorijsko diagnostiko Pediatrične klinike ([https://www.kclj.si/index.php?dir=/pacienti\\_in\\_obiskovalci/klinike\\_in\\_oddelki/pediatricna\\_klinika/klinicni\\_institut\\_za\\_specialno\\_laboratorijsko\\_diagnostiko](https://www.kclj.si/index.php?dir=/pacienti_in_obiskovalci/klinike_in_oddelki/pediatricna_klinika/klinicni_institut_za_specialno_laboratorijsko_diagnostiko)). Dokaz mutacije v enem od naštetih genov ne vpliva na zdravljenje, je pa diagnostika smiselna zaradi razjasnitve vzroka in identifikacije pacientov v primeru razvoja specifičnih zdravil.

## Avtoimunski pankreatitis pri otrocih

Pogostost avtoimunskega pankreatitisa pri otrocih ni znana, glede na izkušnje specializiranih pediatričnih centrov pa je redek (11). Histološko se pri odraslih deli avtoimunski pankreatitis v tip 1, za katerega je značilna limfocitna infiltracija s plazmatkami, ki tvorijo protitelesa razreda IgG<sub>4</sub> in tip 2, pri katerem prevladuje nevtrofilna infiltracija (12). Se pa tudi zaradi težavnosti biopsije in problemov pri vrednotenju izvida, biopsija in histološki pregled redkeje uporabljata (11).

Klinično se kaže z bolečinami in/ali obstruktivno zlatenico. Amilaza in lipaza sta zvečani pri približno polovici otrok. Ultrazvok pokaže večji in edematozen pankreas. Za natančnejšo opredelitev priporočajo MRCP, ki lahko pokaže spremembe pankreatičnega voda. Za pravilno diagnozo je pomembno opraviti biopsijo pankreasa, kar pa pogosto ni izvedljivo, saj večina pediatričnih centrov ne izvaja endoskopskega ultrazvoka, ki bi to omogočal. Težko je tudi pridobiti

ustrezen vzorec pankreatičnega tkiva za patohistološki pregled (11).

Avtoimunski pankreatitis pri otrocih zdravimo s steroidi, kot vzdrževalno zdravljenje pa priporočajo azatioprin (11).

Avtoimunski pankreatitis se lahko pojavlja v sklopu drugih avtoimunskih ali vnetnih bolezni prebavil, kot so npr. Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis ali celiakija. Deset do 15% otrok z avtoimunskim pankreatitisom razvije eksokrino pankreatično insuficienco in sladkorno bolezen (11).

## Eksokrina insuficienca trebušne slinavke

Različne prirojene ali pridobljene bolezni trebušne slinavke se pokažejo ali vodijo v eksokrino insuficienco. Ta se izrazi, ko je uničenega več kot 10 % pankreatičnega tkiva. Klinično se kaže z malabsorpcijo, steatorejo, flatulenco, hujšanjem in znaki pomanjkanja lipidotopnih vitaminov (13).

## Diagnostika eksokrine insuficiencie trebušne slinavke

Najpogosteje ugotavljamo eksokrino insuficienco trebušne slinavke z dokazovanjem znižane koncentracije encima elastaza v blatu. Preiskava je specifična za človeško elastazo. Nanjo ne vpliva jemanje pankreatičnih encimov živalskega izvora, ki se večinoma uporabljajo za zdravljenje. Otroci z drisko ali nedonošenčki imajo lahko lažno znižano koncentracijo elastaze v blatu (13).

Ostali testi, ki pa se redkeje uporabljajo so, merjenje maščob v enkratnem vzorcu blata (steatokrit) ali pa merjenje neresorbiranih maščob v blatu v 72h, pri katerem pacienti beležijo vnos maščob v 3 dneh in zbirajo in zmrzujejo blato. V tako zbranem vzorcu se določi količina maščob in izračuna delež neresorbiranih. Pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev, je normalna vrednost resorbiranih maščob več kot 85 %, pri starejših pa nad 93–95 %. Ker je test težko izvedljiv in precej nenatančen, se redko izvaja (13).

Mikroskopski pregled blata obarvanega z barvilom Sudan rdeče, ki se še vedno pogosto naroča v laboratorijih zdravstvenih domov v sklopu določanja prebavljivosti blata, je nespecifičen in nesenzitiven in ga ne priporočamo več niti kot presejalni test (13).

Direktni testi eksokrine insuficience trebušne slinavke z merjenjem izločanja encimov po stimulaciji pankreasa s sekretinom se izvajajo le v subspecializiranih centrih za pediatrično pankreatologijo. Izločke trebušne slinavke pridobimo z nazoduodenalno sondo ali pa endoskopsko (13).

### **Zdravljenje eksokrine insuficience trebušne slinavke**

Zdravljenje eksokrine insuficience trebušne slinavke je jemanje ustreznih odmerkov pankreatičnih encimov med obroki glede na zaužite maščobe. Odmerek lipaze se največkrat giblje med 1.000–4.000 enotami na 1 gram zaužitih maščob (5, 6). Poleg uveljavljenega pripravka encimov trebušne slinavke živalskega izvora v obliki mikrosfer zaščiteneh z ovojem, ki je odporen na želodčno kislino, in je dokazano učinkovito in varen tudi pri mlajših otrocih (14), je v tretji fazi kliničnih preskusov tudi pripravek, ki je pridobljen z genskim inženiringom (15). Njegova učinkovitost in varnost je že dokazana pri otrocih, starejših od 7 let, primerjalnih raziskav med obema vrstama zdravila pa še ni.

Ker nadomeščanje pankreatičnih encimov ne more biti optimalno zaradi več dejavnikov, mora bolnik s cistično fibrozo uživati s prehrano večje količine vitaminov, topnih v maščobah, cinka in selena, ter vsaj priporočene odmerke ostalih vitaminov in mikroelementov (16). To dosežemo s posebej prilagojenimi pripravki vitaminov in mineralov za bolnike s cistično fibrozo. Predpisujemo jih tudi bolnikom z eksokrino insuficienco trebušne slinavke zaradi drugih vzrokov in tistim s holestatskimi boleznimi jeter (16).

Pri otrocih z eksokrino insuficienco trebušne slinavke skrbno spremljamo rast, razvoj in laboratorijsko določamo koncentracije vitaminov topnih v maš-

čobah. Ob postavitvi diagnoze, nato pa letno, jih obravnava tudi dietetik, ki na podlagi izpolnjenega 3-dnevnega dnevnika vnosa živil in danih odmerkov pankreatičnih encimov izračuna ustreznost kritja maščob z lipazo in svetuje staršem in bolnikom (5, 6).

### **ZAKLJUČKI**

V članku so predstavljene različne kronične bolezni trebušne slinavke pri otrocih, ki se pogosto kažejo z ali privedejo do eksokrine insuficience. Zdravljenje je simptomatsko in se v zadnjih letih ni pomembno spremenilo. Temelji na dodajanju pankreatičnih encimov, dodatkov vitaminov, topnih v maščobah, in ustrezni prehrani.

Pomembna novost pri zdravljenju bolezni trebušne slinavke so modifikatorji kanalčkov CFTR za zdravljenje cistične fibroze. Predvsem kombinacija 3 učinkovin: eleksakatorja, tezakatorja in ivakatorja je pomembno izboljšala bolezenske znake več organskih sistemov. Več modifikatorjev kanalčkov CFTR je še v razvoju in bodo gotovo pomembno vplivali na izboljšanje izida bolezni.

Novih uspehov znanosti in vpeljavo v klinično prakso si želimo tudi na področju zdravljenja hereditarnih pankreatitisov in drugih kroničnih bolezni trebušne slinavke pri otrocih.

## Literatura

1. Coffey MJ, Ooi CY. Paediatric pancreatic diseases. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(11):1694–701.
2. Uc A, Fishman DS. Pancreatic Disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(3):685–706.
3. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519–31.
4. Zolin A OA, Naehrlich L, Jung A, van Rens J et al. ECFSPR Annual Report 2018. 2020.
5. Borinc Beden A, Breclj J, Bratanič N, Homan M, Homšak M, Jenko K, et al. Smernice za obravnavo otrok s cistično fibrozo. *Zdrav Vestn*. 2008;77:679–92.
6. Praprotnik M, Bratanič N, Breclj J, Fležar M, Salobir B, Kobe H, et al. Novosti v obravnavi bolezni prebavil in zapletov pri cistični fibrozi ter organizacija prehoda iz pediatričnega centra v center za cistično fibrozo za odrasle. *Zdrav Vestn*. 2015;84:222–13.
7. Aldeco M, Bratanič N, Breclj J, Kobe H, Korenin K, Kotnik Pirš A, et al. Priročnik za obravnavo otrok in mladostnikov s cistično fibrozo 2017. Available from: [http://www.kclj.si/publikacije/prirocnik\\_cf.pdf](http://www.kclj.si/publikacije/prirocnik_cf.pdf).
8. Middleton PG, Mall MA, Dřevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809–19.
9. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(3):192–7.
10. Hall GW, Dale P, Dodge JA. Shwachman-Diamond syndrome: UK perspective. *Arch Dis Child*. 2006;91(6):521–4.
11. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, Wilschanski M, Shah U, Abu-EH-Haija M, et al. Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis in Childhood: Consensus From INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):232–6.
12. Zen Y, Grammatikopoulos T, Hadzic N. Autoimmune pancreatitis in children: insights into the diagnostic challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(5):e42–5.
13. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe ME, Mehta D, et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):144–53.
14. Graff GR, McNamara J, Royall J, Caras S, Forssmann K. Safety and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules (CREON) in children under seven years of age with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: an open-label, multicentre, single-treatment-arm study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(6):351–64.
15. Borowitz D, Stevens C, Brettman LR, Campion M, Wilschanski M, Thompson H. Liprotamase long-term safety and support of nutritional status in pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(2):248–57.
16. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):574–81.

# Pomen etiologije ponavljajočega se akutnega pankreatitisa pri njegovem zdravljenju: prikaz primera in pregled literature

## The impact of the recurrent acute pancreatitis etiology on its treatment: a case report and a literature review

Irena Plahuta<sup>1</sup>, Žan Mavc<sup>2</sup>, Špela Turk<sup>2</sup>, Tomislav Magdalenić<sup>1</sup>, Arpad Ivanecz\*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor

<sup>2</sup>Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Gastroenterolog 2021; 1: 64–70

**Ključne besede:** akutni pankreatitis, etiologija, perkutana drenaža, holecistektomija

**Key words:** acute pancreatitis, etiology, percutaneous drainage, cholecystectomy

### IZVLEČEK

Predstavljamo primer 48-letnega moškega s ponavljajočimi se akutnimi nekrotizirajočimi pankreatitisi. Pri nastopu bolezni se je prepletalo več dejavnikov tveganja: hipertrigliceridemija, škodljivo uživanje alkohola in žolčni kamni, ki ob začetku zdravljenja niso bili znani. Ob diagnozi avtoimunske hemolitične anemije je bil postavljen sum na avtoimunski pankreatitis. Prvi zagon akutnega pankreatitisa je privedel do sindroma večorganske odpovedi. Med zdravljenjem peripankreatičnih kolekcij s perkutanim dreniranjem in lavažo je bolnik doživel še več zagonov akutnega pankreatitisa. K zdravljenju smo pristopili tudi kirurško, vendar je bila pankreatična loža zaradi obsežne fibroze nedostopna, zato se je zdravljenje peripankreatičnih kolekcij nadaljevalo neoperativno. Holecisti-

### ABSTRACT

We present a case of a 48-year-old male patient with recurrent acute necrotizing pancreatitis. The onset of the disease was intertwined between hypertriglyceridemia and excessive alcohol consumption. Gallstones were unrecognized until recently. The suspicion about autoimmune pancreatitis was given along with the diagnosis of autoimmune hemolytic anemia. The first onset of the acute pancreatitis worsened into the multi-organic dysfunctional syndrome. During treatment of peripancreatic collections with drainage and lavage, the patient experienced few onsets more. The surgical approach toward peripancreatic necrosis was applied, but they were inaccessible due to dense fibrosis. Cholecystectomy prevents recurrent biliary AP and may elucidate the etiology. Recurrent acute pan-

\*doc. dr. Arpad Ivanecz, dr. med., specialist splošne kirurgije

Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor  
E-pošta: arpad.ivanecz@ukc-mb.si

stektomija prepreči nadaljnje zagone biliarnega AP, lahko pa pomaga tudi pri razjasnitvi etiologije. Avtoimunski pankreatitis je ob prisotnosti drugih avtoimunskih bolezni možen vzrok ponavljajočih se AP.

## UVOD

Akutni pankreatitis (AP) je akutni vnetni proces eksokrinega pankreasa (1). Dejavniki tveganja za razvoj AP so žolčni kamni, škodljivo pitje alkohola, presnovne motnje, iatrogeni in idiopatski vzroki (1).

Izpostavljenost pankreasa dejavnikom tveganja navadno ne vodi v AP, saj imamo prilagoditvene in varovalne mehanizme, ki se odzivajo na stresorje. Ko so ti mehanizmi prevladani, nastopi AP. Njegovo hudo pospešujejo povratne zanke in ojačitvene poti, katerih učinek je težko predvidljiv (1). Ko škodljiv vpliv preko različnih signalnih poti doseže acinarno celico, se začne razkrajati njen citoskelet. Proencimi pridejo v stik z lizosomskimi hidrolazami (kolokacija) in se aktivirajo intracelično (2). Sprosti se kalcij, temu sledi prestop vodikovih ionov, zaustavitev celičnega dihanja in smrt celice. Ta razpade in aktivirani encimi so sproščeni. Kadar je prisotna še zapora pankreatičnega voda, epitelne celice izločajo manj bikarbonata, kar dodatno pripomore k avtoaktivaciji tripsinogena. AP nastopi, ko je poškodovana kritična masa acinarnih celic (1). Ob tem se aktivira sistemski vnetni odgovor, ki poškoduje organske sisteme (1).

Letna incidenca AP znaša ~ 35/100.000 ljudi (1). Pri 80 % bolnikov je samoomejujoč in celokupna smrtnost zaradi AP znaša 2–5 % (1). Okrog 20 % bolnikov z AP napreduje v hujše oblike bolezni z odpovedjo organov ter nekrozo pankreasa in okolnih tkiv, kjer je smrtnost od 15 do 35 % (1). Zdravljenje hudo potekajočih oblik zajema podpora delovanja življenjsko pomembnih organov in reševanje lokalnih zapletov, kot je okužba nekrotizirajočih kolekcij (3).

Pri 25 % bolnikov, ki so imeli zagon AP, se bo bolezen ponovila. Vzroki so navadno enaki kot pri prvem zagonu (4). Pri bolnikih brez očitnega vzroka diferen-

creatitis could be caused by autoimmune pancreatitis, especially in the presence of another autoimmune disease.

cialno diagnostično pomislimo na mikroholelitiazo, zdravila, raka pankreasa, anatomske variante in avtoimunski pankreatitis (4).

Predstavljamo primer 48-letnega moškega, ki je utrpel več zagonov AP. Ob prvem, kritičnem zagonu je potreboval zdravljenje v enoti intenzivne terapije (5). Ko so se nekrotizirajoče kolekcije okužile, so bile drenirane perkutano. Naslednji zagoni so bili hudi, indicirano je bilo ukrepanje glede pankreatičnih kolekcij (5).

## PRIKAZ PRIMERA

48-letnega bolnika je avgusta 2020 obravnavala lokalna dežurna služba, saj se je med dopustovanjem prebudil zaradi hude bolečine v epigastriju, ki se je širila proti vratu. Ob tem mu je bilo slabo in trikrat je bruhal. Izmeril si je povišano telesno temperaturo (38,3°C). V zadnjih sedmih dneh je popil večje količine alkohola. Zdravil se je zaradi arterijske hipertenzije in hipertrigliceridemije. Pred desetimi leti se je zdravil zaradi odvisnosti od alkohola.

Pri telesnem pregledu so izstopali inspiratorni poki nad pljuči obojestransko. Trebuh je bil nad nivojem prsnega koša, napet, nevtisljiv in difuzno palpatorno boleč, peristaltika ni bila slišna. Z laboratorijskimi preiskavami so ugotovili levkocitozo, mikrocitno anemijo, povišan C-reaktivni protein (CRP) 304 mg/mL, povišano vrednost lipaze (140  $\mu$ kat/L) in serumskih trigliceridov (26 mmol/L). Na računalniški tomografiji (CT) so opisali subakutni eksudativni pankreatitis z nekrozami repa pankreasa. Zaradi visokih ravni krvnih maščob je bila indicirana plazmafereza, zato je bil bolnik sredi avgusta premeščen na Kliniko za interno medicino Univerzitetnega kliničnega centra Maribor.

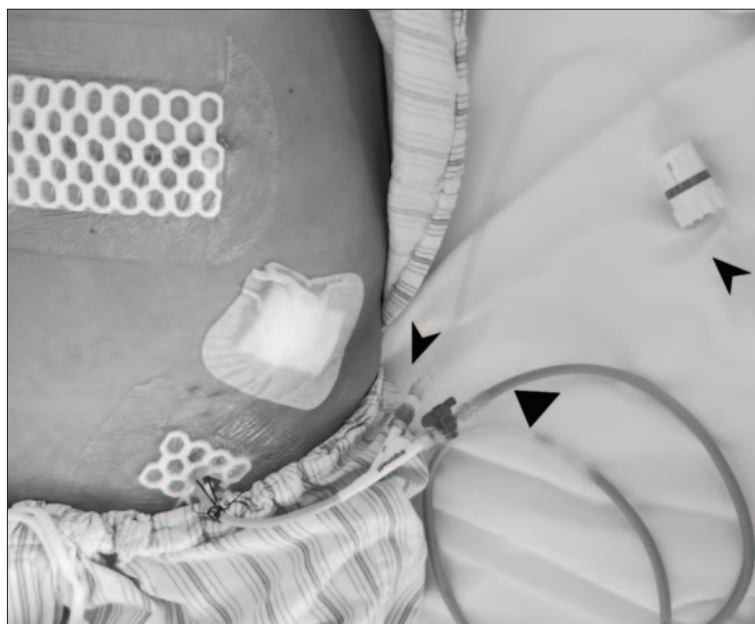
Ob premestitvi je bil pogovorljiv, orientiran, febrilen (38,5°C), tahipnoičen (25 vdihov/min), tahikarden (130/min) in hipotenziven (95/40 mm Hg) ob nizkih odmerkih noradrenalina. Zaradi slabšanja kliničnega stanja je bil intubiran in sprejet na Oddelek za intenzivno interno medicino. Opravili so plazmaferezo, vrednost trigliceridov je upadla na 5 mmol/L. V naslednjih dneh se je razvil sindrom večorganske odpovedi (6), seštevke SOFA (angl. Sequential Organ Failure Assessment) je znašal 13 točk, kar napoveduje 95 % smrtnost (7). Kontrolni CT abdomna je pokazal tekočinske kolekcije v anteriornem ter posteriornem pararenalnem prostoru obojestransko, med črevesnimi vijugami ter ob repu pankreasa. Nastavljene so bile perkutane drenaže. Ob intenzivni terapiji in drenaži kolekcij se je bolnikovo stanje izboljšalo.

