

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

Gastroenterolog

Letnik 18, suplement 1, december 2014 / *Volume 18, Supplement 1, December 2014*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJO
IN HEPATOLOGIJO



Profesor dr. Janez Plečnik (1875–1940)
(B. Jakac, kreda, 6. 12. 1979)

Tradicionalni memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika je vsakoletna manifestacija sodelovanja med temeljnimi in kliničnimi vejami medicine in osrednji znanstveni sestanek, ki ga organizira Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani. Posvečen je profesorju Janezu Plečniku.

Profesor Janez Plečnik je bil prvi slovenski patolog, anatom in eden od ustanoviteljev Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Izobraževal se je na Dunaju, kjer je opravil specializacijo iz patologije in sodeloval pri odkrivanju krvnih skupin. V zgodovini je ostal zapisan tudi kot sistematski zbiralec ljudskih izrazov za organe in dele telesa, ki jih je uporabljal pri svojih prizadevanjih za vzpostavitev slovenskega anatomskega izrazoslovja.

Bolezni prebavil predstavljajo več kot tretjino vseh bolezni, zato so bile na dosedanjih sestankih obravnavane številne teme iz področja prebavil (npr. Simpozij o jetrnih cirozah l. 1971, Ulkusna bolezen želodca in dvanajstnika l. 1977, Virusni hepatitis l. 1982, Gastritis in z njim povezane bolezni l. 1996 in Tumorji debelega črevesa in danke l. 2008).

Letošnji 45. memorialni sestanek, ki bo 4. in 5. decembra 2014, je posvečen kronični vnetni črevesni bolezni, to je Crohnovi bolezni in ulceroznemu kolitisu.

Kronična vnetna črevesna bolezen ni samo bolezen prebavne cevi, je sistemska bolezen, ki lahko zmanjša preživetje, še posebej pa zmanjša kakovost življenja bolnikov.

Predstavlja hudo breme za bolnika, za svoje in vso družbo. Incidenca bolezni v Sloveniji se je v zadnjih 15 letih podvojila. Vse več je agresivnih fenotipov bolezni, zdravljenje je zahtevno in vključuje celostno obravnavo bolnikov.

V zadnjih letih se je močno spremenil pristop k zdravljenju te bolezni zaradi spoznanja, da zdravljenje omejeno samo na lajšanje simptomov bolezni ne spremeni prognoze bolnikov; pravi cilj je t. i. globoka remisija, kar pomeni popolno odpravo simptomov bolezni, popolno normalizacijo biokemičnih in fekalnih kazalcev vnetja in zaceljeno sluznico črevesa.

Globoka remisija je z uvedbo TNF-alfa zaviralcev v kombinaciji z imunomodulatornimi zdravili postala realen cilj in je s primerno optimizacijo zdravljenja in predpostavko, da se zdravljenje začne zgodaj v poteku bolezni, ko še niso prisotne irreverzibilne strukturne spremembe, možna pri večini bolnikov. S pravilnim in zgodnjim zdravljenjem bolnikov je tako možno normalno življenje bolnikov in njihovih družin.

V tokratnem suplementu Gastoroenterologa smo objavili izbrane članke avtorjev, ki bodo imeli na Plečnikovih dnevih predavanja o etiopatogenezi, epidemiologiji, kliničnih aspektih bolezni pri odraslih in otrocih, o pristopu k diagnostiki, o obravnavi v ambulantni družinske medicine in v specialistični ambulanti, o zapletih bolezni in zapletih zdravljenja ter tudi o boleznih, ki posnemajo kronično vnetno črevesno bolezen.

Prof. dr. Nina Zidar
Asist. mag. David Drobne

Gastroenterolog

ISSN 1408-2756

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

Naslov uredništva / Editorial office

Klinični center Ljubljana
Klinični oddelek za gastroenterologijo
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Glavni urednik / Editor-in-Chief

Borut Štabuc

Gostujoči urednik/Guest Editor

Nina Zidar, David Drobne

Uredniški odbor / Editorial Board

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

Uredniški svet / Editorial Council

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

Priprava za tisk in tisk / Desktop publishing and printing

Studio N, Tina Noč, s. p.

Izdajatelj / Publisher

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo

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

Naklada 600 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly. Yearly subscription for members of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology is included in the membership fee.

Printed in 600 copies.

Kazalo / Contents

Uvodnik / Editorial.....	1
Gregor Novak, David Drobne, Nataša Smrekar, Ivan Ferkolj, Borut Štabuc Etiopatogeneza kronične vnetne črevesne bolezni <i>Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease</i>	4
Dušan Baraga, Tatjana Cvetko, Ivan Ferkolj Epidemiologija bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo v družinski medicini <i>Epidemiology of patients with inflammatory bowel disease in general practice</i>	10
Cvetka Pernat Drobež Klinične značilnosti ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni <i>Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease</i>	18
Jernej Brečelj Kronična vnetna črevesna bolezen pri otrocih <i>Inflammatory bowel disease in childhood</i>	23
Matjaž Koželj, Matic Koželj Diagnostični algoritem kronične vnetne črevesne bolezni <i>Diagnostic algorithm in inflammatory bowel disease</i>	29
Maja Podkrajšek Slikovne diagnostične metode pri kronični vnetni črevesni bolezni <i>Diagnostic imaging of inflammatory bowel disease</i>	35
Ivan Ferkolj Cilji zdravljenja pri kronični vnetni črevesni bolezni <i>Treat-to-target in IBD</i>	39
Anja Ilovar, David Drobne Obravnava bolnika s Crohnovo boleznijo po operaciji <i>Postoperative management of patients with Crohn's disease</i>	45
Rok Orel, Tita Butenko Črevesna mikrobiota, probiotiki in prebiotiki pri kroničnih vnetnih črevesnih boleznih <i>The role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease</i>	52
Matic Koželj, David Drobne Zunajčrevesne manifestacije kronične vnetne črevesne bolezni <i>Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease</i>	66
Tereza Rojko, Janez Tomažič Opportunistične okužbe in kronična vnetna črevesna bolezen <i>Opportunistic infections and inflammatory bowel disease</i>	77
Aleš Tomažič Kirurško zdravljenje kronično vnetne črevesne bolezni <i>Surgical treatment of inflammatory bowel disease</i>	89
Jera Jeruc Slepič, vnetje slepiča in kronična vnetna črevesna bolezen <i>Appendix, appendicitis and inflammatory bowel disease</i>	96
Bojan Tepeš, Katja Tepeš Mikroskopski kolitis <i>Microscopic colitis</i>	101
Navodila avtorjem	108
<i>Instructions to the authors</i>	109

Etiopatogeneza kronične vnetne črevesne bolezni

Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease

Gregor Novak*, David Drobne, Nataša Smrekar, Ivan Ferkolj, Borut Štabuc
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za gastroenterologijo
Gastroenterolog 2014; suplement 1: 4–9

Ključne besede: etiopatogeneza, kronična vnetna črevesna bolezen, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis

Key words: Etiopathogenesis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease

IZVLEČEK

Etiopatogeneza kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) ni povsem jasna. Novejše raziskave kažejo, da je KVČB rezultat nenormalnega imunskega odziva gostitelja na intraluminalne antigene pri genetsko predisponiranih bolnikih, kar vodi v kronično vnetje prebavne cevi. Članek prikazuje najnovejša spoznanja na področju etiopatogeneze KVČB.

ABSTRACT

Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) is not completely understood. IBD is regarded as a result of an abnormal host immune response to intraluminal antigens occurring in genetically predisposed individual, resulting in chronic inflammation in the gastrointestinal tract which can lead to organ failure. The article provides an overview of recent findings regarding etiopathogenesis of IBD.

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) - ulcerozni kolitis (UK) in Crohnova bolezen (CB) je nekontrolirano vnetje v prebavni cevi, ki lahko vodi v odpoved organa. Etiopatogeneza KVČB ni povsem jasna kljub številnim raziskavam, saj gre za kompleksno in multifaktorsko naravo bolezni, na katero vpliva preplet imunske deregulacije, genetskih polimorfizmov in okoljskih faktorjev (1).

Kronično vnetje v prebavni cevi je posledica povečanega imunskega odziva gostitelja na intraluminalne antigene v genetsko predisponiranih posameznikih.

Vnetje pospešujejo spremembe sluznične bariere in okvare imunskega sistema (2).

Poznavanje etiopatogeneze KVČB je osnova za razvoj novih zdravil ali celo možno ozdravitev bolezni. KVČB je vse večji javno zdravstveni problem, saj incidenca in prevalenca bolezni naraščata, obenem je zdravljenje predvsem z novimi biološkimi zdravili vse dražje (3).

*Gregor Novak, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1000 Ljubljana, email: grega84@gmail.com

GENETSKI DEJAVNIKI

Že dolgo opažamo višjo incidenco KVČB znotraj družin (predvsem pri enojajčnih dvojčkih in sorodnikih prvega reda) ter nekaterih etničnih skupin (Judje imajo 3–4 krat višjo incidenco bolezni) (4, 5). Genomske študije so odkrile preko 100 alelnih variant povezanih s povečano nagnjenostjo za nastanek KVČB (6, 7). Ugotovili so, da so genetske spremembe vpete v patofiziološke mehanizme pri KVČB kot so prepoznavanje mikrobov, limfocitna aktivacija, citokinski signali in epitelna intestinalna obramba.

Geni, vpleteni v nastanek KVČB, kodirajo proteine, ki so potrebni za prirojeno in pridobljeno imunost (npr. signalna pot IL-23, transkripcijski faktorji kot NK2, itd.). Nekateri geni so specifično povezani z CB (npr. geni, ki regulirajo avtofagijo, NOD 2 itd.), nekateri z UK (s sluznično barierno integriteto in glavnim histokompatibilnostnim kompleksom (6p21)) (6, 8–10).

Prisotnost polimorfizmov gena za Toll-like receptor-4 je povezana z ulceroznim pankolitisom in manj s CB s prizadetostjo kolona (11).

Posamezni geni značilni za KVČB so lahko povezani z drugimi boleznimi, npr. geni za faktorje v IL-23 signalni poti so prisotni pri psoriazi in anki-lozirajočem spondilitisu. 14 lokusov je skupnih pri KVČB in celiakiji, kar kaže na prekrivanje patofiziologije obeh bolezni (6).

Genetski dejavniki so povezani s fenotipom bolezni, njenim potekom in odgovorom na zdravljenje (12–15). Tako imajo bolniki z dvema mutacijama na NOD 2 genu močno povečano verjetnost za steno-zantno ali fistulirajočo obliko CB z zgodnjo in pogosto potrebo po operativni terapiji (12, 13). V bodoče bi poznavanje posameznih genskih mutacij lahko uporabljali kot napovedni dejavnik poteka bolezni in zdravljenja. Zaradi številčnosti in kompleksnosti genetskih dejavnikov je žal napovedna vrednost genetskih preiskav za prisotnost KVČB nizka (16). Izjema je prisotnost mutacij v genu za

IL-10 receptor, ki se deduje avtosomno recesivno in kaže na hudo obliko CB s pojavom že v prvem letu življenja. Gre za monogensko obliko dedovanja bolezni, ki je navadno neobčutljiva za standardno zdravljenje (dokazana je uspešna terapija z alogeno transplantacijo hemopoetskih matičnih celic) (17).

DEJAVNIKI OKOLJA

Incidenca KVČB narašča predvsem v državah v razvoju. Glavni razlog so dejavniki okolja, povezani z izboljšanjem socialnoekonomskega položaja, boljšimi higienskimi razmerami in spremenjeno prehrano. Morda je incidenca višja zaradi večje oza-veščenosti in boljšega prepoznavanja bolezni (18).

Incidenca KVČB je višja v razvitih zahodnih državah sveta (Kanada, EU, ZDA). V Evropi opažajo severno-južni gradient večanja incidence. Najvišja incidenca je v otoških državah (Islandija, Ferski otoki), podobno je v posameznih državah najvišja incidenca v Italiji na Siciliji, v Grčiji na Kreti (19). Migracijske študije so pokazale, da imajo posamezniki, ki se preselijo iz regije z nizko prevalenco v regijo z visoko prevalenco KVČB, višjo verjetnost za pojav KVČB, predvsem pri otrocih (18).

Še vedno ni jasno, kako dejavniki okolja vplivajo na razvoj bolezni. Lahko vplivajo na sestavo intestinalne mikrobiote ali pa se zaradi spremenjene prehrane in okoljskih toksinov pojavijo novi intraluminalni antigeni.

Mikrobiota ima pomembno vlogo v nastanku in poteku KVČB. Predvsem pri genetsko predisponiranih osebah je pomembna interakcija med sluzničnim imunskim sistemom in mikrobioto (na površini epitelnih celic in v lumnu črevesja), na katero vpliva disfunkcija sluznične bariere in zmanjšana mikrobna raznolikost. Še vedno ne vemo, zakaj komenzalna mikrobiota spremeni odnos iz simbiotskega v patogenega (7, 20).

Higienska hipoteza pravi, da vodi izboljšanje higiene do intestinalne disbioze (mikrobiološko neravnove-

sje v prebavnem traktu) in posledično do nastanka KVČB pri genetsko predisponiranih osebah. Porast imunoloških motenj je lahko posledica pomanjkanja izpostavljenosti otrok enteričnim patogenom. Disbioza je lahko posledica neravnovesja med komenzalnimi bakterijami ali pa posledica sekundarnega razvoja patogenih, ki ob okvarjenem imunskem sistemu in sluznični barieri povzročijo kronično vnetje. Hipotezo potrjuje protektivna vloga okužbe s *Helicobacter pylori* pri pojavu in naravnem poteku CB in manjša pojavnost KVČB v regijah z večjo prevalenco okuženosti s helminti (21).

Po hipotezi hladne verige je lahko CB posledica okvare gostiteljevega prepoznavanja bakterijskih komponent, ki navadno uidejo imunskemu odzivu (Yop molekule), kar vodi do pretiranega odgovora na bakterije (npr. *Yersinia spp.* in *Listeria spp.*), ki preživijo pri nižjih temperaturah. Tako je lahko večji porast incidence CB tudi posledica shranjevanja hrane v hladilnikih (22–24).

Kot možen etiološki dejavnik pri KVČB so raziskovali tudi *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP). Pacienti z KVČB imajo visoko prevalenco seropozitivnosti za MAP (25), kar so dokazali z molekularnimi metodami (26). Študija, kjer pri novoodkritih bolnikih s KVČB MAP v črevesju niso dokazali, kaže na to, da gre bolj verjetno za sočasno okužbo z MAP ob dolgotrajni KVČB (27).

Podobno povezujejo CB tankega črevesja z okužbo z adherentno-invazivno bakterijo *Escherichia coli*, ki invadira intestinalne epitelne celice in preživi ter se razmnožuje znotraj makrofagov (28).

V zadnjem času je veliko raziskav usmerjenih v sestavo črevesne mikrobiote kot možen etiološki dejavnik za nastanke KVČB. Pri bolnikih s KVČB (zlasti CB) je število bakterij v črevesju povečano, sestava črevesne mikrobiote pa raznolika, a se raznolikost v različnih fazah bolezni spreminja in je na splošno pri aktivni bolezni znižana (29–31). Tako so pri KVČB opazili nižje število bakterij iz rodov *Bifidobacterium spp.* in *Lactobacillus spp.* (30). Pri

bolnikih s CB ima zaščitno vlogo *Faecalibacterium prausnitzii*, saj je pri bolnikih z aktivno boleznijo njihova koncentracija znižana (32). Bakterijo bi lahko uporabili kot probiotik v zdravljenju CB, kar so že uspešno preizkušali na živalskih modelih.

Na sestavo mikrobiote lahko vpliva geografska širina podobno kot na pojavnost KVČB (33). Slednje bi lahko pojasnili z količino sonca in vitamina D, ki ima imunoregulatorne lastnosti (34).

Incidenca KVČB je višja v gostejše naseljenih področjih (35), pri ljudeh z višjim socialnoekonomskim statusom (36). Delo na prostem in fizična aktivnost so protektivni, medtem ko klimatske naprave, podaljšani in neredni delovniki povečajo tveganje za KVČB (37).

Kajenje je dejavnik tveganja za pojav CB, slabši klinični potek CB, pogostejše relapse in zaplete (38). Ima protektivni učinek pri UK (39). Zanimivo je, da tudi pri sorojencih kadilci pogostejše razvijejo CB, nekadilci pa UK (40).

Dojenje je povezano z nižjo pojavnostjo KVČB in ima protektivno vlogo (41). Povečan vnos proteinov (predvsem živalskih) je morda povezan z večjo incidenco KVČB (42), prav tako pogosto uživanje »fast-food« hrane (43). Večji vnos skupnih maščob ter mono- in polinenasičenih maščobnih kislin in vitamina B6 je dejavnik tveganja za UK (44, 45). Uživanje hrane bogate z vlakninami, sadjem in zelenjavo ima protektivni učinek za KVČB (44, 46). Številne študije so dokazale povezavo med večjim vnosom ogljikovih hidratov (mono- in disaharidov) in CB (47–50).

Mikroelementi (minerali, kovine v sledovih) v pitni vodi in hrani so pogostejši zaradi onesnaženja v industrijskih področjih. Dokazana je povezava med železom v pitni vodi in večjo incidenco KVČB (51). Možni razlagi sta povečan oksidativni stres ali povečana razrast bakterij.

Nesteroidna protivnetna zdravila povečajo permeabilnost črevesja, aktivnost vnetja in poslabšajo KVČB

(52). Slednje ne velja za inhibitorje COX-2 (53). Oralni kontraceptivi povečajo verjetnost za nastanek KVČB, verjetnost se zniža po njihovi ukinitvi (54).

Apendektomija je protektivna za nastanek UK, na drugi strani pa dejavnik tveganja za CB. Med bolniki z UK so apendektomije redke (55–57).

Stres je pomemben v patogenezi KVČB. Modulira bolezen, ni pa etiološki dejavnik bolezni (58). Akutni in kronični stres lahko vplivata na imunski sistem in spremenita naravni potek bolezni (59).

PATOGENEZA – MIKROSKOPSKI NIVO

V normalnih okoliščinah v črevesju kljub izpostavljenosti velikemu številu znotrajčrevesnih mikrobov in prehranskih alergenov ter prisotnosti velikega števila limfocitov (80 % vseh limfocitov je v črevesju) ni vnetja. Gre za kompleksne mehanizme, ki vključujejo prirojeno imunost: epiteljska sluznična bariera, prirojena celična imunost (levkociti, monociti, makrofagi, dendritične celice) in prirojena humoralna imunost (lizosomi, komplement, interferoni itd.). Prirojena imunost ni specifična, a je sposobna ločiti patogene molekularne vzorce in aktivirati pridobljeno (specifično) imunost. Povezavo med prirojeno in pridobljeno imunostjo predstavljajo antigen predstavitvene celice (dendritične celice), ki antigene predstavijo limfocitom v črevesni steni, in M celice, ki omogočijo adherenco in prenos antigenov iz lumna črevesja do limfatičnih foliklov. Sledi diferenciacija in aktivacija limfocitov, ki so glavna efektorska celica pridobljene imunosti s posledično eliminacijo patogena. Ko je patogen odstranjen, so limfociti deaktivirajo. Vzpostavljena je intestinalna homeostaza. Za slednjo je bistveno ravnotežje med regulatornimi in efekorskimi limfociti T. Med limfociti so spominske celice, kar pomeni, da se ob ponovni izpostavljenosti istemu antigenu sproži hitrejši in močnejši odziv kot prvič. (2, 60–64). Kako imunski sistem črevesja ločuje patogene od nepatogenih antigenov, ni jasno. Pri KVČB je intestinalna homeostaza porušena, ker pride do defektov v epiteljski sluznični barieri in/ali neravnovesja med regulatornimi in efekorskimi limfociti T. Posledica je

napačen in premočan imunski odziv na neškodljive znotrajčrevesne antigene (hrana, bakterije).

Izboljšano znanje o vnetnih poteh, vpletenih citokinih, celicah in adhezijskih molekulah so privedli do odkritja novih tarč za nova zdravila.

ZAKLJUČEK

Etiopatogeneza KVČB ni povsem jasna. Nova spoznanja o etiopatogenezi so ključna za razvoj novih zdravil in potencialno ozdravitev.

Literatura

1. Basso PJ, Fonseca MT, Bonfá G, Alves VB, Sales-Campos H, Nardini V, et al. Association among genetic predisposition, gut microbiota and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Braz J Med Biol Res* 2014; 47(9): 727–37.
2. Martínez-Montiel MP, Gómez-Gómez GJ, Flores AI. Therapy with stem cells in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(5): 1211–27.
3. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 630–49.
4. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1075–1081.
5. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34(4): 517–24.
6. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2011; 140(6): 1704–12.
7. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119–24.
8. Fisher SA, Tremelling M, Anderson CA, Gwilliam R, Bumpstead S, Prescott NJ. Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat Genet* 2008; 40(6): 710–2.
9. Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Hedderich J, May S, Lu T. Replication of signals from recent studies of Crohn's disease identifies previously unknown disease loci for ulcerative colitis. *Nat Genet* 2008; 40(6): 713–5.
10. Brant SR, Wang MH, Rawsthorne P, Sargent M, Datta LW, Nouvet F, et al. A population-based case-control study of CARD15 and other risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(2): 313–23

11. Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Kapsoritaki A, Tiaka EK, Oikonomou KA, Lotis V, et al. Readressing the role of Toll-like receptor-4 alleles in inflammatory bowel disease: colitis, smoking, and seroreactivity. *Dig Dis Sci* 2013; 58(2): 371–80.
12. Adler J, Rangwala SC, Dwamena BA, Higgins PD. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4): 699–712.
13. Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Sans M, Tassies D, Plaza S, Delgado S, et al. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005; 242(5): 693–700.
14. Arijs I, Li K, Toedter G, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, et al. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2000; 58(12): 1612–9.
15. Annese V, Valvano MR, Palmieri O, Latiano A, Bossa F, Andriulli A. Multidrug resistance 1 gene in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2006; 12(23): 3636–44.
16. Park JH, Wacholder S, Gail MH, Peters U, Jacobs KB, Chanock SJ, et al. Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries. *Nat Genet* 2010; 42(7): 570–5.
17. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009; 361(21): 2033–45.
18. Vatn MH. Environmental Factors in the Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. In: Baumgart D.C. Crohn's disease and ulcerative colitis. From epidemiology and immunobiology to a rational diagnostic and therapeutic approach. Springer, 2012; 17–38.
19. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of Inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690–7.
20. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(34).
21. Koloski N-A, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 165–73.
22. Hugot JP, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cézard JP. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* 2003; 362: 2012–5.
23. Forbes A, Kalantzis T. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 399–401.
24. Malekzadeh F, Alberti C, Nouraei M, Vahedi H, Zaccaria I, Meinzer U, et al. Crohn's disease and early exposure to domestic refrigeration. *Plos One* 2009; 4(1): e4288.
25. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Collins MT. Population-based case control study of seroprevalence of Mycobacterium paratuberculosis in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1129–35.
26. Feller M, Huwiler K, Stephan R, Altpeter E, Shang A, Furrer H, et al. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 607–13.
27. Ricanek P, Lothe SM, Szpinda I, Jorde AT, Brackmann S, Perminow G, et al. Paucity of mycobacteria in mucosal bowel biopsies from adults and children with early inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 561–6.
28. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterol* 2004; 127: 412–21.
29. Gosiewski T, Strus M, Fyderek K, Kowalska-Duplaga K, Wedrychowicz A, Jedynek-Wasowicz U, et al. Horizontal distribution of the fecal microbiota in adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 20–7.
30. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Fölsch UR, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53(5): 685–93.
31. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122(1): 44–54.
32. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(43): 16731–6.
33. Hildebrand H. On the generality of the latitudinal diversity gradient. *Am Nat* 2004; 163: 192–211.
34. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol* 2003; 49: 277–300.
35. Wurzelmann JI, Lyles CM, Sandler RS. Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 555–60.
36. Green C, Elliott L, Beaudoin C, Bernstein CN. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 615–23.
37. Sonnenberg A. Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut* 1990; 31: 1037–40.
38. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a population based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1430–8.
39. Høie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patients characteristics may predict 10-years disease recurrence in a European-wide population based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1692–701.

40. Regueiro M, Kip KE, Cheung O, Hegazi RA, Plevy S. Cigarette smoking and age at diagnosis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 42–7.
41. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1342–52.
42. Jantshou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonell F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2195–201.
43. Persson P-G, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology* 1992; 3: 47–52.
44. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2016–25.
45. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1008–13.
46. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 154–63.
47. Martini GA, Brandes JW. Increased consumption of refined carbohydrates in patients with Crohn's disease. *Klin Wschr* 1976; 54: 367–71.
48. Penny WJ, Mayberry JF, Aggett Pj, Gilbert JO, Newcombe RG, Rhodes J. Relationship between trace elements, sugar consumption, and taste in Crohn's disease. *Gut* 1983; 24: 288–92.
49. Katschinski B, Logan RFA, Edmond M, Langman MJS. Smoking and sugar intake are separate but interactive risk factors in Crohn's disease. *Gut* 1988; 29: 1202–6.
50. Tragnone A, Valpiani D, Miglio F, Elmi G, Bazzocchi G, Pipitone E, et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 47–51.
51. Aamodt G, Bukholm G, Jahnsen J, Moum B, Vatn MH. The association between water supply and inflammatory bowel disease based on a 1990–1993 cohort study in southeastern Norway. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1065–72.
52. Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19: 23–9.
53. El Miedany Y, Yossef S, Ahmed I, El Gafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 311–7.
54. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2394–400.
55. Lopez RD, Gabriel R, Cantero PJ, Moreno Otero R, Fernández Bermejo M, Maté Jiménez J. Association of MALTectomy (appendectomy and tonsillectomy) and inflammatory bowel disease: a familial case control study. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 303–14.
56. Firouzi F, Bahari A, Aghazadeh R, Zali MR. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study in Iran. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 155–9.
57. Gearry RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodshun AJ, Barclay ML. Population based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 227–8.
58. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: The role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 394–400.
59. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: New insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1481–91.
60. MacDonald TT, Monteleone I, Fantini MC, Monteleone G. Deregulation of homeostasis and inflammation in the intestine. *Gastroenterology* 2011; 140(6): 1768–75.
61. Blumberg R, Cho J, Lewis J, Wu G. Inflammatory bowel disease: an update on the fundamental biology and clinical management. *Gastroenterol* 2011; 140: 1701–3.
62. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol* 2005; 129: 50–65.
63. Izcue A, Coombes JL, Powrie F. Regulatory T cells suppress systemic and mucosal immune activation to control intestinal inflammation. *Immunol Rev* 2006; 212: 256–71.
64. Merga Y, Campbell BJ, Rhodes JM. Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: possibilities for therapy. *Dig Dis* 2014; 32(4): 475–83.

Epidemiologija bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo v družinski medicini

Epidemiology of patients with inflammatory bowel disease in general practice

Dušan Baraga^{1*}, Tatjana Cvetko², Ivan Ferkolj³

¹Zdravstveni dom Cerknica

²Medicinska fakulteta Ljubljana, Katedra za družinsko medicino

³Univerzitetni klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za gastroenterologijo
Gastroenterolog 2014; suplement 1: 10–17

Ključne besede: KVČB v družinski medicini, prevalenca, lastnosti bolnikov s KVČB, družinska medicina

Keywords: IBD – inflammatory bowel disease, UK – ulcerative colitis, CB – Crohn's disease, uIBD – unclassified form of IBD, prevalence, family medicine, characteristics of IBD patients

IZVLEČEK

Izhodišča: Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je redka bolezen, ki poteka kronično z zagoni boleznimi. Bolniki obolevajo mladi, zato jih zdravnik v ambulanti družinske medicine (DM) spremlja dolga leta. Klinična slika boleznimi je pestra zaradi raznolikosti črevesnih in izvenčrevesnih oblik boleznimi, zapletenih oblik boleznimi kot so stenoze in fistule ter potrebnih operacij. Večina bolnikov prejema specifična zdravila in potrebuje stalno spremljanje učinkovitosti zdravljenja. Vodenje bolnika s KVČB zahteva od zdravnika DM individualni in celostni pristop k zdravljenju, ki ga zdravnik DM dopolnjuje z dobrim sodelovanjem z gastroenterologi in ostalimi sodelavci kliničnih strokov. V procesu dolgotrajne oskrbe nudi bolniku in družini psihosocialno podporo pri premagovanju boleznimi.

ABSTRACT

Background: Inflammatory bowel disease (IBD) is a rare disease, that runs a chronic relapsing course. IBD usually begins at a young age and needs careful monitoring by the physician in family medicine for many years. The clinical presentation of the disease is variable because of the diversity of intestinal and extraintestinal forms, systemic signs and complications of the disease such as stenosis and fistulas and the necessary operations. Most of the patients receive specific medication and require constant monitoring of the effectiveness of treatment. Management of the patient with IBD requires an individual and holistic approach to treatment by family physician complemented by the good cooperation with specialists and other clinical staff. In the process of long-term care family physician provides psycho-social support to the patient and family in overcoming the disease.

* Dušan Baraga, dr. med. spec. splošne med.
ZD Cerknica
Cesta 4. maja 17, Cerknica, e-mail: dusan.baraga@zd-cerknica.si

Namen: Namen raziskave je ugotoviti pogostnost pojavljanja in lastnosti bolnikov s KVČB v ambulanti DM.

Metode: V retrospektivni raziskavi so zdravniki DM pregledali medicinsko dokumentacijo in izpolnili vprašalnik o bolnikih s KVČB, ki jih zdravijo v svojih ambulantah.

Rezultati: 51 zdravnikov iz cele Slovenije je poročalo o 324 bolnikih s KVČB, 161 z ulceroznim kolitisom (UK), 137 s Crohnovo boleznijo (CB) in 26 z nerazvrščeno obliko KVČB (nKVČB). Ocenjena prevalenca bolnikov s KVČB v Sloveniji je 370/100.000, incidenca pa 13,7/100.000 s trendom naraščanja v zadnjih treh letih na 18,2/100.000. Zdravniki DM v ambulantah obravnavajo povprečno 6–7 bolnikov, od katerih je eden v aktivni fazi bolezni. Med njimi jih je le četrtina v remisiji bolezni in brez zdravlil. Ostali bolniki redno jemljejo zdravila, polovica od njih potrebuje skrbno in redno spremljanje, vsak šesti bolnik je bil operiran.

Razprava: Z raziskavo smo pridobili prve epidemiološke podatke o bolnikih s KVČB, ki se zdravijo pri zdravniku DM. Podatki o pogostnosti pojavljanja bolnikov v ambulanti DM in starosti obolevanja so primerljivi s podatki srednjeevropskih dežel. Stadij bolezni, delež zdravljenih in operiranih bolnikov, oblike zdravljenja, zapletene oblike bolezni so lastnosti bolnikov s KVČB, ki vplivajo na zahtevnost obravnave in vodenja bolezni v družinski medicini.

Zaključki: KVČB je redka bolezen v ambulanti DM, a kronični potek bolezni in stalna prisotnost bolnikov z aktivno boleznijo zahteva poseben pristop k izobraževanju zdravnikov, da bodo lahko učinkovito in kompetentno vodili bolnika s KVČB v ambulanti DM.

Aim: The aim of the study is to determine the prevalence, incidence and characteristics of patients with IBD in family medicine.

Methods: In a retrospective study, family physicians reviewed the medical records and completed a questionnaire on patients with IBD who are being treated in their practices.

Results: 51 doctors from all over Slovenia reported on 324 patients with IBD, 161 with ulcerative colitis (UC), 137 with Crohn's disease (CB) and 26 with unclassified IBD. The estimated prevalence of patients with IBD in Slovenia is 370/100,000 and incidence of 13.7/100,000. Family physician treats on average 6–7 patients in his/her practice, one of the patients is usually in the active stage of the disease. Only a quarter of patients do not need specific drugs. Most of the patients regularly take medications, half of them need careful and regular monitoring, one of 6 patients needs surgery procedures.

Discussion: In our study we obtained the first epidemiological data on patients with IBD who are being treated by family physicians. Data on the incidence of patients in the practice of family medicine and age at diagnosis are comparable with those of Central European countries. Stage of the disease, the proportion of the treated patients by drugs or surgery, complicated forms of the disease are the characteristics of patients with IBD, which affect the complexity of the treatment and management of illness in family medicine.

Conclusions: IBD is a rare disease in FM. Chronic course of the disease and the continued presence of patients with active disease requires a special approach to the education of physicians, so that they could be effective and competent in management of IBD patient in family medicine.