V začetku septembra je bil premeščen na gastroenterološki oddelek. Zaradi eksokrine in endokrine insuficience pankreasa so uvedli nadomeščanje pankreatičnih encimov in zdravljenje z inzulinom. Kontrolni CT je pokazal nekaj novih tekočinskih kolekcij desno od pankreasa, plevralni izliv levo ter povečanje že znanih tekočinskih kolekcij. Opravili so punkcijo tekočinskih kolekcij in izboljšali postavitev perkutanih drenov. Analiza punktata je razkrila vnetne celice in visoke vrednosti amilaze. Po konzultaciji z infektologi so uvedli sestopno antibiotično terapijo, drenažne katetre so redno prebrizgovali. Kontrolni CT je pokazal manjšanje tekočinskih kolekcij in pankreatičnih nekroz. Po petindvajsetih dneh terapije sta bila antibiotika zaradi nizkih pokazateljev vnetja ukinjena. Zopet je bil narejen kontrolni CT, ki je pokazal le manjše kolekcije. Za natančno ocena stanja sta bili opravljeni magnetna resonanca (MR) in magnetno-resonančna holangiopankreatografija (MRCP). Njun izvid je govoril za zamejene (*angl.* walled-off necrosis) nekroze peripankreatičnih tkiv. Integritete pankreatičnega voda ni bilo mogoče zanesljivo oceniti, saj so se na MRCP prikazali le posamezni kratki segmenti (8). Parenhim

pankreeasa je bil najbolj prizadet v področju glave, kjer je lahko šlo tudi za iztekanje sokov.

Že dan po MR je bolnik postal febrilen, glede na klinično sliko je šlo za ponoven zagon vnetja pankreatičnih nekroz. Bolnikova dokumentacija je bila predstavljena na multidisciplinarnem konziliju za prebavila, kjer so indicirali namestitev debelejšega drena. Po šestih dneh se je iztekanje po drenih ponovno zmanjšalo, vendar je bilo na CT preiskavi vidno le delno zmanjšanje kolekcij. Sklep naslednjega multidisciplinarnega konzilija je bil, da je nekirurško zdravljenje izčrpano.

V začetku novembra je bil bolnik premeščen na Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo UKC Maribor. Ob sprejemu smo po posvetu z infektologi prilagodili antibiotično terapijo in pod ultrazvočnim nadzorom nastavili še tretji drenažni kateter, tako da so bile drenirane vse tekočinske kolekcije. Vsakodnevno smo preko dvolumenskega drenažnega katetra (Slika 1) izvajali lavažo s 500 mL fiziološke raztopine. V začetku je po drenih iztekalo okrog 500 mL gnojave vsebine dnevno, v naslednjih dvajsetih dneh so te vrednosti padle na 200 mL dnevno. Kljub



Slika 1. Perkutana izpiralna drenaža z dvolumenskim kateterom in situ. Črni puščici prikazujeta vtočno cevko z regulatorjem pretoka. Črni trikotnik prikazuje iztočno, drenažno cevko, po kateri izteka značilna vsebina nekrotizirajočih peripankreatičnih kolekcij

temu se glede na kontrolne CT preiskave tekočinske kolekcije niso znatno zmanjšale – pojavila se je celo nova kolekcija levo parakolično, zato je bil tja nastavljen dodaten dren. V naslednjih desetih dneh se je izločanje gnojave vsebine po zgornjih treh drenih prenehalo, zato smo jih odstranili. Vnetni parametri so upadli, zato smo tri dni pred odpustom zaključili z antibiotično terapijo. Prenehalo je tudi iztekanje gnoja po zadnjem drenu, zato smo ga odstranili. Kontrolna CT preiskava ni pokazala večjih tekočinskih kolekcij na predhodnih mestih, vidne so bile le sledi proste tekočine med želodcem in pankreasom ter pod levimi jetri. V žolčniku je bil opisan 7 mm velik pecljati polip oziroma zgoščen žolč v predelu fundusa žolčnika. Bolnik je bil sredi decembra odpuščen domov; predpisali smo mu antihipertenzivno terapijo, fenofibrat, inzulin, nadomestke pankreatičnih encimov in zaradi mikrocitne anemije (hemoglobin 101 g/L, MCV (angl. mean corpuscular volume) 77 fL) peroralni nadomestek železa.

Bolnik je bil januarja in februarja večkrat ambulantno obravnavan zaradi podkožnih abscesov tam, kjer so bile nastavljene perkutane drenaže peripankreatičnih kolekcij. Podkožne abscese smo zdravili z drenažnimi incizijami.

V začetku marca 2021 je bil bolnik zopet hospitaliziran, saj sta se pojavila povišana telesna temperatura (38.5 °C) in zatrdlina v levih dimljah. Laboratorij je pokazal povišane vnetne parametre (CRP 135) in mikrocitno anemijo. CT preiskava je pokazala atrofičen pankreas. Že znane retroperitonealne peripankreatične kolekcije, ki so potekale v kavdalni smeri ob obeh psoasih, so bile nekoliko manjše, na levi strani pa so segale v ingvinalni kanal proti spermaticnemu povesu. Narejena je bila perkutana drenaža nastalega abscesa s tremi dreni, uvedena je bila antibiotična terapija. Preko katetrov smo izvajali lavaže retroperitonealnega prostora. Po dvajsetih dneh se je bolnikovo klinično stanje izboljšalo – telesna temperatura se je normalizirala, upadli so vnetni parametri, kontrolna CT preiskava je pokazala zmanjšanje tekočinskih kolekcij (Slika 2). Bolnik je bil s peroralnima antibiotikoma odpuščen v domačo oskrbo.

Po petih dneh se zaradi bolečin v levih dimljah vrnil v bolnišnico. Na CT-slikanju je bilo vidno povečanje tekočinskih kolekcij, pankreatičnega tkiva ni bilo mogoče diferencirati. Zopet so bile narejene perkutane drenaže kolekcij in uvedena antibiotična terapija. Indicirali smo operativni poseg, s katerim bi odstranili vnete nekroze, opravili temeljito lavažo in zaradi suma na žolčne kamne odstranili žolčnik.

V sklopu predoperativne priprave smo rezervirali koncentrirane eritrocite. S transfuziologije so sporočili, da ima bolnik avtoprotitelesa proti eritrocitom in hematologinja je diagnosticirala avtoimunske hemolitično anemijo. Svetovala je zdravljenje s peroralnim nadomestkom železa in nadzorovano dajanje transfuzije krvi.



*Slika 2. Peripankreatične kolekcije. Na računalniški tomografiji iz marca 2021 so vidne nekrotizirajoče peripankreatične tekočinske kolekcije (črne zvezdice), ki so drenirane s perkutanimi drenažnimi katetri (črne puščice). Ob jetrih je viden ascites, vranica je povečana, desna ledvica leži ektopično*

Sredi aprila smo pristopili k operaciji. Po vstopu v trebušno votlino smo našli manjšo količino bistrega ascitesa. Začetna eksplozija ni pokazala bistvenih odstopanj, žolčnik je imel znake kroničnega vnetja. Pristop do pankreasa smo poskusili ustvariti z mobilizacijo lienalne fleksure kolona in transverzuma ter pristopiti skozi omentarno burzo, vendar smo naleteli na izrazito fibrozo, ki se je širila tudi proti vranici. Po več poskusih ostre in tope preparacije nam ni uspelo priti do lože pankreasa, niti s sledenjem drenažnim katetrom ne. Zaradi možnosti iatrogenih poškodb bližnjih organov in večjih žil smo od kirurške drenaže, nekrekto-mije in lavaže odstopili. Opravili smo holecistektomijo. V žolčniku smo našli drobir in številne pigmentne kamne v velikosti od 1 do 13 mm (Slika 3).

Zdravljenje smo nadaljevali z lavožo peripankreatičnih kolekcij po izpiralnih drenih. Ponovno je bila prilagojena antibiotična terapija. Šestnajsti pooperativni dan je bolnik imel le še en dren, po katerem je spontano pritekalo manj kot 40 mL gnojave vsebine dnevno. Z drenom ter peroralnima antibiotikoma, fenofibratom, inzulinom, nadomestki pankreatičnih encimov in železa je bil odpuščen v domačo oskrbo. Napoten je bil na gastroenterološko in revmatološko obravnavo.

## RAZPRAVA

Glavni dejavniki tveganja za pojav AP so škodljivo uživanje alkohola, žolčni kamni, presnovne motnje, iatrogeni, avtoimunski, idiopatski in ostali vzroki (1, 2). Njihovi deleži se po območjih razlikujejo, v Južni Evropi so 20 : 52 : 28 (alkohol : žolčni kamni : idiopatsko in ostalo), 33 : 39 : 27 v Zahodni Evropi in 39 : 39 : 22 v Sloveniji (9).

Naš bolnik je imel znano hipertrigliceridemijo, zaradi katere je prejemal fenofibrat. Ob povečanem vnosu alkohola se je raven trigliceridov zvišala in povečala tveganje za razvoj AP (10). Pri bolnikih z AP je povišana raven trigliceridov tudi posledica bolezenskega



Slika 3. Pigmentni žolčni kamni po holecistektomiji. Viden je drobir in kamni, veliki od 1 do 13 mm

dogajanja; Radojković in sod. so povišano raven trigliceridov in holesterola izmerili pri 51 % bolnikov s hudim AP (11). S plazmaferezo iz krvnega obtoka hitro odstranimo trigliceride – tako odstranimo vzrok AP in upočasnjujemo škodo na pankreasu, hkrati pa odstranjujemo provnetne dejavnike in citokine (10). Čeprav retrospektivne raziskave niso dokazale njegovega pomena pri zniževanju smrtnosti bolnikov z AP, pozitiven učinek izkazujejo prikazi primerov (10, 12). Tudi našemu bolniku smo opravili plazmaferezo, po kateri je raven trigliceridov s 26 mmol/L upadla na normalno vrednost; in kljub visokemu seštevku SOFA je preživel (7).

V zadnjih letih so dokazali, da nizke koncentracije etanola in žolčnih soli spodbujajo proizvodnjo bikarbonata v epitelnih celicah pankreasa, visoke pa jo zavirajo (1). Raziskave na ljudeh so pokazale, da je zmerno uživanje alkohola (manj kot 40 g/dan) lahko varovalno in znižuje tveganje za AP, predvsem pri ženskah (1). Ko koncentracije alkohola ali žolčnih kislin dosežejo toksično raven, se izločanje bikarbonata iz epitelnih celic zmanjša. Koncentracija znotrajceličnega kalcija v pankreatičnih acinarnih celicah se nepovratno poviša, kar vodi v poškodbo mitohondrijev in celično smrt (1). Naš bolnik je akutno in kronično škodljivo užival alkohol. Med prvo hospitalizacijo na kirurškem oddelku mu je lečeči zdravnik predlagal zdravljenje sindroma odvisnosti od alkohola, vendar ga je zavrnil (13).

Preglednica 1. Prikazi primerov bolnikov, ki so imeli pankreatitis ob avtoimunskih boleznih

Avtor, država, leto	Spol, starost	Opis	Zdravljenje
Nishimura T. in sod., (17), Japonska, 2004	ženska 47 let	Akutni avtoimunski pankreatitis z nastankom psevdociste.	glukokortikoidi
Al-Saif F. in sod., (18), Kanada, 2006	moški 52 let	Avtoimunski pankreatitis z zaporno zlatenico, avtoimunska hemolitična anemija, sladkorna bolezen in hipotiroidizem.	glukokortikoidi in ciklofosamid
Kawakami H. in sod., (19), Japonska, 2008	moški 63 let	Avtoimunski pankreatitis s krvavitvijo v psevdocisto.	distalna splenopankreatektomija
Yokomichi H. in sod. (20), Japonska, 2009	moški 70 let	Avtoimunska hemolitična anemija in poslabšanje sočasnega avtoimunskega pankreatitisa.	glukokortikoidi
Masoodi I, (21), Savdska Arabija, 2014	ženska 22 let	Akutni pankreatitis in sočasna avtoimunska hemolitična anemija pri bolnici s sistemskim luposom eritematozusom.	glukokortikoidi
Onweni C. in sod., (22), Združene države Amerike, 2017	moški 64 let	Akutni avtoimunski pankreatitis in intermediarni kolitis.	glukokortikoidi
Passby L. in sod. (15), Združeno kraljestvo, 2018	ženska 33 let	Avtoimunski pankreatitis in sočasna avtoimunska hemolitična anemija.	glukokortikoidi

Pri 30 % bolnikov, ki so imeli biliarni AP, se bo bolezen ponovila (2). Ob zadostni splošni sposobnosti bolnika za operacijo je laparoskopska holecistektomija indicirana pri vseh bolnikih z blagim biliarnim AP (2). Zgodnja laparoskopska holecistektomija (med prvo hospitalizacijo zaradi AP) znižuje ponovitev bolezni (2). Pri bolnikih s hudim AP lahko zgodnje kirurško ukrepanje poveča zboleznost in podaljšuje hospitalizacijo, zato je pred holecistektomijo priporočenih šest tednov konzervativnega zdravljenja (2). Pri našem bolniku je bil polip v žolčniku opisan decembra 2020, druge slikovne preiskave so večinoma opisovale zadebeljeno steno žolčnika. Diagnozo žolčnih kamnov smo aprila 2021 potrdili intraoperativno, ko smo v žolčniku našli pigmentne žolčne kamne (Slika 3). V seriji 31 bolnikov, ki so bili diagnosticirani z idiopatskim ali ponavljajočim se AP, jih je 23 imelo neprepoznane žolčne kamne (4).

Bolnik je imel ves čas mikrocitno anemijo, ki smo jo zdravili s peroralnimi nadomestki železa. Ob slučajni najdbi avtoprotiteles proti eritrocitom je bila postavljena diagnoza avtoimunske hemolitične anemije,

v prid katere so govorili tudi pigmentni žolčni kamni (14). Avtoimunski pankreatitis je povezan z drugimi avtoimunskimi pojavi, ko so Sjögrenov sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen, primarna biliarna ciroza, revmatoidni artritis, hipotiroza, sarkoidoza, avtoimunska hemolitična anemija, retroperitonealna fibroza (4, 15). Preglednica 1 prikazuje prikaze primerov bolnikov, ki so imeli pankreatitis ob avtoimunskih boleznih. Donet in sod. (16) so ugotovili, da so psevdociste pri avtoimunskega pankreatitisa redke; majhne se razrešijo z glukokortikoidno terapijo, velike pa potrebujejo invazivno zdravljenje. O nekrozah pankreasa v svojem pregledu literature niso poročali (16).

## ZAKLJUČEK

AP nastopi, ko je poškodovana kritična masa acinar-nih celic (1). Naš bolnik je imel mnogo dejavnikov tveganja za razvoj AP – škodljivo uživanje alkohola, hipertrigliceridemijo in žolčne kamne. Med vzroki ponavljajočega se AP so slednji prisotni v dveh tretjinah primerov. Holecistektomija je priporočena ob blagem biliarnem AP, pri kritičnem pa po šestih ted-

nih od umiritve bolezni (2). Ta kirurški poseg preči ponavljajoče se biliarne AP.

## Literatura

1. Barreto SG, Habtezion A, Gukovskaya A, Lugea A, Jeon C, Yadav D, et al. Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis. *Gut*. 2021;70(1):194–203.
2. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 21st ed. Townsend CM, Beauchamp DR, Evers MB, Mattox KL, editors. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2021. 2147 p.
3. Ivanecz A. Acute pancreatitis and indications for intervention: a surgeon's view. 1st HPB Symposium Ljubljana, [March 16th-March 17th, 2018]: Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo; 2018. p. 71–9.
4. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. ed. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 3528 p.
5. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019;14(1):27.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
7. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–10.
8. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40(3):352–8.
9. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol*. 2017;17(2):155–65.
10. de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(5): 649–55.
11. Radojković M, Stojanović M, Radojkovic D, Jeremić L, Stanojević G, Damjanovic Z, et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis: Concomitant disorder or a cause? *Facta universitatis Series Medicine and biology*. 2014;12:57–60.
12. Munoh Kenne F, Cimpeanu E, AlZakhari R, Freg GN, Nfonoyim J. Plasmapheresis Treatment of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report. *Cureus*. 2020;12(5):e8360-e.
13. Lang MB, Segersvärd R, Grundsten M, Segerdahl M, Arnelo U, Permert J, et al. Management of alcohol use disorders in patients with chronic pancreatitis. *Jop*. 2012;13(6):654–9.
14. Hussein U, Jassim H, Baig A, Khorsheed R, Al-Khayat A, Sulong A, et al. Gallstones in patients with inherited hemolytic diseases. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2015;7:9–15.
15. Passby L, Harris M, Al-Mukhtar A. Autoimmune pancreatitis with concomitant autoimmune haemolytic anaemia. *BMJ Case Rep*. 2018;2018.
16. Donet JA, Barkin JA, Keihanian T, Nemeth Z, Barkin JS. Pancreatic Pseudocysts and Parenchymal Necrosis in Patients With Autoimmune Pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreas*. 2018;47(8):952–7.
17. Nishimura T, Masaoka T, Suzuki H, Aiura K, Nagata H, Ishii H. Autoimmune pancreatitis with pseudocysts. *J Gastroenterol*. 2004;39(10):1005–10.
18. Al-Saif F, Al-Masloom A, Johnson MA, Bain VG, Sandha GS, Ritchie DB, et al. Autoimmune pancreatitis with autoimmune hemolytic anemia. *Pancreas*. 2006;33(3):316–7.
19. Kawakami H, Kuwatani M, Shinada K, Yamato H, Hirano S, Kondo S, et al. Autoimmune pancreatitis associated with hemorrhagic pseudocysts: a case report and literature review. *Intern Med*. 2008;47(7):603–8.
20. Yokomichi H, Nakahara T, Asamoto Y, Komatsu H, Tokumo H, Ishida K. [Case of autoimmune pancreatitis accompanied by autoimmune hemolytic anemia]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2009;106(5):698–705.
21. Masoodi I. The simultaneous incidence of acute pancreatitis and autoimmune hemolytic anemia: a rare duo in a patient with SLE. *Ger Med Sci*. 2014;12:Doc12.
22. Onweni C, Balagani H, Treece JM, Addo Yobo E, Patel A, Phemister J, et al. Autoimmune Pancreatitis Type 2: Case Report. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5(4): 2324709617734245.

# Zdravljenje akutnega pankreatitisa: pogled kirurga in predstavitev rezultatov iz Univerzitetnega kliničnega centra Maribor

## Treatment of acute pancreatitis: surgeon's view and analysis of results from University Medical Centre Maribor

Arpad Ivanecz<sup>\*1,2</sup>, Špela Turk<sup>1</sup>, Irena Plahuta<sup>1</sup>, Tomislav Magdalenic<sup>1</sup>, Žan Mavc<sup>1</sup>, Stojan Potrč<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor

<sup>2</sup>Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Gastroenterolog 2021; 1: 71–79

**Ključne besede:** akutni pankreatitis, zdravljenje, minimalno invazivne tehnike, kirurgija, video-asistirana retroperitonealna drenaža

**Key words:** acute pancreatitis, intervention, minimally invasive techniques, surgery, video-assisted retroperitoneal drainage

### IZVLEČEK

Akutni pankreatitis (AP) je izjemno nepredvidljiva bolezen s širokim spektrom kliničnih potekov. Gre za eno najpogostejših gastrointestinalnih bolezní, ki zahtevajo urgentno hospitalizacijo, tako v Sloveniji kot drugod po Svetu. Po podatkih iz literature naj bi 70–80 % vseh AP nastalo zaradi alkoholne ali biliarne etiologije. Večina napadov AP je blagih do zmernih in se razrešijo spontano v roku enega tedna. Okrog 20 % bolnikov pa napreduje do hujše oblike bolezni z odpovedjo organov. Smrtnost pri teh bolnikov je od 15 do 35 %. Strategija odložene kirurške intervencije je bila že več let nazaj implementirana v algoritme zdravljenja AP. Odloženo kirurško zdravljenje, izboljšana intenzivna terapija ter napredek v intervencijski drenaži, so pomembno izboljšali izide bolnikov. Tako samo majhna podskupina bolnikov z nekrotizirajočim pankreatitisom potrebuje urgentno operacijo, ne glede

### ABSTRACT

Acute pancreatitis (AP) is a highly unpredictable disease with a wide range of clinical courses. It is one of the leading gastrointestinal disorders requiring urgent hospitalization worldwide. 70–80% of all AP cases can be attributed to alcoholic or biliary aetiology. Most attacks of AP are mild to moderate and resolve spontaneously within a week, however 20% of patients progress to a more severe disease course, with organ failure. The mortality in these patients is 15 to 35%. The strategy of delayed surgical intervention beyond 4 weeks from the onset of AP was implemented in the treatment algorithm several years ago. Beside improved intensive care management and progress in interventional drainage, postponing surgical interventions from early necrosectomy to delayed operation had a beneficial effect on the outcome of the patients. Thus, only a small subset of necrotizing pancreatitis patients

\*doc. dr. Arpad Ivanecz, dr. med., specialist splošne kirurgije

Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor  
E-pošta: arpad.ivanecz@ukc-mb.si

na čas od nastanka simptomov, zaradi odpovedi organov ali akutne dekompenzacije v okviru abdominalnih katastrof. Kirurško odstranitev nekrotičnega pankreatičnega tkiva lahko dosežemo z odprtimi ali pa minimalno invazivnimi posegi. Te metode se ne primerjajo z drugimi načini zdravljenja, temveč jih dopolnjujejo. V splošnem pa naj bi bile kirurške intervencije, če sploh, izvedene v pozni fazi po začetku AP, ko pankreatična nekroza postane zamejena.

Namen tega članka je predstaviti sodobno kirurško zdravljenje akutnega pankreatitisa ter rezultate iz Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, v obdobju med leti 2013 in 2017. V tem času je bilo v naši ustanovi zaradi AP opravljenih 931 sprejemov. Od tega 301 sprejemov na Kliničnem oddelku za abdominalno in splošno kirurgijo, kar predstavlja 223 bolnikov. 18 % teh bolnikov je razvilo hud potek AP, od tega jih je 65 % potrebovalo invazivno terapijo, ki je vključevala tako perkutano drenažo, kot tudi operativno zdravljenje. Mortaliteteta pri teh bolnikih znaša 15 %.

## UVOD

Naravni potek akutnega pankreatitisa (AP) ima dve fazi, in sicer zgodnjo toksično/hipovolemično ter pozno septično fazo z lokalnimi in sistemskimi zapleti (1). 80 % vseh bolnikov bo imelo blago obliko intersticijskega edematoznega pankreatitisa, od katerih se bo večina razrešila spontano. Ostalih 20 % razvije hudo obliko AP, njihova mortaliteta pa je od 15 do 35 % (2). V nadaljevanju se bomo osredotočili predvsem na to skupino bolnikov, saj je pri njih vloga kirurga najpomembnejša. K izboljšanju izidov bolnikov v preteklih letih je, poleg izboljšanja intenzivne terapije in napredka v intervencijski drenaži, največ doprinesel prav prehod iz zgodnjega v odloženo kirurško posredovanje (3).

Na zdravljenje AP lahko iz kirurškega vidika gledamo v obliki pristopa "štirih tednov". Prvi teden po začetku bolezni prevladuje vnetje. Takrat bolnike natančno nadzorujemo in jim nudimo intenzivno podporo za disfunkcijo organov. Če traja blagi pankreatitis

will require emergent surgery, regardless of the time from the onset of AP, for organ failure and acute decompensation due to an intra-abdominal catastrophe. Necrosectomy can be achieved by different open or minimally invasive approaches, which do not compare with, but rather complement other techniques. In general, surgical intervention should be done – if at all – at a late stage after the onset of pancreatitis, when the necrosis becomes walled-off.

The aim of this article is to present modern surgical treatment of acute pancreatitis and the results from University Medical Centre Maribor, between the years 2013 and 2017. There were 931 admissions for AP in this period at our institution, of which 301 were at Department of Abdominal and General Surgery, representing 223 patients. 18% of the latter developed a severe course of disease, 65% of them needing invasive therapy, consisting of percutaneous drainage and surgery. Mortality in these patients was 15%.

več kot 7 dni, le-ta že ni več tako blag – začne se proces nekroze. V tem času je v ospredju predvsem potrpljenje kirurga, saj za sterilno nekrozo v tej zgodnji fazi kirurgija načeloma ni potrebna. V naslednji stopnji lahko pride do infekcije nekroze, zato prehajamo v 3. tednu v stanje pripravljenosti. V 4. tednu praviloma nastane zamejena nekroza in kirurški posegi, če sploh kdaj, pridejo v poštev šele v ali po tej fazi (4).

Namen tega članka je predstaviti sodobno kirurško zdravljenje AP ter rezultate iz Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, v obdobju med leti 2013 in 2017.

## NARAVNI POTEK BOLEZNI

Približno 80 % bolnikov ima blago obliko intersticijskega edematoznega pankreatitisa, ki se običajno razreši v enem tednu. Nekateri bodo v tem času razvili akutno peripankreatično tekočinsko kolekcijo (APTK), ki se bo razrešila s podpornim zdravljenjem ali pa bo napredovala do psevdociste. Pri preostalih

20 % pa se razvije nekrotizirajoči pankreatitis (2). Pri le-teh tako nastane akutna ponekrotična kolekcija (APNK), ki zajema nekrozo pankreatičnega parenhima, peripankreatičnega tkiva ali pa obeh. Ko taka kolekcija vztraja več kot 4 tedne, govorimo o zamejeni nekrozi. Pri obravnavi teh bolnikov se moramo dobro zavedati časa, ki je pretekkel od nastanka simptomov, saj lahko odložene intervencije znižajo tako morbiditeto kot mortaliteto bolnikov. V štirih tednih se APNK razvijejo, to pomeni, da se peripankreatično vnetje tkiva zmanjša, tkivo znotraj kolekcije demarkira, rob kolekcije pa razvije definirano steno, s čimer se nekroza zameji (5, 6). Ti izrazi predstavljajo morfološke abnormalnosti, ki jih prepoznamo na CT sliki s kontrastom in jih uporabljamo za potrebe klasifikacije ter kot vodilo pri nadaljnjem zdravljenju (Tabela 1).

Prav tako je pomembna prisotnost okužbe; sterilna zamejena nekroza se običajno razreši brez intervencije, pravzaprav je perkutana drenaža take kolekcije, zaradi možnosti iatrogenega vnosa okužbe, odsvetovana. V nasprotju s sterilno, pa vsi bolniki z okuženo zamejeno nekrozo potrebujejo zdravljenje s parenteralnimi antibiotiki v kombinaciji z drenažo in/ali nekrozektomijo. Okužba se razvije pri 30–70 % bolnikov z nekrotizirajočim pankreatitisom in predstavlja več kot 80 % vseh smrti zaradi AP. Tveganje za okužbo narašča s količino pankreatične žlezne nekroze in s časom od začetka AP, z vrhom pri tretjem tednu (6). Okužbo lahko diagnosticiramo na CT sliki s prisotnostjo plina v zamejeni nekrozi, dokončno pa jo potrdimo s tankoigelno aspiracijo. Vendar pa rutinske perkutane tankoigelne aspiracije kolekcij niso indicirane, saj so pri večini bolnikov klinični in slikovni znaki natančni napovedniki za okužbo nekroze. Poleg tega pa stopnja lažno negativnih rezultatov znaša 10 % (7).

### Čas in indikacije za intervencijo

V 24 urah od diagnoze okužbe je potrebno začeti z zunanjo drenažo, v nasprotnem primeru je smrtnost tudi do 100 % (8). CT slikanje ponovimo po 2 tednih od vstavitve prvega drena in v kolikor ima bolnik še

vedno veliko kolekcijo ter je od začetka boleznini minilo najmanj 4 tedne, se začne načrtovanje operativnega posega. Med čakanjem na fazo zamejitve nekroze se poslo nadzorujemo z drenažo in po potrebi s parenteralnimi antibiotiki (9). Ne glede na prisotno nekrozo pa bo majhen delež bolnikov potreboval urgentno laparotomijo zaradi odpovedi organov in akutne dekompenzacije, v sklopu intraabdominalnih "katastrof", kot so krvavitve, visceralna ishemija, perforacija in abdominalni utesnitveni sindrom (10).

### Indikacije za operacijo

- Hud pankreatitis z APTK ali APNK, manj kot 4 tedne od nastopa pankreatitisa, z odpovedjo organov in suspektno intraabdominalno "katastrofo", ki se ne odziva na 24–48-urno intenzivno podporo.
- Zamejena nekroza po več kot štirih tednih od nastopa nekrotizirajočega pankreatitisa, ki je:
  - Okužena – potrjeno z zaznavo plina v kolekciji na CT sliki s kontrastom ali pozitivnim izvidom tankoigelne aspiracije.
  - Sterilna, a simptomatična.

### Pooperativni načrt in kirurški pristopi k nekrozektomiji

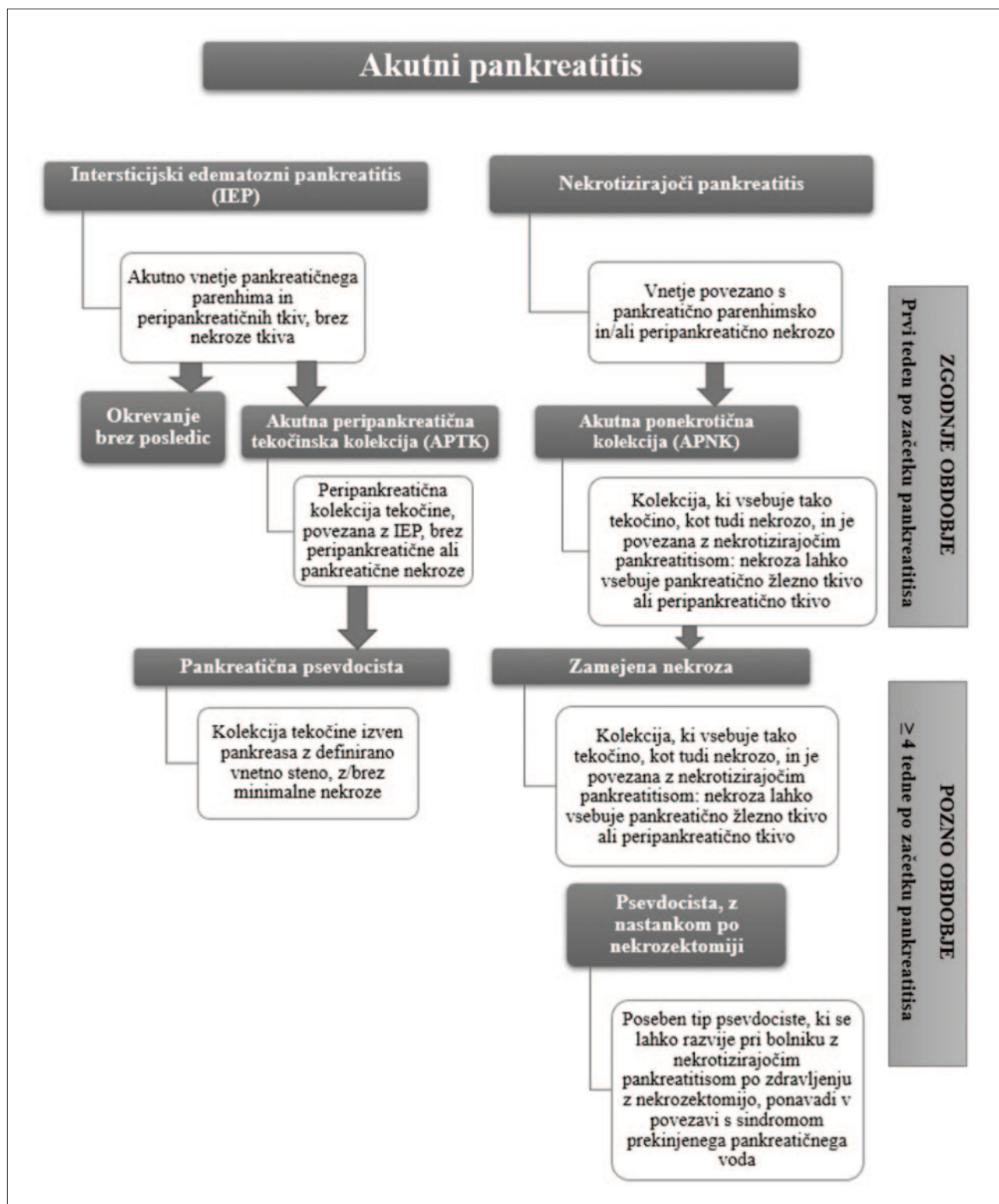
Poleg različnih odličnih kirurških tehnik za odstranitev nekrotičnega tkiva, se poslužujemo tudi transgastričnih endoskopskih metod in perkutane drenaže (PD) (11). Le-ta zajema vstavitve enega ali več drenov v nekrozo, ki jih nato uporabimo za irigacijo in drenažo retroperitoneja. PD se tako vse več uporablja za stabilizacijo kritičnih pacientov in "premostitev do kirurgije", v določenih primerih pa tudi kot dokončno terapijo in tako pri teh bolnikih kirurška intervencija sploh ni potrebna (12). Tehnološki napredek na tem področju je omogočil uporabo minimalno invazivnih tehnik, ki zmanjšajo kirurški stres pri že tako ogroženem bolniku. Iz tega razloga se teh metod poslužujemo pri večini okuženih zamejenih nekroz, medtem ko so odprte nekrozektomije rezervirane samo za tiste, pri katerih minimalno invazivne tehnike niso zadostne ali pa potrebujejo urgentno eksploracijo. Razvitih je bilo kar nekaj različnih minimalno

invazivni tehnik, vsem pa je skupen dostop do okuženih nekroz preko endoskopske vizualizacije, ki ji sledita nekrozektomija in lavaža. Omenjene tehnike vključujejo intraoperativno dilatacijo trakta perkutane drenaže, ki je bil ustvarjen pod nadzorom CT ali UZ

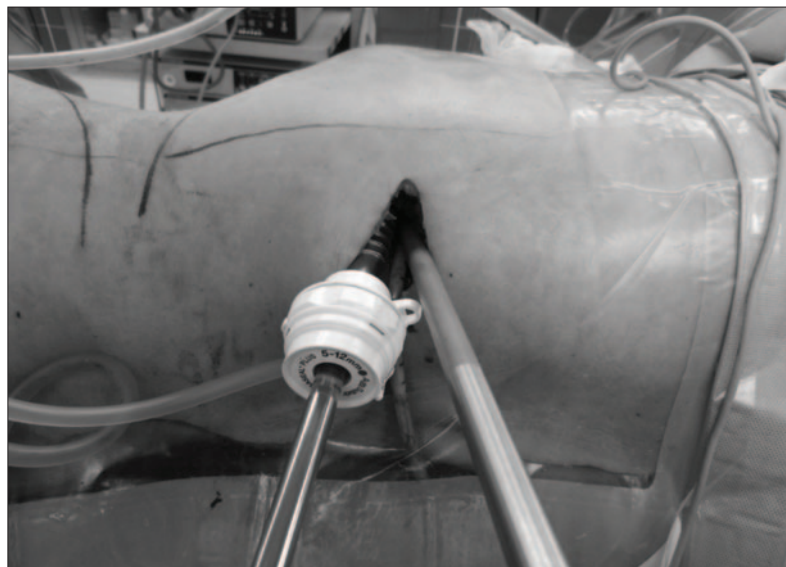
preoperativno, ali pa direktni dostop do infekcije z retroperitoneoskopom (13).