UVOD

Pri spremljanju bolnika s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) se zdravniki v družinski medicini srečajo s številnimi težavami. Bolnikov s KVČB je v ambulantni zdravnikovi družinski medicini malo, pa vendar ti bolniki prav zaradi začetka bolezni v mladih letih ter kroničnega in dolgotrajnega poteka potrebujejo veliko pozornosti in strokovnega znanja. Sodobne metode zdravljenja se hitro spreminjajo, pojavljajo se nova zdravila in nove doktrine zdravljenja. Za spremljanje in vodenje bolnika s KVČB je potrebno stalno izobraževanje in dobro sodelovanje s specialistom gastroenterologom. Klinična slika je pestra, pomembno je redno jemanje zdravil v obdobjih mirovanja bolezni, ob zagonih pa je potrebno ustrezno in pravočasno ukrepanje.

V Sloveniji nimamo podatkov o obravnavi bolnikov s KVČB na primarnem nivoju, zato smo v raziskavi skušali ugotoviti pogostost in način obravnave te bolezni v ambulantni zdravnikovi družinski medicini. Želeli smo spoznati, kakšne težave imajo zdravniki tako pri vodenju bolnika kot pri lastnem izobraževanju v zvezi z boleznijo.

Večina epidemioloških študij uporablja registre bolnikov v bolnišnicah in podatke o obiskih pri specialistih (1–8). Zelo malo pa je študij, ki proučujejo stanje bolnikov v ambulantah družinskega zdravnika. Nekatere študije, ki so bile opravljene na primarnem nivoju, ugotavljajo, da take študije zgrešijo predvsem bolnike, ki se vodijo izven bolnišnic ali pa je potek bolezni lažji in vodenja na sekundarnem nivoju ne potrebujejo (9–11).

KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN

Med KVČB uvrščamo tri bolezni: Crohnovo bolezen (CB), ulcerozni kolitis (UK) in intermediarni sindrom (IS) oziroma nerazvrščena KVČB (nKVČB). CB lahko prizadene celotno črevo od ust do anusa, medtem ko je pri UK običajno prizadeto le debelo črevo.

Natančen vzrok bolezni ni jasen. Domneva se, da je za nastanek bolezni odločilna pretirana imunska reakcija na normalno prisotne bakterije v črevesju pri nekaterih ljudeh, ki imajo genetsko predispozicijo za tako reakcijo (12, 13).

EPIDEMIOLOGIJA KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI

Starostni vrh pojavljanja KVČB je pri UK med 20. in 30. letom, pri CB pa 5 do 10 let prej kot pri UK. V svetu je število bolnikov s KVČB različno glede na razvitost in geografsko širino. V bolj razvitih deželah je incidenca in prevalenca bolezni večja kot v manj razvitih, na severu Evrope pogostejša kot na jugu, v mestnem okolju večja kot na deželi. V zahodni Evropi je incidenca različna, za UK 3 do 15, za CB pa 1 do 10 bolnikov na 100.000 prebivalcev. Na severu Evrope je incidenca za 80 % večja kot na jugu (14).

Raziskave o obravnavi KVČB na primarnem nivoju so redke. V raziskavi na primarni ravni v Veliki Britaniji, ki jo je opravil Rubin s sodelavci l. 2000 (9), poročajo o prevalenci CB 144,8/100.000 in incidenci 8,3/100.000 ter prevalenci UK 243,4/100.000 in incidenci 13,9/100.000. V tej študiji ugotavljajo, da bolniki obiščejo zdravnika družinske medicine 4-krat letno, enako pogosto tudi specialista gastroenterologa (9). V raziskavi, ki so jo opravili Stone s sodelavci l. 2003 ravno tako v Veliki Britaniji pa poročajo o prevalenci KVČB 396/100.000 prebivalcev (10). Raziskava med arabsko populacijo v Izraelu je pokazala precej nižjo prevalenco bolezni in sicer 54/100.000 prebivalcev (11).

Sossai s sodelavci (16) v italijanski pokrajini Camerino-Matelica ugotavlja izboljšanje vodenja bolnikov s KVČB po organiziranem izobraževanju zdravnikov o KVČB. Prevalenco bolezni v tej pokrajini ocenjuje na 177/100.000 in ugotavlja, da ima povprečen zdravnik družinske medicine 2,4 bolnika s KVČB, kar je precej manj kot se je izkazalo v naši študiji. V naši sosesčini je bila narejena še ena retrospektivna študija, ki je vključevala osebe, ki so zbolele med letoma 1997 in

2007. Petritsch s sodelavci na avstrijskem Štajerskem ugotavlja v tem 11-letnem obdobju incidenco UK 4,8/100.000 in incidenco CB 6,7/100.000 (17).

V Sloveniji imamo malo podatkov o pogostnosti pojavljanja KVČB v populaciji. Po podatkih iz ankete, ki so jo med bolniki leta 1998 izvedli specialisti gastroenterologi, poročajo, da je v Sloveniji približno 1100 odraslih bolnikov in okrog 50 otrok s KVČB (18). V dvoletni prospektivni študiji leta 2000–2001 pa je bila ugotovljena incidenca UK 5/100.000 prebivalcev ter incidenca CB 3,6/100.000 prebivalcev (19). Podatki nas torej uvrščajo med dežele z povprečno pogostostjo KVČB.

Metodologija

K sodelovanju smo povabili priložnostni vzorec 200 zdravnikov družinske medicine (ZDM), ki delajo v ambulantah družinske medicine in imajo kot izbrani zdravniki opredeljene bolnike. ZDM so prejeli anketne vprašalnike in natančna navodila za iskanje bolnikov ter izpolnjevanje vprašalnika.

Za statistično analizo podatkov smo uporabili Excel Windows in SPSS statistični paket. Demografske podatke smo analizirali z metodami deskriptivne statistike, primerjave pa s testom hi-kvadrat, Mann Whitneyevim testom in z ANOVA analizo primerjave varianc.

Področje raziskave in populacija

V Sloveniji imajo načeloma vsi prebivalci izbranega zdravnika. Neopredeljenih naj bi bilo le 6–7 % populacije. Mlajši od 19 let naj bi imeli svojega izbranega pediatra, starejši pa so opredeljeni pri zdravniku splošne/družinske medicine. Zaradi pomanjkanja družinskih zdravnikov mnogi mladi tudi po dopolnjenem 19. letu še ostajajo opredeljeni pri pediatru oz. šolskem zdravniku. Podatke o številu opredeljenih zavarovancev pri posameznih zdravnikih smo pridobili na Zavodu za zdravstveno zavarovanje in so javno dostopni na njihovi spletni strani. Pri 987 splošnih zdravnikih v Sloveniji je

bilo na dan 18.2.2014 opredeljenih 1,45 milijona prebivalcev nad 19 let. V Sloveniji je konec leta 2013 prebivalo 2,05 milijona prebivalcev, starejših kot 19 let pa je bilo približno 1,66 milijona oz. 80,7 % prebivalcev. Podatke smo pridobili na Statističnem uradu republike Slovenije.

Izvedba raziskave

Vprašalnike smo poslali v mesecu maju 2013 in jih prejeli do konca oktobra 2013. Večina je ankete vrnilo v 3 do 4 mesecih. V vmesnem obdobju smo anketirance z opomnikom še enkrat naprosili, da sodelujejo v raziskavi.

Raziskava je potekala po pripravljenem protokolu dvotirno. Zdravnik je izpolnil podatke o sebi in s pomočjo računalniškega sistema poiskal podatke o svojih bolnikih. V prvem delu smo pridobili podatke o zdravniku poročevalcu, predvsem njegove težave pri vodenju bolnika s KVČB, V drugem delu pa smo pridobili podatke o bolnikih s KVČB, ki so pri temu zdravniku opredeljeni. Oba dela anketa sta bila sledljivo povezana oz. označena s kodo, ki je povezala podatke o zdravniku s podatki o njegovih bolnikih.

Zdravnike smo v spremnem dopisu naprosili, da po navodilih izpolnijo priloženo anketo. Izmed svojih opredeljenih bolnikov so s pomočjo računalniškega programa, ki ga uporabljajo za evidentiranje bolnikovih obiskov, poiskali osebe z diagnozo, ki ustreza KVČB (MKB 10 K50.0 do K51.9, K52.3) in so starejše od 18 let. V zdravstvenem kartonu bolnika so potem preverili ali je diagnoza potrjena z izvidom specialista gastroenterologa in/ali histološkim izvidom. Iz zdravstvene kartoteke in računalniške evidence so nato prepisali tudi ostale podatke o bolnikovi bolezni, predvsem o vrsti bolezni, trenutnem stanju, letu diagnoze, prizadetem delu črevesja, spremljajočih težavah, sedanji in pretekli terapiji, eventualni operativni terapiji, prisotnosti anemije, depresije in osteoporoze, številu obiskov v ambulantni v letu pred izpolnjevanjem ankete. Vpisali so tudi splošne podatke o bolniku: letnico rojstva, spol, kraj bivanja (mesto, podeželje), regija. Vprašalnik je

bil tudi edukativno naravnani, saj je zdravnika preko iskanja podatkov vodil po algoritmu obravnave bolnika na primarnem nivoju in ga opozarjal na posebnosti bolezni (kot so izvenčrevesni znaki, zapleti, sočasne bolezni) ter zdravljenje bolezni. Pri zbiranju podatkov smo dosledno spoštovali vsa pravila o varovanju osebnih podatkov bolnikov.

Raziskavo je pregledala in odobrila Komisija za medicinsko etiko dne 3. 5. 2013 – številka 80/03/2013.

REZULTATI

Podatki o zdravnikih

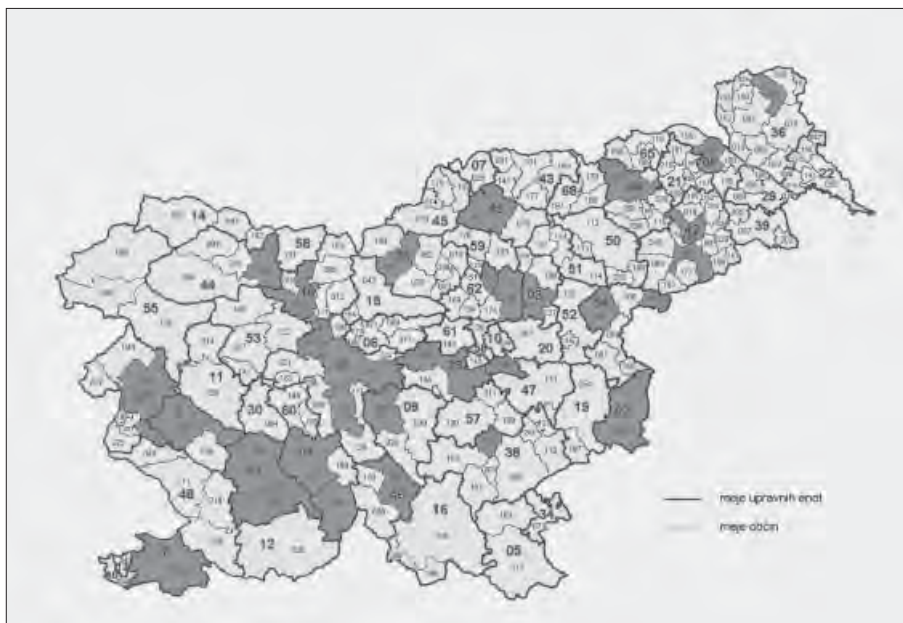
Ankete je vrnilo 51 zdravnikov (25,5 %), kar predstavlja 5,2 % vseh zdravnikov DM v Sloveniji. Zdravniki so poročali o bolnikih s KVČB iz skupne populacije

87.446 opredeljenih oseb. Vsak od sodelujočih zdravnikov DM ima povprečno opredeljenih $1715 \pm 446,94$ (401–2490) oseb nad 19 let. Povprečna starost zdravnikov, ki so sodelovali v raziskavi, je $49,7 \pm 6,88$ (35–61) let, med njimi je velika večina ženskega spola (90,2 %). Po stopnji izobrazbe je bilo 47 specialistov DM (92 %), 3 zdravniki z licenco in en specializant DM. Glede na lokacijo ambulante jih 19 (37,25 %) dela na podeželju, 32 (62,75 %) pa v mestu ali predmestju in so razpršeni po celotnem območju Slovenije. Povprečna delovna doba sodelujočih zdravnikov je bila $23,1 \pm 7,37$ (6–36) let.

Podatki o bolnikih

Zdravniki so iz populacije 87.446 opredeljenih oseb poročali o 324 bolnikih s KVČB. Podatki o številu bolnikov in strukturi glede na spol ter povprečna starost ob diagnozi in povprečnem trajanju bolezni pri posameznih oblikah KVČB bolezni so prikazani v Tabeli 1.

Razlika v starosti ob postavljeni diagnozi med bolniki z UK in CB je statistično pomembna ($p < 0,001$).



Slika 1: Označene so občine, kjer delujejo zdravniki, ki so vrnili ankete.

Tabela 1: Število in starost bolnikov ob diagnozi ter trajanje bolezni glede na obliko bolezni

	Število bolnikov	Razmerje po spolu M:Ž	Povprečna starost ob diagnozi (let)	Povprečno trajanje bolezni (let)
KVČB	324 (100%)	1,17:1	$38,5 \pm 14,6$ (4 - 81)	$10,7 \pm 8,1$ (0 - 37)
Ulcerozni kolitis	161 (49,7%)	1,09:1	$41,4 \pm 14,82$ (4 - 76)	$10,4 \pm 8,2$ (0 - 37)
Crohnova bolezen	137 (42,3%)	0,87:1	$34,1 \pm 12,15$ (11-71)	$12,1 \pm 8,0$ (0 - 37)
Neklasificirana KVČB	26 (8%)	1,16:1	$42,9 \pm 18,6$ (19-81)	$5,9 \pm 5,4$ (0 - 20)

Razlika v starosti ob postavljeni diagnozi med bolniki z UK in CB je statistično pomembna ($p < 0,001$).

Incidenca KVČB

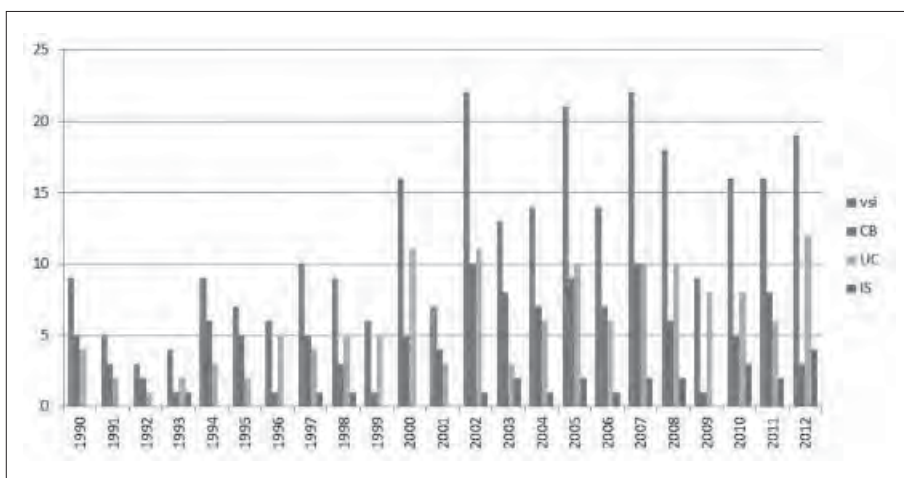
Zdravniki so v svojih kartotekah našli podatke o 310 bolnikih s KVČB, za 14 bolnikov nismo dobili podatka o začetku bolezni. Letna incidenca pojavljanja novih primerov bolezni v obdobju med 1990 in 2012 je prikazana v sliki 2.

Za oceno trendov gibanja incidence smo glede na redkost bolezni bolnike razdelili v dve obdobji. Iz

podatkov v tabeli 3 lahko razberemo incidenco po posameznih obdobjih in skupno incidenco posameznih bolezni za celotno opazovano obdobje.

Prevalenca KVČB

Prevalenca KVČB v opazovani populaciji je 370,2/100.000. Prevalenca UK je 183,9/100.000, CB 156,5/100.000, nKVČB pa 29,7/100.000.



Slika 2: Število novih primerov bolezni v letih 1990 do 2012

Tabela 2: Incidenca bolezni po obdobjih; prikaz trenda naraščanja incidence.

INCIDENCA	UK	CB	Skupna incidenca KVČB vključno z nKVČB
od leta 1990 do 2000	4,6/100.000 (95% CI:2,7 – 6,4)	3,8/100.000 (95% CI:2,6 – 5,1)	8,7/100.000 (95% CI:6,3 – 11,2)
od leta 2001 do 2012	8,9/100.000 (95% CI:6,9 – 10,8)	7,4/100.000 (95% CI:5,6 – 9,3)	18,2/100.000 (95% CI:15,1 – 21,3)
od leta 1990 do 2012	6,8/100.000 (95% CI:5,2 – 8,4)	5,7/100.000 (95% CI:4,4 – 7,1)	13,7/100.000 (95% CI:10,9 – 16,6)

Tabela 3: Stanje bolnikov glede na zdravljenje bolezni

	KVČB skupaj		CB		UK		IS (nKVČB)	
	število	%	število	%	število	%	število	%
Remisija brez zdravljenj	80	24,69	37	27,01	31	19,25	12	46,15
Remisija z zdravljenj	193	59,57	79	57,66	105	65,22	9	34,62
Relaps	29	8,95	10	7,30	14	8,70	5	19,23
Kronični potek	20	6,17	9	6,57	11	6,83	0	0,00
Ni podatka	2	0,62	2	1,46	0	0,00	0	0,00
Skupaj	324	100	137	100	161	100	26	100

Število bolnikov s KVČB, ki so opredeljeni pri enem zdravniku

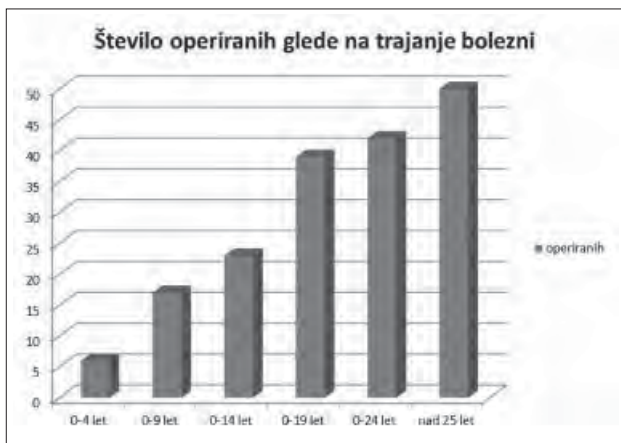
51 zdravnikov je poročalo o 324 bolnikih, kar pomeni $6,35 \pm 3,32$ (1–17) bolnika s KVČB pri posameznem zdravniku. Zdravniki, ki delajo v mestih, imajo povprečno več bolnikov in sicer $6,69 \pm 3,60$ (2–17) kot zdravniki na podeželju pa $5,79 \pm 2,76$ (1–10).

Stanje bolezni

Približno 15 % bolnikov ima zagon bolezni ali pa ima kronični potek bolezni. Nekoliko več bolnikov z UK je v remisiji z zdravljenj v primerjavi s CB in nekaj več bolnikov s CB je v remisiji brez zdravljenj. Razlike niso statistično pomembne. Podatki o stanju bolnikov so prikazani v tabeli 4.

Operativni posegi

Operiranih je bilo 52 bolnikov oz. 16,05 %, 39 bolnikov s CB oz. 28,5 % bolnikov, ki imajo CB in 11 bolnikov s UK oz. 6,8 %. Za 2 bolnika nimamo podatka o letu postavljene diagnoze. Povprečna starost operiranih bolnikov je $50,7 \pm 15,3$ (25–86) let starost ob diagnozi je bila $35,8 \pm 15,1$ (11–80) let, trajanje bolezni pa $14,9 \pm 9,2$ (1–37) let. Kumulativno število operiranih bolnikov se večja glede na trajanje bolezni kot je razvidno iz slike 3.



Slika 3: Kumulativno število operiranih s trajanjem let bolezni.

Prisotnost operativnih posegov je statistično značilno povezana s dolžino trajanja bolezni (Mann-Whitneyev test $p < 0,001$).

Oblike bolezni - stenoze in fistule

Tabela 4: Prikaz zapletenih oblik bolezni

	CB	UK	IS (nKVČB)	Skupaj	p
Stenoze	37 27,8%	3 1,9%	2 7,7%	42 13,2%	$p < 0,001$
Fistule	18 13,5%	1 0,6%	1 3,8%	20 6,3%	$p < 0,001$

Stenoze in fistule se pojavljajo večinoma pri pacientih s CB, razlike v pojavljanju glede na bolezen so statistično značilne (hi-kvadrat test: $p < 0,001$).

RAZPRAVA

Metodologija in izvedba raziskave

Raziskava je prva retrospektivna raziskava o KVČB v Sloveniji na primarnem nivoju, ki je potekala na priložnostnem vzorcu zdravnikov DM iz vseh predelov Slovenije in je zajela 5 % populacije zdravnikov. Odzivnost na raziskavo je bila pričakovana, odgovorila je četrtina zdravnikov. V raziskavo nismo zajeli populacije zdravnikov šolske medicine, ki v svojih ambulantah obravnavajo mlade bolnike po 19 letu, kar vpliva na podatke o obolevnosti in starosti ob postavitvi diagnoze.

Rezultati

S pomočjo podatkov iz raziskave med zdravniki DM smo pridobili prve podatke o obolelih bolnikih s KVČB, ki jih obravnavajo zdravniki v ambulantah DM v Sloveniji. Na podlagi nabora podatkov po pregledu medicinske dokumentacije bolnikov je ocena prevalence KVČB med odraslimi prebivalci v Sloveniji 370,2/100.000, UK je 183,9/100.000, CB 156,5/100.000 in nKVČB pa 29,7/100.000. Skupna incidenca za preiskovano obdobje je 13,7/100.000 s trendom naraščanja, saj je ocena letne incidence v zadnjih treh letih je 18,2/100.000. Poleg trenda naraščanja incidence v zadnjih dveh desetletjih iz podatkov preiskovane populacije opazujemo, da novi podatki presegajo predhodno zbrane ocene domačih raziskovalcev. Podatki o prevalenci so primerljivi s podatki iz Velike Britanije, ne pa tudi s podatki sosednjih držav Italije in Avstrije, kar lahko izvira iz metodologije zbiranja podatkov ali lastnosti obravnave bolnikov v zdravstvenem sistemu. Povprečna starost bolnikov ob prvem zagonu bolezni za

vse KVČB bolezni je 38,5 let, za CB je 34,2 let in za UK 41,4 let. Starost ob postavitvi diagnoze je pri obeh boleznih višja od pričakovane, a primerljiva z zahodno Ev-

ropo in je verjetno posledica dejstva, da del populacije nad 19 let še vedno obravnavajo šolski zdravniki.

Vsak zdravnik povprečno obravnava 6,5 bolnika s KVČB, ki svojega zdravnika obiščejo v povprečju 8-krat letno, kar je nekoliko pogosteje od povprečnega bolnika v Sloveniji, ki svojega zdravnika povprečno obišče 6-krat v letu. Četrtnina bolnikov je trenutno brez terapije, vsi ostali prejemaajo zdravila. Vsaj eden od bolnikov je v aktivni fazi bolezni zaradi zagona ali kroničnega poteka bolezni. Vsak tretji bolnik jemlje zdravila, ki imajo vpliv na imunski sistem in vsak šesti bolnik je bil operiran, tveganje za operacije se večja s trajanjem bolezni. Bolniki s CB zbolevajo mlajši in imajo tekom zdravljenja pomembno več zapletenih oblik bolezni, saj je njih pojavljanje stenoz in fistul pomembno večje. Vsak enajsti bolnik ima resne zaplete bolezni kot so fistule in stenoze.

ZAKLJUČEK

KVČB je v Sloveniji redka bolezen, podatki o incidenci in prevalenci KVČB v ambulantah družinske medicine kažejo na trend naraščanja obolevnosti v populaciji, ki jo obravnavajo zdravniki družinske medicine. Vsak zdravnik zdravi povprečno 6–7 bolnikov s KVČB in vsaj eden od bolnikov je ves čas v aktivni fazi bolezni. Vsak šesti bolnik je bil že operiran, tretjina bolnikov se zdravi z zdravili in potrebujejo posebno spremljanje, le četrtnina bolnikov je v remisiji brez zdravil.

Kljub temu, da sodi KVČB med redke bolezni, podatki kažejo, da zdravnik družinske medicine v ambulanti potrebuje veliko znanja za spremljanje in vodenje bolezni pri svojih bolnikih prav zaradi raznolike klinične slike bolezni in zdravljenja. Bolniki s KVČB so težki kronični bolniki, ki potrebujejo individualizirano in celostno obravnavo bolezni, zato zdravnik družinske medicine potrebuje veliko znanja in posebno izobraževanje, da lahko uspešno in učinkovito vodi KVČB v ambulanti družinske medicine.

ZAHVALA

Zahvaljujemo se članom Društva za KVČB in vsem zdravnikom družinske medicine, ki so s sodelovanjem v raziskavi in s posredovanjem podatkov o svojih bolnikih s KVČB omogočili izvedbo raziskave.

Literatura

1. Ronnblom A, Samuelsson SM, Ekblom A. Ulcerative colitis in the county of Uppsala 1945–2007: incidence and clinical characteristics. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 532–6.
2. Sjöberg D, Holmström T, Larsson M, et al. Incidence and natural history of ulcerative colitis in the county of Uppsala Region of Sweden 2005–2009 – Results of the IBD Cohort of Uppsala Region (ICURE). *J Crohns Colitis* 2013; 7:e351–e357.
3. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690–7.
4. Jussila A, Virta LJ, Kautiainen H, Rekiaro M, Nieminen U, Farkkila MA. Increasing incidence of

- inflammatory bowel diseases between 2000 and 2007: a nationwide register study in Finland. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 555–61.
5. Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm Country during 1990–2001: An epidemiologic update. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 75–81.
6. Nørgård BM, et al. The incidence of ulcerative colitis (1995–2011) and Crohn's disease (1995–2012) - Based on nationwide Danish registry data. *J Crohns Colitis* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.03.006>.
7. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence and survival. *Gut* 2000; 46: 336–43.
8. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence and survival. *Gastroenterol* 1998; 114: 1161–8.
9. Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1553–9.
10. Stone MA, Mayberry JF, Baker R. Prevalence and management of inflammatory bowel disease: A cross-sectional study from central England. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15: 1275–80.
11. Zvidi I, Fraser GM, Niv Y, et al. The prevalence of inflammatory bowel disease in an Israeli Arab population. *J Crohns Colitis* 2013; 7:e159–e163.
12. Sands BE. Crohn's disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2006. p. 2459–2498.
13. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417–29.
14. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL; On Behalf of ECCO-EpiCom. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1351–61.
15. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 322–37.
16. Sossai P, Filippetti F, Muselmani AA, Catalini G. Inflammatory bowel disease and general practitioner's role in region of Central Italy. *Clinical and experimental Gastroenterology* 2010; 3: 27–31
17. Petritsch W1, Fuchs S, Berghold A, Bachmaier G, Högenauer C, Hauer AC, Weiglhofer U, Wenzl HH. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 58–69.
18. Ferkolj I. Epidemiologija kronične vnetne bolezni črevesja (KVČB). *Gastroenterolog* 1998; 2: 7–9.
19. Ferkolj I. Inflammatory bowel disease – The clinical problem. Symposium update in inflammatory bowel disease 2001, Ljubljana, 5. maj 2001 Abstracts book, 7–8.

Klinične značilnosti ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni

Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease

Cvetka Pernat Drobež*

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2014; suplement 1: 17–22

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen, klinične značilnosti

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, clinical features

IZVLEČEK

Kronična vnetna črevesna bolezen zajema dve bolezni: ulcerozni kolitis in Crohnovo bolezen. Bolezenski znaki kronične vnetne črevesne bolezni so odvisni od lokalizacije in razširjenosti bolezni. Ni specifičnih simptomov za kronično vnetno črevesno bolezen, zato za postavitev diagnoze pogosto potrebujemo nekaj mesecev do nekaj let. Za ulcerozni kolitis so značilne ponavljajoče se epizode vnetja, omejenega le na sluznico debelega črevesa. Značilni znak je krvava driska z ali brez sluzi. Zaradi transmuralnega vnetnega dogajanja in spremenljivosti širjenja bolezni so klinični znaki Crohnove bolezni veliko bolj raznovrstni od tistih pri ulceroznem kolitisu. Značilni so utrujenost, dolgotrajna driska, bolečina v trebuhu, hujšanje in povišana telesna temperatura z ali brez krvavitve.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease has two major phenotypes: ulcerative colitis and Crohn's disease. Clinical features reflect the area of the intestinal tract involved and the extent of the disease. The diagnosis may be delayed by several months up to a few years as symptoms of inflammatory bowel disease are not specific. Ulcerative colitis is characterized by recurring episodes of inflammation limited to the mucosal layer of the colon. Bloody diarrhea with or without mucus is the hallmark of ulcerative colitis. The clinical features of Crohn's disease are much more variable than those of ulcerative colitis because of the transmural involvement and variable extent of the disease. Fatigue, prolonged diarrhea with abdominal pain, weight loss and fever, with or without gross bleeding, are the hallmarks of Crohn's disease.

*Primarij dr. Cvetka Pernat Drobež, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za gastroenterologijo
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB), ulcerozni kolitis (UK) in Crohnova bolezen (CB), ostajajo kljub novim spoznanjem in izkušnjam še vedno uganka.

- Natančen mehanizem nastanka bolezni še vedno ni pojasnjen, vemo pa, da so odgovorni genetska predispozicija, imunski sistem in črevesna mikroflora bolnika ter dejavniki okolja.
- Klinično se bolezen lahko izraža s splošnimi znaki vnetja, s črevesnimi ali z izvenčrevesnimi znaki. Postavitev diagnoze je zaradi pestrosti klinične slike težavna, od začetnih simptomov do postavitve diagnoze lahko mine nekaj mesecev do nekaj let.
- Ob postavitvi diagnoze še vedno ne znamo napovedati poteka KVČB in prepoznati bolnikov z bolj agresivno obliko bolezni, kar je pomembno pri odločitvah o izbiri zdravil.
- KVČB še vedno ne znamo pozdraviti. Do nedavnega je bil cilj zdravljenja vzpostavitev in vzdrževanje klinične remisije, kar pomeni odpravo simptomov bolezni. Sedaj vemo, da se patološki proces vnetja, ki uničuje prebavno cev, lahko dogaja tudi pri klinično asimptomatskih bolnikih. Zato se je cilj zdravljenja KVČB preusmeril v doseg »globoke remisije«, kar pomeni odsotnost vnetnih procesov v sluznici prebavne cevi oziroma njeno zacelitev in na ta način klinično, laboratorijsko in endoskopsko remisijo bolezni.

Na KVČB posumimo na osnovi anamnestičnih podatkov in ene ali več kliničnih značilnosti bolezni. Ni specifičnih kliničnih kriterijev za postavitev diagnoze. Vendar pa sum na KVČB narekuje nadaljnjo diagnostiko, ki omogoča postavitev diagnoze in pri veliki večini bolnikov tudi opredelitev ali gre za UK ali za CB; če ob postavitvi diagnoze ne moremo potrditi niti UK niti CB, gre pa za KVČB, govorimo o indeterminiranem/neklasificiranem kolitisu.

ULCEROZNI KOLITIS

Klinične značilnosti ulceroznega kolitisa

UK je kronična bolezen, najpogosteje poteka v zagonih, remisije so lahko dolge tudi več let. Značilni simptomi UK so driska, krvavitve iz danke, številna odvajanja krvavkastega sluzavega blata, krčevite bolečine v trebuhu, lažni pozivi k odvajanju, povišana telesna temperatura, slabokrvnost in hujšanje. Resnost simptomov je sorazmerna z razširjenostjo bolezni. Čeprav se bolezen lahko pojavi akutno, so simptomi praviloma prisotni več tednov, preden bolniki poiščejo pomoč.

V klinični praksi je pomembno, da opredelimo težo vnetne aktivnosti pri UK, saj le tako izberemo pravilno zdravljenje in predvidimo morebitne zaplete bolezni. Več kliničnih indeksov opredeljuje UK glede aktivnosti vnetja, najpogosteje se poslužujemo Montrealske klasifikacije (1). UK na ta način opredelimo kot:

- *Blago potekajoči UK*: bolniki odvajajo mehkejše/tekoče blato do štirikrat dnevno, znaki sistemskega vnetja so odsotni.
- *Zmerno potekajoči UK*: bolniki odvajajo več kot štirikrat dnevno, blato je tekoče, krvavosluzasto, občutijo nežne bolečine v trebuhu, prisotni so znaki blago izraženega sistemskega vnetja s porastom telesne temperature.
- *Težko potekajoči UK*: značilna so številna odvajanja krvavo-sluzastega blata. Bolniki tožijo zaradi krčevitih bolečin v trebuhu, izraženi so znaki sistemskega vnetja s porastom telesne temperature preko 37,5°C in tahikardijo. Zaradi izgube vode, elektrolitov in krvi nastopi progresivna izsušenost, slabokrvnost, hujšanje in hipoalbuminemija.