1. Najpopularnejše kirurške minimalno invazivne retroperitonealne metode debridmenta:

Tabela 1. Naravni potek akutnega pankreatitisa



- **Stopenjski ang. step-up pristop, ki zajema perkutano drenažo, kateri sledi video asistirani retroperitonealni debridment (VARD).** Po diagnozi okužene zamejene nekroze se v le-to vstavi dren in če ta ni zadosten, nadaljujemo z VARD-om. Potreben je vsaj en perkutani dren vstavljen v nivoju leve srednje aksilarne linije tik pod rebrnim lokom, ki ga uporabimo za intraoperativno vodilo. Le-temu med operacijo sledimo do kolekcije. Najprej napravimo majhen subkostalni rez, vanj ustavimo port, skozi katerega uvedemo videoskop (Slika 1). Nekrozektomijo dosežemo z irigacijo, hidro-disekcijo in z različnimi inštrumenti, ki jih ustavimo direktno skozi subkostalni rez (Slika 2) (6).



*Slika 1. Video asistirani retroperitonealni debridment (VARD): subkostalni rez, vstavljen port ter skozenj videoskop in drugi inštrumenti, s katerimi izvedemo nekrozektomijo*

- **Perkutana nekrozektomija in endoskopija sinusnega trakta.** Začne se z vstavitvijo ang. pigtail katetra v votlino nekrotične kolekcije. Nato postopoma širimo trakt katetra do 30F, ko lahko vstavimo posebno vodilno žico, preko nje pa nefroskop, ki omogoča irigacijo in sukcijo. Endoskopijo sinusnega trakta uporabimo pri pacientih, ki so že imeli primarni debridment, pri katerih sumimo na rezidualno septo. Pod splošno anestezijo najprej odstranimo prej nastavljene drene. Pred vstavitvijo fleksibilnega ali rigidnega endoskopa moramo drenažne trakte dilatirati z balonsko dilatacijo. Nato odstranimo tekočinsko kolekcijo ter nekrotično tkivo z različnimi inštrumenti. Na koncu vstavimo še dren, s katerim zagotovimo pooperativno lavažo (14).



*Slika 2. Odstranjeno nekrotično tkivo pankreasa*

- **Retroperitonealna pankreatična nekrozektomija z minimalnim dostopom (MARPN).** Pod CT nadzorom najprej vstavimo ang. pigtail kateter v okuženo votlino. Po prenosu bolnika v operacijsko dvorano kateter zamenjamo s serijskimi dilatatorji do velikosti 30F. Za dostop nato uporabimo nefroskop in različne inštrumente za postopno odstranitev nekrotičnega tkiva. Za konec pa nastavimo drenažo (15).

## 2. Minimalno invazivne transperitonealne metode debridmenta - laparoskopski debridment:

Gre za klasično laparoskopsko vizualizacijo z nekrozektomijo skozi ločene porte. Ta metoda ni široko sprejeta, zaradi tveganja diseminacije retroperitonealne infekcije v peritonealno votlino, vendar pa je teoretično primerna v poznem stadiju bolezni za paciente, ki hkrati potrebujejo še holecistektomijo (16).

## 3. Metode za odprti transperitonealni ali retroperitonealni debridment:

- Nekrozektomija, ki ji sledi kontinuirana pooperativna lavaža
- Konvencionalna drenaža z vstavitvijo standardnih kirurških drenov in reoperacija po potrebi
- Odprte tehnike z nekrozektomijo, ki ji sledijo načrtovane relaparotomije skozi odprti abdomen (laparostomija in sistem kontinuiranega negativnega pritiska)
- Odprti retroperitonealni pristop skozi bazo 12. rebra

## 4. Holecistektomija:

Vsem bolnikom z AP je potrebno opraviti UZ žolčnika. Če so prisotni žolčni kamni ali žolčni mulj, načrtujemo holecistektomijo. Le-ta naj bi bila opravljena v šestih mesecih po popolni razrešitvi peripankreatične kolekcije in vnetnih procesov.

## 5. Pooperativna lavaža:

Izvajamo jo tako pri minimalno invazivnih kot tudi odprtih nekrozektomijah. Fiziološko raztopino ali Ringer Laktat kontinuirano dovajamo skozi perkutani dren približno 100–200 ml/h, ki se nato pasivno drenira skozi ostale drene. Z lavažo nadaljujemo 5 dni ali dokler drenirana tekočina ni čista. 2 tedna po operaciji opravimo CT slikanje ter ocenimo tekočinske kolekcije. Kriteriji za odstranitev drenaže so sledeči:

- Popolna razrešitev retroperitonealne kolekcije na CT s kontrastom
- Drenažna količina manjša ali enaka 10 ml/dan
- Odsotnost povišane amilaze v drenirani tekočini

## Glavne komplikacije nekrozektomije pankreasa

- Perioperativna krvavitev. Do krvavitve pride, ko med odstranjevanjem nekroze poškodujemo žile, ki prečkajo retroperitonealno votlino ali pa z agresivno uporabo sukcije. Strukture, katere z rahlim topim pritiskom ne moremo enostavno ločiti, so krvne žile, dokler ne dokažemo drugače in se jim moramo zato izogibati, da jih ne poškodujemo. Če s tamponado ne nadzorujemo krvavitve dovolj hitro, mora biti prag, za odprto laparotomijo, retroperitonealno tamponado in angiografsko embolizacijo, nizek.
- Enterične in pankreatične fistule, najpogosteje iz prekinjenega pankreatičnega voda (*ang. "orphaned tail"*). Visceralni poškodbi levega kolona se najlažje izognemo z retroperitonealnim dostopom pod direktno vizualizacijo in z uporabo preoperativno nastavljenih drenažnih katetrov, ki nam služijo kot digito-manualni zemljevid v retroperitonealno votlino. Prav tako varen vstop omogoča topa disekcija s prstom, saj minimizira tveganje za visceralno poškodbo. Kljub natančni tehniki pa bodo nekaterih bolniki vseeno razvili enterične fistule. Le-te lahko zahtevajo podaljšano PD, vendar se bo večina fistul zaprla brez operacije. Pri tem pa je potrebna potrpežljivost, saj se jih večina vseeno ne bo zaprla, preden se vse kolekcije ne odstranijo in je bolnik v analnem stanju ter z normalnim serumskim albuminom (kar lahko traja tudi več mesecev). Tudi večino pankreatičnih fistul lahko rešimo s PD, persistentne pa z distalno pankreatektomijo.
- Incizijska kila
- Pankreatična endokrina in eksokrinska insuficienca (6, 17)

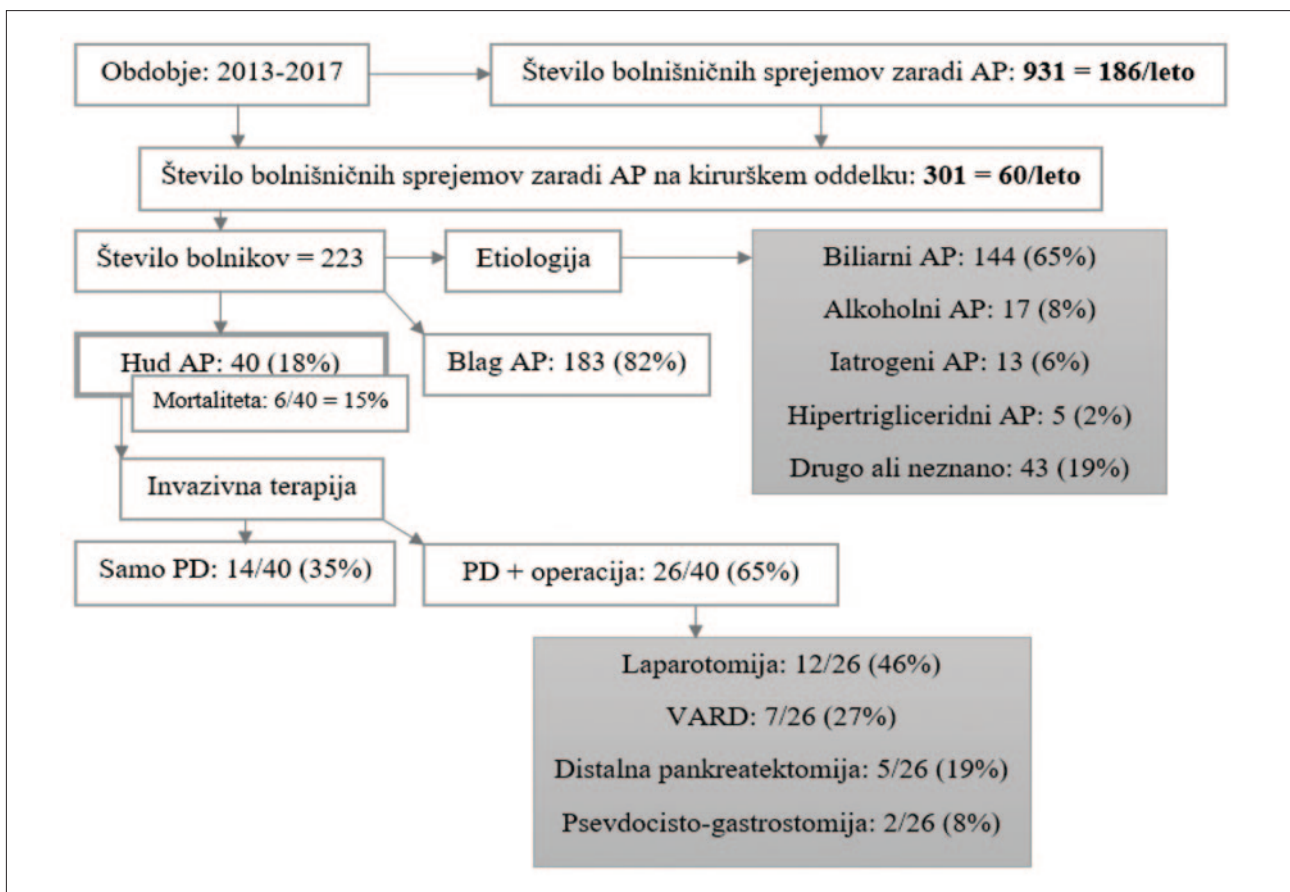
## Nekrozektomija - zastarela oblika zdravljenja za okuženi nekrotizirajoči pankreatitis?

Do sedaj je bila nekrozektomija steber kirurških posegov za bolnike z okuženim nekrotizirajočim pankreatitisom. V zadnjem času pa je prišlo do premika paradigme proti minimalno invazivnim tehnikam, s čimer se je zmanjšala potreba po odprtih kirurških posegih v večini primerov (18). Vse več dokazov je, da so minimalno invazivne tehnike povezane z boljšimi izidi v primerjavi s tradicionalnimi, odprtimi (16–26). Poleg tega pa so dokazano učinkovite tudi endoskopske tehnike in "enostavne" perkutane drenaže. Tako se pravzaprav pri mnogih pacientih nekrozektomiji lahko v popolnosti izognemo. Ravno zato so se začela porajati vprašanja o zastarelosti te metode. Morda bo, z nadaljnjim napredkom, prehod od nekrozektomije do samostojnih drenažnih posegov, neizogiben (27).

## Rezultati naše ustanove

Za obdobje med leti 2013 in 2017 smo opravili retrospektivni pregled vseh bolnikov z akutnim pankreatitisom, sprejetih na Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo in na Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetnega kliničnega centra Maribor. Podatke smo deskriptivno analizirali. Podrobneje smo analizirali 233 bolnikov, sprejetih na kirurškem oddelku. Najprej smo določili etiologijo AP pri teh bolnikih - največji delež predstavlja biliarni pankreatitis. Nato smo bolnike razdelili v skupino z blagim ter hudim potekom bolezni, pri slednjih pa smo izračunali mortaliteto ter analizirali njihovo prejeta invazivno terapijo. Pri tistih, ki so imeli poleg perkutane drenaže izvedene še operativne posege, smo določili delež posameznih metod, največ od teh je bilo izvedenih laparotomij (Tabela 2).

Tabela 2. Akutni pankreatitis v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor; analiza 5 – letnega obdobja. AP, akutni pankreatitis; PD, perkutana drenaža; VARD, Video asistirani retroperitonealni debridment



## RAZPRAVA

Tri glavne etiološke skupine akutnega pankreatitisa v Evropi so žolčni kamni, alkohol in idiopatski ter ostali razlogi. V splošnem naj bi 70–80 % vseh AP nastalo zaradi alkoholne ali biliarne etiologije (30). Posamezni deleži pa se v različnih območjih Evrope razlikujejo, tako so ti v južni Evropi 20:52:28 (alkohol:žolčni kamni:idiopatsko in ostalo) ter 33:39:27 v zahodni Evropi (28). V naši ustanovi pa je to razmerje 8:56:36, pri čemer je alkoholne etiologije veliko manj kot v ostalih bližnjih Evropskih državah. Eden od razlogov za takšno razporeditev je tudi način diagnoze pri posameznih etioloških skupinah, tako lahko recimo biliarne vzroke ter hipertrigliceridemijo v večini primerov objektivno dokažemo, alkoholno konzumacijo pa, poleg določitve CDT ang. carbohydrate deficient transferrin, le anamnestično. Tako je možno, da določen delež v idiopatski skupini pravzaprav pripada alkoholni konzumaciji, saj sta Pomurska in Podravska regija, po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje iz leta 2014, poleg JV Slovenije, na vrhu po številu smrti zaradi alkohola neposredno pripisljivih vzrokov (29).

Stopnja mortalitete pri bolnikih z blagim pankreatitisom je po podatkih iz literature približno 1 % (30). Okrog 20 % bolnikov z AP pa napreduje v hujše oblike bolezni z odpovedjo organov in smrtnost teh je bolnikov je od 15 do 35 %. (2). Naši rezultati se skladajo s temi poročili, saj je delež hudih oblik AP 18 %, smrtnost pa znaša 15 %. Najpogostejši vzrok smrti pri teh bolnikih je sindrom multiorganske disfunkcije (30). Resnost hudega poteka AP lahko razberemo tudi iz visokega deleža (65 %) bolnikov, ki so potrebovali invazivno kirurško intervencijo, za katero pa lahko rečemo, da je bila smotrno uporabljena v korist bolnika, saj 15 % mortaliteta, čeprav visoka, ne dosega najvišjih vrednosti po podatkih iz literature (2, 31).

## ZAKLJUČEK

V zdravljenju nekrotizirajočega pankreatitisa je v preteklem stoletju prišlo do pomembnih napredkov; od izboljšane intenzivne terapije pa do odloženih operativnih posegov in uporabe perkutane drenaže ter ostalih minimalno invazivnih tehnik. To pa je za sabo prineslo veliko znižanje morbiditete in mortalitete pri bolnikih. Manj invazivni pristopi lahko potencialno ohranijo okužbo zamejeno, še posebej pa ohranijo neokrnjene prostore, kot je peritonealna votlina, nekontaminirane. Hkrati tudi zmanjšajo sistemsko vnetje in septični odgovor, ki nastane kot posledica velike odprte operacije in sproščanja okužene nekroze. Vsekakor je pankreas v procesu evolucije z razlogom ostal retroperitonealno in ta je, da se ga kirurgi (vsaj pred 4. tednom od začetka AP) ne bi lotevali prehitro.

## Literatura

1. Beger HG, Rau B, Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 93–101.
2. Barreto SG, Habtezion A, Gukoyskaya A, Lugea A, Jeon C, Yadav D, et al. Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis. *Gut*. 2021;70(1):194–203
3. Stirling AD, Moran NR, Kelly ME, Ridgway PF, Conlon KC. The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis – is interval change in CRP an additional indicator of severity? *HPB (Oxford)* 2017; 19: 874–80.
4. Rosin D, Rogers PN, Cheetam M, Schein M. Schein's common sense emergency abdominal surgery. 5<sup>th</sup> ed. UK: tfm Publishing Limited, 2021: 187–207
5. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA et al. International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas*, 2012; 41:1176–94.
6. Horvath KD. Debridement for pancreatic necrosis. In: Lillemo K, Jarnagin W ed. *Hepatobiliary and pancreatic surgery*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2013; p.101–15.
7. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13 (suppl 2): e1–15.
8. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015; 386: 85–96.
9. Mofidi R, Lee AC, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Prognostic factors in patients undergoing surgery for severe necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2007; 31: 2002–7.
10. Wittau M, Scheele J, Gözl I, Henne-Bruns D, Isenmann R. Changing role of surgery in necrotizing pancreatitis: a single-center experience. *HepatoGastroenterology* 2010; 57: 1300–4.
11. Navaneethan U, Vege SS, Chari ST, Baron TH. Minimally invasive techniques in pancreatic necrosis. *Pancreas* 2009; 38: 867–75.
12. van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG. Dutch Pancreatitis Study Group. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*, 2011; 98: 18–27.
13. Bello B, Matthews JB. Minimally invasive treatment of pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6829–35.
14. Goenka MK, Goenka U, Mujoo MY, Tiwary IK, Mahawar S, Rai VK. Pancreatic necrosectomy through sinus tract endoscopy. *Clin Endosc* 2018; doi: 10.5946/ce.2017.066. [Epub ahead of print]
15. Raraty MG, Halloran CM, Dodd S, Ghaneh P, Connor S, Evans J et al. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg*, 2010; 251: 787–93.
16. Parekh D. Laparoscopic-assisted pancreatic necrosectomy: A new surgical option for treatment of severe necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 2006; 141: 895–903.
17. Karakayali FY. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13412–23.
18. Seifert H, Biermer M, Schmitt W, Jürgensen, Will U, Gerlach R et al. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut* 2009; 58: 1260–66.
19. Horvath KD, Kao LS, Wherry KL, Pellegrini CA, Sinanan MN. A technique for laparoscopic-assisted percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis and pancreatic abscess. *Surg Endosc*, 2001; 15: 1221–5.
20. Horvath KD, Freeny P, Escallon J, Heagerty P, Comstock B, Glickerman DJ et al. Safety and efficacy of Videoscopic Assisted Retroperitoneal Debridement (VARD) for infected pancreatic collections: a multicenter, prospective, Single-Arm Phase II Study. *Arch Surg*, 2010; 145: 817–25.
21. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker S, Boermeester MA, Dejong CH et al. Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1491–502.
22. Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg* 2000; 232: 175–80.
23. Goenka MK, Goenka U, Mujoo MY, Tiwary IK, Mahawar S, Rai VK. Pancreatic necrosectomy through sinus tract endoscopy. *Clin Endosc* 2018; doi: 10.5946/ce.2017.066. [Epub ahead of print]
24. Raraty MG, Halloran CM, Dodd S, Ghaneh P, Connor S, Evans J et al. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg*, 2010; 251: 787–93.
25. Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, Raraty MG, Polydoros F, Evans JC et al. Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 2016; 263: 992–1001.
26. Zhu JF, Fan XH, Zhang XH. Laparoscopic treatment of severe acute pancreatitis. *Surg Endosc* 2001; 15: 146–8.
27. Chang YC. Is necrosectomy obsolete for infected necrotizing pancreatitis? Is a paradigm shift needed? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16925–34.
28. Roberts S, Morrison-Rees S, John A, Williams J, Brown T, Samuel D. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology* 2017; 17(2): 155–165
29. Lovrečič B, Lovrečič M. Poraba alkohola in zdravstveni kazalnik tvegane in škodljive rabe alkohola, 2014, Nacionalni inštitut za javno zdravje 2016
30. Whitcomb DC. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354:2142–50
31. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA et al. Acute Pancreatitis. *The Lancet* 2020; 10252(396): 726–734

# Indikacije in principi kirurškega zdravljenja kroničnega pankreatitisa

## Indications and general principles of surgical treatment in chronic pancreatitis

Blaž Trotovšek<sup>\*1,2</sup>, Hana Zavrtanik<sup>1</sup>, Boštjan Plešnik<sup>1</sup>, Aleš Tomažič<sup>1,2</sup>

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

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

Gastroenterolog 2021; 1: 80–87

**Ključne besede:** kronični pankreatitis, zdravljenje bolečine, kirurško zdravljenje

**Key words:** chronic pancreatitis, pain management, surgical treatment

### IZVLEČEK

Kronični pankreatitis je napredujoča vnetna bolezen trebušne slinavke, za katero sta značilna izguba parenhima trebušne slinavke in brazgotinjenje s posledično kronično bolečino v trebuhu, eksokrino in endokrino pankreatično insuficienco. Medtem ko lahko nezadostno delovanje žleze učinkovito zdravimo farmakološko, ostaja neobvladljiva bolečina ena izmed glavnih indikacij za invazivno endoskopsko ali kirurško zdravljenje. Že leta poteka razprava o najboljšem načinu zdravljenja bolečine, povezane s kroničnim pankreatitisom, zlasti glede odločitve, kdaj v poteku bolezni bolniku ponuditi endoskopsko oz. kirurško zdravljenje. Dosedanje raziskave kažejo, da zgodnje kirurško zdravljenje v primerjavi z večkratnim endoskopskim zdravljenjem in odloženim operativnim posegom omogoča boljše in dolgoročneje obvladanje bolečine in ohranitev delovanja trebušne slinavke. Vendar je rezultate raziskav, ki primerjajo endoskopsko in zgodnje kirurško zdravljenje potrebno razlagati previdno zaradi odsotnosti kontrolne skupine in posledičnega zanemarjanja naravnega poteka bolezni

### ABSTRACT

Chronic pancreatitis is a progressive fibroinflammatory disease characterised by fibrotic reorganisation of pancreatic parenchyma resulting in chronic abdominal pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. While pancreatic insufficiency can be effectively managed with pharmacologic intervention, intractable pain is one of the leading indications for invasive treatment, including endoscopic and surgical drainage. Optimal treatment of pain related to chronic pancreatitis has been debated for years, especially regarding the timing of endoscopy and surgery in the course of the disease. Based on the current evidence, early surgery is favoured over delayed surgery after repeated endoscopic interventions to achieve optimal long-term pain relief and preserved pancreatic function. However, the results of these studies should be interpreted with caution as they are not sham-controlled and usually neglect the natural course of the disease and any placebo effects of invasive treatments. This article reviews available evidence concerning key aspects in surgical treatment and the

\*doc. dr. Blaž Trotovšek, dr. med.

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

E-pošta: blaz.trotovsek@kelj.si

in morebitnih učinkov placeba invazivnega zdravljenja. Prispevek povzema razpoložljive dokaze o ključnih vidikih kirurškega zdravljenja kroničnega pankreatitisa ter času in načinu invazivnega ukrepanja.

timing of intervention in patients with chronic pancreatitis.

## UVOD

Kronični pankreatitis je napredujoča vnetna bolezen trebušne slinavke, pri kateri ponavljajoči se zagoni vnetja povzročijo brazgotinsko reorganizacijo žleznega tkiva s posledično eksokrino in endokrino insuficienco žleze. Za bolezen so značilni kronična bolečina v trebuhu, zožitve pankreatičnega voda, intraduktalni kamni ter drugi lokalni zapleti (1).

Etiološki dejavniki za nastanek kroničnega pankreatitisa so toksično-presnovni, idiopatski, dedni, avtoimunski, povezani s ponavljajočim se ali hudim akutnim pankreatitisom in obstruktivni, kot jih povzema klasifikacija TIGAR-O (angl. **T**oxic-metabolic, **I**diopathic, **G**enetic, **A**utoimmune, **R**ecurrent and severe acute pancreatitis, **O**bstructive) (2). V zahodnem svetu sta najpogostejša etiološka dejavnika vsekakor prekomerno uživanje alkohola in kajenje, pri čemer je kajenje celo neodvisni nevarnosti dejavnik za razvoj kroničnega pankreatitisa (3–5).

Glavni klinični simptom kroničnega pankreatitisa predstavlja bolečina v trebuhu, ki prizadane več kot 90 % bolnikov in negativno vpliva na njihovo kakovost življenja. Zdravljenje kronične bolečine je relativno slabo učinkovito in je povezano z visokimi stroški zdravljenja (6). Patofiziološki mehanizmi nastanka bolečine pri kroničnem pankreatitisu še niso povsem raziskani, so pa verjetno posledica kombinacije večih dejavnikov, predvsem kroničnega vnetja žleze, zapore pankreatičnega voda in nevroplastičnih sprememb centralnega živčnega sistema, ki nastanejo zaradi dolgotrajne čezmerne vzdražljivosti pankreatičnih senzoričnih nevronov (7). Kronični pankreatitis se lahko kaže tudi z izgubo telesne teže, steatorejo ter simptomi in znaki sladkorne bolezni kot posledice nezadostnega eksokrinega oz. endokrinega delovanja trebušne slinavke. Medtem ko lahko nezadostno delovanje žleze

učinkovito zdravimo farmakološko, pa ostaja neobvladljiva bolečina ena izmed glavnih indikacij za invazivno endoskopsko ali kirurško zdravljenje (8).

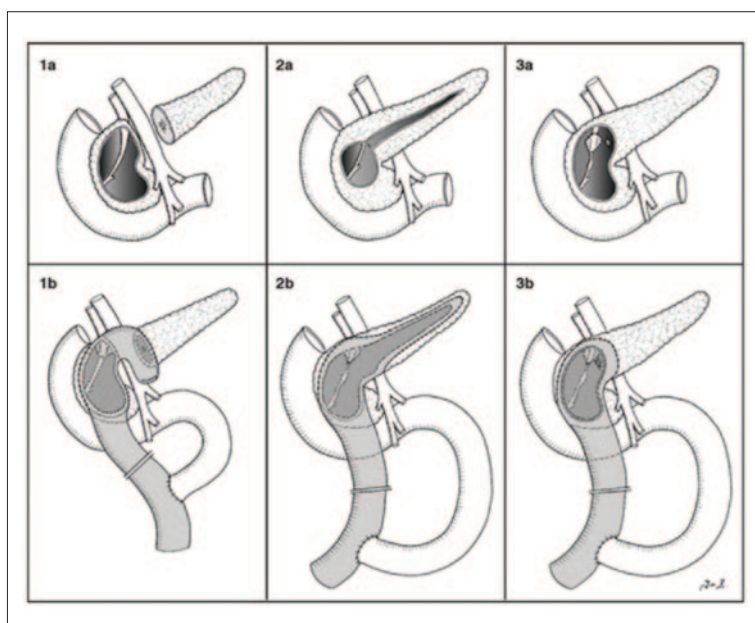
## KIRURŠKO ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA PANKREATITISA

Cilj kirurškega zdravljenja kroničnega pankreatitisa je dolgoročno obvladanje bolečine v trebuhu in razrešitev zapletov kroničnega vnetja. Kirurško zdravljenje pride v poštev pri bolnikih z razširjenim pankreatičnim vodom in/ali vnetno maso (najpogosteje v glavi) trebušne slinavke z namenom vzpostavitve ustrezne drenaže trebušne slinavke in izboljšanja bolečine. Druge indikacije za kirurško zdravljenje predstavljajo lokalni zapleti kroničnega pankreatitisa, kot so zapora skupnega žolčnega voda, stenoza dvanajstnika, velike psevdociste trebušne slinavke, psevdoanevrizme, erozije ali tromboze velikih žil in drugi žilni zapleti ter sum na razvoj maligne bolezni (8).

Optimalni kirurški poseg mora omogočiti ustrezno obvladanje bolečine, v čim večji meri ohraniti endokrino in eksokrino delovanje žleze ter izboljšati kakovost življenja bolnikov (9). V sklopu kirurškega zdravljenja kroničnega pankreatitisa poznamo več kirurških tehnik, ki temeljijo na dekompresiji pankreatičnega voda (z namenom zmanjšanja duktalne hipertenzije), resekciji prizadetega dela trebušne slinavke (z namenom zmanjšanja oz. odstranitve vnetne mase) ali kombinaciji le-teh. Izbira ustreznega kirurškega posega temelji na morfologiji pankreatičnega voda in razsežnosti vnetnih sprememb v glavi trebušne slinavke (7).

V primeru dilatacije pankreatičnega voda v odsotnosti vnetne mase v glavi trebušne slinavke se lahko odločimo za dekompresijo voda z oblikovanjem longitudinalne pankreatikojejuno anastomoze (modificirana

Puestow tehnika) (10). Kronično vnetno maso je potrebno resecirati, kar lahko izvedemo z resekcijo glave trebušne slinavke s pripadajočim dvanajstnikom (cefalična pankreatoduodenektomija z rekonstrukcijo po Whipple ali pilorus ohranjajoča pankreatoduodenektomija) ali uporabo kombiniranih tehnik. Te vključujejo resekcijo prizadetega dela glave trebušne slinavke z ohranitvijo dvanajstnika in vzpostavitev drenaže po pankreatičnem in žolčnem vodu (Begerjeva, Freyeva ali Bernska modifikacija) (Slika 1) (11–13). Tehnike rekonstrukcije po odstranitvi prizadetega tkiva se med posameznimi modifikacijami razlikujejo. Pri operaciji po Begerju delni resekciji glave trebušne slinavke sledi prekinitvev trebušne slinavke na nivoju portalne vene. Zatem se oblikuje termino-lateralna anastomoza Roux-ove vijuge s telesom in latero-lateralna anastomoza s preostankom glave trebušne slinavke (11). Freyeva operacija združuje delno resekcijo glave trebušne slinavke z vzdolžnim odprtjem voda proti repu, čemur sledi rekonstrukcija z latero-lateralno pankreatikojejunano anastomozo (12). Modifikacija iz Berna je tehnično manj zahtevna različica Begerjeve operacije, saj je po delni resekciji glave trebušne slinavke potrebno oblikovati le eno – latero-lateralno anastomozo med trebušno slinavko in Roux-ovo vijugo (13).



Slika 1. Shematski prikaz stanj po resekciji vnetne mase v glavi trebušne slinavke z ohranitvijo dvanajstnika (a) ter stanj po rekonstrukciji (b) pri Begerjevi (1a, 1b), Freyevi (2a, 2b) in Bernski (3a, 3b) modifikaciji (14)

Drugi kirurški posegi vključujejo vzdolžni izrez sprednje površine trebušne slinavke v obliki črke V in oblikovanje longitudinalne pankreatikojejunano anastomoze, za katerega se odločimo v primeru kroničnega pankreatitisa z ozkim vodom (glavni pankreatični vod  $\leq 3$  mm) v odsotnosti vnetne mase (15). Redkeje pride v poštev segmentna resekcija trebušne slinavke oz. distalna pankreatektomija, ko vnetje zajame segment telesa ali repa trebušne slinavke (16). Totalna pankreatektomija z ali brez avtologne transplantacije celic Langerhansovih otočkov se uporablja le izjemoma v visoko specializiranih centrih kot zadnja možnost zdravljenja v primeru bolečine, odporne na vse druge oblike zdravljenja, ali v primeru dedne etiologije kroničnega pankreatitisa z visokim tveganjem za razvoj maligne bolezni (17).

Ne glede na vrsto kirurškega posega – z ohranitvijo dvanajstnika ali njegovo resekcijo – raziskave poročajo o visoki stopnji pooperativnega obvladanja bolečine. Izboljšanje navaja do 80 % bolnikov (16). Nekaj manjših monocentričnih randomiziranih raziskav je pokazalo boljše kratkoročne izide resekcij z ohranitvijo dvanajstnika v primerjavi s pankreatoduodenektomijami predvsem v smislu krajšega operativnega časa, trajanja hospitalizacije, manjše intraoperativne izgube krvi, boljšega delovanja preostanka trebušne slinavke in boljše kakovosti življenja (9,18,19). Vendar raziskave, izvedene na večjem številu bolnikov in z daljšim spremljanjem, teh rezultatov niso potrdile. Pri obeh načinih resekcije so pokazale podobno učinkovitost v zmanjšanju bolečine in izboljšanju kakovosti življenja brez vpliva na eksokrino in endokrino delovanje trebušne slinavke (20–23). Tako so na primer Izbicki s sod. (9) sprva poročali o boljših kratkoročnih izidih (čas operacije, izguba krvi, stopnja pooperativnih zapletov) in kakovosti življenja po resekcijah glave trebušne slinavke z ohranitvijo dvanajstnika v primerjavi s pankreatoduodenektomijami. Pri nadaljnjem spremljanju bolnikov po sedmih (20) in 15 letih spremljanja (22) razlik v kakovosti življenja glede

na vrsto posega niso več ugotavljali. Kljub temu avtorji te raziskave priporočajo ohranitev dvanajstnika zaradi boljših kratkoročnih izidov in daljšega preživetja bolnikov po tovrstnih resekcijah (20, 22). Nasprotno so Diener s sod. (23) v večji multicentrični randomizirani raziskavi na podlagi lastnih ugotovitev zaključili, da pankreatoduodenektomija v primerjavi z duodenum ohranjajočimi resekcijami predstavlja bolj dokončno obliko zdravljenja za bolnike s kroničnim pankreatitisom, saj je bila ta vrsta posega povezana z manj ponovnimi hospitalizacijami in reoperacijami zaradi kroničnega pankreatitisa.

V zvezi z različnimi modifikacijami resekcije glave trebušne slinavke z ohranitvijo dvanajstnika je uspešnost le-teh pri zdravljenju kroničnega pankreatitisa načeloma enaka (24–26). Vseeno so avtorji nedavno izvedene metaanalize osmih randomiziranih raziskav, v kateri so primerjali vse štiri kirurške posege (tri modifikacije resekcij z ohranitvijo dvanajstnika in pankreatoduodenektomijo), kot najuspešnejšo v obvladovanju bolečine in izboljšanju kakovosti življenja označili Freyovo operacijo (27).

Na podlagi izsledkov dosedanjih raziskav torej ni možno podati zaključkov o najprimernejšem kirurškem posegu za zdravljenje kroničnega pankreatitisa. Odločitev o izbiri vrste posega tako temelji na nekaterih spremljajočih dejavnikih, kot so prisotnost s pankreatitisom povezanih zapletov, morebitne druge najdbe med operacijo in izkušnje samega kirurga (16).

## ČAS KIRURŠKEGA UKREPANJA V POTEKU BOLEZNI

Trenutne z dokazi podprte smernice United European Gastroenterology (HaPanEU) pri zdravljenju s kroničnim pankreatitisom povezane bolečine priporočajo multidisciplinarni stopenjski pristop (angl. *step-up approach*), ki vključuje farmakološko, endoskopsko in kirurško zdravljenje (8). Prva stopnja zajema prilagoditev življenjskega sloga (abstinenca od alkohola, opustitev kajenja), prehransko podporo in protibolečinsko zdravljenje v skladu z načeli tristo-penjske lestvice Svetovne zdravstvene organizacije

(vključno z opioidnimi analgetiki) z ali brez uvedbe dodatnih zdravil, kot so antidepresivi, antikonvulzivi in anksiolitiki. V kolikor bolečina po prvi stopnji ni zadostno obvladana, se poslužujemo endoskopskih metod, ki zajemajo sfinkterotomijo, dilatacijo zožitev in vstavitve opornic v pankreatični vod ter odstranitev kamnov po potrebi po predhodnem zunajtelesnem drobljenju (angl. *extracorporeal shock wave lithotripsy*, ESWL). Šele v skrajnem primeru, ko se farmakološko in endoskopsko zdravljenje izkažeta za neučinkovita, pride v poštev kirurški poseg. Čeprav so endoskopske metode učinkovite pri bolnikih z izrazitimi spremembami pankreatičnega voda, je običajno za doseganje zadovoljivih rezultatov potrebnih več zaporednih posegov, poleg tega pa je pri nekaterih bolnikih navsezadnje še vedno potrebno kirurško zdravljenje (7, 28).