Pri kliničnem pregledu pri bolnikih z blago potekajočim UK praviloma ne najdemo bolezenskih znakov. Bolniki z zmerno do težko potekajočim UK so prizadeti, vročični, tahikardni in hipotenzivni, trebuh je ob palpaciji boleč in meteorističen. Pri rektalnem pregledu najdemo v danki kri. Pri

dlje časa trajajoči driski so bolniki shujšani, zaradi malnutricije lahko razvijejo periferne edeme.

Akutni zapleti UK

- *Masivna krvavitev* je redek, a resen, življenje ogrožajoč zaplet UK, ki privede do urgentne kolektomije.
- *Fulminantni kolitis*: bolniki odvajajo krvavo tekoče blato več kot 10 krat dnevno in imajo ponavljajoče se intenzivne krčevite bolečine v trebuhu. Ob pregledu so prizadeti, prisotni so znaki hudo potekajočega sistemskega vnetja, trebuh je ob palpaciji boleč, meteorističen in napet. Takšnemu bolniku grozi razvoj *toksičnega megakolona*: vnetni proces se iz sluznice črevesa razširi tudi na mišično plast, črevo izgublja tonus in se razteza, pri premeru ≥ 9 cm bolniku grozi perforacija.
- *Perforacija črevesa*: najpogosteje nastane ob razvoju toksičnega megakolona. Redko nastane pri bolnikih s prvo epizodo UK (brez toksičnega megakolona), ko še ni prišlo do brazgotinjenja po predhodnih vnetjih. Smrtnost pri perforaciji črevesa s peritonitisom je pri bolnikih z UK približno 50 % (2).

Naravni potek ulceroznega kolitisa

UK je kronična bolezen, ki poteka v nekaj tedenskih ali nekaj mesečnih zagonih krvavih drisk, remisije so lahko dolge tudi po več let. Približno 67 % bolnikov ima v 10 letih od postavitve diagnoze vsaj en zagon vnetja (3). Manjši odstotek bolnikov ima kljub zdravljenju stalne težave, remisije pri njih ni mogoče doseči (3). Razširjenost vnetja ob postavitvi diagnoze je napovednik težjega poteka UC: bolniki, pri katerih je bil ob postavitvi diagnoze prisoten le proktitis, učinkovito zdravljen s topičnimi protivnetnimi zdravili, imajo lažji potek od tistih z razširjenim vnetjem ob postavitvi diagnoze in zdravljenih s sistemskimi protivnetnimi zdravili. V 5 letih od postavitve diagnoze se vnetje razširi pri ≥ 20 % bolnikov (3). Od 20 % do 30 % bolnikov bo kolektomiranih zaradi zapletov bolezn ali zaradi izčrpanega zdravljenja z zdravili (3, 4). Umrljivost

je pri bolnikih z UK rahlo povečana, in sicer v prvih 5 letih po postavitvi diagnoze, nato postopno upada (5).

CROHNOVA BOLEZEN

Klinične značilnosti Crohnove bolezni

CB je kronična bolezen, ki lahko prizadene katerikoli del prebavne cevi. Vnetje zajame vse plasti prebavne cevi. Najpogostejši črevesni simptomi so dlje časa trajajoča driska, bolečine v trebuhu ter simptomi zaradi zapletov, kot so fistule in abscesi. Od splošnih simptomov so značilni utrujenost, hujšanje, ki je ali posledica malabsorbcije ali zmanjšane vnosa hrane zaradi strahu bolnika pred bolečinami, in blago povišana telesna temperatura, ki je posledica ali vnetnega dogajanja v črevesu ali nastajanja zapletov, kot so fistule ali abscesi.

Driska je večinoma intermitentna, redko gre za večjo krvavitev ob odvajanju. Vzroki za nastanek so povečana sekrecija in okrnjena absorbcija tekočin na mestu vnetja tankega in debelega črevesa, malabsorbcija žolčnih soli zaradi vnetega ali reseiranega terminalnega ileuma in steatoreja zaradi izgube žolčnih soli.

Bolečina je najpogosteje znak motene pasaže zaradi zožitve črevesa ob vnetnem edemu ali strikturi. Je krčevita in se omili po defekaciji. Najpogosteje je lokalizirana v desnem spodnjem kvadrantu trebuha ali ob popku.

Abscesi in fistule: CB je bolezen, pri kateri vnetje zajame vse plasti prebavne cevi in se širi tudi v sosednje organe. Če se vnetje omeji na črevesno steno in razširi v ogojnek, govorimo o abscesu. Klinično se lahko kaže z lokaliziranim peritonitisom, in sicer bolečino v trebuhu in z omejeno napetostjo trebušne stene ter s povišano telesno temperaturo. Če se vnetje širi skozi vse plasti črevesne stene in prodre v sosednje organe, nastane med njimi nenormalna komunikacija - fistula. Klinične značilnosti fistul so odvisne od njihove lokalizacije.

Entero-enterična fistula je lahko asimptomatska ali se kaže kot tipljiv tumor v trebuhu; na entero-vezikalno fistulo pomislimo pri ponavljajočih se uroinfekcijah ali pneumaturozi; entero-vaginalna fistula se kaže z izločanjem zraka ali fecesa skozi nožnico; fistula v retroperitoneju je vzrok abscesu v mišici psoas in/ali zapori ureterjev z hidronefrozo; entero-kutano fistulo prepoznamo po iztekanju črevesne vsebine na kožo.

Klinične značilnosti CB so odvisne od lokalizacije in razširjenosti vnetnega dogajanja. Pri 30 % bolnikov vnetje zajema le ileum, pri 50 % ileum in kolon, pri 20 % kolon in le redko tudi zgornji prebavni trakt (6).

- *Crohnov kolitis*: bolniki imajo enake simptome kot bolniki z UK: številna odvajanja krvavkastega sluzavega blata, krčevite bolečine v trebuhu in lažne pozive k odvajanju.
- *CB terminalnega ileuma*: kaže se z znaki malabsorpcije, z drisko, z bolečinami v trebuhu, s hujšanjem in anoreksijo, ki je pri teh bolnikih posledica strahu pred uživanjem hrane zaradi težav, povzročenih s hrano.
- *CB ustne votline*: nanjo pomislimo pri bolečini in globokih aftoidnih rajedah v ustih.
- *CB požiralnika* se kaže z odinofagijo in disfagijo.
- *Gastro-duodenalno CB* vidimo redko; bolniki opisujejo bolečino v žlički, lahko imajo tudi pasajne ovire na nivoju želodca (7).
- *Perianalna CB*: prizadetih je do 30 % bolnikov s CB (6). Kaže se lahko z zadebeljenimi perianalnimi kožnimi gubami, z analnimi fisurami in razjedami, z abscesi, s fistulami, s strikturo, vnetje se lahko razširi tudi v perinej. Fistule so lahko notranje ali/in zunanje, lahko je ena sama ali številne, lahko so enostavne, lahko kompleksne. Bolniki opisujejo bolečino, izcedek iz danke, motnje spanja, spolne motnje, ob neugodnem poteku je mogoč razvoj sepse. Je oblika CB, ki drastično zmanjša kakovost bolnikovega življenja. Zaradi nujnosti in pogostnosti odvajanja blata in zaradi fekalne inkontinence bolniki postopno zapadajo v socialno izolacijo.

Pri kliničnem pregledu bolnika s CB ocenjujemo splošni status bolnika, predvsem prehranjenost, hidracijo in znake sistemskega vnetja, skrbno palpujemo trebuh in pregledamo perianalno regijo. Trebuh je lahko neobčutljiv, lahko je difuzno lokalno občutljiv. Vnetni tumor v desnem spodnjem kvadrantu govori za prizadetost ileuma; tipne so tudi vnetno-edematozne črevesne vijuge. Pri vseh bolnikih s simptomi CB je potrebno oceniti perianalno in analno regijo, iščemo kožne znake, fistule, fisure, razjede in brazgotine. Z rektalnim pregledom ocenimo tonus zapiralke, izključujemo nenormalnosti rektalne sluznice ali prisotnosti krvi.

Naravni potek Crohnove bolezni

CB je kronična, doživljenjska bolezen, njen klinični potek je med bolniki različen in se spreminja s trajanjem bolezni. Pri redkih bolnikih se vnetne aktivnosti umirjajo in celo izzvenijo, večinoma pa je bolezen napredujoča, poteka s ponavljajočimi se vnetnimi zagoni in vodi v črevesne zaplete, to so stenoze/strikture, fistule in abscesi. Ob postavitvi diagnoze ima 80 % bolnikov vnetno obliko bolezni, omejeno le na sluznico, 10 % stenozirajočo in 10 % penetrirajočo; po desetih letih ima ena tretjina bolnikov stenozirajočo obliko in ena tretjina penetrirajočo; po 20 letih ostane bolezen pri eni tretjini stenozirajoča in pri več kot 50 % penetrirajoča (8). Ob postavitvi diagnoze ne znamo natančno napovedati, kako bo bolezen potekala.

Za boljše poznavanje naravnega poteka bolezni je zaželen primerjava homogenih skupin bolnikov, opredeljenih s kliničnimi, molekularnimi, serološkimi ali genetskimi značilnostmi ali s kombinacijo več značilnosti. Klinične značilnosti so najverjetneje najmočnejši napovednik naravnega poteka in zapletov CB (9). Opredeljuje jih Dunajska in kasneje dopolnjena Montrealska klasifikacija na osnovi starosti bolnika ob postavitvi diagnoze, lokalizacije bolezni in tipa vnetnega izražanja (1). Glede starosti (A = age) ob postavitvi diagnoze so bolniki razporejeni v tri skupine: A1 je skupina do 16 let, A2 je skupina od 17 do 39 let, A3 je skupina starejših od

40 let. Starost bolnika ob postavitvi diagnoze oziroma ob pričetku njegovih težav je v povezavi s potekom bolezni. Mlajši so bolniki ob pričetku težav, težji bo potek njihove bolezni in več zapletov bodo imeli (10). Glede lokalizacije (L = lokalizacije) je bolezen razdeljena v 4 skupine: L1 je vnetno dogajanje v terminalnem ileumu z ali brez prizadetosti cekuma; L2 je vnetna prizadetost debelega črevesa; L3 je vnetna prizadetost ileuma in debelega črevesa; L4 je vnetna prizadetost kjerkoli v zgornji prebavni cevi, proksimalno od terminalnega ileuma. Prve tri skupine L1 ali L2 ali L3 so lahko združene z L4. Lokalizacija bolezni praviloma ostaja nespremenjena (8). Po dosedanjih vedenjih je najpomembnejši napovednik naravnega poteka bolezni. Glede tipa vnetnega izražanja (B = behaviour) je bolezen razdeljena v tri skupine: B1 je bolezen z vnetjem omejenim le na sluznici; B2 je bolezen s prisotnostjo striktur, dokazanih z rentgenom, endoskopijo ali operacijo, s pridruženimi pre-stenotičnimi razširitvami črevesa in/ali s kliničnimi znaki pasajnih ovir; B3 je penetrirajoča oblika z vnetnim tumorjem, intra-abdominalnimi fistulami in/ali abscesi. Perianalno prizadetost Montrealska klasifikacija označuje s »p« (perianal) in pomeni prisotnost perianalnih fistul ali abscesov. »p« je lahko pridružena B1, B2 ali B3. V zadnjih letih smo prišli do pomembnih spoznanj, da se tip vnetnega izražanja spreminja s trajanjem bolezni. Ob postavitvi diagnoze potrdimo stenoze in/ali fistule pri 26 % bolnikov, po petih letih pri 48 % in po 10 letih pri 70 % (8). To pomeni, da bo ob postavitvi diagnoze večina bolnikov imela B1, po petih letih bo bolezen iz B1 prešla v B2 ali B3 pri 30 % bolnikov, po 10 letih pri 56 % bolnikov.

Umrljivost je pri bolnikih s CB rahlo povečana, predvsem na račun zapletov bolezni (5).

ZAKLJUČEK

Kronična vnetna črevesna bolezen (UK, CB in indeterminirani/neklasificirani kolitis) s svojimi nepredvidljivimi vnetnimi zagoni prizadene bolnika v njegovem najbolj ustvarjalnem obdobju, omejuje njegovo strokovno rast kakor tudi njegovo

zasebno življenje in na ta način močno zmanjšuje kvaliteto njegovega življenja. Cilj zdravljenja je doseči zacelitev sluznice, saj pričakujemo, da bomo s tem spremenili naravni potek KVČB in preprečili zaplete bolezni. Za izbor ustreznega zdravljenja potrebujemo natančno diagnozo KVČB. Opredeliti moramo ali gre za UK ali CB, oceniti moramo razširjenost in težo vnetja oziroma vnetno breme. Za KVČB ni specifičnih simptomov. Sum na KVČB narekuje nadaljnjo diagnostiko, ki omogoča potrditev diagnoze. Sum na KVČB bomo postavili na osnovi obširne anamneze, skrbnega kliničnega pregleda in poznavanja pestrosti klinične slike KVČB.

Literatura

1. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749–53.
2. Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 73–82.
3. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hřie O et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431–40.
4. Allison J, Herrinton LJ, Liu L, Yu J, Lowder J. Natural history of severe ulcerative colitis in a community-based health plan. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 999–1003.
5. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 599–613.
6. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68: 627–35.
7. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1618–23.
8. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul F et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49: 777–82.
9. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Do clinical factors help to predict disease course in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2600–3.
10. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 948–54.

Kronična vnetna črevesna bolezen pri otrocih

Inflammatory bowel disease in childhood

Jernej Breclj*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
Gastroenterolog 2014; suplement 1: 23–28

Ključne besede: Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, otrok, kronična vnetna črevesna bolezen z zgodnjim začetkom, zdravljenje, prognoza

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, child, early onset inflammatory bowel disease, treatment, prognosis

IZVLEČEK

Pri 20–30 % bolnikov se začne kronična vnetna črevesna bolezen v otroštvu. Začetna klinična slika in potek bolezni sta hujša pri otrocih. Ker še rastejo in se razvijajo, je vpliv bolezni in neželenih učinkov zdravljenja večji. Bolezen ima tudi pomembne psihološke in socialne vidike. Posebna pozornost je usmerjena na skupino bolnikov, mlajših od 6 let, ki jih uvrstimo v skupino *Kronične vnetne črevesne bolezni z zelo zgodnjim začetkom*, saj jih ima veliko monogeno imunsko pomanjkljivost, ki zahteva drugačen pristop k diagnostiki in zdravljenju. Dve največji organizaciji otroške gastroenterologije, hepatologije in nutricionistike (ESPGHAN in NASPGHAN) sta izdali različne zelo uporabne smernice za izboljšanje obravnave, spodbujanje raziskav in uvedb novih učinkovitih zdravljenj pri pediatričnih bolnikih. Članek oriše posebne vidike in opozarja na napredek zadnjih nekaj let na področju kronične vnetne črevesne bolezni v otroški dobi v luči celostnega pristopa k zdravljenju.

ABSTRACT

In 20–30% of patients inflammatory bowel disease starts in childhood. The presentation and the clinical course tend to be more severe in children. Influences of the disease and treatment's adverse effects are greater, as patients are still growing and developing. There is also a great impact on psychological and social issues.

Special attention is focused on a group of patients younger than 6 years who are classified as *Very early onset inflammatory bowel disease*, many of them having monogenic immunodeficiency and requiring a special diagnostic and therapeutic approach.

Two main organizations of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition from Europe and North America (ESPGHAN and NASPGHAN) published different very practical guidelines to improve the clinical practice and facilitate a research and an introduction of novel effective treatments in pediatric patients.

This paper outlines specific considerations and draws attention to the progress of recent years in pediatric inflammatory bowel disease, and at the same time advocating comprehensive treatment approach.

*Asist. mag. Jernej Breclj, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
Bohoričeva c. 20, SI-1000 Ljubljana, e-mail: jernej.breclj@kclj.si

UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) se pri 20–30 % bolnikov pojavi v otroškem obdobju do 18. leta. Ker gre za obdobje intenzivne rasti in razvoja, so vplivi bolezni in neželenih učinkov pri zdravljenju v tem obdobju hujši kot kasneje. Pomembne razlike med otroci in odraslimi so tudi pri drugih vidikih KVČB, kar zahteva posebno pozornost. Dokazano je tudi, da ima KVČB pri otrocih v povprečju težji potek, za doseganje in vzdrževanje remisije pa je potrebno večkrat intenzivnejše imunosupresivno zdravljenje (1, 2).

Zgodnejši kot je začetek KVČB, večja je verjetnost, da je posledica prirojene bolezni imunskega sistema. Bolniki z zgodnjim začetkom nudijo možnost raziskovanja vzrokov in patogenetskih mehanizmov bolezni (3). Začetek bolezni je najprimernejši čas za zdravljenje, ki bi vplivala na dolgoročen potek bolezni in ne samo zavirala vnetja na različnih stopnjah (4).

Pogosto ni raziskav na otrocih za učinkovitost in varnost določenih vrst zdravljenja in protokoli temeljijo na ekstrapolaciji podatkov iz raziskav pri odraslih, kar povzroča pozno uvajanje morebitnih učinkovitih zdravljenj. Na več ravneh so prisotni pozivi za izvajanje ustreznih raziskav pri otrocih, ki bodo tudi tej skupini omogočile hitrejši dostop do najučinkovitejših zdravljenj (5).

Namen prispevka je predstavitev osnovnih podatkov o KVČB pri otrocih in poudariti razlike z odraslimi.

EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca KVČB pri otrocih narašča tudi v Sloveniji. Novejši objavljeni podatki so za področje severovzhodne Slovenije, kjer se vse oblike pojavljajo pri 7,6, Crohnova bolezen pri 4,6 in ulcerozni kolitis pri 2,8 otrok na 100 000 otrok do 18. leta. Pogostost je enaka kot v zahodnoevropskih državah in manjša kot na nekaterih območjih severne Amerike in v skandinavskih državah. Podobno kot v drugih državah incidenca raste tudi v

slovenski otroški populaciji in se je od l. 2002 do l. 2010 povečala za 2,3-krat pri Crohnovi bolezni in 1,4-krat pri ulceroznem kolitisu (6).

RAZVRSTITEV

KVČB delimo tudi pri otrocih na Crohnovo bolezen, ulcerozni kolitis in nerazvrščeno obliko (angl. *inflammatory bowel disease – unclassified*; IBD-U). Značilnosti vseh oblik in posebnosti so natančno opisane v revidiranih Portske kriterijih (7), ki jih je nedavno objavilo Evropsko združenje za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko (ESPGHAN). V priporočilih opozarjajo na posebne oblike KVČB, ki se pojavijo v zgodnjem otroštvu in so posledica monogenetskih bolezni, v večini primerov imunskim pomanjkljivostim (7).

Montrealska klasifikacija je bila razvita predvsem za opis razširjenosti in oblike Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri odraslih. Po nekaj letih uporabe so se pokazale pomanjkljivosti pri njeni uporabi pri otrocih, zato jo je skupina mednarodnih strokovnjakov dopolnila in spremembo poimenovala Pariška klasifikacija (8). Dopolnitve so odraz drugačne klinične slike bolezni v otroški dobi.

Pomembne dopolnitve Montrealske klasifikacije za Crohnovo bolezen pri otrocih (Pariška klasifikacija) so (8):

- starost ob diagnozi se deli na bolnike, ki so zboleli pred 10. letom (KVČB z zgodnjim začetkom (A1a)) in tistimi, ki so zboleli med 10. in 17. letom (A1b),
- glede na prizadetost zgornjih prebavil se razširjenost deli na tisto do Treitzovega ligamenta (L4a) in med Treitzovim ligamentom in distalno tretjino ileuma (L4b),
- hkrati lahko opisujemo bolezen s strikturami in fistulami na enem ali več mestih (B2B3),
- rast je zaradi bolezni lahko upočasnjena (G1) ali pa ne (G0).

Dopolnitve Montrealske klasifikacije za ulcerozni kolitis pri otrocih (Pariška klasifikacija) so (8):

- pri starosti je delitev v 2 skupini enaka (otroci, mlajši od 10 let in stari med 10 in 17 let),
- razširjenost vnetja je dopolnjena s pankolitisom (E4), ki pri odraslih spada v skupino razširjene oblike (E3: proksimalno od lienalne fleksure),
- pri jakosti vnetja opisujemo ulcerozni kolitis, ki je bil kadarkoli hudo potekajoč (S1) ali vedno blag (S0).

Zelo zgodnje oblike kronične vnetne črevesne bolezni

Zgodnje oblike KVČB (pod 10. letom po Pariški klasifikaciji) je zaradi novih spoznanj o monogen-
skih boleznih, ki se kažejo predvsem kot zgodnji kolitis, bolje ločiti v več starostnih kategorij zaradi različnega pristopa k diagnosticiranju (9):

- KVČB z zelo zgodnjim začetkom (začetek pri starosti < 6 let),
- KVČB v obdobju dojenčka in malčka (začetek pri starosti 28 dni do 2 leti),
- neonatalna oblika (začetek pri starosti < 28 dni).

Dedovanje »klasičnih oblik« KVČB, kot so Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis še ni popolnoma pojasnjeno, gre pa za multigen-
ske bolezni, saj je z njunim nastankom povezanih že več kot 160 genskih lokusov. Vpliv dednosti na razvoj bolezni je glede na trenutno znanje manjši, kot je verjeten vpliv okolja. Pri otrocih, ki zbolijo pred 6. letom, pa je verjetnost, da je vzrok vnetja prebavil ena od (zaenkrat) 50 opisanih redkih dednih bolezni iz skupine t.i. monogen-
skih KVČB, večja. Pomembno je ugotoviti, za katero bolezen gre, saj je običajen pristop k zdravljenju pogosto neuspešen (9).

Za motnjo regulacije interleukina 10 (Il-10), ki jo kodirajo različni geni za receptorje Il-10 ali gena za Il-10, je značilno, da bolniki razvijejo vnetje črevesa v starosti nekaj mesecev. Običajno zdravljenje z izključnim enteralnim prehranskim zdravljenjem, steroidi, imunomodulatorji in protitelesi proti TNF- α ni učinkovito. Pri tej bolezni je pogosto edino učinkovito zdravljenje presaditev kostnega mozga (10, 11).

DIAGNOSTIKA

Evropsko združenje za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko (ESPGHAN) je nedavno objavilo prenovljene smernice za diagnostiko KVČB pri otrocih (Portski kriteriji). Vključujejo novejšje preiskave, kot so kazalci vnetja v blatu (kalprotektin, laktoferin) in metode za prikaz tankega črevesa (magnetno-resonančna enterografija in kapsulna endoskopija). Priporočila natančno opisujejo značilne in neznačilne oblike ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni ter v katerih primerih označimo bolezen kot nedeterminirano (7).

Diagnostika temelji na anamnezi, telesnem pregledu, laboratorijskih izvidih, endoskopskih preiskavah s histološkim pregledom in preiskavah za prikaz tankega črevesa. Le s kombinacijo opravljenih preiskav lahko ugotovimo KVČB, vrsto in obseg, kar je vodilo za izbiro zdravljenja in prognozo bolezni (7). Interpretacija histološke preiskave ni vedno enoznačna, zato je potrebno vrednotenje v kontekstu kliničnih podatkov in ostalih opravljenih preiskav (12).

ZDRAVLJENJE

Pri zdravljenju otrok moramo upoštevati posebnosti različnih razvojnih obdobij. Steroidi npr. upočasnijo rast, zato začnemo zdraviti Crohnovo bolezen praviloma z izključno enteralno prehrano (2). Ker je KVČB pri otrocih v povprečju hujša in ima težji potek, pogosteje in hitreje uvajamo imunomodulatorno zdravljenje (2).

Po trenutno veljavnih smernicah zdravimo otroke praviloma stopenjsko (angl. *step-up approach*), najprej z blažjimi protivnetnimi zdravili, kot so aminosalicilati (predvsem pri ulceroznem kolitisu).

Nadaljuje se s steroidnim ali pri Crohnovi bolezni z izključnim enteralnim prehranskim zdravljenjem (glej spodaj). Pogosto je potrebno dodati imunomodulatorno zdravilo (v večini primerov azatioprin). Če to ne zadostuje, ali pri fistulizirajoči obliki Crohnove bolezni, je potrebno zdravljenje z biološkimi zdravili

(protitelesa proti TNF- α , angl. *tumor necrosis factor α*). Pri nekaterih indikacijah (kot npr. zožitve, abscesi ipd.) je potrebno operativno zdravljenje (13, 14).

V pediatriji je pomemben problem tudi nujnost predpisovanja zdravil brez uradne indikacije (angl. *off label*). V nedavno objavljeni španski raziskavi so pri ambulantnem zdravljenju različnih bolezni prebavil 33 % vseh otrok, pri mlajših od 2 let pa kar pri 85 % predpisovali zdravila brez uradne indikacije (15). To prelaga odgovornost za morebitne zaplete zaradi neželenih učinkov na zdravnika. Proizvajalci pogosto ne registrirajo ustrezne oblike zdravila (npr. v sirupu) ali primernih odmerkov za otroke. Zato regulatorji trga z zdravili spodbujajo raziskave o učinkovitosti in varnosti zdravil tudi na otrocih, saj je le tako mogoče zagotoviti novejša in potencialno boljša zdravljenja tudi za otroke (15).

Dilema pristopa k zdravljenju: *step-up* vs. *top-down*

Poleg uveljavljenega stopenjskega zdravljenja (angl. *step-up*) je možen pristop k zdravljenju KVČB tudi agresivnejši (angl. *top-down*), ko uporabimo potencialno najučinkovitejša zdravila, kot so biološka zdravila proti TNF- α že na začetku zdravljenja bolnikov s predvidoma slabšo prognozo. Dokazov, da zgodnje biološko zdravljenje izboljša dolgoročni kasnejši potek bolezni, zaenkrat ni. V nedavno objavljeni ameriški raziskavi (16), v kateri so primerjali zdravljenje (uvvedeno v prvih 3 mesecih po postavitvi diagnoze) z anti-TNF- α in imunomodulatorno zdravljenje v skupini 204 otrok z novoodkrita Crohnovo boleznijo, je bil delež otrok v remisiji po 1 letu zdravljenja večji v skupini z anti-TNF- α (85,3 % vs. 60,3 %). V isti skupini je bila boljša tudi rast po 1 letu. Za uvrstitev zdravljenja po načelu *top-down* v smernice zdravljenja, so potrebne raziskave z daljšim časom opazovanja.

Izključno enteralno prehransko zdravljenje

Zdravljenje, ki je enakovredno zdravljenju s steroidi pri otrocih s Crohnovo boleznijo, je izključno ente-

ralno zdravljenje. Načini zdravljenja se med posameznimi centri razlikujejo v nekaterih podrobnostih, večinoma pa uživa bolnik 8 tednov enega od polimernih enteralnih napitkov, ki vsebuje vsa makro in mikro hranila. Običajno uporabljamo tiste s kalorično gostoto 1,5 kcal/ml. Dodatno pije le vodo. Po 8 tednih sledi 4-5-tedenski prehod na zdravo prehrano (17).

Možen mehanizem tovrstnega zdravljenja je sprememba črevesne mikrobiote, kar so posredno preko spremenjenega vzorca kratkoverižnih maščobnih kislin, ki jih sintetizirajo črevesne bakterije, dokazali švedski raziskovalci na skupini 30 otrok s Crohnovo boleznijo in kontrol (18). Pri 79 % otrok, pri katerih je bilo izključno enteralno prehransko zdravljenje učinkovito, se je po 6. tednih zmanjšal delež vnetje spodbujajoče očetne kisline, povečali pa so se deleži kratkoverižnih maščobnih kislin, ki vnetje zavirajo (npr. mlečne kisline), kar je bilo podobno kot v skupini zdravih kontrol.

Odsotnost endoskopskih znakov vnetja (angl. *mucosal healing*) je cilj zdravljenja KVČB, saj pomembno izboljša prognozo. Rezultati nekaterih raziskav pri otrocih dokazujejo zaceljenje sluznice po izključnem enteralnem prehranskem zdravljenju pri večjem deležu otrok kot po zdravljenju s steroidi (19).

Lambert s sod. (20) je retrospektivno v obdobju 5 let analiziral dolgoročnejsi (čas opazovanja 2 leti) učinek izključnega enteralnega prehranskega zdravljenja pri otrocih s Crohnovo boleznijo. Izključno enteralno prehrano je dobivalo 31 otrok, 26 jih je bilo v začetku zdravljenih s steroidi. Bolniki, zdravljeni s steroidi, so imeli večjo aktivnost bolezni po 6 mesecih, več recidivov bolezni in so počasneje rasli. Statistično značilno več otrok iz steroidne skupine je imelo po 2 letih imunomodulatorno zdravljenje s tiopurini (80 % vs. 39 %).

Cochranova metaanaliza ni potrdila enake učinkovitosti izključnega enteralnega prehranskega zdravljenja Crohnove bolezni pri odraslih (21), kar bi lahko bila posledica heterogenosti raziskav, ki so jih vključili v analizo.

Prihodnost zdravljenja

Prihodnost zdravljenja je tudi pri otrocih usmerjeno zdravljenje uvedeno na podlagi genetskih podatkov in biomarkerjev, ki bi vplivalo na patogenetski mehanizem pri posameznem bolniku in tako izboljšalo dolgoročni potek bolezni. V različnih fazah raziskav so nova biološka zdravila, kot npr. vedolizumab, ki preprečuje prodiranje levkocitov v črevesno sluznico, in ustekinumab, ki veže vnetna citokina Il-12/Il-23. Razvijajo tudi druga zdravila z vplivom na posamezne faze vnetnega procesa (4).

Do vpeljave novih zdravljenj pa ostajajo velike možnosti pri optimiziranju že obstoječih zdravljenj, ki jih prilagodimo glede na odziv posameznega bolnika nanje. Pri zdravljenju z azatioprinom lahko določamo aktivnost encima tiopurinske metiltransferaze (TMTP) in metabolite ter glede na rezultat predpišemo najustreznejše odmerke zdravila (13). Z določanjem koncentracije anti-TNF- α pred naslednjim odmerkom in protiteles proti TNF- α pa optimiziramo odmerke in časovni razmak med odmerki pri bioloških zdravilih (13). Kadar monoterapija ne zadošča, je tudi pri otrocih potrebno dolgoročno zdravljenje z več zdravili, npr. anti-TNF- α in imunomodulatorjem, se pa s tem poveča verjetnost pojava neželenih učinkov zdravil (13).

Psihološka obravnava in šolanje

Pomemben vidik obravnave otroka s KVČB je psihološka obravnava. Dokazano je, da kronični stres in motnje razpoloženja povečajo verjetnost za zagon bolezni. Zato je v timsko obravnavo otrok v dobrih centrih razvitih držav vedno vključen tudi psiholog, ki otroku in staršem pomaga skozi različne faze sprejemanja bolezni po postavljeni diagnozi, uči tehnike za učinkovito spopadanje s stresom, prepozna psihološke motnje in predlaga dodatno psihiatrično obravnavo, kadar je to potrebno (npr. pri depresiji in motnjah hranjenja). Raziskave niso pokazale prednosti določenega pristopa, pogosto pa se uporablja vedenjsko-kognitivna terapija (22).

Na nadaljevanje šolanja, študija in izbiro zelenega poklica mora imeti KVČB čim manjši vpliv. Glede potrebnih prilagoditev se razširjen tim za obravnavo KVČB, ki ga sestavljajo pediater gastroenterolog, bolnišnični učitelj, psiholog, občasno pa še nutricionist, zdravnik druge subspecialnosti, socialni delavec in medicinska sestra, sestane s predstavniki izobraževalne ustanove, običajno z razrednikom in šolskim svetovalnim delavcem in s starši. Enak model obravnave je potreben tudi pri drugih kroničnih boleznih z možnim težjim potekom, saj z njim zmanjšamo psihične obremenitve in omogočimo obolelemu otroku čim bolj normalno življenje. Nekateri izkušnje Bolnišnične šole pri obravnavi otrok in mladostnikov s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom, ki deluje pod okriljem Osnovne šole Ledina na Pediatrični kliniki, so dosegljive na povezavi, navedeni v literaturi (23).

PROGNOZA

Kljub širokem izboru učinkovitih načinov zdravljenja, s katerim se zmanjša potreba po ponavljajočem zdravljenju s steroidi, pomemben delež otrok s KVČB zaostaja v pubertetnem razvoju in ne doseže genetskega potenciala rasti (24). Malik s sod. (25) je retrospektivno analizirala rast pri 116 otrocih, ki so zboleli pri povprečni starosti 10,8 let. Na koncu raziskave (najdaljši opazovalni čas je bil 15 let) so imeli otroci statistično pomembno nižji povprečen SDS (angl. *standard deviation score*) za višino (-0,5), med tem ko je bil ta pri njihovih starših +0,2.

KVČB je pri otrocih v povprečju bolj razširjena in težje potekajoča kot pri bolnikih, ki zbolijo v odrasli dobi. Zaradi zgodnjega začetka pričakujemo zaplete, kot so fistule, zožitve in karcinom v nižji starosti (2).

ZAKLJUČEK

KVČB pri otrocih in mladostnikih predstavlja velik strokovni izziv za tim strokovnjakov, ki se ukvarja z bolniki in njegovim okoljem, tako z vidika diagnostike in zdravljenja, kot tudi po raziskovalni in izobraževalni plati. S hitro diagnostiko in ustreznim

zdravljenjem v sklopu celostne obravnave želimo omogočiti otroku čim bolj normalno odraščanje in doseganje vseh življenjskih ciljev.

Literatura

1. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 581–9.
2. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 953–61.
3. Ruellemele FM. Pediatric inflammatory bowel diseases: coming of age. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 332–6.
4. Crandall WV, Baldassano R, Bousvaros A, Denson LA, Gupta N, Mackner LM. NASPGHAN single-topic symposium: discovering the future of pediatric IBD care. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 130–8.
5. Rosh JR, Hyams JS. Pediatric UC drug development: a GREAT idea now needs a GRAND conversation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 677–8.
6. 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; 58: 325–32.
7. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 795–806.
8. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1314–21.
9. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic Very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014 (In press)
10. Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 1795–805.
11. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009; 361: 2033–45.
12. Feakins RM. Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology* 2014; 64: 317–35.
13. Ruellemele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1179–207.
14. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 340–61.
15. Ruiz-Antoran B, Pineiro R, Avendano C, Román E, Cilleruelo ML, Gutiérrez-Junquera C, et al. Drug utilization and off-label drug use in Spanish pediatric gastroenterology outpatients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 173–7.
16. Walters TD, Kim MO, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor-alpha vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 383–91.
17. Day AS, Burgess L. Exclusive enteral nutrition and induction of remission of active Crohn's disease in children. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 375–83.
18. Tjellstrom B, Hogberg L, Stenhammar L, Magnusson KE, Midtvedt T, Norin E, et al. Effect of exclusive enteral nutrition on gut microflora function in children with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1454–9.
19. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012; 61: 1619–35.
20. Lambert B, Lemberg DA, Leach ST, Day AS. Longer-term outcomes of nutritional management of Crohn's disease in children. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2171–7.
21. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000542.
22. Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, Herzer M, Deer K, Hommel KA. Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 449–58.
23. Bečan T. Ko učenec/učenka zboli za Crohnovo boleznijo ali kroničnim ulceroznim kolitisom. 2001. Internetni vir: <http://www2.arnes.si/~osljbs3s/bolezni/crohnova1.htm> (30.11.2014)
24. Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012; 85: 308–19.
25. Malik S, Mason A, Bakhshi A, Young D, Bishop J, Garrick V, et al. Growth in children receiving contemporary disease specific therapy for Crohn's disease. *Arch Dis Child* 2012; 97: 698–703.

Diagnostični algoritem kronične vnetne črevesne bolezni

Diagnostic algorithm in inflammatory bowel disease

Matjaž Koželj*, Matic Koželj

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2014; suplement 1: 29–34

Ključne besede: Kronična vnetna črevesna bolezen, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, indeterminirani kolitis

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, indeterminate colitis

IZVLEČEK

Za kronično vnetno črevesno bolezen (KVČB) je značilno ponavljanje destruktivnega vnetja prebavne cevi. KVČB vključuje Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis. Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis se razlikujeta glede na razširjenost v prebavni cevi ter makroskopskih in histoloških značilnostih. Diagnoza KVČB sloni na klinični sliki, laboratorijskih, endoskopskih in slikovnih preiskavah ter histološkem pregledu. Pri nekaterih bolnikih z prizadetostjo samo širokega črevesja ni mogoče vedno ločiti Crohnove bolezni od ulceroznega kolitisa, govorimo o indeterminiranem kolitisu, ki prizadene 10 do 15 % bolnikov s KVČB.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) comprises disorders characterized by recurrent, destructive inflammation of the gastrointestinal tract. IBD includes Crohn's disease and ulcerative colitis. Crohn's disease and ulcerative colitis differ in terms of distribution in the gastrointestinal tract and in their macroscopic and histological features. The diagnosis of IBD is based on clinical, endoscopic, radiologic and histological criteria. In some patients with exclusive colon involvement, the distinction between Crohn's disease and ulcerative colitis is not possible (indeterminate colitis). It is estimated that 10 to 15% of patients with IBD belong to this group.

*Prim. Matjaž Koželj, dr. med., svetnik
Klinični oddelek za gastroenterologijo
UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Ulcerozni kolitis (UK) in Crohnova bolezen (CB) sta dve glavni obliki kronično vnetne črevesne bolezni (KVČB). Pri 10 do 15 % bolnikov ni možno ločiti med CB in UK, govorimo o indeterminiranem kolitisu (IK). Med KVČB prištevamo tudi mikroskopski kolitis, ki ga delimo na limfocitni in kolagenozni kolitis (1).

KVČB se pojavi najpogosteje med 20. in 45. letom, okoli 20 % KVČB se pojavi že v otroštvu. Pri bolnikih s CB je ob odkritju v 29 do 55 % prizadeto tanko črevo in široko črevo, v 29 do 41 % samo tanko črevo, v 14 do 27 % samo široko črevo in manj kot v 5 % zgornja prebavna cev. Pri bolnikih z UK je ob odkritju v 25 do 55 % prizadet samo rektum, v 40 do 70 % levi kolon in v 20 % celotno široko črevo.

Na KVČB posumimo na osnovi anamneze in kliničnega pregleda. Po izključitvi drugi možnih vzrokov simptomov in znakov bolezni prebavne cevi usmerimo diagnostiko na KVČB. Za potrditev bolezni so pomembne endoskopske, rentgenske in histološke preiskave. Laboratorijske preiskave so nam v pomoč predvsem pri ocenjevanju aktivnosti vnetja in oceni uspešnosti zdravljenja.

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

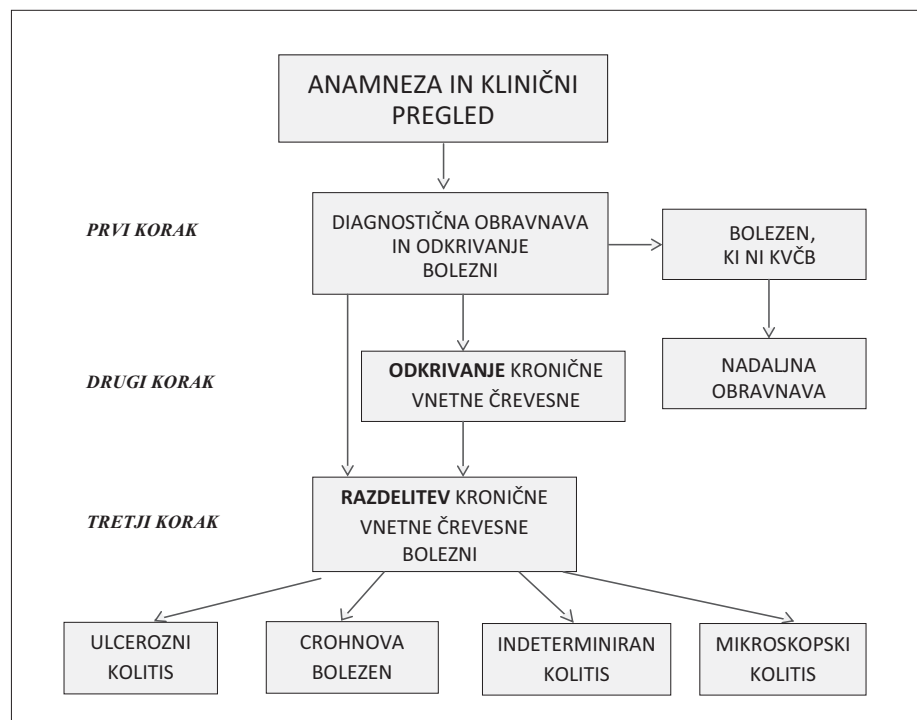
Diagnostični postopek je zapleten, saj vključuje opredelitev različnih simptomov in znakov, ki se lahko pojavljajo pri različnih boleznih. V prvem koraku izključimo druge bolezni, ki imajo podobne simptome in znake kot KVČB. V drugem koraku poskušamo potrditi KVČB in v tretjem koraku glede na endoskopske, rentgenske in hi-

stološke izvide uvrstiti bolezen v skupino CB, UK, IK ali mikroskopski kolitis. V tretjem koraku odkrivamo tudi morebitne zaplete vnetja, ki jih je več pri CB. Velikokrat že v prvem koraku odkrijemo KVČB in nato pridemo na tretji korak.

Glavni simptom KVČB je kronična driska z ali brez krvi. Na osnovi anamneze, kliničnega pregleda in preiskav lahko pogosto opredelimo vzrok težavam.

Pri nekrvavi driski so najpogostejši vzroki: pankreatična insuficienca, celiakija, kolorektalni karcinom, virusne (Rotavirus, Astrovirus, HIV, citomegalovirus) in parazitske okužbe (*Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma* spp.), Whipplova bolezen, hipertireoza in druge endokrine bolezni.

Pri krvavi driski po posumimo na sledeče bolezni: KVČB, Behcetova bolezen, infekcija (*Campylobacter*, *salmonella*, *Shigela*, enterohemoragična *E.coli*, *C difficile*, *Entamoeba histolytica*), intestinalna tuberkuloza, virusne okužbe (CMV, herpes simpleks), kolorektalni karcinom, ishemični in postradiacijski kolitis ter posledica uživanja nesteroidnih protivnetnih zdravil.



Diagnostični algoritem kronične vnetne črevesne bolezni

V prvem koraku bolnik opravi že veliko preiskav (laboratorij, mikrobiologija, endoskopija, histologija) in lahko odkrijemo že KVČB.

V primeru, da KVČB ne odkrijemo, jo v drugem koraku poskušamo usmerjeno potrditi. V diagnostiki KVČB sta najpomembnejša endoskopija in histologija.

Pri sumu na CB za natančno lokalizacijo bolezni v diagnostičnega postopka naredimo še zgornjo endoskopijo in slikovno diagnostiko tankega črevesa (MR enterografijo, CT enterografijo, jejunoilografijo, kapsulno endoskopijo). Za potrjevanje in opredelitev fistul, abscesov in perianalnih zapletov so nam v pomoč magnetna resonanca, transabdominalni UZ in endoskopski UZ. V diagnostične postopku z laboratorijskimi preiskavami krvi in blata ugotavljamo aktivnost vnetja, ki je pomembna pri zdravljenju in spremljanju uspeha zdravljenja in napovedi poslabšanja KVČB.

ENDOSKOPIJA

Endoskopija je najpomembnejša diagnostična preiskava. Običajno naredimo najprej rektoskopijo (rektosigmoidoskopija). Pri odkrivanju in potrjevanju KVČB moramo narediti celotno kolonoskopijo z ileoskopijo. Na osnovi endoskopskih značilnosti lahko velikokrat ločimo UK in CB (Tabela 1) (2).

Makroskopski lahko ločimo CB od UK (Tabela 3) (2). Za UK je značilno difuzno vnetje sluznice, ki običajno zajame rektum in se širi proksimalno. Vnetje je prisotno le v širokem črevesu. Pri UK so znane tudi izjeme. Pri ulceroznem pan-

kolitisu se vnetje lahko razširi še v terminalni ileum (backwash ileitis), lahko se pojavi izolirano vnetje ob slepiču (appendiceal skip lesions) in ni prizadeta sluznica rektuma. Slednji pojav je pogost pri prvem zagonu UK pri otrocih (v 30 %), hudem zagonu vnetja pri odraslih (13 %) in pri lokalnem zdravljenju UK (do 44 %) (2, 3). CB lahko prizadene celotno prebavno cev in otočki vnete sluznice so obkroženi z normalno sluznico. Značilne vnetne spremembe sluznice pri CB so: afte in globoki ulkusi, ki lahko potekajo vzdolž prebavne cevi. Pogoste so zožitve prebavne cevi.

HISTOLOGIJA

Ob prvi endoskopski preiskavi naredimo vsaj dve biopsiji iz vsakega od petih delov širokega črevesa vključno z ileumom (ileum, desni kolon, transverzalni ter descendentni del kolona ter rektosigma) (2). Patohistološko mnenje je izredno pomembno, saj potrdi bolezen, loči med posameznimi oblikami KVČB (Tabela 2), pokaže stopnjo aktivnosti vnetja in morebitno displazijo pri dolgoletni bolezni.

Tabela 1. Makroskopske značilnosti kronično vnetne črevesne bolezni
Table 1. Macroscopic features used for the diagnosis of IBD

	Ulcerozni kolitis	Crohnova bolezen
Lokalizacija	kolon in rektum	celotna prebavna cev
Ileum	ne, izjema backwash ileitis	pogosto prizadet
Kolon	levo>desno	desno>levo
Rektum	običajno	redko
Razporeditev v prebavni cevi	difuzno	segmentno
Ulkusi	površinski	aftoidni, globoki
Pseudopolipi	pogosti	redki
Lezije na preskok	odsotne	prisotne
Tlakovana cesta	odsotna	prisotna
Globoke fissure	odsotne, razen pri fulminantni obliki	prisotne
Fistule	odsotne razen pri fulminantni obliki	prisotne
Atrofija sluznice	izrazita	minimalna
Zadebeljena stena črevesa	ni prisotna	prisotna
Stenoza	neznačilna	pogosta

LABORATORIJSKE PREISKAVE

Krvne preiskave so nam v pomoč pri obravnavi bolnikov s KVČB. Večje število levkocitov, trombocitov in višje vrednosti označevalcev akutnega vnetja (CRP, SR) ne potrjujejo KVČB, ampak aktivnost vnetja pri že ugotovljeni bolezni. Glede na vrednost označevalcev vnetja sklepamo na aktivnost bolezni, uspeh zdravljenja in napovedi poslabšanja bolezni. Pri CB so krvni vnetni pokazatelji značilni predvsem za ileokolični del in manj za prizadetost samo tankega črevesa. CRP in SR sta občutljivejša označevalca vnetja pri CB kot pri UK (4).

Bolniki z KVČB imajo pogosto anemijo, ki je običajno posledica vnetja in izgube krvi. Dodaten vzrok anemije je lahko še pomanjkanje vitamina B12 (npr. pri prizadetosti ileuma, po operaciji ileuma). V krvi so lahko znižani albumini (izguba ali zmanjšana resorpcija) in patološki jetrni testi (primarni sklerozirajoči holangitis).

Kalprotektin v blatu je označevalec akutnega vnetja v črevesu. Kalprotektin je beljakovina, ki se sproš-

ča iz vnetnih celic (nevtrofilcev, monocitov, makrofagov) in so v večjem številu prisotni v vnetno spremenjeni sluznici. Določitev kalprotektina v blatu nam pomaga pri ločevanju KVČB od razdraženega črevesja, ocene aktivnosti vnetja črevesja, uspehu zdravljenja KVČB in napovedi poslabšanja bolezni.

SLIKOVNE PREISKAVE

Nativna RTG slika trebuha je preiskava, ki jo uporabljamo pri prizadetih bolnikih za izključitev toksičnega kolona, predrtja prebavne cevi in ileusa.

Jejunoileografija je še vedno uporabna RTG kontrastna preiskava tankega črevesa pri sumu na CB. Uporabljamo jo za odkrivanje bolezni v tankem črevesu in zapletov kot so stenoze, fistule, ulkusi (6). Senzitivnost za majhne spremembe je nizka v primerjavi z ileoskopijo ali kapsulno endoskopijo. Poleg tega je to dinamična preiskava in se veliko sprememb odkrije le pri fluoroskopiji. V zadnjih letih se preiskavo redkeje uporablja zaradi RTG sevanja.

Magnetno resonančna enterografija (MRE) je zelo pomembna preiskava pri bolnikih z CB. Preiskava ne obremenjuje bolnika z RTG obsevanjem in jo lahko

naredimo tudi pri bolniku z ledvično odpovedjo, saj ne potrebuje kontrasta. MRE nam da več informacij kot jejunoileografija, saj pokaže poleg sprememb v lumnu še spremembe v steni in okolici (bezgavke, fistule). Zaradi različne vsebine tekočine lahko MRE loči aktivno vnetje in ob tem zožitve svetline črevesa od stenoze brez vnetja (pomembno za odločitev oblike zdravljenja) (7).

CT enterografija (CTE) je preiskava, ki nam da podobne podatke kot MRE,

Tabela 2 (2). Mikroskopske značilnosti KVČB
Table 2. Microscopic features used for the diagnosis of IBD

	Ulcerozni kolitis	Crohnova bolezen
Neenakomerna arhitektura kript	difuzno	fokalno
Kronično vnetje	difuzno	fokalno
Lokalizacija	površinsko	preko celotne stene
Serozitis	odsoten, razen pri fulminantni obliki	prisoten
Limfoidni agregati	pogosti v mukozi in submukozi	v celotni steni
Granulomi	odsotni	prisotni
Akutno vnetje	difuzno	fokalno
Kriptni abscesi	pogosti	redki
Polimorfizem epitelij kript	difuzno	fokalno
Pomanjkanje mucina	prisotno, značilno	neznačilno
Mišična hipertofija	odsotna	prisotna
Nevralna hiperplazija	redka	značilna
Metaplazija Panethovih celic	prisotna	neznačilna
Metaplazija piloričnih žlez	redka	prisotna

vendar jo omejuje RTG sevanje. CTE ima nekoliko manjšo senzitivnost za odkrivanje zožitev črevesa in fistul pri CB (7).

MR medenice je pomembna preiskava pri sumu na zaplete CB kot so fistule in perianalne komplikacije (8).

Transabdominalni ultrazvok je vse bolj pomembna preiskava pri diagnostiki in spremljanju KVČB. Z UZ preiskavo lahko na osnovi debeline stene črevesa in pretoka krvi (Doppler) sklepamo na vnetne spremembe predvsem v področju terminalnega ileuma in proksimalno od rektuma (7). Z UZ lahko odkrijemo tudi povečane bezgavke, abscese, zožitve in celo fistule.

Endoskopski ultrazvok (EUZ) pokaže fistule in perianalne zaplete. EUZ loči enostavne od kompleksnih fistul in njihov odnos do analnega sfinktra. Preiskava je zelo senzibilna za odkrivanje perianalnih abscesov. EUZ je preiskava brez sevanja, varna in ima podobno senzitivnost in specifičnost za perianalne abscese in fistule kot MR. Preiskava je lahko zaradi prizadetosti perianalnega področja boleča in jo takrat delamo v anesteziji. To pa preiskavo velikokrat omejuje.

Kapsulna endoskopija je preiskava brez RTG sevanja in je namenjena endoskopskemu pregledu tankega črevesa. Preiskav je senzibilnejša od drugih slikovnih preiskav (jejunoileografija, MR enterografija, CT enterografija) pri odkrivanju sprememb sluznice pri nestenozantni obliki CB (9). Namenjena je bolnikom s sumom na prizadetost tankega črevesa, ki jo s predhodnimi endoskopskimi in slikovnimi preiskavami nismo potrdili (10).

Po preiskavah bolnike z KVČB uvrstimo po Montrealski razdelitvi (Tabela 3) (11). UK se deli samo glede na razširjenost, CB pa poleg razširjenosti še glede na leta začetka in obliko bolezni.

Uvrstitev bolnikov po Montrealski klasifikaciji je pomembna za zdravljenje, sledenje in prognozo bolnikov s KVČB.

Tabela 3 (11). Razdelitev ulceroznega kolitisa (Montrealska klasifikacija)

Table 3. Montreal classification of ulcerative colitis

E1	Ulcerozni proktitis: prizadeta sluznica rektuma
E2	Levostranski ulcerozni kolitis: prizadeta sluznica distalno od lienalne fleksure
E3	Razširjen ulcerozni kolitis (pankolitis) prizadeta sluznica proksimalno od lienalne fleksure.

Razdelitev Crohnove bolezni (Montrealska klasifikacija)

Montreal classification of Crohn's disease

Starost ob odkritju bolezni	
A1	16 let in mlajši
A2	17 do 40let
A3	nad 40 let
Lokalizacija	
L1	Terminalni ileum
L2	Kolon
L3	Ileum in kolon
L4	Zgornja prebavna cev
Oblika bolezni	
B1	Nepenetrantna, nestenozantna
B2	Stenozantna
B3	Penetrantna

Ob prisotnosti perianalne bolezni se doda še p (npr: B2p)

ZAKLJUČEK

Diagnostični postopek pri KVČB se začne po anamnezi in kliničnem pregledu. Bolniki z UK pridejo hitro k zdravniku zaradi krvave driske in je diagnostični postopek po endoskopskem pregledu črevesa in histologiji zaključen. Bolniki s CB imajo raznovrstne težave, ki so velikokrat občasne, prehodne in ne tako izrazite. Diagnostični postopek je zaradi tega odložen in tudi kolonoskopija z ileoskopijo vedno ne potrdi bolezni. Včasih šele preiskave zgornjih prebavil in tankega črevesa potrdijo bolezen. Z novimi preiskavami in znanji imamo boljši vpogled v vnetno dogajanje in tako boljše zdravljenje in spremljanje bolnikov s KVČB.

Literatura

1. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory Bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670-89.
2. Magro F, Langner C, Driesse A, Ensari A, Geboes K, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965-90.
3. Joo M, Odze RD. Rectal sparing and skip lesions in ulcerative colitis: a comparative study of endoscopic and histologic findings in patients who underwent proctocolectomy. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 689-96.
4. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indication for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 1995; 73: 350-4.
5. Abreu MT, Harpaz N. Diagnosis of colitis: making the initial diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 295-301.
6. Masselli G, Brizi GM, Parrella A, et al. Crohn's disease: magnetic resonance enteroclysis. *Abdom Imaging* 2004; 29: 326-34.
7. Heyne R, Rickes S, Bock P, et al. Non-invasive evaluation of activity in inflammatory bowel disease by power Doppler sonography. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 171-5.
8. Koelbel G, Schmiedl U, Majer MC, et al. Diagnosis of fistulae and sinus tracts in patient with Crohn's disease: Value of MR imaging. *AJR Am Roentgenol* 1989; 152: 999-1003.
9. Triester SL, leighton JA, Leontiadis GL, et al. A meta analysis of yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients With nonstricturing small bowel Chron's disease. *Am J Gastroentrol* 2006; 101:954-64.
10. Gert Van Assche, Dignas A, Panes J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definition and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7-17.
11. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 (Suppl A): 5-36.

Slikovne diagnostične metode pri kronični vnetni črevesni bolezni

Diagnostic imaging of inflammatory bowel disease

Maja Podkrajšek*, Martina Vivoda

Splošna bolnišnica Novo mesto

Gastroenterolog 2014; suplement 1: 35–38

Ključne besede: magnetno resonančna enterografija, magnetna resonanca, Crohnova bolezen

Key words: MR enterography, MRI, Crohn disease

IZVLEČEK

V prispevku so prikazane slikovne diagnostične metode, ki jih uporabljamo pri diagnozi in sledenju bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo. Opisani so mesto slikovnih diagnostičnih metod v diagnostičnem protokolu, tehnika in prednosti magnetno resonančne enterografije, prikazani so magnetno-resonančni znaki Crohnove bolezni.

Magnetno resonančna enterografija je zanesljiva metoda za diagnostiko Crohnove bolezni, za prikaz intenzivnosti bolezni in zapletov pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, omogoča pa tudi pravi izbor bolnikov za operativno in konzervativno zdravljenje.

ABSTRACT

The purpose of this article is to review diagnostic imaging methods used in diagnosis and follow-up of inflammatory bowel disease. Technique of MR enterography is described as well as review of the imaging findings suggestive of Crohn's disease.

MR enterography plays an important role in providing accurate information about the severity and complications of Crohn's disease and can help to select patients for operative and medical treatment.

*Doc. dr. Maja Podkrajšek, dr. med., specialistka radiologije
Splošna bolnišnica Novo mesto,
Šmihelska cesta 1, Novo mesto

UVOD

Najpogostejša kronična vnetna črevesna bolezen je Crohnova bolezen (CB), ki lahko prizadene katerikoli del gastrointestinalnega trakta (GIT), najpogosteje zadnji del tankega črevesa in terminalni ileum (1). Bolezen prizadene črevo segmentalno (skip lezije), poteka pa v zagonih in remisijah (2).

Etiologija in patogeneza bolezní nista natančno pojasnjeni, sumi se, da pride do vnetnega odgovora na črevesne mikrobe pri genetsko predisponiranih osebah (2, 3). Bolezen se najpogosteje pojavi med dvajsetim in štiridesetim letom, redkeje med šestdesetim in osemdesetim letom (4, 5).

CB v začetni fazi prizadene sluznico GIT, se hitro razširi v celotno debelino stene (transmuralno) in v okolno maščevje (ekstramuralno) ter povzroči zaplete (fistule, abscese in strikture) (3).

Diagnozo postavimo s kombinacijo kliničnega pregleda, endoskopije, histologije, radiologije in biokemije. Diagnoza temelji na koloileoskopiji s histologijo, kadar je bolezen prisotna v kolonu in terminalnem ileumu (6).

Ocena razširjenosti bolezní v preostalem delu tankega črevesa pa z endoskopskimi preiskavami ni mogoča, je pa bistvenega pomena za prognozo bolnika, saj je obsežna stenoizirajoča-penetrantna bolezen tankega črevesa povezana z zapletenim potekom, ki zahteva najbolj agresivno zdravljenje. MR ima izjemen pomen tudi za spremljanje učinkovitosti imunosupresivnega zdravljenja in optimizacijo zdravljenja.

MAGNETNO-RESONANČNA ENTEROGRAFIJA

Med slikovnimi diagnostičnimi metodami je najpomembnejša magnetno-resonančna enterografija (MRE), ki ima zaradi odsotnosti ionizirajočega sevanja pomen tako pri postavitvi diagnoze kot tudi pri sledenju bolnikov s CB, saj so ti bolniki večinoma mladi in zaradi poteka bolezní v zagonih večkratne preiskave (4).

MRE prikaže obseg bolezní v tankem črevesu, saj CB prizadene tanko črevo segmentalno, prikaže pa tudi jakost in zaplete bolezní.

Zaradi visoke kontrastne in prostorske ločljivosti je najbolj zanesljiva slikovna diagnostična metoda. Ima višjo kontrastno ločljivost kot CT enterografija in v zadnjih letih zaradi uvedbe 3D gradientnih sekvenc tudi s CT enterografijo primerljivo prostorsko ločljivost. Ker MRE prikaže bolezen v steni črevesa (transmuralno) in ekstramuralno, ima prednost pred jejunoileografijo, ki prikaže le spremembe širine in robov lumna črevesa, ekstramuralnih sprememb pa ne.

Izvedba magnetno-resonančne enterografije

Za natančno diagnozo CB sta potrebni zadostna razširitev lumna črevesa in umiritev peristaltike. Za razširitev lumna črevesa se uporabljajo različna sredstva; v naši ustanovi uporabljamo kot oralno kontrastno sredstvo (OKS) 2 % raztopino že pripravljene sorbitola, ki spada med bifazična KS, ki znižujejo signal na T1 obteženih posnetkih in zvišujejo signal na T2 obteženih posnetkih, kar omogoča merjenje debeline stene na T2 obteženih posnetkih in oceno obarvanja stene na T1 obteženih posnetkih. Bolnik spiže v 45 minutah pred preiskavo približno 1,2 litra OKS. Nato bolniku pričvrstimo okoli trebuha visoko ločljivo telesno tuljavo in mu naročimo, da se uleže na trebuh v MR aparat. S takim položajem pričvrstimo črevesne vijuge med bolnika in mizo, kar dodatno razširi vijuge in onemogoči gibanje črevesa (peristaltiko), zato je popačenj slike manj (7).

Sekvence magnetno-resonančne enterografije

Izvedba metode se v razlikuje od ustanove do ustanove zaradi različne opremljenosti (1,5 ali 3T aparat) in zaradi različne izkušnosti osebja.

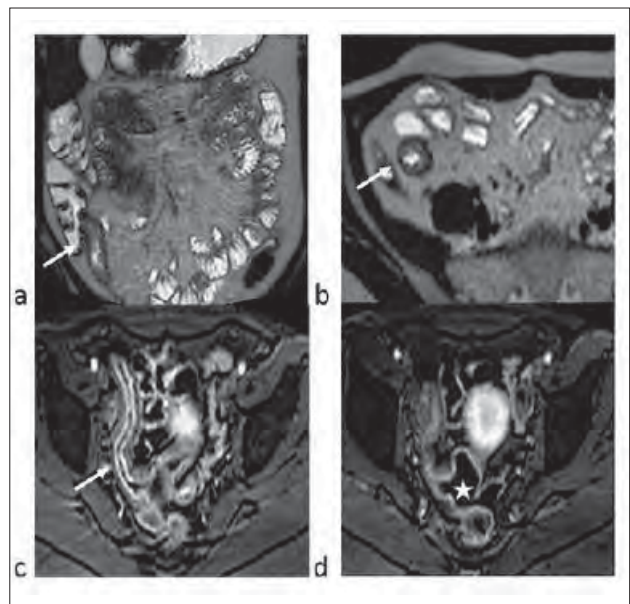
V naši ustanovi uporabljamo dva tipa T2 obteženih sekvenc; turbo ali fast single-shot spin echo sekvence,

z njimi naredimo visoko ločljive posnetke v kratkem času in se izognemo popačenju slike zaradi peristaltike in premikanja. Slikamo v koronalni ravnini. Obvezno uporabljamo sekvence z izbrisom maščevja (FS), saj le tako lahko ločimo edem od maščevja v steni črevesa (2, 6). Pred in po aplikaciji intravenoznega kontrastnega sredstva (IVKS) uporabimo najhitrejše (gradientne) T1 obtežene gradientne sekvence v 3D tehniki v aksialni ravnini za natančen prikaz obarvanosti črevesne stene. Gradientne sekvence so zelo občutljive na gibanje, zato pred IVKS vbrizgamo IV bolniku še spazmolitik (buscopan, glukagon). Difuzijsko slikanje (DWI) se ne uporablja rutinsko, poteka pa veliko raziskav, kjer na podlagi DWI ocenjujejo vnetni proces v steni črevesa (8–11). Najnovejše raziskave ocenjujejo motiliteto črevesne stene s kinematografskimi metodami (12–14).

Magnetno-resonančno-enterografski znaki Crohnove bolezni

Maglante in sodelavci (15) je predlagal klasifikacijo subtipov CB na podlagi MRE znakov. Ločil je med aktivno vnetnim, perforantnim, fibro-stenotičnim in reparativno-regenerativnim subtipom. MRE znaki za opredelitev so bili: sluznične ulceracije, zadebeljena stena črevesnih vijug, »comb sign«, edem mezenterija, proliferacija mezenterialnega maščevja, obarvanje črevesne stene po aplikaciji IV KS, prikaz sinusov, fistul, abscesov v mezenteriju, prikaz perinealnih fistul. Aftozne ulceracije, ki so najzgodnejši znaki sluznične prizadetosti, pri MRE redko vidimo, globoke linearne ulceracije pa pri pravilni tehniki MRE najdemo v 75 do 90 % (15). CB hitro napreduje transmuralno, kar pri MRE vidimo kot zadebeljeno steno. Normalna debelina stena znaša do 3 mm. Občutljivost in specifičnost za prikaz zadebeljene stene sta visoki, 83–91 % in 86–100 % (15). Močnejše žilje v mezenteriju ob zadebeljeni steni tankega črevesa imenujemo »comb sign«. Če signal mezenterija na T2 obteženih FS posnetkih ostane visok, gre za edem mezenterija. Pri kroničnem poteku CB pride do proliferacije mezenterialnega maščevja, ki razmika črevesne vijuge, signal mezenterija na

T2 obteženih FS posnetkih se zniža. Obarvanje zadebeljene črevesne stene po aplikaciji IVKS je različnega izgleda. Če gre za akutno vnetje, se obarva sluznica in mišično serozna plast, submukoza pa manj, gre za znak tarče (slika 1). Če napredujejo fibroza in zadebelitev submukoznega maščevja v črevesni steni, se na T1 obteženih postkontrastnih posnetkih prikaže znižanje signala submukoznega maščevja glede na signal sluznice, gre za halo znak. S tarčnim in halo znakom ločimo po aplikaciji IV KS akutno-vnetni subtip, ki potrebuje medikamentozno zdravljenje, od stenotično-fibrotičnega subtipa, ki potrebuje operacijo. Ker je bolezen transmuralna, se hitro razširi skozi steno v okolico (ektramuralno), nastanejo sinusi, abscesi in fistule. Najbolj pogoste so perinealne fistule. Dezmozoplastična reakcija mezenterija ob vnetnih fistulah povzroči nastanek zvezde.