Tovrstni pristop utemeljuje t.i. hipoteza o izgorelosti žleze, ki predvideva, da pride v poteku bolezni zaradi napredujočega uničenja parenhima trebušne slinavke do spontanega izboljšanja bolečine (29). Resničnost te hipoteze je vprašljiva, saj dosedanje raziskave niso uspele dokazati povezave med trajanjem kroničnega pankreatitisa in jakostjo bolečine. Ponavljajoči se napadi bolečine so namreč vztrajali pri večini bolnikov tudi po več kot 10 letih spremljanja (30, 31). Poleg tega se zdi, da gre pri kroničnem pankreatitisu za nevro-patsko naravo bolečine, saj neprestano vzdraženje perifernih nociceptivnih poti povzroči spremembe v centralnem živčnem sistemu in nastanek avtonomnega bolečinskega stanja, neodvisnega od prvotnega bolečinskega dražljaja (7, 32).

Že leta poteka razprava o najboljšem načinu zdravljenja bolečine, povezane s kroničnim pankreatitisom, zlasti glede odločitve, kdaj v poteku bolezni bolniku ponuditi endoskopsko oz. kirurško zdravljenje (33). Zgolj konzervativni ukrepi pogosto ne zadoščajo pri lajšanju bolečine in dolgotrajna uporaba opioidov lahko privede do odvisnosti, centralne senzitivizacije in hiperalgezije. Na tej stopnji bolezni je uspešnost kirurškega oz. endoskopskega zdravljenja manjša (34). Ta spoznanja so imela velik vpliv pri svetovanju bolnikom in njihovem zdravljenju, saj kažejo na to, da

lahko zgodnejše in agresivnejše zdravljenje bolečine prepreči razvoj centralne senzitivizacije in tako zagotovi boljši končni izid zdravljenja (35). Poleg tega so izboljšanje perioperativne oskrbe in standardizacija kirurških tehnik ter izvajanje le-teh v visoko specializiranih centrih znatno pripomogli k zmanjšanju zapletov in smrtnosti po operacijah trebušne slinavke (36). To še posebej velja pri kroničnem pankreatitisu, saj je trdo fibrotično tkivo trebušne slinavke manj ranljivo in se anastomoze navadno bolje zacelijo, pooperativni razpadi anastomoz in pankreatične fistule so redkejši, zaradi česar predstavlja kirurgija tehtno možnost zdravljenja kroničnega pankreatitisa.

Kirurško zdravljenje se je izkazalo za uspešnejše od endoskopskega v dveh randomiziranih raziskavah pri zagotavljanju srednje- in dolgoročnega lajšanja bolečine pri bolnikih z obstruktivnim kroničnim pankreatitisom v napredovalem stadiju (37–39). Prav tako so v skupini, zdravljeni kirurško, ugotavljali manj eksokrine insuficience in boljšo kakovost življenja bolnikov, pri čemer sta bili stopnji zapletov in umrljivost primerljivi z endoskopsko skupino (40). V raziskavi, ki so jo izvedli Cahen s sod. (38, 39), je 47 % (9/19) bolnikov, ki so jih po randomizaciji zdravili endoskopsko, zaradi ponavljajoče se zapore pankreatičnega voda sčasoma potrebovalo kirurško zdravljenje. Zanimivo je, da sta le dva od devetih bolnikov dosegla popolno obvladanje bolečine, kar kaže na to, da lahko odlašanje s kirurškim zdravljenjem zmanjša njegovo učinkovitost.

Podobno so tudi avtorji drugih raziskav pokazali koristnost zgodnjega kirurškega zdravljenja z učinkovitejšim lajšanjem bolečine in ohranitvijo delovanja trebušne slinavke v primerjavi z odloženim operativnim posegom po številnih predhodnih endoskopskih posegih, v skladu s stopenjskim pristopom (41–43). Ahmed Ali s sod. so v multicentrično kohortno raziskavo vključili bolnike s kroničnim pankreatitisom, ki so bili zaradi neobvladljive bolečine zdravljeni kirurško. Rezultati raziskave so pokazali, da so dejavniki, kot so kirurško zdravljenje znotraj treh let od pojava simptomov, predoperativna neuporaba opioidov in pet ali manj endoskopskih posegov pred operacijo,

neodvisno in statistično značilno povezani z višjo stopnjo pooperativnega obvladanja bolečine. V primeru zgodnjega kirurškega zdravljenja so ugotavljali tudi manj endokrine insuficience (42). Rezultate te raziskave je nadalje podprla metaanaliza 11 raziskav, kjer so ugotovili, da zgodnje kirurško zdravljenje poveča možnost pooperativnega obvladanja bolečine, prepreči poslabšanje delovanja trebušne slinavke in zmanjša potrebno po večkratnih posegih v primerjavi z drugimi konzervativnimi in/ali endoskopskimi načini zdravljenja (44).

Da bi rešili dolgoletno razpravo o času invazivnega ukrepanja v poteku kroničnega pankreatitisa, je nizozemska raziskovalna skupina (angl. *Dutch Pancreatitis Study Group*) nedavno izvedla randomizirano multicentrično raziskavo, v kateri je preučevala izide zgodnjega kirurškega zdravljenja bolečine ( $\leq 2$  oz.  $\leq 6$  mesecev po pričetku jemanja močnih oz. šibkih opioidov) v primerjavi z uveljavljenim stopenjskim pristopom (angl. *the Early Surgery versus Optimal Current Step-up Practice for Chronic Pancreatitis trial*, ESCAPE trial) (45). V skupini z zgodnjim kirurškim zdravljenjem so ugotavljali nižje povprečje vrednosti na bolečinski lestvici in manj posegov znotraj 18 mesecev spremljanja. Vendar se ocena bolečine in delež bolnikov s popolnim ali delnim obvladanjem bolečine na koncu spremljanja med obema skupinama nista statistično razlikovala. To je lahko posledica dejstva, da so bili na dolgi rok operirani bolniki iz obeh skupin, zaradi česar so rezultati na koncu med skupinama primerljivi. Kljub temu je bilo v endoskopski skupini endoskopsko zdravljenje pri kar dveh tretjinah (62 %) bolnikov neuspešno in 30 % bolnikov je bilo v obdobju spremljanja tudi operiranih. Zaradi visoke stopnje neuspešnosti zdravljenja v endoskopski skupini je vprašljivo, ali so posamezni koraki znotraj stopenjskega pristopa sploh upravičeni. Ker se je farmakološko zdravljenje kot prva stopnja stopenjskega pristopa izkazalo za neučinkovito pri skoraj vseh bolnikih (95 %), avtorji predlagajo, da se ta korak uporabi zgolj kot kratko premostitveno obdobje do invazivnega zdravljenja. Raziskava ni potrdila rezultatov predhodnih raziskav o ugodnem učinku zgodnjega kirurškega zdravljenja na delovanje trebušne slinavke

in kakovost življenja, vendar pa ima premalo statistične moči za postavljanje dokončnih zaključkov o teh sekundarnih izidih.

## ZAKLJUČEK

Pri zdravljenju bolečine, povezane s kroničnim pankreatitisom, se še vedno srečujemo s številnimi izzivi. Kljub obilici razpoložljivih dokazov je potrebno rezultate teh raziskav razlagati previdno, saj ne vključujejo kontrolne skupine in tako ne upoštevajo naravnega poteka bolezni ali učinkov placeba invazivnega zdravljenja. To omejuje možnost postavljanja dokončnih zaključkov o učinkovitosti tovrstnega zdravljenja (33).

Pravilna izbira bolnikov in ustrezen čas napotitve bolnika na kirurško zdravljenje sta glavna dejavnika za uspešen izid zdravljenja bolečine pri kroničnem pankreatitisu. Pri bolnikih z veliko vnetno maso v glavi trebušne slinavke ali distalnimi zožitvami pankreatičnega voda bo endoskopsko zdravljenje verjetno manj uspešno. Kirurško zdravljenje je poleg tega jasno indicirano tudi v primeru suma na maligno bolezen ali lokalnih zapletov, povezanih s kroničnim pankreatitisom (35). Po drugi strani pa je pri bolnikih s posameznimi kamni ali zožitvami pankreatičnega voda, omejenimi na predel glave trebušne slinavke, pri katerih je mogoče doseči popolno očiščenje voda, učinkovito zgodnje endoskopsko zdravljenje (46).

Bolniki s kroničnim pankreatitisom potrebujejo multidisciplinarno obravnavo že zgodaj v poteku bolezni z namenom določitve najprimernejšega posamezniku prilagojenega načrta zdravljenja. Kirurško zdravljenje kroničnega pankreatitisa mora biti prilagojeno potrebam posameznega bolnika in izvedeno v visoko specializiranih centrih z ustreznim volumnom in strokovnim znanjem s področja kirurgije trebušne slinavke.

## Literatura

1. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016;16(2):218–24.
2. Whitcomb DC. Pancreatitis: TIGAR-O version 2 Risk/Etiology Checklist with topic reviews, updates, and use primers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(6):e00027.
3. Conwell DL, Banks PA, Sandhu BS, Sherman S, Al-Kaade S, Gardner TB, et al. Validation of demographics, etiology, and risk factors for chronic pancreatitis in the USA: A report of the North American Pancreas Study (NAPS) Group. *Dig Dis Sci*. 2017;62(8):2133–40.
4. Engjom T, Nordaas IK, Tjora E, Dimcevski G, Haldorsen IS, Olesen SS, et al. Aetiological risk factors are associated with distinct imaging findings in patients with chronic pancreatitis: A study of 959 cases from the Scandinavian Baltic Pancreatic Club (SBPC) imaging database. *Pancreatology*. 2021 Mar 3 [Online ahead of print]
5. Hegyi P, Párniczky A, Lerch MM, Sheel ARG, Rebours V, Forsmark CE, et al. International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020;20(4):579–85.
6. Olesen SS, Nriygaard C, Novovic S, Jensen NM, Nyrregaard P, Dahl EE, et al. Pain and aetiological risk factors determine quality of life in patients with chronic pancreatitis, but a brick in the puzzle is missing: Quality of life in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2020;20(7):1347–53.
7. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17(5):720–31.
8. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–99.
9. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: A prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 1998;228(6):771–9.
10. Partington PF, Rochelle RE. Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct. *Ann Surg*. 1960;152(6):1037–43.
11. Beger H, Krautzberger W, Bittner R, Buechler M, Limmmer J. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery*. 1985;97(4):467–73.
12. Frey CF, Jeffrey Smith G. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1987;2(6):701–7.

13. Gloor B, Friess H, Uhl W, Büchler MW. A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis. *Dig Surg*. 2001;18(1):21–5.
14. Müller MW, Friess H, Leitzbach S, Michalski CW, Berberat P, Ceyhan GO, et al. Perioperative and follow-up results after central pancreatic head resection (Berne technique) in a consecutive series of patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg*. 2008;196(3):364–72.
15. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Kuechler T, Broelsch CE. Longitudinal V-shaped excision of the ventral pancreas for small duct disease in severe chronic pancreatitis: Prospective evaluation of a new surgical procedure. *Ann Surg*. 1998;227(2):213–9.
16. Kleeff J, Stöls C, Mayerle J, Stecher L, Maak M, Simon P, et al. Evidence-Based Surgical Treatments for Chronic Pancreatitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(29–30):489–96.
17. Kempeneers MA, Scholten L, Verkade CR, van Hooft JE, van Santvoort HC, Busch OR, et al. Efficacy of total pancreatectomy with islet autotransplantation on opioid and insulin requirement in painful chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Surg (United States)*. 2019;166(3):263–70.
18. Büchler MW, Friess H, Müller MW, Wheatley AM, Beger HG. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg*. 1995;169(1):65–70.
19. Farkas G, Leindler L, Daróczy M, Farkas G. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbeck's Arch Surg*. 2006;391(4):338–42.
20. Strate T, Bachmann K, Busch P, Mann O, Schneider C, Bruhn JP, et al. Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis: Long-term results of a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1406–11.
21. Keck T, Adam U, Makowiec F, Riediger H, Wellner U, Tittelbach-Helmrich D, et al. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: A prospective, randomized study. *Surg (United States)*. 2012;152(3 Suppl 1):S95–S102.
22. Bachmann K, Tomkoetter L, Kutup A, Erbes J, Vashist Y, Mann O, et al. Is the whipple procedure harmful for long-term outcome in treatment of chronic pancreatitis? 15-years follow-up comparing the outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and frey procedure in chronic pancreatitis. *Ann Surg*. 2013;258(5):815–21.
23. Diener MK, Hüttner FJ, Kieser M, Knebel P, Dörr-Harim C, Distler M, et al. Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial. *Lancet*. 2017;390(10099):1027–37.
24. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Broelsch CE. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis: A prospective, randomized trial. *Ann Surg*. 1995;221(4):350–8.
25. Köninger J, Seiler CM, Sauerland S, Wente MN, Reidel MA, Müller MW, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection-A randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification. *Surgery*. 2008;143(4):490–8.
26. Jawad ZAR, Tsim N, Pai M, Bansal D, Westaby D, Vlavianos P, et al. Short and long-term post-operative outcomes of duodenum preserving pancreatic head resection for chronic pancreatitis affecting the head of pancreas: asystematic review and meta-analysis. *HPB*. 2016;18(2):121–8.
27. Ratnayake CBB, Kamarajah SK, Loveday BPT, Nayar M, Oppong K, White S, et al. A network meta-analysis of surgery for chronic pancreatitis: Impact on pain and quality of life. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(12):2865–73.
28. Schneider A, Hirth M. Pain management in chronic pancreatitis: Summary of clinical practice, current challenges and potential contribution of the M-ANNHEIM classification. *Drugs*. 2021 Feb 15 [Epub ahead of print]
29. Ammann R, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology*. 1984;86(5 Pt 1):820–8.
30. Lankisch PG. Natural Course of Chronic Pancreatitis. *Pancreatology*. 2001;1(1):3–14.
31. Mullady DK, Yadav D, Amann ST, O'Connell MR, Barmada MM, Elta GH, et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: A prospective cohort study. *Gut*. 2011;60(1):77–84.
32. Bouwense SA, Ahmed Ali U, Ten Broek RP, Issa Y, Van Eijck CH, Wilder-Smith OH, et al. Altered central pain processing after pancreatic surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 2013;100(13):1797–804.
33. Drewes AM, Kempeneers MA, Andersen DK, Arendt-Nielsen L, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Controversies on the endoscopic and surgical management of pain in patients with chronic pancreatitis: pros and cons! *Gut*. 2019;68(8):1343–51.
34. Olesen SS, Tieftrunk E, Ceyhan GO, Drewes AM. Pathogenesis and treatment of pain in chronic pancreatitis. *Pancreapedia Exocrine Pancreas Knowl Base*. 2015.
35. Kempeneers MA, Issa Y, Ali UA, Baron RD, Besselink MG, Büchler M, et al. International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2020;20(2):149–57.
36. Gooiker GA, Van Gijn W, Wouters MWJM, Post PN, Van De Velde CJH, Tollenaar RAEM. Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg*. 2011;98(4):485–94.
37. Díte P, Ružicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003;35(7):553–8.
38. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EAJ, Boermeester MA, Busch OR, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007;356(7):676–84.
39. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio Y, Rauws EAJ, Boermeester MA, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1690–5.
40. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Sys Rev*. 2012;1:CD007884

41. Yang CJ, Bliss LA, Freedman SD, Sheth S, Vollmer CM, Ng SC, et al. Surgery for chronic pancreatitis: The role of early surgery in pain management. *Pancreas*. 2015;44(5):819–23.
42. Ahmed Ali U, Nieuwenhuijs VB, Van Eijck CH, Gooszen HG, Van Dam RM, Busch OR, et al. Clinical outcome in relation to timing of surgery in chronic pancreatitis: A nomogram to predict pain relief. *Arch Surg*. 2012;147(10):925–32.
43. Ke N, Jia D, Huang W, Nunes QM, Windsor JA, Liu X, et al. Earlier surgery improves outcomes from painful chronic pancreatitis. *Med (United States)*. 2018;97(19)e0651.
44. Yang CJ, Bliss LA, Schapira EF, Freedman SD, Ng SC, Windsor JA, et al. Systematic review of early surgery for chronic pancreatitis: Impact on pain, pancreatic function, and re-intervention. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(10):1863–9.
45. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, Fockens P, Poley JW, Ahmed Ali U, et al. Effect of early surgery vs endoscopy-first approach on pain in patients with chronic pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(3):237–47.
46. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez-Yague A, Vaysse T, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. *Endoscopy*. 2019;51(2):179–93.

# Kronični pankreatitis

## Chronic pancreatitis

Bojan Tepeš\*

Abakus Medico d.o.o., DC Rogaska

Gastroenterolog 2021; 1: 88–94

**Ključne besede:** kronični pankreatitis, eksokrina insuficienca pankreasa

**Key words:** Chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency

### IZVLEČEK

Kronični pankreatitis (KP) je posledica ponavljajočih se napadov vnetja trebušne slinavke, ki privede do napredujočega in nepopravljivega propada žleznega parenhima in fibroze. Do odpovedi eksokrinega izločanja pankreatičnih encimov pride šele takrat, ko propade 90 % žleznega parenhima. Za polno razvito klinično sliko bolezni je značilna kronična bolečina, izguba ekso- in endokrine funkcije žleze, malabsorpcija, sladkorno bolezen tip III c, povečanje tveganja za nastanek raka trebušne slinavke, slabša kvaliteta življenja in skrajšanje življenjske dobe. Na KP pomislimo pri bolnikih s kronično bolečino v epigastriju, anamnezo recidivantnih pankreatitisev, znaki eksokrine odpovedi pankreasa (kronične driske, steatoreja, izguba telesne teže), in pankreatogene sladkorne bolezni. Bolniki s KP so lahko tudi asimptomatski in na diagnozo pomislimo šele ob suspektih spremembah na slikovnih preiskavah. Incidenca KP v Evropi je 5–10/100 000 prebivalcev, prevalenca od 50 do 120/100 000 prebivalcev, srednje preživetje 20 let. Vrh pojavnosti KP je v starosti med 35 in 55 letom.