Slika 1. 22-letna bolnica s Crohnovo boleznijo
a) zadebeljena stena in zožen lumen terminalnega ileuma
b) prikaz linearne ulceracije
c) tarčno obarvanje po aplikaciji IV KS
d) prestenotična dilatacija (zvezdica)

Figure 1. 22-year-old woman with active Crohn's disease
a) thickened and narrowed terminal ileum
b) linear ulcerations
c) targeted enhancement of the bowel wall after application of contrast agent
d) prestenotic dilatation (star)

Ocenjevanje stopnje vnetja (grading)

Rimola in sodelavci (16) so primerjali pri bolnikih s CB MR znake s prisotnostjo ulkusov pri endoskopiji in s CDEIS (Crohn Disease Endoscopic Index od Severity), na podlagi dognanj so uvedli MaRIA (Magnetic Resonance Index of Activity) ocenjevalni sistem, ki ima visoko reproducibilnost (0,81 in 0,80).

ZAKLJUČEK

MRE je zanesljiva metoda za diagnostiko CB, za prikaz jakosti bolezni in zapletov pri bolnikih s CB, omogoča pa tudi pravi izbor bolnikov za operativno in konzervativno zdravljenje.

Moderne tehnike MRE in novi ocenjevalni sistemi, ki imajo visoko reproducibilnost, omogočajo natančen prikaz aktivnosti bolezni. Cilj razvoja novih tehnik MRE je razvoj standardov, ki bi bili osnova za ugotavljanje natančnega odgovora na zdravljenje.

REFERENCE

1. Yacoub JH, Obara P, Oto A. Evolving role of MRI in Crohn's disease. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1277–89.
2. Horsthuis K, Lavini C, Stoker J. MRI in Crohn's disease. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 1–12.
3. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: Changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49: 777–82.
4. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 556–85.
5. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504–17.
6. Terheggen G, Lanyi B, Schanz S, Hoffmann RM, Bohm SK, Leifeld L, et al. Safety, feasibility, and tolerability of ileocolonoscopy in inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 2008; 40: 656–63.
7. Cronin CG, Lohan DG, Mhuircheartaigh JN, McKenna D, Alhajeri N, Roche C, et al. MRI small-bowel follow-through: Prone versus supine patient positioning for best small-bowel distention and lesion detection. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Aug;191(2):502–6.
8. Oto A, Zhu F, Kulkarni K, Karczmar GS, Turner JR, Rubin D. Evaluation of diffusion-weighted MR imaging

for detection of bowel inflammation in patients with Crohn's disease. *Acad Radiol* 2009; 16: 597–603.

9. Oto A, Kayhan A, Williams JT, Fan X, Yun L, Arkani S, et al. Active Crohn's disease in the small bowel: Evaluation by diffusion weighted imaging and quantitative dynamic contrast enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33: 615–24.
10. Kiryu S, Dodanuki K, Takao H, Watanabe M, Inoue Y, Takazoe M, et al. Free-breathing diffusion-weighted imaging for the assessment of inflammatory activity in Crohn's disease. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 880–6.
11. Oussalah A, Laurent V, Bruot O, Bressenot A, Bigard MA, Regent D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut* 2010; 59: 1056–65.
12. Odille F, Menys A, Ahmed A, Punwani S, Taylor SA, Atkinson D. Quantitative assessment of small bowel motility by nonrigid registration of dynamic MR images. *Magn Reson Med* 2012; 68: 783–93.
13. Menys A, Atkinson D, Odille F, Ahmed A, Novelli M, Rodriguez-Justo M, et al. Quantified terminal ileal motility during MR enterography as a potential biomarker of Crohn's disease activity: A preliminary study. *Eur Radiol* 2012; 22: 2494–501.
14. Adler J, Swanson SD, Schmiiedlin-Ren P, Higgins PD, Golembeski CP, Polydorides AD, et al. Magnetization transfer helps detect intestinal fibrosis in an animal model of Crohn disease. *Radiology* 2011; 259: 127–35.
15. Maglinte DD, Courtsoyiannis, Rex D, Hoearad TJ, Kelvin FM. Classification of small bowel crohn s subtypes based on multimodality imaging. *Radiol Clin North Am* 2003; 41: 285–3.
16. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Ordas I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1113–20.

Cilji zdravljenja pri kronični vnetni črevesni bolezni

Treat-to-target in IBD

Ivan Ferkolj*

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2014; suplement 1: 39–44

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen; ulcerozni kolitis; Crohnova bolezen; zdravljenje do cilja; algoritmi zdravljenja; kakovost življenja

Key words: Inflammatory Bowel Diseases; Ulcerative Colitis; Crohn Disease; Treat-to-target; Treatment algorithms; Quality of Life

IZVLEČEK

Zgodnje in optimizirano zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni do vnaprej določenega cilja je ključnega pomena za obvladovanje vnetnih procesov v črevesju, saj lahko kronično vnetje vodi do nepopravljivih poškodb črevesja in slabše kakovosti življenja bolnikov tudi ob odsotnosti bolezenskih simptomov. Princip zdravljenja do cilja vključuje celjenje sluznice in globoko oz. histološko remisijo ter zahteva stalno optimizacijo zdravljenja med potekom bolezni. V pomoč gastroenterologom pri vsakdanji klinični praksi v članku predstavljamo algoritma zdravljenja ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni, ki temeljita na principu zdravljenja do cilja. Algoritma opisujeta najprimernejšo terapevtsko opcijo in priporočeni čas trajanja zdravljenja glede na aktivnost bolezni in odgovor na zdravljenje. Z optimizacijo zdravljenja dosežemo boljše obvladovanje simptomov in boljše celjenje sluznice ter manj zapletov bolezni, manj kirurških posegov in manj hospitalizacij, kar omogoča bolnikom normalno kakovost življenja in je končni cilj vsakega zdravljenja.

ABSTRACT

Early and optimized treatment of chronic inflammatory bowel disease to a predetermined treatment target is crucial for control of inflammatory processes in the gut as chronic inflammation can lead to irreparable bowel damage and a lower quality of life of patients, even in the absence of disease symptoms. The treat-to-target principle includes mucosal healing and deep (or histological) remission and requires constant optimization of treatment during the course of the disease. To assist gastroenterologists in everyday clinical practice, this paper presents treatment algorithms for ulcerative colitis and Crohn's disease, which are based on the treat-to-target principle. Algorithms describe the most appropriate therapeutic option and the recommended treatment duration with respect to the disease activity and response to treatment. By optimizing the therapy we can achieve better symptom control and mucosal healing and fewer disease-related complications, fewer surgical procedures and fewer hospitalization, leading to a better quality of life of patients, and this should be the ultimate goal of any treatment.

*Prof. dr. Ivan Ferkolj, dr. med., spec. gastroenterologije
Klinični oddelek za gastroenterologijo UKC Ljubljana

UVOD

Zgodnje in optimizirano zdravljenje do vnaprej določenega cilja je ključnega pomena za preprečevanje poškodb tkiva in trajne invalidnosti pri številnih kroničnih in progresivnih boleznih, kot so hipertenzija, sladkorno bolezen tipa 2 in revmatoidni artritis (1, 3–5 - cit. po 1).

Pristop zdravljenja do cilja so nam olajšali razvoji algoritmov, ki temeljijo na terapevtskih ciljih, uveljavitev pogostega spremljanja bolnikov, kjer se zdravljenje nenehno optimizira, dokler cilj ni dosežen ter zgodnja prepoznavna boleznih (1;4–7 - cit. po 1).

IZBIRA PRIMERNIH CILJEV ZDRAVLJENJA PRI KVČB

Kronično vnetno črevesno bolezen (KVČB) povzroča okvarjena regulacija imunskega sistema v prebavilih, ki vodi v kronično vnetje. Posledica so bolečine v trebuhu, driska in krvavitve, ki slabšajo kakovost življenja bolnikov. Do nedavnega so bili cilji zdravljenja pri KVČB osredotočeni na indukcijo in vzdrževanje klinične remisije ter na preprečevanje zapletov, tako boleznih kot zdravljenja. Vendar pa se čedalje bolj zavedamo, da lahko tudi ob odsotnosti bolezenskih simptomov v črevesju potekajo vnetni procesi, ki vodijo v dolgoročne posledice boleznih in nepopravljive poškodbe črevesja (1,2). Pri Crohnovi bolezni (CB) te poškodbe vključujejo fistule, abscese in strikture (1;8–9 - cit. po 1), pri ulceroznem kolitisu (UK) pa fibroze, motnje motilitete in razvoj kolorektalnih tumorjev (1;10-12 - cit. po 1).

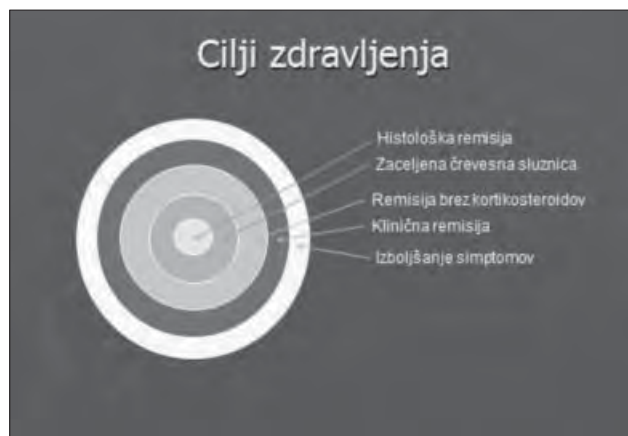
Zadnja leta se pri KVČB tako poleg samega nadzora simptomov vedno bolj uveljavlja princip zdravljenja do cilja, ki vključuje trajen nadzor vnetja, ki ga lahko objektivno merimo z endoskopskimi, radiološkimi in laboratorijskimi parametri. Princip zdravljenja do cilja vključuje celjenje sluznice, ki je dokazano pomemben napovedni dejavnik zdravljenja ter globoko remisijo, ki je s prihodom bioloških terapij postala realno dosegljiv cilj zdravljenja (Slika 1)

(1; 13–17 - cit. po 1). Naš sedanji cilj - globoka remisija vključuje nadzor simptomov in celjenje sluznice in, čeprav potrebujemo več objektivnih dokazov, da zdravljenje do globoke ali biološke remisije spremeni naravni potek bolezni, se zdi logično, da terapije, ki zagotavljajo boljše celjenje sluznice in obvladovanje kliničnih simptomov, ugodno vplivajo na potek bolezni (1; 14, 18 - cit. po 1).

Cilj optimizacije zdravljenja UK in CB je trajno obvladovanje vnetja. Dolgotrajno neobvladano vnetje namreč povzroča trajne okvare organov in z boleznijo povezane zaplete.

Ob konvencionalnem zdravljenju sicer številni bolniki z blago do zmerno boleznijo dosežejo in ohranjajo remisijo, vendar so konvencionalne terapije na splošno manj učinkovite, bolezen lahko napreduje in verjetno ne zmanjšajo potreb po operacijah. Poleg tega je dolgotrajna uporaba kortikosteroidov povezana s številnimi neželenimi učinki ter višjo mortaliteto, zato se jim moramo izogibati ter si prizadevati za remisijo brez steroidov.

Pri zmernih do hudih oblikah UK ali CB konvencionalna zdravila pogosto niso dovolj učinkovita, se uporabljajo predolgo časa ter brez ocene ali dosežajo terapevtski cilj. Zato so mnogi bolniki nezadostno zdravljeni in imajo še naprej blago do zmerno aktivno bolezen brez celjenja sluznice. Pri bolnikih, ki so neodzivni ali odvisni od steroidov, je priporočena



Slika 1: Cilji zdravljenja pri KVČB
Figure 1: Treat-to-target in IBD

strategija zdravljenja omejevanje skupne izpostavljenosti kortikosteroidom ter zgodnejša uporaba imunomodulatorjev in zaviralcev TNF, s čimer želimo preprečiti zaplete, ki vodijo v kirurško zdravljenje in poslabšanje kakovosti življenja. Zgodnje intenzivnejše zdravljenje sicer prinaša večje tveganje glede z zdravilom povezanih resnih okužb in višje stroške, a zagotavlja tudi višjo učinkovitost zdravljenja, nižjo stopnjo z boleznijo povezanih zapletov, višje stopnje celjenja sluznice ter zmanjšanje stopnje kirurških posegov ter hospitalizacij.

SLOVENSKE SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE KVČB

V Sloveniji pri zdravljenju KVČB sledimo veljavnim smernicam Evropske organizacije za Crohnovo bolezen in kolitis (ECCO), ki določajo standarde zdravljenja KVČB v Evropi in po svetu. Smernice ECCO so javno dostopne na spletni strani ECCO (29), vendar pa so za vsakdanjo klinično prakso pogosto preobširne. Zato smo v Sloveniji na podlagi smernic in objavljenih algoritmov zdravljenja KVČB (19) razvili algoritma zdravljenja CB (slika 2) in UK (slika 3), ki sta podrobneje predstavljena v nadaljevanju.

Algoritma temeljita na principu zdravljenja do cilja in naj vodita odločanje o najprimernejši terapevtski opciji glede na aktivnost bolezni in odgovor na zdravljenje.



Slika 2: Algoritem zdravljenja Crohnove bolezni
Prirejeno po Panaccione R. et al., 2008
Figure 2: Treatment algorithm for Crohn`s disease.
Adopted from Panaccione R. et al., 2008

Algoritma navajata tudi priporočen čas trajanja posamezne terapevtske opcije, po katerih je v primeru neuspešnega odgovora potrebno razmisliti o prehodu na drug način zdravljenja.

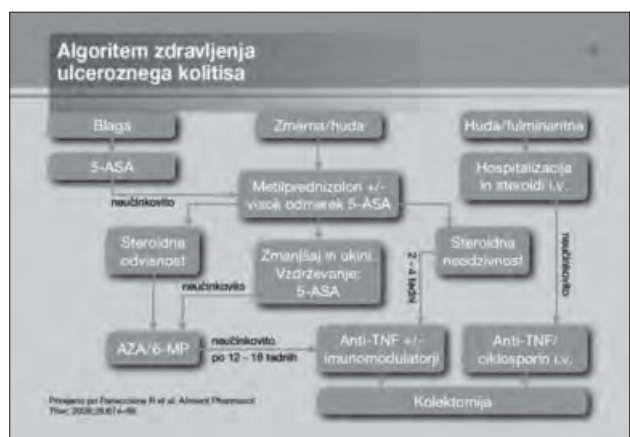
ALGORITEM ZA ZDRAVLJENJE CROHNOVE BOLEZNI

Blaga bolezen

Pri blagi luminalni CB se za indukcijo remisije lahko uporabljajo peroralni aminosalicilati ali sulfalazin (pri bolnikih z boleznijo debelega črevesa) oz. budezonid (pri bolnikih z boleznijo desnega črevesa ali terminalnega ileuma). Budezonid se lahko uporablja tudi pri bolnikih z blago do zmerno boleznijo. Če je po 4 tednih zdravljenja odziv neustrezen (neprestane bolečine v trebuhu, krči v trebuhu ali driska, ki še vedno moti bolnikovo kakovost življenja), je potrebno bolnike zdraviti z metilprednizolonom (1, 19).

Zmerna bolezen

Za indukcijo remisije pri zmerni CB uvedemo peroralne kortikosteroide (metilprednizolon). Po 2–4 tednih zdravljenja je potrebno metilprednizolon postopno zmanjšati in ukiniti ter za vzdrževanje remisije uvesti imunomodulatorje (azatioprin (AZA)/6-merkaptopurin (6-MP)/metotreksat(MTX)).



Slika 3: Algoritem zdravljenja ulceroznega kolitisa.
Prirejeno po Panaccione R. et al., 2008.
Figure 3: Treatment algorithm for ulcerative colitis.
Adopted from Panaccione R. et al., 2008

Če se bolniki ne odzivajo na visoke odmerke metilprednizolona, je potrebno za indukcijo remisije uvesti zdravljenje z zaviralci TNF (21–25). Pri bolnikih, ki imajo steroidno odvisnost (zagon med zmanjševanjem odmerka steroidov ali v 3 mesecih po ukinitvi steroidov) je možen drugi cikel steroidov ter uvedba imunomodulatorjev za zmanjšanje odmerka in ukinitve steroidov. Po 12–16 tednih zdravljenja z imunomodulatorji je potrebno oceniti učinkovitost zdravljenja (26, 27). Bolniki morajo biti v remisiji in brez steroidov. Če zdravljenje ni učinkovito, je potrebno razmisliti o uvedbi zaviralcev TNF.

V akutnih primerih je treba pri bolnikih brez odziva na steroide o uvedbi zaviralcev TNF razmisliti že po 2–4 tednih.

Huda bolezen

Hudo bolezen lahko določa vnetno breme boleznih ali razširjenost boleznih, hitrost poslabšanja, odsotnost odziva na predhodne terapije ali aktivna bolezen navkljub uporabi imunosupresivov. Bolniki s hudo boleznijo morajo dobiti hitro indukcijsko terapijo z zaviralcem TNF, ki ji sledi vzdrževalno zdravljenje (22, 25). Nekateri bolniki s hudo boleznijo lahko že prejemajo kortikosteroide, ob poslabšanju stanja pa lahko potrebujejo sprejem v bolnišnico in intravenske steroide. Bolniki, ki se na steroide i.v. ne odzovejo v 7–10 dneh, morajo prejeti zaviralec TNF.

ALGORITEM ZA ZDRAVLJENJE ULCEROZNEGA KOLITISA

Blaga bolezen

Bolnikom z blagim UK je treba uvesti zdravljenje z lokalnimi ali peroralnimi aminosalicilati (5-ASA). Če je zdravljenje po 4 tednih neučinkovito (ni izboljšanja v pogostosti odvajanja blata, prisotnosti krčev v trebuhu, pozivov na izločanje blata in krvi v blatu), je treba bolezen zdraviti kot zmerno in preiti na odmerke prednizolona.

Zmerna bolezen

Pri zmerni bolezni je priporočena uporaba metilprednizolona dokler simptomi ne izginejo (običajno v roku 1–4 tednov); nato je potrebno začeti z zmanjševanjem odmerkov. Kortikosteroidov ne smemo dajati za vzdrževalno zdravljenje. Če bolniki po 2–4 tednih ne dosežejo odziva, uvedemo indukcijo z zaviralcem TNF in nato nadaljujemo z vzdrževalnim zdravljenjem z zaviralcem TNF. Kljub razširjeni praksi namreč nimamo dokazov, da bolnikom brez odziva na peroralne steroide koristi sprejem v bolnišnico za aplikacijo steroidov i.v.

Pri bolnikih z odzivom na steroide za vzdrževanje remisije uporabljamo aminosalicilate. Če ima bolnik zagon boleznih med zmanjševanjem odmerka steroidov, sicer lahko uvedemo še drugi cikel steroidov, vendar pa številni bolniki še vedno prejemajo tudi po 3 ali 4 cikle steroidov in so tako lahko steroidom izpostavljeni tudi po več kot eno leto. Več kot dvema ciklusoma steroidov se moramo izogibati, saj ni dokazov, da bolnikom, ki so refraktarni ali odvisni od steroidov, taka strategija koristi. Prinaša pa dolgotrajna uporaba steroidov številne neželene učinke. Bolnikom, ki jemljejo steroide daljše obdobje, je potrebno dodati imunosupresive (AZA) ter oceniti odziv po 12 tednih. Pri odzivnih je potrebno postopno ukiniti steroide in uvesti vzdrževanje z AZA ali 6-MP. Pri neodzivnih bolnikih uvedemo zaviralec TNF.

Huda bolezen

Bolniki s hudim UK morajo biti sprejeti v bolnišnico za uvedbo prednizolona i. v. 3 do 7 dni. Bolnikom, ki nimajo odziva, je potrebno uvesti zaviralec TNF (28). Alternativna terapevtska opcija je tudi uvedba ciklosporina. Priporočeno je, da se o uporabi zaviralcev TNF ali ciklosporina odločimo med prvimi 7 dnevi zdravljenja. Uvedba izven tega okvira lahko vodi do neželenih izidov zdravljenja. Če z zaviralcem TNF ali ciklosporinom ne dosežemo remisije, je naslednja možnost operacija. Podatkov o uporabi sekvenčnega zdravljenja (ciklosporin, nato zaviralec TNF ali obratno) nimamo.

PRIPOROČILA ZA NAPOTITEV BOLNIKA NA KONZILIJ ZA ZDRAVLJENJE KVČB

Pri zdravljenju do cilja je potrebno dovolj zgodaj razmisliti o napotitvi ustreznih bolnikov na Konzilij za zdravljenje KVČB z biološkimi zdravili. Gastroenterologi naj konziliju predstavijo vsakega bolnika, pri katerem je konvencionalno zdravljenje neučinkovito, bolnika, ki ima kontraindikacije za konvencionalno zdravljenje, bolnika, ki ima kortikosteroidno odvisnost ali bolnika po operaciji v primeru neuspešnega predhodnega konvencionalnega zdravljenja (priporočila konzilija KVČB). Pri teh bolnikih konzilij odloča o primernosti uvedbe biološke terapije na podlagi sprejetih smernic.

Odločitev o uvedbi biološke terapije sprejemata Konzilij za KVČB v UKC Ljubljana ali Konzilij za KVČB v UKC Maribor, ki sta do letos tudi edina izvajala zdravljenje z biološkimi zdravili. Od oktobra letos pa lahko po odobritvi konzilija tako indukcijsko kot vzdrževalno zdravljenje z biološkimi zdravili izvajajo tudi sekundarni centri, ki so opravili ustrezno izobraževanje v terciarnem centru. Zdravljenje z biološkimi zdravili bolnikov s KVČB se tako predpisuje tudi v SB Slovenj Gradec, SB Izola, SB Celje in SB Nova Gorica.

SKLEPI

Cilj optimiziranega in, še pomembneje, časovno pravičnega zdravljenja CB in UK je remisija in normalna kakovost življenja bolnika. Pri tem je potrebno upoštevati tudi bolnikovo dožemanje njegove kvalitete življenja, skupaj določiti dosegljive cilje zdravljenja ter nato bolnika tudi redno spremljati ter zagotavljati, da so načrtovani cilji zdravljenja tudi doseženi. Kljub temu, da rutinsko opravljanje ponavljajočih se endoskopskih ali radioloških pregledov morda ni izvedljivo, pa je potrebno pri zdravljenju KVČB stremeti k celjenju sluznice in globoki remisiji, ki verjetno ne samo obnovi normalno delovanje črevesja, ampak tudi izboljša dolgoročne rezultate in zmanjšuje zaplete, kot so hospitalizacije in operativni posegi ter tako izboljša kakovost življenja bolnikov.

Literatura

1. Sandborn JW, Hanauer S, Van Assche G, Panés J, Wilson S, Petersson J, et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 927–935.
2. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BC, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat To Target: A proposed new paradigm for the management of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014. In Press, dostopno na [http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(13\)01301-3/abstract](http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(13)01301-3/abstract) (19.10.2014).
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
4. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631–7.
5. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–51.
6. Diabetes Association American. Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 1): S11–66.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462–536.
8. Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. *The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gut* 1994; 35: 231–5.
9. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1415–22.
10. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1356–63.
11. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451–9.
12. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007; 133: 1099–105.
13. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 15–29.
14. Panaccione R, Colombel JF, Louis E, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Evolving definitions of remission in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1645–53.

15. Colombel JF, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yang M, Lomax KG, Pollack PF, et al. Deep remission predicts long-term outcomes for adalimumab-treated patients with Crohn's disease: data from EXTEND. *Gut* 2010; 59 (Suppl 3): A80 [Abstract OP371].
16. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012; 142: 1102–11.
17. Molander P, Sipponen T, Kemppainen H, Jussila A, Blomster T, Koskela R, et al. Achievement of deep remission during scheduled maintenance therapy with TNF α -blocking agents in IBD. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 730–5.
18. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463–8.
19. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 674–688.
20. Sandborn WJ, Feagan BG. Review article: mild to moderate Crohn's disease – defining the basis for a new treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 263–77.
21. Remicade Prescribing Information. Malvern, PA: Centocor, Inc., April 2007.
22. Remicade (infliximab) Summary of Product Characteristics (SPC). January 2007.
23. Abbott Laboratories Press Release. 2007. dostopno na: http://www.abbott.com/global/url/pressRelease/en_US/60.5:5/Press_Release_0428.htm (20.10.2014).
24. Humira (Prescribing Information. North Chicago, IL: Abbott Laboratories, February 2008.
25. Humira (Adalimumab) Summary of Product Characteristics (SPC). January 2008.
26. Pearson DC, May GR, Fick GH, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132–42.
27. Feagan BG, Rachon J, Fedorak RN, et al. The North American Crohn's Study Group Investigators. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 292–7.
28. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805–11.
29. Smernice ECCO dostopno na spletni strani ECCO <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines-science/published-ecco-guidelines.html> (20.10.2014)

Obravnava bolnika s Crohnovo boleznijo po operaciji

Postoperative management of patients with Crohn's disease

Anja Ilovar*, David Drobne

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2014; suplement 1: 45–51

Ključne besede: Crohnova bolezen, pooperativna ponovitev, pooperativno zdravljenje, preprečevanje

Key words: Crohn's disease, post-operative recurrence, postoperative therapy, prevention

IZVLEČEK

Večina bolnikov s Crohnovo boleznijo bo vsaj enkrat v življenju potrebovala operacijo, ki pa nikoli ne pomeni tudi zaključka zdravljenja, saj se bolezen na histološkem nivoju vedno ponovi. 90 % bolnikov ima prisotne endoskopske spremembe, od tega jih ima polovica klinično aktivno bolezen s povišanimi kazalci vnetja, vsak tretji bolnik pa je ponovno operiran v nekaj letih. Dejavniki tveganja za ponovitev bolezni po operaciji so kajenje, predhodni kirurški posegi, obsežna kirurška resekcija tankega črevesa, penetratni fenotip bolezni (fistule, abscesi) in perianalna bolezen. Bolnik brez dejavnikov tveganja takoj po operaciji ne potrebuje profilaktične terapije, medtem ko se bolnikom z vsaj enim dejavnikom tveganja priporoča zgodnji začetek medikamentozne profilakse s tiopurini in/ali zaviralci TNF-alfa. V prvem letu po operaciji je potrebno pri vseh bolnikih, tudi asimptomatskih in bolnikih na profilaktični terapiji, opraviti koloileoskopijo in oceniti sluznico. Ocena sluznice po Rutgeertsu i2 ali več pomeni potrebo po stopnjevanju terapije v izogib klinični ponovitvi bolezni v naslednjih nekaj letih. Vsem bolnikom po operaciji svetujemo tudi prenehanje kajenja.

ABSTRACT

Majority of Crohn's disease patients will eventually need surgery, but this is not the definite treatment since disease always recurs histologically. 90% of patients develop endoscopic lesions, of these 50% will have clinically active disease with increased inflammatory markers, 30% will be re-operated in the following years. Risk factors for recurrence after surgery are smoking, prior intestinal surgery, extensive small bowel resection, penetrating disease (fistulas, abscesses) and perianal disease. Patients without risk factors do not need prophylaxis after surgery. Patients with one or more risk factors for postoperative recurrence need immediate postoperative prophylaxis with thiopurines and/or anti-TNF agents. Ileocolonoscopy with assessment of neoterminal mucosa is mandatory within one year of surgery, also in asymptomatic patients and also in patients on prophylaxis. In case of Rutgeerts i2 or more advanced endoscopic lesions therapy needs to be escalated to prevent clinical recurrence in the next few years. Cessation of smoking should be strongly advised.

*Anja Ilovar, dr. med.

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

UVOD

Zdravljenje Crohnove bolezni (CB) zahteva premišljen pristop, saj je sam potek bolezni težko napovedati (1). Bolniki s CB brez ustrezne obravnave imajo veliko tveganje za ponavljajoče se operacije. V obravnavi CB po operaciji sta možna dva pristopa: začeti s profilaktično terapijo z zdravili takoj po operaciji z namenom preprečiti ali odložiti ponovitev bolezni; ali čakati na endoskopsko ponovitev in sčasoma začeti ali prilagoditi farmakološko terapijo preden postane bolnik simptomatski. Oba pristopa sta racionalna in se lahko uporabita v določenih situacijah (2). Potrebno je pretehtati med tveganjem za potencialno življenjsko ogrožajoče stranske učinke imunosupresivne terapije in možnostjo razvoja resnih zapletov osnovne bolezni, pri katerih standardna terapija ne zadošča več (1). Cilj zdravljenja CB v današnjem času ni več le indukcija in vzdrževanje klinične remisije, ampak tudi preprečevanje ponovitve bolezni na endoskopskem nivoju. Endoskopski znaki se pojavijo pred kliničnimi simptomi, zato lahko zdravljenje zgodnjih sprememb na sluznici prepreči klinično ponovitev bolezni (3). Trenutno še nimamo standardnega protokola za obravnavo bolnikov s CB po operaciji črevesa. Objavljene raziskave in meta-analize so potrdile učinkovitost tiopurinov, nitroimidazolnih antibiotikov in TNF-alfa zaviralcev, medtem ko se budesonid in probiotiki niso izkazali kot učinkoviti (4).

Ponovitev Crohnove bolezni po operaciji črevesa

Kljub vse širšemu spektru terapevtskih možnosti zdravljenja CB in uporabi tarčnih bioloških zdravil bo večina bolnikov vsaj enkrat v življenju potrebovala operacijo. Kirurško zdravljenje CB je simptomatsko in ga izvajamo le ob nastopu zapletov, kot so krvavitve, perforacija, absces, obstrukcija in fistula, ali pa kadar vnetne aktivnosti bolezni kljub maksimalni medikamentozni terapiji ne moremo obvladati. Kar 80 % bolnikov s CB vsaj enkrat potrebuje operativno obravnavo (5). Uporablja se načelo minimalne kirurgije, kjer se odstrani le oboleli predel (6). Najpogosteje je napravljena ileocekalna resekcija zaradi prizade-

tosti terminalnega ileuma in cekuma. Operacija CB ne pozdravi, tudi če je bil odstranjen ves makroskopsko prizadet del črevesa. Pooperativna ponovitev CB je lahko ocenjena endoskopsko, radiološko, klinično ali kirurško. Za oceno endoskopske ponovitve se uporablja Rutgeertsovo klasifikacijo, ki opisuje makroskopske spremembe sluznice črevesa v neoterminalnem ileumu (tanko črevo proksimalno od ileokolične anastomoze). Radiološko je ponovitev definirana kot pojav stenoz ali nepravilnosti površja sluznice tankega črevesa, ki so lahko vidne z različnimi radiološkimi preiskavami (6). Klinična ponovitev je definirana kot pojav simptomov, značilnih za CB, po popolni resekciji makroskopsko obolelega črevesa, kar je potrebno potrditi z dokazom lezij. Dokaz lezij je pomemben, saj so črevesni simptomi po operaciji lahko prisotni tudi zaradi drugih vzrokov, na primer motnje peristaltike ali malabsorpcije žolča, kar pogosto nastane po ileocekalni resekciji, saj je bila odstranjena Bauchinijeva valvula (2). Na histološkem nivoju se CB ponovi pri praktično vseh bolnikih že v nekaj tednih – najpogosteje pride do ponovitve na mestu kirurške anastomoze (2). Mikroskopsko so dokazali ponovitev vnetja v ileumu že 8. dan po operaciji (1). Endoskopsko spremljanje bolnikov po ileocekalni resekciji je pokazalo, da se brez zdravljenja CB ponovi v 65–90 % znotraj 12 mesecev in v 80–100 % v treh letih po operaciji (7). Verjetnost za klinično ponovitev je 20–25 % na leto, saj se simptomi pojavijo šele, ko so prisotne že resnejše spremembe na sluznici (8). Posledično zgolj klinična ocena ni dovolj za spremljanje bolnikov po operaciji. Brez farmakološkega zdravljenja je potrebna ponovna operacija v 5 letih po prvi kirurški intervenciji pri 25–30 % bolnikov (1).

Rutgeertsova endoskopska klasifikacija

Endoskopska ponovitev bolezni, ugotovljena v prvem letu po operaciji, dobro korelira z verjetnostjo klinične ponovitve bolezni v prihodnjih nekaj letih in napoveduje razvoj za CB tipičnih zapletov in potrebo po ponovni operaciji (8). To velja tudi za asimptomatske bolnike. Posledično Evropsko združenje za KVČB (European Crohn's

and Colitis Organisation – ECCO) priporoča, da se vsem bolnikom 6–12 mesecev po operaciji opravi koloileoskopijo in endoskopsko oceni sluznico neoterminalnega ileuma, to je tankega črevesa proksimalno od ileo-kolo anastomoze. Pri tem se uporablja Rutgeertsova klasifikacija (Tabela 1).

Pooperativna ponovitev se začne z aftoznimi lezijami v neoterminalnem ileumu in na anastomozi, ki napredujejo v večje ulkuse in lahko privedejo do nastanka zožitev in fistul (4).

Endoskopska ocena i0 in i1 sta definirani kot endoskopska remisija, endoskopska ocena i2, i3 in i4 pa so definirane kot endoskopska ponovitev bolezni. Endoskopska ocena i0 ali i1 pomeni manj kot 10 %

Tabela 1: Endoskopska klasifikacija pooperativne ponovitve po Rutgeertsu in sod. (7)
Table 1: Endoscopic recurrence score by Rutgeerts et al. (7)

Endoskopska ocena		Definicija	Verjetnost klinične ponovitve brez aktivne terapije
i0	ENDOSKOPSKA REMISIJA	Brez lezij	< 10%
i1		≤ 5 aftoznih lezij	
i2	ENDOSKOPSKA PONOVIČEV	>5 aftoznih lezij z normalno sluznico med lezijami ali posamezne večje lezije ali lezije, omejene na ileokoloanastomozo	40%
i3		Difuzni aftozni ileitis z diuzno vneto sluznico	80%
i4		Difuzno vnetje z večjimi ulkusi, noduli in/ali zožitvami	100%

Tabela 2: Dejavniki tveganja za pooperativno ponovitev bolezni (13)
Table 2: Risk factors for postoperative recurrence (13)

A) Močni napovedni dejavnik
Aktivno kajenje
B) Drugi dokazani napovedni dejavniki
Penetratni fenotip bolezni (fistule, abscesi)
Perianalna bolezen
Predhodni kirurški posegi na črevesju
Obsežna kirurška resekcija tankega črevesa (> 50 cm)

verjetnost za klinično ponovitev bolezni v 10 letih, kar se označuje kot manj tvegano in se obravnava drugače kot bolnike z višjo endoskopsko oceno (11). Resnost ponovitve bolezni razdelimo v hudo (i2–i4) in zelo hudo (i3–i4) ter napoveduje verjetnost za klinično poslabšanje (12). Le vsak deseti bolnik z endoskopsko oceno i3 ali i4 ostane asimptomatski 3 leta po resekciji črevesa brez aktivne terapije (4).

Dejavniki tveganja za pooperativno ponovitev bolezni

Poznavanje dejavnikov tveganja za pooperativno ponovitev bolezni nam da možnost prepoznavati bolnike z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (2). Dejavniki tveganja za ponovitev CB po operaciji so kajenje, predhodni kirurški posegi na črevesju, obsežna kirurška resekcija tankega črevesa (> 50 cm), penetratni fenotip bolezni (fistule, abscesi) in perianalna bolezen. (Tabela 2) (13). Metaanaliza, ki je vključevala 2962 bolnikov, je pokazala, da imajo kadilci s CB 2,5-krat večjo verjetnost za kirurško ponovitev bolezni in dvakrat večjo verjetnost za klinično ponovitev v primerjavi z nekadilci s CB. To tveganje se pomembno zmanjša, če bolnik preneha s kajenjem (14). Fenotip bolezni pred operacijo napoveduje obliko ponovitve bolezni, na primer bolniki operirani zaradi stenoze imajo čez nekaj let ponovno stenozo, ki zahteva ponovno operacijo. Bolniki, ki so imeli fistule in/ali abscese, imajo še posebej visoko tveganje za

ponovno operacijo. Nekaterne analize so povezale ponovitev CB po operaciji z nižjo starostjo in z uporabo kortikosteroidov v 3 mesecih pred operacijo (1). Pri bolnikih z več dejavniki tveganja prihaja do večje pogostosti in hujše oblike ponovitve bolezni.

Diagnostika ponovitve Crohnove bolezni po operaciji

Po mednarodnih priporočilih je edini zanesljivi način za ugotovitev ponovitve CB po operaciji koloileoskopija, ki jo je potrebno opraviti 6–12 mesecev po operaciji in ostaja zlati standard obravnave bolnika po operaciji (7). Transabdominalni ultrazvok, magnetnoresonančna enterografija in kapsulna endoskopija so manj invazivne diagnostične metode, ki jih predlagajo kot alternativo v diagnostiki pooperativne ponovitve, vendar je diagnostična vrednost teh preiskav za ločevanje med il in bolj napredovalimi lezijami neznana, zato teh preiskav trenutno še ne moremo priporočiti kot nadomestilo za koloileoskopijo (7). Zelo obetavna metoda je ultrazvok neoterminalnega ileuma s kontrastom, ki ima pri bolnikih s sumom na lezije tankega črevesa v rokah izkušenega strokovnjaka verjetno visoko diagnostično vrednost (15).

Klinična kazalca Crohn's disease activity index (CDAI) in Harvey-Bradshaw indeks sta pogosto uporabljena, vendar na njuno vrednost lahko vplivajo druge gastrointestinalne in tudi ne-gastrointestinalne bolezni, posledično veljajo za preveč subjektivna kazalca. Druge metode vključujejo meritve nivojev fekalnih markerjev, kot so kalprotektin, laktoferin in polimorfonuklearne nevtrofilne elastaze, ki se sproščajo ob vnetju črevesa. Ti markerji so bolj specifični in senzitivni kot meritve CRP v krvi za ugotovitev zagona bolezni ter za razlikovanje med s CB povezanimi simptomi in simptomi, ki jih povzroča sindrom razdražljivega črevesa. Ti neinvazivni markerji se lahko uporabljajo tudi za pooperativno spremljanje z namenom razlikovanja simptomov, ki gredo na račun mehaničnih sprememb črevesa, kot so skrajšanje tankega črevesa, resekcija kolona in driska zaradi žolčnih soli, od simptomov zaradi

ponovitve CB (2). Podanaliza študije POCER je pokazala, da imajo bolniki z nivojem fekalnega kalprotektina pod 100 µg/g 91 % verjetnost, da nimajo endoskopske ponovitve bolezni (16).

Učinkovitost obstoječih zdravil pri preprečevanju pooperativne ponovitve Crohnove bolezni

5-aminosalicilati so pokazali zelo majhen učinek na zmanjšanje verjetnosti ponovitve CB. Rezultati raziskav kažejo, da ima mesalazin le zelo omejen učinek pri preprečevanju postoperativne CB, zato je edina indikacija glede na ECCO smernice bolezni z zelo majhnim tveganjem za ponovitev bolezni, to so bolniki, ki so imeli le izolirano resekcijo kratkega segmenta tankega črevesa (7).

Metronidazol se je izkazal kot učinkovit v kombinaciji s tiopurini, vendar se zaradi nevrotoksičnosti in gastrointestinalnih stranskih učinkov ne morejo uporabljati dolgoročno. (17). Dve veliki klinični študiji sta pokazali, da je topikalni steroid budezonid neučinkovit pri zmanjševanju ponovitve CB po operaciji (2). Raziskave niso pokazale nobene razlike med placebom in probiotiki, zato ti za preprečevanje ponovitve CB niso indicirani (9).

Azatioprin (AZA) in 6-merkaptopurin (6-MP) sta zdravilo izbora za preprečevanje pooperativne CB (2). Rezultati metaanalize so tudi pokazali, da sta AZA in 6-MP zmerno učinkovita (zmanjšata delež ponovitev za max. 25 %) pri preprečevanju zmerne do hude endoskopske ponovitve vnetja (i2–i4 po Rutgeertsu), medtem ko pri preprečevanju zelo hude ponovitve (i3–i4) nista učinkoviti. Dodatna težava so stranski učinki zdravil, zaradi česar mora določen delež bolnikov opustiti terapijo (8).

Zaviralca TNF-alfa infliksimab in adalimumab sta se izkazala za izjemno učinkovita za preprečevanje pooperativne ponovitve CB. Reguiero s sodelavci je leta 2009 randomiziral 24 bolnikov v skupino, ki je po operaciji prejela placebo in skupino, ki je prejela infliksimab. Delež endoskopske ponovi-

tve med bolniki na infliksimabu je bil po enem letu 9 %, proti 85 % bolnikov na placebo (18).

Podobni so podatki za adalimumab: Savarino s sodelavci je pokazal, da je adalimumab učinkovit in varen pri preprečevanju endoskopske in klinične ponovitve CB 2 leti po operaciji. V skupini zdravljenih z adalimumabom je prišlo do endoskopske ponovitve pri 6,3 %, medtem ko je v skupini zdravljenih z azatioprinom prišlo do ponovitve v 64,7 % in z mesalazinom v 83,3 %. Prav tako je prva skupina dosegala višje vrednosti v vprašalniku o kvaliteti življenja (IBD-Q) v primerjavi z drugo in tretjo skupino.

Povzetek priporočil aktualnih Smernic Evropskega združenja za kronično vnetno črevesno bolezen (ECCO) iz leta 2010 (7):

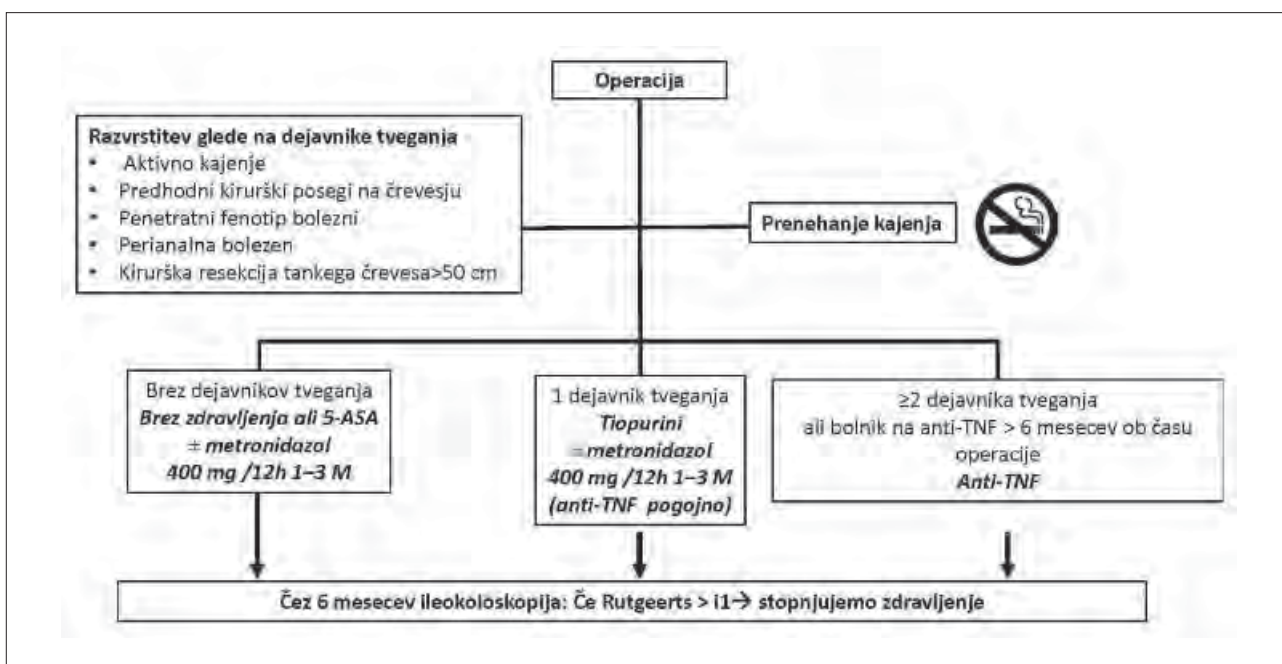
- Vse bolnike je potrebno spodbujati k prenehanju kajenja po operaciji zaradi CB (ECCO Statement 8E).
- Profilaktična terapija se priporoča po resekciji tankega črevesa. Tiopurini so učinkovitejši od mesalazina pri preprečevanju tako klinične kot endoskopske ponovitve. Pri bolnikih z vsaj enim dejavnikom tveganja za zgodnjo ponovitev bolezni je zdravilo izbora azatioprin/merkaptopurin. Visoki

odmerki mesalazina so primerni za bolnike z izolirano resekcijo ileuma (ECCO Statement 8F).

- S profilaktičnim zdravljenjem je potrebno začeti v dveh tednih po operaciji, čeprav zgodnji začetek ni dokazano boljši od kasnejšega zdravljenja (ECCO Statement 8G).
- Profilaktično zdravljenje naj traja vsaj dve leti (ECCO Statement 8H).

Prihodnost

Zaradi izjemne učinkovitosti zaviralcev TNF-alfa pri preprečevanju pooperativne ponovitve CB se v zadnjih letih uvajajo v obravnavo bolnikov po operaciji različni protokoli, katerim je skupno razvrščanje bolnikov glede na tveganje za ponovitev bolezni oziroma glede na ustaljene dejavnike tveganja (Tabela 2) (1, 11, 19). Protokoli se razlikujejo predvsem po tem, kako zgodaj po operaciji se uvede zaviralce TNF-alfa (tako ko se zacelijo šivi po operaciji vs. glede na izvid koloileoskopije 6 mesecev po operaciji). Argumenti za takojšnje uvedbo TNF-alfa zaviralcev so visoka učinkovitost pri preprečevanju ponovitve tudi pri bolnikih s številnimi dejavniki tveganja ter dejstvo, da je v primeru ponovitve CB po operaciji uvedba zaviralcev TNF-alfa 6 mesecev po operaciji manj učinkovita, kot



Diagnostično-terapevtski algoritem KVČB po operativnem posegu (slika 1)

če so uvedeni takoj po operaciji profilaktično, ko še ni nobenih sprememb na sluznici. Argument proti takojšnji neposredni uvedbi zaviralcev TNF-alfa po operaciji je, da določen delež bolnikov z več dejavniki tveganja ob zaščiti s tiopurini ne razvije ponovitve CB in zato ne potrebuje zaviralcev TNF-alfa in tako ni po nepotrebem izpostavljen tveganjem močne imunosupresije. Dodatni zadržek je velika cena zaviralcev TNF-alfa. Eden od predlogov protokola, ki ga bomo verjetno uporabljali v prihodnosti je predstavljen na prejšnji strani (Slika 1) (11).

ZAKLJUČEK

80 % bolnikov s CB je vsaj enkrat med boleznijo operiranih, najpogosteje je napravljena ileocekalna resekcija zaradi prizadetosti terminalnega ileuma in cekuma (20). Žal operacija ne pomeni ozdravitve, saj se bolezen kmalu ponovi na mestu kirurške anastomoze, na histološkem nivoju se bolezen ponovi že po nekaj tednih pri praktično vseh bolnikih. Brez zdravljenja se po operativnem posegu bolezen klinično in laboratorijsko ponovi pri 50 % bolnikov, vsak tretji nezdravljen bolnik pa v nekaj letih potrebuje ponoven kirurški poseg. (10). Zaradi visokega deleža ponovitve CB po operaciji je potrebno v prvem letu po ileocekalni resekciji napraviti koloskopijo (tudi pri asimptomatskih bolnikih in tudi pri bolnikih na profilaktični terapiji) in oceniti sluznico črevesa na kirurški anastomozi in v neoterminalnem

ileumu. Stanje sluznice ob tej koloskopiji je najpomembnejši napovedni dejavnik za klinično ponovitev bolezni v prihodnjih nekaj letih; kadar najdemo blage endoskopske spremembe (do pet aft), ima bolnik brez dodatnega zdravljenja dobro prognozo (<10 % klinična ponovitev v 10 letih) in ne potrebuje dodatne aktivne terapije, kadar pa so endoskopske spremembe hujše (Rutgeerts \geq i2), pa bolnik potrebuje uvedbo/stopnjevanje imunosupresivne terapije, saj se nezdravljena bolezen pri teh bolnikih tudi klinično kmalu ponovi in pogosto vodi v ponovne operacije (10, 20). Dejavniki tveganja za ponovitev bolezni po operaciji so kajenje, predhodni kirurški posegi, obsežna kirurška resekcija tankega črevesa, penetratni fenotip bolezni (fistule, abscesi) in perianalna bolezen (21). Bolniki brez dejavnikov tveganja za ponovitev bolezni po operaciji ne potrebujejo profilaktične terapije, bolniki z vsaj enim dejavnikom dejavnikom tveganja pa potrebujejo uvedbo azatioprina za vsaj 2 leti; v bližnji prihodnosti bomo verjetno bolnike z dvema ali več dejavniki tveganja takoj po operaciji profilaktično zdravili z zaviralcem TNF-alfa, saj se je tako zdravljenje izkazalo za zelo učinkovito. (8,22) Priporočamo, da vsak bolnik znotraj 1–2 mesecev po operaciji obišče gastroenterologa, tudi če je neposredno po operaciji brez simptomov bolezni, saj je potrebno pri vsakem bolniku oceniti potrebo po profilaktični terapiji in načrtovati koloskopijo znotraj 6–12 mesecev. Bolnike je po operaciji potrebno spodbujati k prenehanju kajenja.

Literatura

1. Van Lent AU, D'Haens GR. Management of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis* 2013; 31: 222–8.
2. Spinelli A, Sacchi M, Fiorino G, Danese S, Montorsi M. Risk of postoperative recurrence and postoperative management of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3213–9.
3. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Desmond PV. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: asystematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 758–77.
4. SerbanDE. Prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease: is it possible?. *Zdrav Vestn* 2013; 82 supl 1: I-15–25.
5. Stein SL, Michelassi F. New advances in surgical treatment of Crohn's disease. *Practical Gastroenterology* 2008; 35–40.
6. Buhr HJ, Kroesen AJ. Surgical therapy of recurrent Crohn's disease. In: Holzheimer RG, Mannick JA, eds. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. Munich: Zuckschwerdt; 2001.
7. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63–101.
8. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalazine at preventing postoperative Recurrence of Crohn's disease: arandomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1731–42.
9. Collins CA, Potru R, Green J: A review of postoperative Crohn's disease. *Practical Gastroenterology* 2011; 20-30.
10. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M.. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956–63.
11. Vuitton L, Koch S, Peyrin-Biroulet L. Preventing postoperative recurrence in Crohn's disease: what does the future hold?. *Drugs* 2013; 73: 1749–59.
12. Jones GR, Kennedy NA, Lees CW, Arnott ID, Satsangi J. The use of thiopurines or anti-TNF in post-operative Crohn's disease maintenance; progress and prospects; *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1253–65.
13. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 625–33.
14. Borowiec AM, Fedorak RN. Predicting, treating and preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: The state of the field. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 140-6.
15. Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, Moreno N, Martínez MJ, Bustamante-Balén M et al. Contrast-enhanced ultrasonography: usefulness in the assessment of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 192–201.
16. Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 368–74.
17. Doherty GA, Bennett GC, Cheifetz AS, Moss AC. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for postoperative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 802–9.
18. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136: 441–50.
19. Regueiro M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15: 1583–90.
20. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J. Crohns Colitis*. 2010; 4: 28–62.
21. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2009; 104: 2089–96.
22. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136: 441–450.

Črevesna mikrobiota, probiotiki in prebiotiki pri kroničnih vnetnih črevesnih boleznih

The role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease

Rok Orel*, Tita Butenko

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana
Gastroenterolog 2014; suplement 1: 52–65

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, črevesna mikrobiota, probiotiki, prebiotiki, zdravljenje

Key words: Crohn's disease, post-operative recurrence, postoperative therapy, prevention

IZVLEČEK

Vse več raziskav kaže na to, da so kronične vnetne črevesne bolezni posledica nenormalnega imunskega odziva na črevesne mikroorganizme pri posameznikih z genetsko predispozicijo. Črevesna mikrobiota bolnikov se v večih značilnostih razlikuje od mikrobiote zdravih ljudi. Večinoma opisujejo manjšo taksonomsko pestrost ter spremenjene deleže posameznih rodov ali celo vrst črevesnih bakterij. V prispevku so opisani izsledki kvalitetnih kliničnih raziskav z uporabo probiotikov in v manjši meri prebiotikov za zdravljenje različnih oblik kroničnih vnetnih črevesnih bolezni. Prikazani so tudi rezultati meta-analiz in priporočila mednarodnih strokovnih smernic. Najbolj trdni so dokazi o učinkovitosti večvrstnega probiotika VSL#3 pri primarni in sekundarni preveciji pojava paučitisa, v manjši meri tudi pri zdravljenju akutnega vnetja pauča. Trdni so tudi dokazi o učinkovitosti VSL#3 in *Escherichia coli* Nissle 1917 pri preprečevanju zagonov ulceroznega kolitisa, kjer je njuna učinkovitost primerljiva z učinkovitostjo mesalazina. Oba omenjena probiotika naj bi kot dodatek standardnemu zdravljenju

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD) are regarded to be a consequence of abnormal immune response to intestinal microorganisms in genetically predisposed individuals. There are several differences between intestinal microbiota of IBD patients in comparison to healthy people, such as decreased taxonomic diversity and an altered proportion between members of different bacterial genera and species. We review the results of high-quality clinical studies using probiotics and in few occasions prebiotics for the treatment of IBD. Moreover, the results of meta-analyses of these studies and international recommendations and guidelines are presented. The strongest evidence of efficacy exists for the use of multispecies probiotic VSL#3 for the primary and secondary prevention of pouchitis and to a lesser extent for the treatment of pouchitis. There is also a strong evidence of the efficacy of VSL#3 and *Escherichia coli* Nissle 1917 in maintenance of the remission of ulcerative colitis, in which their effect can be compared to mesalazine. Both probiotics may improve the success of standard medical therapy of active ulcerative colitis. At this moment

* Prof. dr. Rok Orel, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko
Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

tudi izboljšala rezultat zdravljenja aktivnega ulceroznega kolitisa. Pri Crohnovi bolezni pa zaenkrat še niso odkrili probiotika, s katerim bi lahko pomembneje vplivali na potek bolezni. Glede na vedno boljše poznavanje patogenetskih mehanizmov, vloge mikrobiote v njih, mehanizmov delovanja posameznih bakterijskih sevov in prebiotičnih snovi in rastoče zanimanje za tovrstne oblike zdravljenja lahko pričakujemo, da bo v prihodnjih letih raziskovanje na področju uporabe probiotikov in prebiotikov pri kroničnih vnetnih črevesnih boleznih zelo intenzivno.

KRATEK PREGLED DOGNANJ O ČREVESNI MIKROBIOTI PRI KRONIČNIH VNETNIH ČREVESNIH BOLEZNIH

Etiologija kroničnih vnetnih črevesnih bolezni (KVČB) ni povsem razjasnjena. Pri nastanku so udeleženi genetski in imunološki dejavniki, črevesni mikrobi ter drugi dejavniki okolja. Predvideva se, da so KVČB posledica nepravilnega imunskega odziva na trenutno še neopredeljen dejavnik okolja, najverjetneje mikroorganizme v gastrointestinalnem traktu (GIT) pri genetsko dovzetnem posamezniku (1, 2).

V GIT človeka je približno 10^{11} bakterij s skupno maso 1–2 kg, ki pripadajo več kot 1000 različnim vrstam (1). Bakterijski genom, imenovan tudi mikrobiom, vsebuje 100x več genov kot človeški genom (3, 4). Več kot 99 % črevesnih bakterij pripada štirim deblom: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* in *Actinobacteria* (5, 6). V proksimalnem delu tankega črevesa prevladujejo aerobne in Gram-pozitivne bakterije, medtem ko začnejo v distalnem delu tankega črevesa prevladovati Gram-negativne bakterije (7).

Ugotovili so, da imajo bolniki s Crohnovo boleznijo (CB) in z ulceroznim kolitisom (UK) povečano prepuštnost črevesne sluznice, ki je posledica napake v sluznični barieri. Le-ta omogoča lažjo translokacijo bakterij preko črevesne sluznice (8, 9). Pri bolnikih

there is very little evidence for probiotics to be effective in Crohn's disease. However, regarding pathogenesis and the role of microbiota, mechanisms of action of specific probiotic strains and prebiotic substances as well as growing interest for such therapeutic approach, intensive research on the field of probiotic and prebiotic use for the treatment of IBD can be expected.

so odkrili mutacije genov, ki kodirajo proteine, ki ohranjajo sluznično bariero in uravnavajo gostiteljev imunski sistem. K razumevanju povezave med genetsko predispozicijo in razvojem KVČB je močno pripomoglo odkritje NOD2/CARD15 gena. Slednji kodira protein, ki pripada družini receptorjev za prepoznavo vzorcev, katerih glavne funkcije so prepoznavanje mikrobov, indukcija antimikrobnih genov in nadzor gostiteljevega adaptivnega imunskega odgovora (10).

Več dokazov podpira hipotezo, da pri patogenezi KVČB sodeluje črevesna mikrobiota. Pri eksperimentalnih živalskih modelih z genetsko dispozicijo za spontan razvoj črevesnega vnetja je namreč pri standardnih laboratorijskih pogojih prišlo do razvoja kolitisa, medtem ko se pri živalih, ki so bile vzgojene v sterilnem okolju, kolitis ni pojavil. Na podlagi omenjenega so raziskovalci zaključili, da sta izpostavljenost črevesja bakterijam ter njegova kolonizacija nujni za razvoj kolitisa (11–14). Tako CB kot UK se najpogosteje pojavljata v delih črevesa z najvišjo koncentracijo črevesnih bakterij, kar še dodatno podpira zgornjo hipotezo (5).

Kljub temu, da številni dokazi govorijo v prid dejstvu, da so za sprožitev in vzdrževanje vnetja pri KVČB potrebni črevesni mikroorganizmi, pa še vedno ostaja nejasno, ali je za nastanek bolezni ključen specifičen mikroorganizem ali skupina mikrobov s podobnimi karakteristikami, ali pa ima glavno vlogo pri razvoju

vnetja imunski odziv na porušeno razmerje v sestavi komenzalne črevesne mikrobiote (disbiozo). Danes se zdi bolj verjetno, da igrajo pomembno vlogo pri patogenezi komenzalne bakterije (1, 5). Pri zdravih gostiteljih komenzalne bakterije aktivirajo sekvenco homeostatskih odgovorov z epiteljskimi celicami, makrofagi, dendritičnimi celicami ter T in B limfociti, ki omogočajo sožitje z mikrobi in njihovimi produkti (5, 15, 16). Pri KVČB pa genetsko predisponirani posamezniki najverjetneje izgubijo imunsko toleranco za komenzalne bakterije. To vodi v kronični aktivni vnetni proces, pri katerem mikrobiota predstavlja konstanten dražljaj za gostiteljev imunski sistem, kar povzroča perzistiranje bolezni (17). Čedalje več je dokazov, da naj bi prepletanje črevesnih mikrobov in sluznice pri dovtetnih posameznikih sprožilo kaskado reakcij. Začetek slednje predstavlja interakcija mikrobov s specifičnimi receptorji na črevesnih epiteljskih celicah, dendritičnih celicah in drugih antigen predstavitevnih celicah. Temu sledi interakcija teh aktiviranih celic z limfociti, ki se diferencirajo v različne podtipe ter sprožijo Th1 ali Th2 vnetni odgovor z nastankom številnih vnetnih mediatorjev (18). CB naj bi bila posledica pretiranega Th1 imunskega odgovora, medtem ko naj bi bil UK posledica Th2 imunskega odgovora. Prepoznavna bakterij je odvisna od transmembranskega vzorca prepoznavnih receptorjev na črevesnih epiteljskih celic, vključujoč t.i. toll-like receptorje (TLR) in znotrajcelične NOD-podobnim družine receptorjev (5, 15, 19, 20). Povezovanje teh bakterijskih receptorjev stimulira centralno kaskado, ki vključuje pot nuklearnega faktorja kappaB (NF- κ B). Slednja je ena izmed ključnih poti v sluznični homeostazi in je povečana pri kroničnem tkivnem vnetju pri KVČB (5, 21).

Sestava črevesne mikrobiote bolnikov s KVČB je bila v zadnjem desetletju predmet številnih študij. Kljub temu, da se tako metodologija kot tudi rezultati študij med seboj razlikujejo, so možne določene posplošitve (22). Mnoge študije so potrdile, da ima fekalna mikrobiota bolnikov s KVČB, v primerjavi z zdravo populacijo, drugačno sestavo. Razlike v fekalni mikrobioti so bile prisotne tudi ob primerjavi bolnikov s CB in UK. Podobne izsledke so ugotavljali

tudi za s sluznico povezano mikrobioto, to je bakterijsko populacijo, ki je prisotna na sluznični površini in je v neposrednem stiku s črevesnimi epiteljskimi celicami ter celicami imunskega sistema (23–26). Razlike so bile prisotne celo ob primerjavi aktivne in neaktivne oblike bolezni kot tudi med vnetnimi in nevnetnimi deli črevesja (25, 27, 28).

Koncentracije sluzničnih bakterij so pri bolnikih z vnetjem črevesja, predvsem pri bolnikih s CB, visoke, medtem ko so pri zdravih kontrolah nizke. Vdor bakterij v sluznico je bil prisoten kar v 83 % bioptičnih vzorcev pri bolnikih s KVČB, medtem ko v bioptičnih vzorcih zdravih ljudi tega niso našli (29, 30).

Več študij je potrdilo zmanjšano raznolikost bakterij pri KVČB (31–33). Ott in sodelavci so dokazali, da je sluznično vnetje pri KVČB povezano z izgubo normalnih anaerobnih bakterij ter da je zmanjšana bakterijska raznolikost predvsem posledica signifikantne izgube bakterij iz rodov *Bacteroides*, *Eubacterium* ter *Lactobacillus* (31). Zmanjšanje števila s sluznico povezanih bakterij iz roda *Bifidobacterium* in porast *E.coli* ter nekaterih klostridijev pri bolnikih s KVČB podpira hipotezo, da neravnovesje med potencialno ugodnimi in patogenimi bakterijami prispeva k patogenezi KVČB (31, 34–36). Omenjeni izsledki, torej zmanjšanje števila bakterij *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ter *Bifidobacteria* pri bolnikih s KVČB so bili potrjeni tudi v več naslednjih študijah (33, 37–41); Frank in sodelavci pa so ob zmanjšanjem številu bakterij iz debel *Firmicutes* in *Bacteroidetes* opažali sočasen porast bakterij iz debel *Proteobacteria* in *Actinobacteria* (42).

Tudi mikrobiota pediatričnih bolnikov s KVČB je zadnjih nekaj let predmet številnih raziskav. Kaakoush in sodelavci so v raziskavi, v katero je bilo vključenih 19 otrok z novo odkrito CB, potrdili prisotnost disbioze. Ob pregledu vzorcev blata so namreč ugotavljali signifikantno nižje koncentracije *Firmicutes* in višje koncentracije *Proteobacteria* ter *Bacteroidetes* pri otrocih s CB ob primerjavi s kontrolno skupino, koncentracije *Actinobacteria* med skupinama pa so bile primerljive. Izsledki štu-

dije so celo pokazali, da se razmerje med *Bacteroidetes* in *Firmicutes* povečuje z indeksom aktivnosti bolezni (43). Poleg disbioze so različne raziskovalne skupine preučevale tudi horizontalno distribucijo fekalne mikrobiote (44) in debelino sluzničnega sloja (45) pri adolescentnih bolnikih s KVČB. Ob preučevanju prve so ugotavljali, da je mikrobiota v kolonu bolnika s KVČB večplastna, saj se je njena kvantitativna sestava v zaporednih vzorcih blata in v tkivnih vzorcih bolnikov spremenila, medtem ko omenjenih sprememb v kontrolni skupini niso opazili (44). Kljub številnim odkritjem v zadnjih dveh desetletjih pa še vedno ni znano, ali črevesna mikrobiota sproži in vzdržuje vnetni odgovor pri KVČB, ali pa je ta spremenjena kot sekundarni odgovor na vnetje črevesja (46).