Glavni vzroki nastanka KP so po TIGARO klasifikacija povzročiteljev so: T - toksični povzročitelji (alkohol, kajenje, hiperkalcemija, hiperlipidemija, zdravila),

### ABSTRACT

Chronic pancreatitis (CP) is the result of recurrent attacks of inflammation of the pancreas, leading to progressive and irreversible collapse of the glandular parenchyma and fibrosis. Failure of exocrine secretion of pancreatic enzymes occurs only when 90% of the glandular parenchyma is destroyed. The fully developed clinical picture of the disease is characterized by chronic pain, loss of exo- and endocrine gland function, malabsorption, type III c diabetes, increased risk of pancreatic cancer, poorer quality of life and shortened life expectancy. We should think on CP in patients with chronic epigastric pain, a history of recurrent pancreatitis, signs of exocrine pancreatic failure (chronic diarrhea, steatorrhea, weight loss), and pancreatogenic diabetes. Patients with CP can also be asymptomatic and the diagnosis can only be thought of when suspicious changes are described on imaging. The incidence of CP in Europe is 5–10 / 100,000 population, prevalence 50 to 120 / 100,000 population, median survival 20 years. The peak incidence of CP is between the ages of 35 and 55 years. According to TIGARO, the main causes of CP are: T - toxic agents (alcohol, smoking, hypercalcemia, hyperlipidemia, drugs), I- idiopathic agents (early and late form, tropical pancreatitis), G-genetic agents

\*prof. dr. Bojan Tepeš, dr. med., FEBGH, FSMA, višji svetnik  
Abakus Medico d.o.o., DC Rogaska, Prvomajska ulica 29a, 3250 Rogaska Slatina  
E-pošta: bojan.tepes@siol.net

I- idiopatski povzročitelji (zgodnja in pozna oblika nastanka, tropski pankreatitis), G- genetski povzročitelji (PRRS 1- cationic trypsinogen, SPINK - serine protease inhibitor Kazal type 1, CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, A – avtoimunski razlogi (Tip 1 in 2), R – rekurentni akutni pankreatitis, O – obstruktivni razlogi (pankreas divizum, tumorji, poškodbe pankreatičnega voda). Diagnoza sloni na klinični sliki, laboratorijskih izvidih, morfološki diagnostiki in funkcionalnih testih. Najpogosteje naredimo CT ali MR preiskavo. Za potrditev pa lahko uporabimo EUZ z biopsijo (npr pri diagnostiki podtipov AIP). Kronično eksokrinno insuficijenco pankreasa (EIP) dokažemo v praksi z indirektnimi testi (najpogosteje fekalno elastazo - FE). Pri obravnavi bolnikov s KP naredimo določitev FE, HbA1c, glukoza na tešče (OGTT), kazalce stanja prehranjenost, DXA + nivo 25(OH) D vitamina vsaj enkrat letno. Na vsaki 2 leti ponovimo meritev kostne gostote. Med kazalce stanja prehranjenosti sodijo: meritev obsega nadlahti, BMI, Fe, ferritin, albumin, Zn, Mg, Se, vitamin B12, folati. Terapija z nadomeščanjem pankreatičnih encimov (NPE) je indicirana pri bolnikih s KP, ki imajo znižane vrednosti FE in klinične znake malabsorpcije (izguba telesne teže, diareja, meteorizem, flatulenca, abdominalna bolečina z dispeptičnimi simptomi) in/ali laboratorijske znake malnutricije (pomanjkanje lipidotopnih vitaminov A, D, E, K, prealbumina, proteinov, magnezija, itd.). Začetni odmerki NPE so 40,000–50,000 PhU medglavnim obrokom in polovični odmerki med malico.

Pred začetkom zdravljenja kronične bolečine je potrebno izključiti druge razloge za kronično bolečino v zgornjem delu trebuha. Zdravljenje bolečine je sestavljeno iz zdravljenja z zdravili, endoskopskega zdravljenja in kot zadnjo možnost kirurškega zdravljenja. Predstavljene so pogostnost in posebnost Sladkorne bolezni 3c in pogostnost osteopatije KP- osteopenija in osteoporoz.

(PRRS 1- cationic trypsinogen, SPINK - serine protease inhibitor Index type 1, CFTR - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, A - autoimmune reasons (Type 1 and 2), R - recurrent acute pancreatitis, O - obstructive reasons (pancreatic divisum, tumors, pancreatic duct injuries) Diagnosis is based on clinical picture, laboratory results, morphological diagnostics and functional tests, most commonly CT or MR examination, EUZ with biopsy (in the diagnosis of AIP subtypes) can be used to confirm the diagnosis of CP. Chronic exocrine pancreatic insufficiency (EIP) is diagnosed with indirect tests (most often fecal elastase - FE). In the treatment of patients with CP, the determination of FE, HbA1c, see fasting (OGTT), nutrition indicators, DXA + vitamin 25 (OH) level is necessary at least once a year. Bone density measurements are repeated every 2 years. Indicators of nutritional status include: measurement of upper arm volume, BMI, Fe, ferritin, albumin, Zn, Mg, Se, vitamin B12, folate. Pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) is indicated in patients with KP who have decreased FE values and clinical signs of malabsorption (weight loss, diarrhea, flatulence, flatulence, abdominal pain with dyspeptic symptoms) and/or laboratory signs of malnutrition. vitamins A, D, E, K, prealbumin, protein, magnesium, etc.). Initial doses of PERT are 40,000–50,000 PhU between meals and half the dose between meals. Other causes of chronic upper abdominal pain should be ruled out before starting treatment for chronic pain. Pain treatment consists of drug treatment, endoscopic treatment, and as a last resort, surgical treatment. The frequency and specificity of Diabetes 3c and the frequency of CP osteopathy - osteopenia and osteoporosis are presented.

## UVOD

Kronični pankreatitis (KP) je posledica ponavljajočih se napadov vnetja trebušne slinavke, ki privede do napredujočega in nepopravljivega propada žleznega parenhima in fibroze. Do KP lahko pride po napadu akutnega pankreatitisa, po napadih akutnega recidivantnega pankreatitisa, ali pa v anamnezi ni podatka o predhodnih akutnih pankreatitisih. Zaradi velike funkcionalne rezerve pankreasa je začetne oblike težje odkriti. Do odpovedi eksokrinega izločanja pankreatičnih encimov pride šele takrat, ko propade 90 % žleznga parenhima. Za polno razvito klinično sliko bolezni je značilna kronična bolečina, izguba ekso- in endokrine funkcije žleze, malabsorpcija, sladkorno bolezen tip 3c, povečanje tveganja za nastanek raka trebušne slinavke, slabša kvaliteta življenja in skrajšanje življenske dobe (1, 2).

Na KP pomislimo pri bolnikih s kronično bolečino v epigastriju, anamnezo recidivantnih pankreatitisev, znaki eksokrine odpovedi pankreasa (kronične driske, steatoreja, izguba telesne teže), in pankreatogene sladkorne bolezni. Bolniki s KP so lahko tudi asimptomatski in na diagnozo pomislimo šele ob suspektnih spremembah na slikovnih preiskavah (CT, MR).

Incidenca KP v Evropi je 5–10/100 000 prebivalcev, prevalenca od 50 do 120/100 000 prebivalcev, srednje preživetje 20 let. Vrh pojavnosti KP je v starosti med 35 in 55 letom, 3–35 % bolnikov z akutnim pankreatitisem bo razvilo KP, le 50 % bolnikov s KP ima podatek o prebolevanju akutnega pankreatitisa (1–3).

## ETIOLOGIJA

KP je posledica škodljivega vpliva različnih dejavnikov okolja v kombinaciji z genetskimi in imunskimi dejavniki. V nastanku fibroze sodeluje več dejavnikov. Prvi dejavnik je znižanje sekrecije bikarbonata zaradi genetskih dejavnikov, vpliva alkohola ali mehanične obstrukcije. Drugi dejavnik je intraparenhimska aktivacija prebavnih encimov zaradi genetskih dejavnikov in ali v kombinaciji z vplivom okoljskih dejavnikov (kajenje in alkohol). V pankreatičnih vodih se oborijo

proteinski precipitati s sekundarnimi kalcifikacijami, kar vodi v duktalno hipertenzijo in acinarno atrofijo. Povečan pritisk v žlezi povzroči kronično ishemijo. Vnetje dodatno stimulirajo prosti radikali, katerih nivo je povišan pri kajenju in uživanju alkohola.

Še vedno je aktualna TIGARO klasifikacija možnih povzročiteljev KP (4): T - toksični povzročitelji (alkohol, kajenje, hiperkalcemija, hiperlipidemija, zdravila), I - idiopatski povzročitelji (zgodnja in pozna oblika nastanka, tropski pankreatitis), G - genetski povzročitelji (PRRS 1- cationic trypsinogen, SPINK - serine protease inhibitor Kazal type 1, CFTR - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CPA1 - carboxypeptidase A1, CTR - Chymotrypsin C; CEL - carboxyl-ester lipase; Claudine 2), A - avtoimunski razlogi (Tip 1 in tip 2), R - rekurentni akutni pankreatitis, O - obstruktivni razlogi (pankreas divizum, tumorji, poškodbe pankreatičnega voda).

Alkohol je razlog nastanka KP pri vsaj 65 % bolnikov. Vendar na drugi strani le 5 % kroničnih alkoholikov zbolijo za KP. Torej so za nastanek KP ob vsaj 6 letih uživanja 80 g alkohola dnevno pomembni tudi drugi dejavniki kot so kajenje, nekatere recesivno dedovane genetske mutacije inhibitornih proteinov... (5).

Kajenje je neodvisen dejavnik tveganja, ki za za 25 % poveča tveganje za razvoj KP ( $\downarrow$  HCO<sub>3</sub> sekrecija,  $\downarrow$   $\alpha$ -1-antitripsin). Znano je, da je 80 %–90 % vseh kroničnih alkoholikov s KP je kadilcev (6).

Hiperkalcemija ( $> 3$  mmol/L) je vzrok nastanka KP v 1 %. V primeru hiperkalcemije je v večini bolnikov prisoten primarni hiperparatiroidizem. Do 12 % bolnikov s primarnim hiperparatiroidizmom razvije KP.

Redek vzrok za KP je tudi hipertrigliceridemija ( $> 11$  mmol/L ; 1).

Avtoimuni ankreatitis (AIP) je vzrok za 5 % bolnikov s kroničnim pankreatitisem (7). V primeru nejasne etiologije KP je potrebno določiti nivoje IgG4, ki je povišan le pri tipu 1 avtimunega pankreatitisa. Ob slikovni diagnostiki (znak klobase) je potrditev dia-

gnoze in podtipa AIP možna le s histološko analizo (EUZ biopsija, 7).

Še vedno ne najdemo jasnega vzroka za KP pri 28 % bolnikov, govorimo o Idiopatskem KP. Ločimo zgodnji tip (pojavnost v 2. ali 3. desetletju) - kronična bole-

čina in zelo počasen nastanek kalcinacij in pankreatične insuficience in pozni tip (pojavnost v 6. ali 7. desetletju) - nima tako izražene bolečine, vendar se pogosteje in hitreje razvijejo kalcinacije in eksokrina ter endokrina insuficienca. Med te bolnike sodijo tudi tisti s tripskim KP (8).

Pri 45 % bolnikov s KP najdemo genetske dejavnike, ki povečajo verjetnost nastanka KP. Gre za večinoma nedominantne mutacije v genih za encime za aktivacijo, sekrecijo, inaktivacijo ter degradacijo tripsina, ki so povezane le z večjim tveganjem za bolezen. Hereditarni pankreatitis povzroča avtosomno dominantna mutacija za kationski tripsinogen (PRRS1 mutacija), ki je bolj odporen na razgradnjo in s tem inaktivacijo. Bolniki s hereditarnim KP imajo do 20 % možnosti za razvoj adenokarcinoma pankreasa v življenju po 40 letu, posebej če so kadilci (9).

Na hereditarni KP moramo pomisliti pri nastanku pankreatitisa v otroštvu (lahko cistična fibroza), v primeru idiopatskega kroničnega pankreatitisa pred 25 letom starosti, v primeru pozitivne družinske anamneze za akutne ponavljajoče pankreatitise, idiopatske kronične pankreatitise, pri sorodnikih z gensko mutacijo povezano s hereditarnim pankreatitisem (PRSS1 mutacija) in v primerih rekurentnih pankreatitisev brez znanega razloga.

Anatomske spremembe pankreasa kot npr pancreas divisum brez drugih geneskih in zunanjih dejavni-

Tabela 1. Meta-analize senzitivnosti in specifičnosti diagnostike kroničnega pankreatitisa

	N študij / N pacientov	Senzitivnost (95 % CI)	Specifičnost (95% CI)
<b>EUZ</b>	16 / 1249	81% (70-89%)	90% (82-95%)
<b>MRCP</b>	14 / 933	78% (69-85%)	96% (90-98%)
<b>CT</b>	10 / 700	75% (66-83%)	91% (81-96%)
<b>UZ</b>	10 / 1005	67% (53-79%)	98% (89-100%)
<b>ERCP</b>	11 / 742	82% (76-87%)	94% (87-98%)

kov (alkohol, kajenje) same ne morejo povzročiti nastanka KP.

## DIAGNOSTIKA

Diagnoza sloni na klinični sliki, laboratorijskih izvidih, morfološki diagnostiki in funkcionalnih testih. Na KP moramo pomisliti pri vsakem bolniku, ki ima nerazloženo ponavljajočo se ali kronično bolečino v trebuhu. Diagnozo KP pogosto postavimo v napredovali fazi polno razvite klinične slike, saj je odkrivanje začetnih sprememb težavno. V tabeli 1 (9) so predstavljene diagnostične preiskave, njihova senzitivnost in specifičnost za postavitev diagnoze KP. Najpogosteje naredimo CT ali MR preiskavo. Za potrditev pa lahko uporabimo EUZ z biopsijo (npr pri diagnostiki podtipov AIP).

Kronično eksokrino insuficijenco pankreasa (EIP) dokažemo lahko z direktnimi (sekretinski test), ali v praksi z indirektnimi testi (najpogosteje fekalno elastazo - FE). Vrednosti FE v vzorcu blata < 200 µg/g so patološke, vendar je test slabo senzitiven. Višja natančnost testa je pri vrednostih FE < 100 µg/g (10, 11).

KP je lahko le eden od razlogov za EIP. Ločimo primarno EIP: akutni in kronični pankreatitis, cistična fibroza, sladkorna bolezen tipa 1 in 2, obstrukcija pankreatičnega voda, Shwachman-Diamondov sindrom (SDS) in sekundarna EIP: celiakija, Crohnova

bolezen, Zollinger-Ellisonov sindrom – zaradi hiperacidnosti, pankreatični in gastrointestinalni kirurški posegi (postcibalna asinhronija).

## ZDRAVLJENJE

### Klinična obravnava

Po postavitvi diagnoze KP naredimo sledeče preiskave: določitev FE, HbA1c, glukoza na tešče (OGTT), kazalce stanja prehranjenost, DXA + nivo 25(OH) D vitamina vsaj enkrat letno. Med kazalce stanja prehranjenosti sodijo: meritev obsega nadlahti, BMI, Fe, ferritin, albumin, Zn, Mg, Se, vitamin B12, folati. Na vsaki 2 leti ponovimo meritev kostne gostote.

### Zdravljenje EIP

Terapija z nadomeščanjem pankreatičnih encimov (NPE) je indicirana pri bolnikih s KP, ki imajo znižane vrednosti FE in klinične znake malabsorpcije (izguba telesne teže, diareja, meteorizem, flatulenca, abdominalna bolečina z dispeptičnimi simptomi) in/ali laboratorijske znake malnutricije (pomanjkanje lipidotopnih vitaminov A, D, E, K, prealbumina, proteinov, magnezija, itd.). Začetni odmerki NPE so 40,000–50,000 PhU medglavnim obrokom in polovični odmerek med malico. Pomembno je, da se PERT zaužije skupaj s hrano in ne pred obrokom, saj je v slednjem primeru učinkovitost dokazano slabša. V kolikor ne pride do kliničnega izboljšanja, lahko odmerke PERT višamo nato pa dodamo še ZPČ (zaviralec protonske črpalke. Uspešnost terapije ocenjujemo glede na klinično izboljšanje in normalizacijo prehranskega statusa. V prehrani ni potrebna omejitev maščob, odsvetuje pa se prehrana z visoko vsebnostjo vlaknin, ker znižuje biorazpoložljivost in posledično učinkovitost NPE (8). V primeru, da kljub upoštevanju priporočil ne pride do izboljšanja, je potrebno pomisliti na morebitno sopatologijo (drugi vzroki malabsorpcije, SIBO, laktozna intoleranca, mikroskopski kolitis, boleznj ščitnice, celiakija, paraziti itd).

## TERAPIJA BOLEČINE

Pred začetkom zdravljenja kronične bolečine je potrebno izključiti druge razloge za kronično bolečino v zgornjem delu trebuha. Zdravljenje bolečine je sestavljeno iz zdravljenja z zdravili, endoskopskega zdravljenja in kot zadnjo možnost kirurškega zdravljenja (12).

Vsakega bolnika s KP je potrebno vzpodbuditi k opustitvi kajenja in uživanja alkohola. Za analgezijo uporabljamo zdravila o WHO priporočilih (paracetamol in opioidne analgetike). Priporočljiva je tudi uporaba antioksidantov (selen, vit C, metionin, karoten..). Ker je kronična bolečina pri bolnikih s KP vsaj delno tudi nevropatskega izvora uporabljamo tudi pregabalin in v primeru dodatnih simptomov depresije še SSRI preparate.

V kolikor ima bolnik obstrukcijo glavnega voda v glavi ali vratu pankreasa lahko naredimo EPT in dilatacijo glavnega voda s plastičnimi stenti (> 8,5 Fr) za 1 leto in v primeru kamnov > 2 mm tudi ESWL. Endoskopska terapija pride v poštev tudi v primeru večje pseudociste (> 5 cm), pseudociste z zapleti (endoskopska drenaža) in biliarne obstrukcije.

V kolikor druge metode zdravljenja bolečine niso uspešne obstaja možnost kirurškega zdravljenja. Najpogostejši kirurški tehniki sta DPPHR (duodenum preserving pancreatic head resection - resekcija glave pankreasa z ohranitvijo dvanajstnika) z modifikacijami (Beger, Berne, Frey) v primeru vnetnega tumorja glave trebušne slinavke in PD (pancreaticoduodenectomy - pankreatoduodenektomija). Obe tehniki sta primerljivi glede nadzora bolečine in pojava PEI ter endokrine insuficience pankreasa. Nobena od kirurških tehnik ne zaustavi samega napredovanja boleznj in razvoja PEI ter endokrine insuficience pankreasa. Kirurški tehniki pri bolnikih z bolečinskim sindromom, dilatiranim PV in normalno velikostjo glave pankreasa sta lateralna pankreatojejunostomija z Roux-en-Y anastomozo in modifikacija DPPHR po Freyju (13).

## ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI 3C

Pri napredovalem KP lahko pride do razvoja SB tip 3c, katere pojavnost je glede na študije zelo različna, opisana je prevalenca med 25 % to 80 %, narašča s trajanjem KP (15,16), višja pri kadilcih in pri bolnikih z višjim ITM. Večje tveganje za nastanek SB 3c je tudi distalna pankreatektomija (HR 5,4), kajenje (HR 3,9), kalcinirajoči KP, trajanje bolezni (v 50 % po 10 letih, v 83 % po 25 letih trajanja KP) in starost nad 40 let (RO 9,2).

Kriteriji za postavitve diagnoze SB tip 3c so glukoza na tešče  $\geq 7,00$  mmol/l, ali HbA1c  $\geq 6,5$  %. SB tip 3c je težje vodljiva bolezen, saj je v 25 % prisoten t.i. »brittle diabetes«, kjer pride do hitrih sprememb v nivoju glukoze. Hiperglikemija se lahko razvije kljub zdravljenju, in sicer zaradi nezavrte hepatične proizvodnje glukoze. Na drugi strani lahko pride do hipoglikemije po eksogeni aplikaciji insulina zaradi pomanjkanja kontraregulatornega hormonskega odgovora - glukagon (17).

## ZMANJŠANJE KOSTNE GOSTOTE

Bolniki s KP imajo povečano tveganje za razvoj zmanjšane kostne gostote in patoloških zlomov. V meta-analizi z vključenimi 513 bolniki iz 10 raziskav so dokazali, da ima kar 23,4 % bolnikov s KP osteoporozo in 39,8 % osteopenijo (18). Dejavniki, ki vplivajo na nižjo kostno gostoto, so pomanjkanje vitamina D, malabsorpcija in nižji socialni standard (slaba prehrana, kajenje, nezadostna fizična aktivnost). Zaradi povečanega tveganja za razvoj osteoporoze in posledičnih patoloških zlomov se svetuje redna 1 x letna meritev nivoja vitamina D in kostne gostote z denzitometrijo. V primeru ugotovljene osteopenije je potrebno denzitometrijo ponoviti čez 2 leti, pri osteoporozi pa je indicirana terapija (19, 20).

## Literatura

1. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016; 7; 387:1957–66.
2. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(3): 322–339.
3. Levy P, Dominguez-Munoz E, Imrie C, Lohr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: Burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 345–54.
4. Whitcomb DC; North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(6):e00027.
5. Maruyama K, Otsuki M. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: Survey of male sobriety association members in Japan. *Pancreas* 2007; 34: 63–5.
6. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 510–14.
7. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: An international multicentre survey. *Pancreas* 2011; 40: 809–14.
8. Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselin M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017; 5(2): 153–99.
9. Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort H, Bollen TL, Bipat S, Boermeester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2017; 27(9): 3820–44.
10. Vujasinovic M, Tepes B, Makuc J, et al. Pancreatic exocrine insufficiency, diabetes mellitus and serum nutritional markers after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20:18432–8.
11. Vujasinovic M, Zaletel J, Tepes B, et al. Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Pancreatol* 2013; 13: 343–6.
12. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, Garg PK, van Goor H, Halloran C, Isaji S, Neoptolemos JP, Olesen SS, Palermo T, Pasricha PJ, Sheel A, Shimosegawa T, Szigethy E, Whitcomb DC, Yadav D; Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2017; 17(5):720–731.
13. Diener MK, Hüttner FJ, Kieser M, Knebel P, Dorr-Harim C, Distler M, et al. Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial. *Lancet*. 2017; 390 (10099): 1027–37.
14. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(3): 322–339.

15. World Health Organization (WHO) Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. New York: WHO, 2015.
16. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1324–32.
17. Nakamura T, Takebe K, Kudoh K, Ishi M, Imamura K, Kikuchi H, et al. Decreased counterregulatory hormone responses to insulin-induced hypoglycemia in patients with pancreatic diabetes having autonomic neuropathy. *Tohoku J Exp Med* 1994; 174: 305–15.
18. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 2019–28.
19. Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, Lopez R, Repas K, Banks PA, et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2680–6.1.
20. Duggan SN, Conlon KC. Bone health guidelines for patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013; 145(4):911.

# 57-letni gospod s kroničnim pankreatitisom, obojestranskimi pljučnimi infiltrati in hemoptizo

## 57-year-old man with chronic pancreatitis, bilateral pulmonary infiltrates and haemoptysis

Jurij Hanžel\*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2021; 1: 95–98

**Ključne besede:** kronični pankreatitis, fistula

**Key words:** chronic pancreatitis, fistula

### IZVLEČEK

Zapleti kroničnega pankreatitisa lahko prizadenejo različne organske sisteme in zahtevajo multidisciplinarno obravnavo. 57-letni gospod z alkoholnim kroničnim pankreatitisom in anamnezo več operacij zaradi zapletov kroničnega pankreatitisa je zbolel za obojestransko pljučnico in hemoptizo. V laboratorijskih izvidih ob sprejemu je poleg povišanih vnetnih parametrov izstopala še normocitna anemija. Poslabšanje kliničnega stanja je vedno sledilo porastu pankreatičnih encimov v serumu. Obsežna diagnostična obravnava [večkratna bronhoskopija, mikrobiološka diagnostika, imunoserološka diagnostika] prepričljivega vzroka za hemoptizo in občasno hemoptoo ni razkrila. Z nobeno od preiskav niso dokazali prisotnosti večjega plevralnega izliva. Gospod je bil odpuščen z diagnozo difuzne alveolarne okvare ob zagonih kroničnega pankreatitisa. Približno en mesec po odpustu je bil ponovno sprejet zaradi hemoptize, ugotavljali so poglobitev anemije, med hospitalizacijo se je pojavila hemohezija, gospod je bil premeščen na gastroenterološki oddelek. Ob sprejemu smo ugotovili

### ABSTRACT

Complications of chronic pancreatitis can affect different organs and require multidisciplinary management. A 57-year-old man with chronic alcoholic pancreatitis and a complex surgical history developed bilateral pneumonia and haemoptysis. At admission, normocytic anaemia and an elevated C-reactive protein were noted. Haemoptysis during hospitalization paralleled elevations in serum pancreatic enzymes. A thorough work-up [multiple bronchoscopies, microbiological sampling, immunological investigations] did not reveal a clear cause of haemoptysis, which was occasionally massive. None of the imaging modalities showed a pleural effusion. The patient was discharged with a diagnosis of diffuse alveolar damage associated with acute exacerbations of chronic pancreatitis. Approximately one month after discharge, the patient was re-admitted with haemoptysis and a worsening of anaemia, haematochezia developed during the admission. The patient was transferred to the gastroenterological ward, where bilateral pleural effusions with high amylase and lipase content were diagnosed, sup-

\*Jurij Hanžel, dr.med.

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

E-pošta: jurij.hanzel@kclj.si

vili obojestranske plevralne izlive in z diagnostično punkcijo potrdili visoko koncentracijo pankreatičnih encimov v izlivu, kar je podprlo diagnozo pankreatoplevralne fistule. Gospod je med hospitalizacijo nenadoma obilno zakrvavel iz prebavil, CT trebušnih organov je pokazal krvavitev iz ene od porto-portalnih kolateral ob hepatiko-jejuno anastomozi. Gospod je bil urgentno operiran, vzpostavljena je bila hemostaza, pooperativno je potreboval še dekortikacijo pljuč desno in obojestransko torakalno drenažo. Revizija slikovne diagnostike je potrdila prisotnost pankreatoplevralne fistule, klinična slika je bila sumljiva tudi za prisotnost pankreato-bronhialne fistule. V 18 mesecih po odpustu se težave niso več ponovile.

## UVOD

Kronični pankreatitis lahko spremljajo pankreatični in ekstrapankreatični zapleti (1). Simptomatika je lahko nespecifična, zato zapleta morda takoj ne povežemo s kroničnim pankreatitisom. Optimalna obravnava teh kompleksnih bolnikov zahteva dobro in pravočasno sodelovanje med različnimi specialnostmi. Predstavljam primer bolnika s kroničnim pankreatitisom, ki je imel več mesecev nepojasnjeno pljučno simptomatiko.

## PREDSTAVITEV PRIMERA

57-letni gospod s kroničnim pankreatitisom je bil sprejet v splošno bolnišnico zaradi obojestranske pljučnice z akutno respiracijsko insuficienco.

Gospod je imel prvi zagon kroničnega alkoholnega pankreatitisa leta 2005. Zaradi kroničnega pankreatitisa in njegovih zapletov je bil večkrat operiran: leta 2010 je bila narejena holecistektomija z drenažo kolekcije ob dvanajstnika, konstruirani sta bili gastro-entero in entero-entero anastomoza; leta 2015 je bil narejena kirurška drenaža gnojne kolekcije retroperitonealno; leta 2018 pa hepatiko-jejuno anastomoza zaradi biliarne obstrukcije s holangitisom, ki je zaradi stenoze dvanajstnika v sklopu kroničnega pankreatitisa ni bilo mogoče razrešiti endoskopsko.

porting the diagnosis of a pancreaticopleural fistula. During the admission, massive gastrointestinal bleeding developed, bleeding from porto-portal collaterals surrounding the hepatico-jejunal anastomosis was visible on a CT scan. The patient underwent emergent surgery with haemostasis, postoperatively he also required right-sided lung decortication and bilateral chest drainage. A review of imaging studies confirmed the presence of a pancreaticopleural fistula, recurrent haemoptysis also suggested the diagnosis of a pancreatobronchial fistula. In the 18 months after discharge, the patient remained well and symptom-free.

Zdravil se je še zaradi arterijske hipertenzije, pankreatogene sladkorne bolezni in paroksizmalne atrijske fibrilacije. Kajenje in uživanje alkohola je popolnoma opustil pred več kot desetletjem. Pred 40 leti je gospod opravil preiskavo z jodnim kontrastnim sredstvom, navedel je, da se je ob aplikaciji kontrasta »izgubil«, zdravstveno osebje pa ga je težka zbudilo. Ta podatek so vseskozi tolmačili kot alergijo za jodno kontrastno sredstvo.

Zbolel je 10 dni pred sprejemom s slabim počutjem, suhim kašljem in povišano telesno temperaturo. Bolečin v trebuhu in mišično-skeletnih bolečin ni imel. Približno štiri tedne pred sprejemom je en teden odvajal temnejše blato, v antikoagulacijski ambulanti so ugotovili padeč hemoglobina s 140 na 95 g/L, zato so mu ukinili apiksaban, endoskopskih preiskav pa ni imel. Ob sprejemu so v laboratorijskih izvidih izstopali povišani vnetni parametri in povišana pankreatična encima. Rentgensko so opisali obojestranske retikulonodularne infiltrate brez morebitnih plevralnih izlivov. Gospodu so empirično uvedli amoksicilin s klavulansko kislino, ki so ga ob poslabšanju stanja zamenjali za piperacilin s tazobaktamom. Vse odvzete kužnine so ostale sterilne. Pojavile so se še hemoptize, zaradi suma na intersticijsko pljučno bolezen so gospoda po opravljenem CT pljuč visoke ločljivosti, ki je pokazal infiltrate, združljive s pljučnico, premestili v terciarno pulmološko ustanovo.

Tam so opravili razširjene imunoserološke preiskave, ki so bile v celoti negativne, dve diagnostični bronhoskopiji z odvzemom bronhoalveolarnih izpirkov in široko mikrobiološko diagnostiko. Zaradi hemoptize in kasnejše hemoptoe je bil prehodno hospitaliziran v enoti intenzivne terapije, potreboval je dve interventni bronhoskopiji za vzpostavitev hemostaze. Z obsežno diagnostiko so v bronhoalveolarnem izpirku dokazali bakterije *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* in *Actinomyces oris* ter glivo *Candida albicans*. Ob vsakem poslabšanju oziroma stopnjevanju hemoptiz so ugotavljali porast pankreatičnih encimov.

Opravili so CT trebuha brez kontrasta, ki je pokazal atrofično trebušno slinavko s številnimi kalcinacijami in rahlo dilatiranim pomožnim pankreatičnim vodom brez morebitnih sprememb okoliškega tkiva. Področje porte hepatis je bilo slabo pregledno, proste tekočine ali kolekcij v trebuhu ni bilo. Z nobeno od opravljenih slikovnih preiskav pri gospodu niso dokazali plevralnih izlivov, prav tako v bronhoalveolarnem izpirku niso določali aktivnosti amilaze in lipaze. Gospoda so po enomesečni hospitalizaciji odpustili z diagnozo difuzne alveolne okvare ob zagonih kroničnega pankreatitisa.

Tri tedne po odpustu je bil pregledan v urgentni internistični ambulanti zaradi splošne oslabelosti, ugotovili so anemijo s hemoglobinom 61 g/L, po transfuziji je bil odpuščen, predvideli so ambulantno endoskopsko diagnostiko. En teden po pregledu je bil ponovno hospitaliziran zaradi hemoptize, z ventilacijsko-perfuzijsko scintigrafijo so izključili pljučno embolijo, med hospitalizacijo pa se je pojavila tudi hemohezija, zaradi katere so gospoda premestili na gastroenterološki oddelek.

Ob sprejemu so bili na rentgenogramu prsnih organov vidni obojestranski plevralni izlivi, z diagnostično plevralno punkcijo smo na obeh straneh potrdili visoke vrednosti pankreatičnih encimov, iz plevralne tekočine desno je bila izolirana bakterija *Escherichia coli*, gospoda smo zdravili s piperacilinom s tazobaktamom. Pred usmerjeno slikovno diagnostiko za dokaz pankreato-plevralne fistule smo gospoda napo-

tili še na alergološko testiranje, kjer preobčutljivosti za jodni kontrast niso potrdili. Preden bi se lahko dogovorili za elektivni CT je gospod obilno zakrvel, urgentna CT angiografija je pokazala krvavitev iz porto-portalnih kolateral ob hepatiko-jejuno anastomozi.

Gospod je bil urgentno operiran, prejel je masivno transfuzijo, opravljena je bila hemostaza z resekcijo vijuge po Rouxu in konstrukcijo hepatiko-duodeno anastomoze. Pooperativno je gospod potreboval še desnostransko dekortikacijo pljuč ob empiemu in obojestransko torakalno drenažo. Prejemal je somatostatin v kontinuirani infuziji. S slikovnimi preiskavami smo dokazali, da je portalna vena prehodna, vendar zožena. Med revizijo opravljenih preiskav so radiologi identificirali kolekcijo ob spodnji veni kavi, ki je komunicirala z desnim, najverjetneje pa tudi levim plevralnim prostorom. Iz bolnišnice je bil odpuščen mesec in pol po krvavitvi, v 18 mesecih od odpusta se težave niso več ponovile.

## RAZPRAVA

Pri pacientu je bila zaradi nespecifične klinične slike pankreato-plevralna fistula neprepoznana. Glede na klinično sliko občasno masivne hemoptize je bila verjetno prisotna tudi pankreato-bronhialna fistula. Dolgo je bil neprepoznan tudi vir krvavitve iz prebavil, ki zaradi spremenjene anatomije ni bil dostopen konvencionalni endoskopiji. Pot do diagnoze je verjetno podaljšala tudi anamneza preobčutljivosti za jodno kontrastno sredstvo, ki je onemogočala nekatere slikovne preiskave.

Pankreato-plevralna fistula je redek zaplet kroničnega pankreatitisa. V najobsežnejšem preglednem članku na to temo navajajo 52 objavljenih primerov (2). Najpogostejši simptomi so dispneja, kašelj in bolečina v trebuhu, hemoptizo pa so opisali le v dveh primerih. Diagnostična preiskava izbora za dokaz in lokalizacijo fistule je magnetnoresonančna holangiopankreatografija, včasih pa zadostuje že CT (2, 3). S slikovnimi preiskavami praviloma dokažemo prekinitev pankreatičnega voda, česar v našem primeru nismo ugo-

točili. Priporočila za zdravljenje pankreato-plevralne fistule temeljijo na serijah primerov in vključujejo kombinacijo medikamentoznega zdravljenja s somatostatinskimi analogi, endoskopskega zdravljenja z vstavitvijo opornic v pankreatični vod z endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo in kirurško zdravljenje (2–4). V našem primeru preseneča prepričljivo simptomatsko izboljšanje kljub odsotnosti specifičnih terapevtskih intervencij z izjemo zdravljenja s somatostatinom. Za dokaz pankreato-bronhialne fistule priporočajo CT prsnih organov, ki pa v našem primeru prepričljive povezave med trebušno votlino in dihalnimi potmi ni pokazal (5).

Predstavljeni primer potrjuje raznolikost klinične slike zapletov kroničnega pankreatitisa in nas opominja na pomembnost ohranjanja široke diferencialne diagnoze v našem razmišljanju.

## Literatura

1. Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153–99.
2. Ali T, Srinivasan N, Le V, Chimpiri AR, Tierney WM. Pancreaticopleural fistula. *Pancreas.* 2009;38(1):e26–31.
3. Kumar P, Gupta P, Rana S. Thoracic complications of pancreatitis. *JGH Open.* 2019;3(1):71–9.
4. Lee SN, Lee KH, Chung S, Nam HS, Cho JH, Ryu JS, et al. Pancreaticothoracic fistula presenting with hemoptysis and pneumothorax in a chronic alcoholic patient. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014;76(5):240–4.
5. Verlynde G, Rezazadeh Azar A, Maldague P, Van Cutsem O. Pancreaticobronchial Fistula Diagnosed by MDCT. *J Belg Soc Radiol.* 2015;99(2):106–9.

# 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.

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

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

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

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

## Literatura

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

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

Primeri:

- članek v reviji:  
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for 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 izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, zapišite njen pomen (razvezavo), v nadaljnjem besedilu (razen v podnaslovih) uporabljajte le kratico.

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

# Instructions 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