PROBIOTIKI IN PREBIOTIKI

Probiotiki so specifični živi mikroorganizmi, ki v primeru zaužitja v zadostnih količinah koristijo zdravju gostitelja (47). Mikroorganizem mora za uvrstitev med probiotike izpolnjevati več kriterijev (48). Opredejen mora biti na nivojih rodu, vrste ter seva, poleg tega mora biti specifičen sev registriran in vključen v mednarodno zbirko bakterijskih kultur. Upoštevanje omenjeno je posploševanje glede učinkovitosti celotne vrste ali celo roda lahko zavajajoče. Probiotiki naj bi bili varni; njihovo varnost podpira dejstvo, da je veliko sevov človeškega izvora, ali pa se že dolgo varno uporabljajo v hrani. Mnogo probiotikov kot tudi njihova uporaba imajo odobren status GRAS (splošno priznani kot varni; 'generally regarded as safe'). Potrebno pa je poudariti, da se omenjena klasifikacija ne sme posploševati, saj ne zagotavlja trajnega nadzora glede pojava morebitnih tveganj, kot npr. invazivnosti in zmožnosti prenosa antibiotične rezistence na druge mikroorganizme (49, 50).

Učinki probiotičnih mikroorganizmov so odvisni predvsem od njihove sposobnosti preživetja. Zaradi omenjenega morajo biti dobro znani podatki glede njihove stabilnosti med procesiranjem ter shranjevanjem, sposobnost preživetja pri prehodu skozi želodec in proksimalni del tankega črevesja kot

tudi pritrditev in kolonizacija črevesja. Nenazadnje pa je za uvrstitev specifičnega mikroorganizma med probiotike potreben znanstveni dokaz njihove učinkovitosti na krepitev zdravja ali preprečevanje in zdravljenja specifične bolezni (48).

Prebiotiki so neprebavljive sestavine hrane, ki selektivno spodbujajo rast in aktivnost omejenega števila zdravju koristnih bakterij in posledično pozitivno vplivajo na zdravje gostitelja (51, 52). Glavnina prebiotičnih snovi so ogljikovi hidrati, ki jih človeški prebavni encimi ne morejo prebaviti, lahko pa jih fermentirajo ugodne bakterije v kolonu ter tako služijo kot substrat za njihov metabolizem. Preparati, ki združujejo probiotike in prebiotike z namenom sinergističnih učinkov, se imenujejo sinbiotiki (51).

Probiotiki in prebiotiki naj bi pri bolnikih s KVČB učinkovali preko več mehanizmov. Vplivajo na sestavo črevesne mikrobiote in spremenijo metabolične lastnosti mikrobioma (46). S povečevanjem tvorbe kratkoveržnih maščobnih kislin lahko znižajo pH kolona in s tem inhibirajo rast potencialno patogenih mikroorganizmov. Maslena kislina (butirat) je hrana za kolonocite in pospešuje obnovo poškodovanega črevesnega epitelija. Dokazano je, da ima butirat tudi direkten protivnetni učinek, saj inaktivira znotrajcelični transkripcijski faktor NF- κ B in posledično oslabi sintezo vnetnih citokinov (7). Večje število probiotičnih sevov proizvaja tudi antibakterijske substance, kot npr. vodikov peroksid, vodikov sulfid, laktat in specifične bakteriocine (53). Poleg omenjenega pa, s kompetitcijo za vezavo na površino epiteljskih celic ali sluznični sloj, številni probiotični sevi tekmujejo s škodljivimi mikrobi in jih izpodrinejo iz luminalno-sluznične površine (54, 55). Probiotiki lahko povečajo barierno funkcijo črevesja in zmanjšajo permeabilnost za črevesne mikroorganizme in druge antigene (56).

Probiotiki lahko neposredno ali posredno modulirajo črevesni imunski odgovor. Nekoliko poenostavljeno jih, glede na njihov vpliv na imunski

sistem, lahko delimo v dve skupini in sicer v skupino z imunostimulirajočim ter skupino z antiinflamatornim delovanjem (57). Kljub vsemu navedenemu pa je jasno, da mnogih mehanizmov delovanja probiotikov še ne poznamo. Glede na dejstvo, da se patogeneza posameznih KVČB med seboj razlikuje in da posamezni sevi probiotikov delujejo preko različnih mehanizmov, lahko pričakujemo, da bodo različni probiotiki različno učinkoviti pri različnih tipih in fazah bolezni.

V zadnjih 20 letih je bilo objavljenih mnogo intervencijskih kliničnih študij, ki so primerjale učinkovitost probiotične terapije s placebom ter s standardno terapijo. Različno zasnovane raziskave ter uporaba mnogoterih probiotičnih sevov v različnih odmerkih pa prispevajo k neenotnosti rezultatov, omejujejo primerljivost izsledkov v preglednih študijah in otežujejo izpeljavo trdnih zaključkov.

ZDRAVLJENJE ULCEROZNEGA KOLITISA S PROBIOTIKI

Tekom let je več preglednih člankov in metaanaliz preučevalo učinkovitost probiotikov za indukcijo in vzdrževanje remisije pri UK.

V Cochraneovi analizi iz leta 2007 so primerjali učinkovitost probiotikov v primerjavi s placebom ali standardnim zdravljenjem s 5-aminosalicilati, sulfasalazinom ali kortikosteroidi. Štiri randomizirane kontrolirane raziskave so izpolnjevale vključitvene kriterije, vendar metaanaliza zaradi heterogenosti metodologij, probiotičnih sevov in opazovanih parametrov ni bila možna. Avtorji so zaključili, da standardna terapija s probiotiki ni izboljšala stopnje remisije pri bolnikih z blago do zmerno obliko UK, hkrati pa so ugotavljali, da bi lahko dodatek probiotikov nudil skromno izboljšanje v smislu aktivnosti bolezni (58). Možno je, da so ti negativni rezultati vsaj delno posledica nizkega števila kvalitetnih študij, objavljenih do omenjene analize.

V metaanalizi, ki so jo leta 2010 objavili Sang in sodelavci, so primerjali uspešnost indukcije ter vzdrževanja

remisije pri bolnikih z UK, ki so bili zdravljeni s probiotiki s tistimi, ki le-teh niso prejeli. V metaanalizo so vključili 13 randomiziranih, kontroliranih študij, od katerih jih je 7 ocenjevalo stopnjo remisije, 8 stopnjo ponovitve bolezni, 2 študiji pa sta ocenjevali tako stopnjo remisije kot tudi ponovitve bolezni. Izsledki so pokazali, da je probiotično zdravljenje v primerjavi s placebom za vzdrževanje remisije pri UK bolj učinkovito, medtem ko statistično pomembnih razlik pri doseganju remisije bolezni med skupinama ni bilo (59).

V raziskavah, ki ocenjujejo uspešnost zdravljenja UK, se pojavljajo različni sevi probiotikov. Predmet številnih raziskav je probiotik VSL#3, ki vsebuje 4 seve laktobacilov (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* in *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*), 3 seve bifidobakterij (*B. longum*, *B. breve* in *B. infantis*) in en sev streptokokov (*S. salivarius* subsp. *thermophilus*). Več študij, ki so bile večinoma opravljene pri bolnikih z blago do zmerno obliko UK, je pokazalo, da so bolniki, ki so poleg standardnega zdravljenja prejeli še VSL#3, hitreje in v večjem odstotku dosegli remisijo od tistih, ki niso prejeli VSL#3 ter dosegli večje izboljšanje parametrov, ki so kazali na stopnjo aktivnosti bolezni (60-62). Bibiloni in sodelavci pa so opravili študijo, v katero je bilo vključenih 34 ambulantnih bolnikov z blago do zmerno obliko UK in katere cilj je bilo oceniti učinkovitost in varnost VSL#3 za indukcijo remisije. Med 32 bolniki, ki so zaključili 6 tedensko zdravljenje z VSL#3, so ugotavljali, da je bila remisija dosežena pri 53 % omenjenih bolnikov in odgovor pri 24 % bolnikov. Pri 9 % bolnikov odgovora ni bilo, pri 9 % pa so opazili celo poslabšanje bolezni; pri 5 % bolnikov končna endoskopska ocena ni bila opravljena. Biokemičnih ali kliničnih stranskih učinkov v povezavi z VSL#3 niso opazili (63).

Učinkovitost VSL#3 so preučevali tudi pri pediatričnih bolnikih z UK. V prospektivni, s placebom kontrolirani, dvojno slepi enoletni študiji so Miele in sodelavci preučevali učinkovitost VSL#3 ob sočasnem prejemanju steroida za indukcijo ter mesalazina za vzdrževalno zdravljenje pri otrocih

z novo diagnosticiranim UK. Ugotovili so statistično pomembno boljše doseganje remisije v skupini, ki je prejela VSL#3. Ta raziskava je pokazala, da je le pri 21,4 % bolnikov, ki so prejeli VSL#3 (v nasprotju s 73,3 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo) prišlo do relapsa v enem letu. Poleg omenjenega so v skupini, ki je prejela VSL#3, ugotavljali signifikantno boljšo endoskopsko ter histološko oceno bolezni. Zaključili so, da je VSL#3 učinkovit tako za indukcijo kot tudi vzdrževanje remisije pri pediatričnih bolnikih z UK (64). Rezultati manjše odprte pilotne študije, ki so jo opravili Huynh in sodelavci pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno obliko UK in ki so prejeli VSL#3, pa niso bili tako vzpodbudni. Remisija je bila dosežena pri 56 % in odgovor pri 6 % bolnikov, pri 39 % bolnikov pa izboljšanja ni bilo oziroma je prišlo do poslabšanja bolezni (65). Probiotik VSL#3 je bil za vzdrževanje remisije preiskovan tako pri odraslih kot pri otrocih z UK. Izsledki nekontrolirane raziskave, opravljene na 20 odraslih bolnikih z UK v remisiji, intolerantnih ali alergičnih na 5-aminosalicilate, ki so prejeli VSL#3, so po letu dni pokazali, da je 15/20 bolnikov ostalo v remisiji, pri 4 je prišlo do relapsa, sledenje enega bolnika pa ni bilo možno. Zaključili so, da bi bil VSL#3 lahko uporaben za vzdrževanje remisije pri bolnikih z UK, ki so intolerantni za standardno terapijo (66).

Uporaba probiotika *E. coli* Nissle 1917 kot dodatek standardni terapiji pri aktivni obliki UK ni povečala stopnje indukcije remisije, skrajšala povprečnega časa do remisije ter vplivala na delež bolnikov, pri katerih je prišlo do relapsa. Ugotavljali pa so, da bi zdravljenje z omenjenim probiotikom lahko imelo ekvivalenten učinek kot mesalazin za vzdrževanje remisije pri bolnikih z UK (67). Več študij je preučevalo le učinkovitost *E. coli* Nissle 1917 za vzdrževalno zdravljenje UK. Omenjen probiotik so primerjali s placebom ali standardno terapijo. Dve večji študiji, ki ju je opravila ista skupina raziskovalcev, sta primerjali učinkovitost *E. coli* Nissle 1917 z mesalazinom za vzdrževanje remisije UK. Izsledki so omogočali zaključek, da je *E. coli* Nissle 1917 za vzdrževanje remisije pri bolnikih z UK

enako učinkovita in varna kot mesalazin. Zaključili so, da probiotično zdravljenje z *E. coli* Nissle 1917 predstavlja še eno možnost za vzdrževalno zdravljenje UK (68, 69). Poleg VSL#3 in *E. coli* Nissle 1917 so kot dodatek k zdravljenju UK v manjših študijah preučevali tudi učinkovitost posameznih probiotičnih preparatov in sicer BIO-THREE (vsebuje *Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum* in *Bacillus mesentericus*), Bifidobacteria – fermentiranega mleka oziroma BFM (slednji vsebuje *Bifidobacterium breve* sev Yakult, *B. bifidum* in *Lactobacillus acidophilus*), *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in *Saccharomyces boulardi*. Pri BFM (70, 71) in *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (72) so ugotavljali pozitiven vpliv na zdravljenje UK, pri dodatku *Saccharomyces boulardi* so pri 17/24 bolnikov opazili klinično in endoskopsko remisijo, medtem ko je bila pri dodatku BIO-THREE remisija prisotna pri 45 % bolnikov, odgovor na zdravljenje pri 10 %, pri 40 % bolnikov pa odgovora ni bilo, pri 5 % bolnikov pa je prišlo do poslabšanja bolezni (73). V manjši študiji se je kot učinkovit za preprečevanje poslabšanj kroničnega UK, ob primerjavi s placebom, izkazal tudi oralni probiotični preparat BIFICO. V skupini, ki je prejela omenjen probiotik, je namreč do relapsa UK prišlo pri 20 % bolnikov, medtem ko je v skupini, ki je prejela placebo, do relapsa prišlo pri 93,3 % bolnikov v opazovanem obdobju (74). Študije, ki so primerjale učinkovitost probiotikov *Lactobacillus salivarius* subspecies *salivarius* UCC118, *Bifidobacterium infantis* 35624 (75) ter Probio-Tec AB-25 (slednji vsebuje *Lactobacillus acidophilus* La-5 in *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* BB-12) za vzdrževanje remisije pri UK s placebom, razlik med skupinami niso ugotavljale (75, 76).

Leta 2011 so v ameriških priporočilih za rabo probiotikov ocenili, da obstajajo relativno trdni dokazi (stopnje B), da sta probiotika VSL#3 in *E. coli* Nissle 1917 koristna pri zdravljenju aktivnega zagona UK ter močni dokazi (stopnje A) za njuno učinkovitost pri vzdrževanju remisije bolezni (77). Specifični probiotiki, VSL#3 ter *E. coli* Nissle 1917, so verjetno tako učinkoviti kot standardno vzdrže-

valno zdravljenje z mesalazinom in se lahko uporabljajo namesto mesalazina pri bolnikih, ki so intolerantni ali alergični na 5-aminosalicilate, ali pa se uporabljajo kot dodatek standardni terapiji, z namenom potencialnega podaljšanja remisije.

ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE PAUČITISA S PROBIOTIKI

Pri nekaterih bolnikih z UK, pri katerih se bolezen ne odzove na medikamentozno zdravljenje ali pride do razvoja displazije ali karcinoma, je potrebna proktokolektomija s konstrukcijo ilealnega pauča – analne anastomoze (IPAA). Pri 15–50 % takšnih bolnikov se v tem ilealnem rezervoarju oziroma pauču razvije vnetje – paučitis. Natančna etiologija paučitisa ni znana. Predvideva se, da pri nastanku sodelujejo genetski dejavniki, fekalna staza, sluznična ishemija in bakterijska disbioza v pauču (37, 78). Paučitis se pri večini bolnikov razvije v prvem letu po operaciji. Antibiotično zdravljenje je načeloma uspešno, vendar prenehanju zdravljenja z antibiotiki pogosto sledi ponovitev bolezni.

Preprečevanje paučitisa s probiotiki je bilo predmet številnih raziskav, medtem ko se je z zdravljenjem aktivnega paučitisa s probiotiki ukvarjalo le nekaj študij. Kuisma in sodelavci so izvedli dvojno slepo, s placebo kontrolirano raziskavo, v kateri so preučevali učinkovitost *Lactobacillus rhamnosus* GG kot primarne terapije za zdravljenje vnetja pauča. V raziskavo je bilo vključenih 20 bolnikov s predhodno anamnezo paučitisa in endoskopsko prisotnostjo vnetja. Bolniki so bili razdeljeni v 2 skupini; ena je prejela *Lactobacillus rhamnosus* GG, druga pa placebo. Razlik med skupinama, v smislu povprečnega bolezenskega aktivnostnega indeksa paučitisa, niso opazili. Zaključili so, da je omenjeni probiotik, kot primarna terapija za zdravljenje aktivne oblike paučitisa, neučinkovit (79). Laake in sodelavci so opravili raziskavo na 51 bolnikih z UK z IPAA, 6 bolnikih z UK z ileorektalno anastomozo vendar brez pauča in 10 bolnikih z IPAA zaradi družinske adenomatozne polipoze. Bolniki so prejeli probiotični sev *Lactobacillus acidophilus* La-5 ter

Bifidobacterium animalis subspecies *lactis* BB-12. Simptomi, kot so neželjena defekacija, uhajanje blata, abdominalni krči, število odvajanj blata in urgenca za odvajanje blata ter njegova konzistenca in prisotnost sluzi, so se v UK/IPAA skupini med intervencijo signifikantno zmanjšali. Poleg omenjenega so beležili tudi pomembno znižanje v mediani endoskopski oceni vnetja (80).

Učinkovitost visokih odmerkov VSL#3 za zdravljenje blage aktivne oblike paučitisa so preučevali v odprti, nekontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 23 bolnikov z blagim paučitisom. Ti so 4 tedne prejeli VSL#3 ($3,6 \times 10^9$ CFU/dan) brez dodatnega zdravljenja z antibiotiki. Bolniki, ki so po začetnem zdravljenju dosegli remisijo, so bili naslednjih 6 mesecev zdravljeni z vzdrževalnim odmerkom VSL#3 ($1,8 \times 10^9$ CFU/dan). 16/23 bolnikov (69 %) je po visokem odmerku VSL#3 doseglo remisijo in pri vseh teh je remisija perzistirala tudi ves čas vzdrževalnega zdravljenja. Avtorji so zaključili, da so visoki odmerki VSL#3 učinkoviti za zdravljenje blagega paučitisa (81).

Glede na to, da se paučitis rad ponavlja, je mnogo študij ocenjevalo vpliv probiotikov na preprečevanje poslabšanj. Najbolj preučevan antibiotik za omenjeno indikacijo je VSL#3.

V randomizirano, dvojno slepo raziskavo Gioncnettija in sodelavcev je bilo vključenih 40 bolnikov s klinično in endoskopsko remisijo, doseženo po antibiotičnem zdravljenju, ki so jih razdelili v 2 skupini; ena skupina je 9 mesecev prejela VSL#3, druga pa placebo. Vsak mesec so ocenili klinične simptome, endoskopska in histološka ocena pa sta bili opravljeni vsak drugi mesec oziroma v primeru relapsa. Poleg tega so preučevali tudi bakterijske kulture blata in sicer pred in po antibiotičnem zdravljenju ter vsak mesec vzdrževalnega zdravljenja. Le 3 bolniki (15 %) v VSL#3 skupini so imeli relapse v 9 mesečnem opazovalnem obdobju, ob primerjavi z 20 bolniki (100 %) v skupini, ki je prejela placebo ($p < 0,001$). Avtorji študije so zaključili, da je oralna administracija VSL#3 učinkovita pri pre-

prečevanju poslabšanj kroničnega paučitisa (82). Do podobnih rezultatov so prišli tudi Mimura in sodelavci, ki so ocenjevali učinkovitost VSL#3 v visokem dnevnem odmerku za vzdrževanje z antibiotikom inducirane remisije. Vsi vključeni bolniki so v preteklem letu imeli vsaj 2 epizodi paučitisa ali pa so potrebovali kontinuirano antibiotično zdravljenje. Rezultati študije so omogočili zaključek, da je visok odmerek VSL#3 enkrat dnevno učinkovit za vzdrževanje z antibiotikom inducirane remisije pri bolnikih s ponavljajočim se ali refraktarnim paučitisom (83). Tudi raziskave, ki so proučevale učinkovitost VSL#3 za primarno preventivo paučitisa, se pravi takoj po vzpostavitvi IPAA, so pokazale zelo vzpodbudne rezultate. V dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi, ki je vključevala 40 bolnikov, je v obdobju enoletnega sledenja v skupini, ki je dobivala VSL#3 prišlo do paučitisa le pri 10 % bolnikov, medtem ko se je ta pojavil kar pri 40 % bolnikov iz kontrolne skupine (2). Med vsemi raziskavami z uporabo VSL#3 pri paučitisu le ena ni dala pozitivnih rezultatov. V tem primeru so bili vključeni bolniki s paučitisom, ki so ga zdravili samo s ciprofloxacinom v dobi 2 tednov, nato pa so začeli prejemati probiotik. Ni jasno, koliko od teh bolnikov je dejansko doseglo remisijo. Endoskopske kontrole po antibiotičnem zdravljenju niso bile narejene. Kar 25 od 31 bolnikov je predčasno prekinilo zdravljenje s probiotiki, bodisi zaradi ponovitve bolezni bodisi zaradi stranskih učinkov (84). Zato se zdi bolj verjetno, da rezultati te raziskave kažejo na nezadostno primarno zdravljenje bolezni kot pa na neučinkovitost probiotikov.

V nerandomizirani raziskavi, kjer so učinke *Lactobacillus rhamnosus* GG primerjali s placebom pri bolnikih takoj po IPAA, so ugotovili, da so pri skupini, ki je prejela *Lactobacillus rhamnosus* GG, prve epizode paučitisa opažali signifikantno manjkrat kot v skupini, ki je prejela placebo ($p=0,011$). Avtorji so bili mnenja, da je dnevni odmerek *Lactobacillus rhamnosus* GG pokazal pozitivne klinične učinke brez stranskih učinkov. Uporabo *Lactobacillus rhamnosus* GG so priporočali za primarno preprečevanje paučitisa (85).

Cochraneova meta-analiza, objavljena leta 2010, je preučevala različne oblike zdravljenja in preprečevanja paučitisa po IPAA pri UK. V meta-analizo so vključili različne antibiotike, probiotike, glutamin, butirat in budezonid. Zaključili so, da *Lactobacillus* GG za zdravljenje akutnega paučitisa v primerjavi s placebom ni bolj učinkovit. Ugotavljali pa so, da je VSL#3 kot vzdrževalna terapija kroničnega paučitisa bolj učinkovit kot placebo (97 % vs. 3 %, $p<0,0001$). Za preprečitev enega dodatnega relapsa bi bilo potrebno z VSL#3 zdraviti 2 bolnika (86).

Probiotiku VSL#3 je ameriško združenje za probiotike leta 2011 odobrilo priporočilo stopnje 'A' za primarno preprečevanje in vzdrževanje remisije paučitisa po IPAA. Poleg omenjenega je bilo nekaj dokazov (stopnja priporočila 'C'), ki so podpirali uporabo VSL#3 za zdravljenje aktivnega paučitisa (68).

Klinične smernice za zdravljenje paučitisa, objavljene leta 2009, predlagajo uporabo VSL#3 pri bolnikih s ponavljajočim se paučitisom po antibiotičnem zdravljenju ali pri tistih, ki imajo več ponovitev kljub antibiotičnemu zdravljenju, hkrati pa ne priporočajo probiotikov za zdravljenje akutnega paučitisa (87).

ZDRAVLJENJE CROHNOVE BOLEZNI S PROBIOTIKI

Le redke študije so proučevale učinkovitost probiotikov za zdravljenje aktivne oblike CB. Avtorji pilotne študije, kjer so raziskovali vpliv *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) na zdravljenje blage do zmerne oblike CB pri 4 otrocih, so zaključili, da bi LGG lahko izboljšal klinični status ter funkcijo črevesne bariere pri otrocih z blago do zmerno obliko CB (88). Ravno do nasprotnih rezultatov pa so prišli Schultz in sodelavci, ki so v manjši, s placebom kontrolirani raziskavi preučevali vpliv LGG na indukcijo in/ali vzdrževanje s standardno terapijo vzpostavljene remisije CB. Pozitivnih učinkov niso ugotavljali (89). Sklep Cochraneove analize iz leta 2008 je bil, da zaradi pomanjkanja dobro zasnovanih kliničnih študij ni dovolj dokazov, ki bi omogočali kakršnekoli zaključke glede učinkovito-

sti probiotikov za indukcijo remisije pri CB (90). V slednjo analizo pa nista bili vključeni študiji, ki sta preiskovali vpliv sinbiotikov na zdravljenje aktivne oblike CB. V prvi študiji so 10 bolnikom z aktivno obliko CB in ki remisije po zdravljenju z aminosalicilati ter prednizolonom niso dosegli, dodali sinbiotik, sestavljen iz 2 probiotičnih preparatov (oba sta vsebovala *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei* in *Bifidobacterium longum*) ter prebiotik *Psyllium* (*Plantago ovata*). Šest bolnikov je doseglo popoln ter eden delen odgovor na zdravljenje, 3 se na zdravljenje niso odzvali. Avtorji so sklepali, da bi kombinacija probiotikov v visokih odmerkih s prebiotikom lahko bila varna ter učinkovita kot dodatek standardni terapiji za zdravljenje aktivne oblike CB (91). V drugi, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji, pa je bil pri bolnikih z aktivno obliko CB, ob sočasnem prejemanju standardne terapije, preučevan sinbiotik, sestavljen iz probiotika *Bifidobacterium longum* ter prebiotika Synergy 1 (oligofruktoza in inulin). V skupini, ki je prejela sinbiotik, so opazili signifikantno klinično izboljšanje, medtem ko le-tega v skupini, ki je prejela placebo, ni bilo. Poleg omenjenega so v sinbiotični skupini beležili tudi pomembno histološko izboljšanje ter znižanje provnetnega TNF- α in porast sluzničnih koncentracij bifidobakterij (92).

Več raziskav je ocenjevalo učinkovitost probiotikov za vzdrževanje remisije pri CB po tem, ko je bila ta dosežena s standardno terapijo ali kirurško resekcijo. V študiji, opravljeni na 32 bolnikih s CB v remisiji in na redni terapiji s mesalazinom, se je *Saccharomyces boulardii* izkazal za morebiti koristnega za vzdrževanje remisije pri CB (93), medtem ko se LGG za vzdrževanje remisije pri CB v 2 randomiziranih, s placebom kontroliranih študijah (ena izmed študij je bila opravljena pri otrocih od 5. do 21. leta) ni izkazal (94, 95). Do negativnih rezultatov za vzdrževanje remisije pri bolnikih s CB sta prišla tudi Marteau in sodelavci (96) ter Van Gossum in sodelavci (97), ki sta preučevala probiotik *Lactobacillus johnsonii* LA1.

V Cochraneovo metaanalizo, ki je preučevala vpliv probiotikov na vzdrževanje remisije pri CB, je bilo

vključenih 7 raziskav. Ugotovili so, da ni dokazov o učinkovitosti probiotikov pri vzdrževalnem zdravljenju CB. Edino izjemo morda predstavlja *Saccharomyces boulardii*, ki je v bila kombinaciji s standardnim medikamentoznim zdravljenjem uspešnejša kot medikamentozno zdravljenje samo (98). Omenjene izsledke je potrdila tudi metaanaliza, ki so jo opravili Rahimi in sodelavci (99). Avtorji metaanalize iz leta 2009 pa so poleg neučinkovitosti probiotikov posumili, da morda dodatek LGG celo poveča število relapsov (100).

PREBIOTIKI IN KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI

Uporaba prebiotikov za zdravljenje KVČB je v primerjavi s probiotiki slabše raziskana.

Študiji, ki sta raziskovali uporabo indijskega trpotca (*Psyllium*, *Plantago ovata*) pri zdravljenju UK, sta dali vzpodbudne rezultate. Hallert in sodelavci so opravili s placebom kontrolirano študijo pri bolnikih z UK v remisiji, pri katerih so preučevali učinke indijskega trpotca na gastrointestinalne simptome in zaključili, da so bili učinki ugodni (101). Avtorji multicentrične študije, ki so primerjali učinkovitost in varnost indijskega trpotca z mesalazinom pri bolnikih z UK v remisiji pa so ugotovili, da je bil trpotec enako učinkovit kot mesalazin (102). Pri skupini bolnikov z blago do zmerno aktivnim UK, ki je prejela kombinacijo oligofruktoze in inulina, so našli statistično nižjo koncentracijo kalprotektina (markerja črevesnega vnetja) v blatu kot pri skupini, ki je prejela placebo (103).

Dve študiji, ki ju je opravila ista raziskovalna skupina, sta potrdili tudi učinkovitost ječmenovega slada pri UK. Jemanje ječmenovega slada je zmanjšalo klinično aktivnost UK, hkrati pa naj bi bil ječmenov slad pri bolnikih z UK učinkovit tudi kot vzdrževalna terapija (104, 105). Hafer in sodelavci so raziskovali učinkovitost laktuloze pri bolnikih z UK in CB, vendar pomembnih izboljšanj v indeksu klinične aktivnosti, endoskopski oceni ali imunohistokemičnih parametroh ob primerjavi s kontrolno skupino niso opazili (106).

Študiji, ki sta preučevali dodatek fruktooligosaharidov (FOS) pri bolnikih z aktivno CB, sta imeli nasprotujoče si rezultate. V manjši študiji so opažali signifikanten porast v koncentraciji bifidobakterij in protivnetnega interlevkina IL-10 v blatu, pri sluznični biopsiji pa porast v ekspresiji TLR2 in TLR4 na dendritičnih celicah (107). Rezultati večje, randomizirane, s placebom kontrolirane študije pa učinkovitosti FOS pri bolnikih z aktivno CB niso uspeli potrditi, saj med skupinama ki sta prejemale FOS ali placebo ni bilo signifikantnih razlik v kliničnem odgovoru (108).

Če upoštevamo navedena dejstva, obstaja zelo malo dokazov, ki bi podprla uporabo prebiotikov pri KVČB.

ZAKLJUČEK

Tako probiotiki kot prebiotiki glede na pomembno vlogo črevesne mikrobiote pri KVČB in znanih mehanizmih njihovega delovanja gotovo predstavljajo potencial za nove terapevtske pristope. Izhajajoč iz izsledkov kvalitetnih kliničnih raziskav lahko trenutno sklepamo le na pomemben vpliv rednega jemanja večvrstnega probiotika VSL#3 na zmanjšanje pogostnosti paučitisa pri bolnikih z ileoanalno pauč anastomozo, ki ga priporočajo tudi vse pomembnejše mednarodne smernice. Zelo verjetno VSL#3 in morda tudi *Escherichia coli* Nissle 1917 ugodno vplivata na vzdrževanje remisije ulceroznega kolitisa, zato ju lahko priporočimo bolnikom, ki slabo prenašajo zdravljenje z aminosalicilati in imunomodulatorji ali hkrati z njimi. Nekoliko manj trdni so dokazi, da bi omenjena probiotika, če ju jemljemo hkrati s standardno terapijo, pomembno izboljšala zdravljenje aktivnih zagonov ulceroznega kolitisa ali da bi zdravljenje z VSL#3 hkrati z antibiotiki pomembno pripomoglo k zdravljenju aktivnega paučitisa. Zaenkrat še niso našli probiotika, ki bi imel ugoden vpliv na potek Crohnove bolezni. Vendar pa se je naše poznavanje interakcij črevesnega imunskega sistema in črevesnih mikroorganizmov v zadnjih letih izredno povečalo. Zato lahko pričakujemo, da bodo številne klinične raziskave, ki proučujejo, kako izkoristiti vpliv probiotikov in prebiotikov na črevesno mikrofloro, imunski

odziv in črevesno vnetje, v prihodnosti privedle do identifikacije probiotičnih sevov in prebiotičnih snovi, ki bodo klinično uporabne za zdravljenje različnih oblik kroničnih vnetnih črevesnih bolezni.

Literatura:

1. Wehkamp J, Antoni L, Ostaff M, Stange EF. The intestinal barrier in health and chronic inflammation. Current understanding and implications for future therapeutic intervention. Germany: Falk Foundation e.V., 2013.
2. Orel R. Probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. In: Orel R, editor. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics. Comprehensive textbook for health professionals. Ljubljana, Slovenia: Institute for Probiotics and Functional Foods, ltd, 2014.
3. Stephani J, Radulovic K, Niess JH. Gut microbiota, probiotics and inflammatory bowel disease. Arch Immunol Ther Exp 2011; 59: 161–77.
4. Tsai F, Coyle WJ. The microbiome and obesity: is obesity linked to our gut flora? Curr Gastroenterol Rep 2009; 11: 307–13.
5. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2008; 134: 577–94.
6. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005; 308: 1635–8.
7. Kanauchi O, Matsumoto Y, Matsumura M, Fukuoka M, Bamba T. The beneficial effects of microflora, especially obligate anaerobes, and their products on the colonic environment in inflammatory bowel disease. Curr Pharm Des 2005; 11: 1047–53.
8. Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2011; 140: 1720–8.
9. Braun A, Treede I, Gotthardt D, Tietje A, Zahn A, Ruhwald R, Schoenfeld U, Welsch T, Kienle P, Erben G, Lehmann WD, Fuellekrug J, Stremmel W, Eehalt R. Alterations of phospholipid concentration and species composition of the intestinal mucus barrier in ulcerative colitis: a clue to pathogenesis. Inflamm Bowel Dis 2009; 15: 1705–20.
10. Cario E. Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Tolllike receptors and NOD2. Gut 2005; 54: 1182–93.
11. Guslandi M. Antibiotics for inflammatory bowel disease: do they work? Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 145–7.
12. Sellon RK, Tonkonogy S, Schultz M, Dieleman LA, Grenther W, Balish E, Rennick DM, Sartor RB. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. Infect Immun 1998; 66: 5224–31.
13. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, Balish E, Hammer RE. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. J Exp Med 1994; 180: 2359–64.

14. Kishi D, Takahashi I, Kai Y, Tamagawa H, Iijima H, Obunai S, Nezu R, Ito T, Matsuda H, Kiyono H. Alteration of V beta usage and cytokine production of CD4+ TCR beta beta homodimer T cells by elimination of *Bacteroides vulgates* prevents colitis in TCR alpha-chain-deficient mice. *J Immunol* 2000; 165: 5891–9.
15. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 514–21.
16. Clavel T, Haller D. Bacteria- and host-derived mechanisms to control intestinal epithelial cell homeostasis: implications for chronic inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1153–64.
17. Fiorucci S, Distrutti E, Mencarelli A, Barbanti M, Palazzini E, Morelli A. Inhibition of intestinal bacterial translocation with rifaximin modulates lamina propria monocytic cells reactivity and protects against inflammation in a rodent model of colitis. *Digestion* 2002; 66: 246–56.
18. Damaskos D, Kolios G. Probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: microflora ‘on the scope’. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 453–67.
19. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427–34.
20. Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 9–20.
21. Neurath MF, Fuss I, Schürmann G, Pettersson S, Arnold K, Müller-Lobeck H, Strober W, Herfarth C, Büschenfelde KH. Cytokine gene transcription by NF-kappa B family members in patients with inflammatory bowel disease. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 859: 149–59.
22. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 1–4.
23. Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L, Lay C, Lepage P, Podglajen I, Marteau P, Doré J. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 106–11.
24. Takaishi H, Matsuki T, Nakazawa A, Takada T, Kado S, Asahara T, Kamada N, Sakuraba A, Yajima T, Higuchi H, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Nomoto K, Tanaka R, Hibi T. Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Int J Med Microbiol* 2008; 298: 463–72.
25. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Vanechoutte M, Doerffel Y. Active Crohn’s disease and ulcerative colitis can be specifically diagnosed and monitored based on the biostructure of the fecal flora. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 147–61.
26. Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 179–84.
27. Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, Brostoff J, Parkhill J, Dougan G, Petrovska L. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol* 2011; 11: 7.
28. Sepehri S, Kotlowski R, Bernstein CN, Krause DO. Microbial diversity of inflamed and noninflamed gut biopsy tissues in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 675–83.
29. Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, Blaut M. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1034–41.
30. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, Weber J, Hoffmann U, Schreiber S, Dietel M, Lochs H. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44–54.
31. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Fölsch UR, Timmis KN, Schreiber S. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 685–93.
32. Ott SJ, Schreiber S. Reduced microbial diversity in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2006; 55: 1207.
33. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, Nalin R, Jarrin C, Chardon P, Marteau P, Roca J, Dore J. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn’s disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006; 55: 205–11.
34. Dicksved J, Halfvarson J, Rosenquist M, Järnerot G, Tysk C, Apajalahti J, Engstrand L, Jansson JK. Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn’s disease. *ISME J* 2008; 2: 716–27.
35. Paul J, Verma AK, Verma R. Role of gut flora in inflammatory bowel disease—a state of art. In: Mendez-Vilas A, editor. *Communicating current research and educational topics and trends in applied microbiology*. Extremadura, Spain: Formatex, 2007.
36. Mylonaki M, Rayment NB, Rampton DS, Hudspith BN, Brostoff J. Molecular characterization of rectal mucosa-associated bacterial flora in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 481–7.
37. Jonkers D, Penders J, Masclee A, Pierik M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs* 2012; 72: 803–23.
38. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Cosnes J, Corthier G, Marteau P, Doré J. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1183–9.
39. Gueimonde M, Ouwehand A, Huhtinen H, Salminen E, Salminen S. Qualitative and quantitative analyses of the bifidobacterial microbiota in the colonic mucosa of patients with colorectal cancer, diverticulitis and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3985–9.
40. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 775–8.
41. Vernia P, Gnaedinger A, Hauck W, Breuer RI. Organic anions and the diarrhea of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1353–8.

42. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 13780-5.
43. Kaakoush NO, Day AS, Huinao KD, Leach ST, Lemberg DA, Dowd SE, Mitchell HM. Microbial dysbiosis in pediatric patients with Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3258-66.
44. Gosiewski T, Strus M, Fyderek K, Kowalska-Duplaga K, Wedrychowicz A, Jedynek-Wasowicz U, Sladek M, Pieczarkowski S, Adamski P, Heczko PB. Horizontal distribution of the fecal microbiota in adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 20-7.
45. Fyderek K, Strus M, Kowalska-Duplaga K, Gosiewski T, Wedrychowicz A, Jedynek-Wasowicz U, Sladek M, Pieczarkowski S, Adamski P, Kochan P, Heczko PB. Mucosal bacterial microflora and mucus layer thickness in adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5287-94.
46. Mack DR. Probiotics in inflammatory bowel diseases and associated conditions. *Nutrients* 2011; 3: 245-64.
47. Food and Agriculture Organisation of the United Nations; World Health Organisation. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: joint FAO/WHO Working Group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Available from: URL: <ftp://ftp.fao.org/esn/food/wgreport2.pdf>
48. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol* 2009; 44: 26-46.
49. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 687-703.
50. Liong MT. Safety of probiotics: translocation and infection. *Nutr Rev* 2008; 66: 192-202.
51. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126: 1217-31.
52. Quigley EM. Prebiotics and probiotics: their role in the management of gastrointestinal disorders in adults. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 195-200.
53. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Probiotics for infectious diseases: more drugs, less dietary supplementation. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 288-96.
54. Collado MC, Meriluoto J, Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett Appl Microbiol* 2007; 45: 454-60.
55. Veerappan GR, Betteridge J, Young PE. Probiotics for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 324-33.
56. Garcia Vilela E, De Lourdes De Abreu Ferrari M, Oswaldo Da Gama Torres H, Guerra Pinto A, Carolina Carneiro Aguirre A, Paiva Martins F, Marcos Andrade Goulart E, Sales Da Cunha A. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 842-8.
57. Macho Fernandez E, Pot B, Grangette C. Beneficial effect of probiotics in IBD: are peptidoglycan and NOD2 the molecular key effectors? *Gut Microbes* 2011; 2: 280-6.
58. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD005573.
59. Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 1908-15.
60. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004; 10: PI126-31.
61. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, Forti G, Morini S, Hassan C, Pistoia MA, Modeo ME, Rodino' S, D'Amico T, Sebkova L, Sacca' N, Di Giulio E, Luzzza F, Imeneo M, Larussa T, Di Rosa S, Annese V, Danese S, Gasbarrini A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2218-27.
62. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, Tandon RK. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202-9, 1209.e1.
63. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, De Simone C, Sartor RB. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1539-46.
64. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 437-43.
65. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L, Diaz H, Li M, Girgis S, Turner J, Fedorak R, Madsen K. Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 760-8.
66. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, Matteuzzi D, Campieri M. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1103-8.
67. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-9.
68. Kruis W, Schütz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853-8.

69. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, Kamm MA, Weismueller J, Beglinger C, Stolte M, Wolff C, Schulze J. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–23.
70. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, Otsuka M, Hasunuma O, Kurihara R, Iwasaki A, Arakawa Y. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133–41.
71. Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 56–63.
72. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G, Cucchiara S, Stronati L. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 327–34.
73. Tsuda Y, Yoshimatsu Y, Aoki H, Nakamura K, Irie M, Fukuda K, Hosoe N, Takada N, Shirai K, Suzuki Y. Clinical effectiveness of probiotics therapy (BIO-THREE) in patients with ulcerative colitis refractory to conventional therapy. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1306–11.
74. Cui HH, Chen CL, Wang JD, Yang YJ, Cun Y, Wu JB, Liu YH, Dan HL, Jian YT, Chen XQ. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1521–25.
75. Shanahan F, Guarner F, Von Wright A, Vilpponen-Salmela T, O'Donoghue D, Kiely B. A one year, double-blind, placebo controlled trial of a *Lactobacillus* or a *Bifidobacterium* probiotic for maintenance of steroid-induced remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130 Suppl 2: A-44.
76. Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, Brockmann E, Rumessen JJ. A double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 115–21.
77. Floch MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ, Dieleman LA, Ringel Y, Guandalini S, Kelly CP, Brandt LJ. Recommendations for probiotic use-2011 update. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 Suppl: S168–S171.
78. Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003; 52: 827–33.
79. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 509–15.
80. Laake KO, Bjørnnekleit A, Aamodt G, Aabakken L, Jacobsen M, Bakka A, Vatn MH. Outcome of four weeks' intervention with probiotics on symptoms and endoscopic appearance after surgical reconstruction with a J-configured ileal-pouchanal-anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 43–51.
81. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C, Brigidi P, Vitali B, Straforini G, Campieri M. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2075–82; discussion 2082–84.
82. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305–9.
83. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholls RJ, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–14.
84. Shen B, Brzezinski A, Fazio VW, Remzi FH, Achkar JP, Bennett AE, Sherman K, Lashner BA. Maintenance therapy with a probiotic in antibiotic-dependent pouchitis: experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 721–8.
85. Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM, Hop WC, Laman JD, Ruseeler-van Embden JG. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 876–84.
86. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD001176.
87. Pardi DS, D'Haens G, Shen B, Campbell S, Gionchetti P. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1424–31.
88. Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is *Lactobacillus* GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 453–7.
89. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus* GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 5.
90. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD006634.
91. Fujimori S, Tatsuguchi A, Gudis K, Kishida T, Mitsui K, Ehara A, Kobayashi T, Sekita Y, Seo T, Sakamoto C. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1199–1204.
92. Steed H, Macfarlane GT, Blackett KL, Bahrami B, Reynolds N, Walsh SV, Cummings JH, Macfarlane S. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 872–83.
93. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462–4.
94. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, Goldin B, Hartigan L, Kugathasan S, Levy J, Murray KF, Oliva-Hemker M, Rosh JR, Tolia V,

- Zholudev A, Vanderhoof JA, Hibberd PL. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 833–9.
95. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002; 51: 405–9.
 96. Marteau P, Lémann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, Cadiot G, Soulé JC, Bourreille A, Metman E, Lerebours E, Carbonnel F, Dupas JL, Veyrac M, Coffin B, Moreau J, Abitbol V, Blum-Sperisen S, Mary JY. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006; 55: 842–7.
 97. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F, DeVos M, Enslin M, Paintin M, Franchimont D. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 135–42.
 98. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD004826.
 99. Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F, Elahi B, Derakhshani S, Vafaie M, Abdollahi M. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2524–31.
 100. Shen J, Ran HZ, Yin MH, Zhou TX, Xiao DS. Meta-analysis: the effect and adverse events of *Lactobacilli* versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease. *Intern Med J* 2009; 39: 103–9.
 101. Hallert C, Kaldma M, Petersson BG. Ispaghula husk may relieve gastrointestinal symptoms in ulcerative colitis in remission. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 747–50.
 102. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombrana JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, González-Huix F, Riera J, González-Lara V, Domínguez-Abascal F, Giné JJ, Moles J, Gomollón F, Gassull MA. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 427–33.
 103. Casellas F, Borrueal N, Torrejón A, Varela E, Antolin M, Guarner F, Malagelada JR. Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1061–7.
 104. Kanauchi O, Mitsuyama K, Homma T, Takahama K, Fujiyama Y, Andoh A, Araki Y, Suga T, Hibi T, Naganuma M, Asakura H, Nakano H, Shimoyama T, Hida N, Haruma K, Koga H, Sata M, Tomiyasu N, Toyonaga A, Fukuda M, Kojima A, Bamba T. Treatment of ulcerative colitis patients by long-term administration of germinated barley foodstuff: multi-center open trial. *Int J Mol Med* 2003; 12: 701–4.
 105. Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, Andoh A, Takeuchi K, Takayuki I, Araki Y, Fujiyama Y, Toyonaga A, Sata M, Kojima A, Fukuda M, Bamba T. Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 2004; 13: 643–7.
 106. Hafer A, Krämer S, Duncker S, Krüger M, Manns MP, Bischoff SC. Effect of oral lactulose on clinical and immunohistochemical parameters in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 36.
 107. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, Gobin P, Al-Hassi HO, Rayment N, Kamm MA, Knight SC, Forbes A. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 348–55.
 108. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, Kamm MA, Sanderson JD, Knight SC, Forbes A, Stagg AJ, Whelan K, Lindsay JO. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut* 2011; 60: 923–9.

Zunajčrevesne manifestacije kronične vnetne črevesne bolezni

Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease

Matic Koželj*, David Drobne

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2014; suplement 1: 66–76

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, zunajčrevesne manifestacije

Keywords: inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestations

IZVLEČEK

Zunajčrevesne manifestacije (ZČM) kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) so pogoste spremljevalke črevesne oblike bolezni. Pogostnost zunajčrevesnih manifestacij v raziskavah močno variira; najdemo jih v do 35 % bolnikov s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Večina pridobljenih podatkov v raziskavah je retrospektivnih in temeljijo na pregledih kliničnih primerov.

Pojav ene ZČM močno poveča tveganje za pojav ostalih. Nekatere ZČM se pojavijo ali poslabšajo ob zagonu KVČB in ob umiritvi vnetja izginejo, spet druge imajo neodvisen potek. Zdravljenje je večinoma usmerjeno v zdravljenje črevesne oblike, preostale ZČM pa nato zdravimo individualno.

V tem prispevku poskušamo pokazati pregled ZČM v različnih organskih sistemih, pogostejše ZČM tudi podrobneje predstavimo. Manifestacij zaradi zapletov KVČB (npr. anemija ob kroničnih krvavitvah, osteoporoze, venskih tromboembolizmov) in manifestacij zaradi zdravil, uporabljenih pri zdravljenju KVČB, v tem prispevku ne bomo omenjali.

ABSTRACT

Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease are frequently found aside intestinal inflammation. They vary in frequency from study to study and are found in up to 35% of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Majority of published data is retrospective and based on the reports of clinical cases.

The appearance of one extraintestinal manifestation increases the probability for others to appear. Some extraintestinal manifestations appear proportionally with the start and degree of intestinal inflammation and heal with the regression of intestinal inflammation; other extraintestinal manifestations have an independent course.

Extraintestinal manifestations are primarily treated by treating the intestinal disease. The remaining EIM are treated using an individualised approach.

This article is an overview of the extraintestinal manifestations of the various organ systems and only the common manifestations are discussed. Manifestations secondary to inflammatory bowel disease (for example, anemia due to frequent bleeding, osteoporosis, venous thromboembolisms) or due to side effects of drugs are not discussed.

* Matic Koželj, dr. med.

KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Zunajčrevesne manifestacije (ZČM) kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) so pogoste spremljevalke črevesne oblike bolezni. Glede na raziskave pogostnost ZČM močno variira; najdemo jih v do 35 % bolnikov s Crohnovo boleznijo (CB) in ulceroznim kolitisom (UK). Večina pridobljenih podatkov v raziskavah je retrospektivnih in te-

meljijo na pregledih kliničnih primerov. Pojav ene ZČM močno poveča tveganje za pojav ostalih. Nekatere ZČM se pojavijo ob zagonu KVČB in ob umiritvi vnetja izginejo, spet druge imajo neodvisen potek. Zdravljenje je večinoma usmerjeno v zdravljenje črevesne oblike, preostale ZČM pa nato zdravimo individualno, saj ni dovolj randomiziranih študij, ki bi zagotavljale enovit sistemski pristop k zdravljenju (1, 2).

Tabela 1: Izbrane ekstraintestinalne manifestacije KVČB (prirejeno po Williams H et al) (3)

<p>Mišičnoskeletni sistem</p> <p>Periferni artritis Granulomatozni artritis / sinovitis Revmatoidni artritis Sakroileitis Ankilizirajoči spondilitis Betičasi prsti Osteoporoza / osteomalacija Rabdomioliza Ponavljajoči se polihondritis</p>	<p>Koža in sluznice</p> <p>Ulceracije ust Heilitis Pyostomatitis vegetans Nodozni eritem Gangrenozna pioderma Sindrom Sweet Metastatska Crohnova bolezen Psoriza Epidermolysis bullosa acquisita Perianalne značke Nodozni poliarteritis Vaskulitisi</p>	<p>Jetra, žolčni vodi in trebušna slinavka</p> <p>Primarni sklerozirajoči holangitis PSC malih žolčnih vodov Holangiokarcinom Žolčni kamni Avtoimunski hepatitis Primarna biliarna ciroza Pankreatitis Ampularna Crohnova bolezen Granulomatozni pankreatitis</p>
<p>Oči</p> <p>Konjunktivitis Uveitis, iritis Skleritis, episkleritis Retrobulbarni nevritis Crohnova keratopatija</p>	<p>Endokrini sistem</p> <p>Motnja (zastoj) v rasti Tiroiditis Osteoporoza, osteomalacija</p>	<p>Respiratorni trakt</p> <p>Kronični bronhitis / bronhiektazije Fibrozirajoči alveolitis Vaskulitis pljučnih žil Intersticijska bolezen pljuč Sarkoidoza Obstrukcija sapnika Nekrobiotični noduli</p>
<p>Sečila</p> <p>Ledvični kamni Retroperitonealna fibroza Fistula med črevesjem in sečili Glomerulonefritis Amiloidoza</p>	<p>Živčevje</p> <p>Periferna nevropatija Meningitis Disfunkcija ravnotežnega organa Pseudotumor</p>	<p>Kri in kostni mozeg</p> <p>Anemija Pomanjkanje B12 Hiposplenizem Antikardiolipinska protitelesa Takayasu arteritis Wegenerjeva granulomatoza</p>
<p>Srčno-žilni sistem</p> <p>Plevroperikarditis Kardiomiopatija Endokarditis / miokarditis</p>		

KOŽNE MANIFESTACIJE KVČB

Prizadetost kože in sluznic je pogost pojav v sklopu KVČB. Bolniki s CB (22–75 %) so pogosteje prizadeti kot bolniki z UK (5–11 %). Glede na patogenezo ločimo štiri skupine kožnih manifestacij. *Specifične kožne manifestacije* imajo enake histološke značilnosti kot KVČB, ki jih povzročajo. *Reaktivne manifestacije* imajo s KVČB skupen en ali več mehanizmov nastanka kot KVČB, vendar so histopatološko drugačne od sprememb v prebavilih. *S KVČB povezane manifestacije* imajo s KVČB povezane imunološke značilnosti HLA antigenov ter kronično vnetje. Zadnjo skupino predstavljajo kožne *manifestacije zaradi stranskih učinkov zdravil* (4).

SPECIFIČNE KOŽNE LEZIJE

Specifične kožne lezije so lahko v stiku z lumnom črevesja (perianalne, peristomalne in orofacialne spremembe) ali pa so oddaljene od prizadetega dela črevesja in niso v neposrednem stiku z njim (metastatska oblika CB). Histološko vidimo enake spremembe kot pri KVČB – nekazeozne granulome z večjedrnimi velikankami v dermisu, obkroženimi z limfociti, plazmatkami in eozinofilci. Pri bolnikih z UK so izredno redke, saj vnetje pri UK ne zajema globljih plasti črevesne stene.

Perianalne vnetne spremembe se pojavijo v 25–80 % bolnikov s CB. Predstavljajo resen in najpogostejši zaplet KVČB, vendar so posledica progressa intestinalne oblike in ne sodijo med prave ekstraintestinalne manifestacije; enako velja za spremembe okoli kirurške stome po kolektomiji ali resekciji tankega črevesja (4). **Ustna votlina** je prizadeta pri 8–9 % bolnikov s CB, pogosteje spremembe vidimo pri otrocih (do 48 %) kot pri odraslih. Navadno spremembe niso odvisne od aktivnosti KVČB. Specifične lezije so redkejše in se pojavijo ob aktivnem zagonu KVČB. Najpogosteje najdemo indurirane značke (tag-like lesions – nekazeozni granulomatozni infiltrati) v labialni in bukalni sluznici, kaldermasto hiperplastično sluznico lic, mukogingivitis in podobne spremembe (5).

Poleg specifičnih orofacialnih sprememb najdemo tudi nespecifične spremembe, ki se pojavljajo bolj pogosto, njihova pojavnost ni nujno odvisna od aktivnosti KVČB in lahko se pojavijo še pred pojavom intestinalne oblike KVČB. Sem spadajo aftozni stomatitis (ki je pogostejši pri CB kot pri UC), angularni heilitis, persistirajoča submandibularna limfadenopatija, peroralni eritem, glositis, ponavljajoči se bukalni abscesi (5).

Večina orofacialnih sprememb je asimptomatskih in specifičnega zdravljenja ne potrebujejo, nadzorujemo le črevesno obliko KVČB, sicer pa lezije zdravimo individualno. Bolečino nadzorujemo s topičnim 2 % ksilokainom, usta lahko spiramo z beklometazonom. Sicer uporabljamo kortikosteroide in imunomodulatorje v enakih odmerkih kot pri zdravljenju črevesne oblike. Opisani so tudi uspešni primeri zdravljenja z infliksimabom in adalimumabom (5, 6).

Metastatska oblika CB je redka ZČM, ki se kaže z eritematoznimi plaki, noduli ali krustami, ki so ulcerirani v sredini. Te kožne lezije najpogosteje najdemo na pregibih, okončinah in genitalijah, pri otrocih se pojavljajo izredno redko. Večinoma se pojavljajo pred pojavom črevesnih simptomov in potekajo neodvisno od črevesne oblike KVČB. Histološko najdemo nekazeozne granulome, pred potrditvijo diagnoze moramo izključiti ostale vzroke nekazeoznih granulomov. Zdravljenje obsega oralne in topične kortikosteroide, v neuspešnih primerih tudi imunomodulatorje ter zaviralce TNF- α (4–6).

REAKTIVNE MANIFESTACIJE KVČB

Gangrenozna pioderma (PG) je nevtrofilna dermatitoza in je druga najpogostejša pojavnostna oblika kožne KVČB, za nodoznim eritemom. Bolj pogosta je pri UK (5–20 %) kot CB (1–2 %), vrh doseže v starostni skupini 20–50 let. Je ulcerirajoča kronična kožna sprememba nepravilnih oblik, ki je lahko bolj moteča kot osnovna bolezen in se lahko zaplete z različnimi okužbami, ki vstopajo skozi nekrotično dno razjede. Na sluznicah se pojavlja izredno redko, če že, se pojavi na genitalijah. Pojavnost je ponavadi neodvisna od

poteka KVČB, se pa bolj pogosto pojavlja pri bolnikih s težjim potekom bolezni. PG ni specifična manifestacija KVČB, najdemo jo tudi pri drugih boleznih ali celo pri uporabi nekaterih zdravilnih.

PG se klasično začne kot pustula, papula ali nodul, ki se nato hitro spremeni v bolečo rdečo-vijolično razjedo z neostrimi robovi in nekrotičnim dnom. Razjede lahko rastejo in zajemajo celoten ud, najpogosteje se pojavijo pretibialno. Pogosto se pojavljajo tudi okoli kolostome na trebuhu. Navadno so solitarne, redkeje multiple. Širjenje razjede spremlja vročina, bolečina na prizadetem mestu, v mišicah in sklepkih. Brisi razjede na patogene bakterije so običajno negativni – če so pozitivni, to predstavlja sekundarno okužbo. Poleg opisane klasične (ulcerativne) oblike ločimo več podtipov (pustularna, bulozna, vegetans). V sklopu KVČB sta najpogostejši klasična in pustularna oblika. Ob zacelitvi lahko ostanejo hipopigmentirana področja ali celo brazgotine.

Histološko najdemo nevtrofilni infiltrat dermisa in podkožja z nekrozo epidermalnega sloja, ob katerem so lahko še makrofagi, limfociti ali plazmatke, kar je tipično za nevtrofilno dermatozo. V robovih predominirajo limfociti T in makrofagi, ki povzročajo širjenje razjede, nevtrofilci pa predominirajo v dnu razjede, kamor jih vabi prekomerno izražanje IL-8 v dnu razjede. Močno je povečana tudi aktivnost IL-17 in Th17, kot pri psoriasi. Nevtrofilne dermatoze so skupina avtoimunskih vnetnih bolezni, kjer gre za okvaro prirojenega imunskega odziva, kar vodi v sterilno vnetje z nizkimi titri protiteles in T-limfociti.

Zdravljenje PG obsega zaviranje vnetja, preprečevanje sekundarnih okužb in obvladovanje bolečine. Pri majhnih in blagih oblikah zadostuje le ustrezna nega razjede ter topični kortikosteroidi. Osnovno zdravljenje so sistemski kortikosteroidi; kadar niso uspešni običajni odmerki se lahko uporabi nekajdnevni pulz zelo visokih odmerkov intravensko. Pri refraktarnih oblikah je uspešno zdravljenje z zaviralci TNF- α , v nekaterih študijah celo do 92 %. Zdravljenje KVČB ne vpliva nujno na potek PG; v 30 % spremembe vztrajajo kljub umiritvi zagona KVČB (4–9). Izjemno pomem-

beno je, da se PG ustrezno prepozna, saj je kiruško zdravljenje kontraindicirano in vodi v hude zaplete, saj se morebitni defekti tkiva po operacijah ne zacelijo.

Sindrom Sweet je akutna febrilna nevtrofilna dermatozna, ki jo poleg KVČB srečamo ob okužbah prebavil in dihal, nosečnosti, bolezni vezivnih tkiv, raku in nekaterih zdravilih (npr. azatioprinu). Bolj pogosta je pri ženskah s CB. Na vratu, obrazu ali zgornjih okončinah vidimo boleče rdeče papule, plake, pustule ali vezikule, ki jih spremljajo znaki sistemskega vnetja. Zagon je ponavadi hud, akuten, spremembe brez zdravljenja spontano izginejo v 6–8 tednih in se pogosto ponovijo s kroničnimi zagoni. V 75 % je pojavnost odvisna od aktivnosti črevesne oblike. Najučinkovitejša izbira zdravljenja so sistemski kortikosteroidi, ki jih lahko dodatno apliciramo tudi lokalno; kot alternativo lahko uporabimo ciklosporin in dapson. Zdravljenje z infliksimabom in takrolimusom je opisano, vendar rezultati zdravljenja niso povsem prepričljivi (2, 6, 8).

Pyostomatitis vegetans je nespecifična kronična mukokutana ulcerativna sprememba, ki se kaže z multiplimi belo-rumenimi pustulami na otekli in pordelel ustni sluznici. Pustule počijo in za seboj puščajo razjede, ki spominjajo na sled polža. Pojavlja se predvsem pri mlajših moških (20–59 let; povp. 34 let) – 2–3x pogosteje kot pri ženskah. Je ena od oralnih manifestacij, ki so povezane z aktivnostjo KVČB, predvsem pri ulceroznem kolitisu. Kožna manifestacija te bolezni je **pyodermatitis vegetans** in se pojavi istočasno ali kasneje kot oralna oblika. Razvijejo se krožni vezikulopustularni plaki z eksudatom, najpogosteje na pazduhah, glavi in dimljah.

Bolniki imajo vročino in limfadenopatijo, lezije so boleče, v diferencialni krvni sliki predominirajo eozinofilni granulociti. Diagnozo postavimo ob znani KVČB, negativnem brisu lezije na patogene bakterije in viruse, eozinofilcih in negativni imunofluorescenci, ki spremembo ločuje od pemphigus vulgaris. Zdravljenje je usmerjeno v zdravljenje osnovne bolezni, lokalno zdravljenje ni uspešno. Opisani so tudi uspešni primeri zdravljenja s ciklosporinom, infliksimabom, uspešna je tudi kolektomija (4–6).

S KVČB POVEZANE KOŽNE MANIFESTACIJE

Nodozni eritem je reaktivni kožni proces, ki ni specifičen za KVČB; najdemo ga tudi pri okužbah, revmatoloških in avtoimunih boleznih, sarkoidozi, nosečnosti, malignomih. Gre za zapoznelo hipersenzitivno reakcijo. Najdemo ga v 10 % bolnikov s KVČB, bolj pogosto pri mlajših (25–40 let) ženskah. Najdemo jih tako pri UK (3–10 %) kot pri CB (4–15 %); praviloma se pojavljajo ob zagonu KVČB in ob zdravljenju osnovne bolezni izginejo. Na koži vidimo boleče temno rdeče nodule premera 1–5 cm, najpogosteje se pojavljajo simetrično pretibialno, redkeje na kolenih, gležnjih, rokah ali trupu. Noduli ne rosijo ali krvavijo, sčasoma postanejo rumenkasti. Histološko gre za septalni panikulitis, v septah prevladujejo nevtrofilni granulociti in limfociti, kasneje pa makrofagi. Histološka potrditev diagnoze ni potrebna. Spontano lahko izginejo v 6 tednih, vendar se lahko ponovno pojavijo. Ker se po navadi pojavljajo ob zagonih KVČB, je terapija enaka zdravljenju osnovne bolezni, to so sistemski kortikosteroidi. Nesteroidnim protivnetnim zdravilom (ki so sicer prvi izbor zdravljenja pri bolečih nodulih) se izogibamo, saj lahko sprožijo zagon KVČB (4, 6, 10).

Psoriaza je kronična vnetna bolezen kože in je prav tako zelo pogosta s KVČB povezana bolezen. Pri bolnikih s KVČB se pojavlja precej pogosteje kot pri splošni populaciji, bolj pogosto pri CB (10 %) kot pri UK (5 %). Posebej izrazita je genetska predispozicija, saj so identificirali lokuse na kromosomih 3, 4, 6 in 16, ki so skupni KVČB, ankilizirajočemu spondilitisu, psoriazi in primarnemu skleozirajočemu holangitisu. Pri psoriazi in KVČB je skupen tudi patogenetski mehanizem, ki vključuje moteno aktivacijo Th1 limfocitov, ki nato tvorijo citokine kot so TNF- α , IFN-gama in IL-12. V kožnih in črevesnih biopsijah so našli tudi povišano aktivnost limfocitov Th17 ter obilico IL-17 in IL-23. Med aktivnostjo KVČB in psoriaze ni povezave kot pri nodoznem eritemu; pogosto se psoriaza pojavi pred zagonom KVČB. Zdravljenje psoriaze je topično (topični aminosalicilati ali kortikosteroidi), pri hujših primerih pa se poslužujemo sistemskih imunosupresivov, kortikosteroidov in zaviralcev TNF- α (4, 6, 10).

Posebna entiteta je **z zaviralci TNF- α inducirana psoriaza**, ki se pojavi po zdravljenju KVČB (ali drugih bolezni) s TNF- α ; navadno se pojavi pri bolnikih, ki psoriaze prej niso imeli, najpogosteje kot palmoplantarna pustuloza (več kot 40 %) in ne s tipičnimi psoriatičnimi plakami. Patogenetski meha-

Tabela 2: Manifestacije hepatopankreatobilijarnega trakta (HPBT) (prirejeno po Uko V et al) (13)

	Ulcerozni kolitis	Crohnova bolezen
Bolj pogoste	Primarni sklerozirajoči holangitis Primarni sklerozirajoči holangitis malih žolčnih vodov Avtoimunski hepatitis/ Primarni sklerozirajoči holangitis Okvara jeter zaradi zdravlil	Žolčni kamni Okvara jeter zaradi zdravlil Steatoza jeter
Manj pogoste	Žolčni kamni	Primarni sklerozirajoči holangitis Primarni sklerozirajoči holangitis malih žolčnih vodov
Redke	Tromboza portalne vene Granulomatozni hepatitis Jetrni absces IgG4 holangiopatija Idiopatski pankreatitis Holangiokarcinom	Tromboza portalne vene Granulomatozni hepatitis Jetrni absces IgG4 holangiopatija Idiopatski pankreatitis Holangiokarcinom

nizem ni natančno znan, predpostavljajo, da se ob zaviranju TNF poveča tvorba IFN- α v dendritičnih celicah kar sproži pojav psoriaze. Najučinkovitejši način zdravljenja je ukinitvev TNF- α zaviralcev, ki pa je v praksi sicer redko potreben. V rezistentnih primerih so poročali o zelo uspešnem zdravljenju z monoklonskim protitelesom anti-p40-IL-12/IL-23 (ustekinumab) (11, 12, 32).

HEPATOPANKREATOBILIARNI TRAKT

Jetra, žolčni vodi in trebušna slinavka so pogosto prizadeti v sklopu KVČB, vendar je pogostost in intenzivnost bolezni neodvisna od KVČB. V tabeli 2 so naštetje najpogostejše manifestacije.

Najpogostejša manifestacija KVČB hepatobiliarnega trakta so **asimptomatski patološki jetrni testi**, kar srečamo pri več kot 20 % bolnikov (13–15).

Primarni sklerozirajoči holangitis (PSC) je najpogostejša hepatobiliarna manifestacija KVČB. Je kronična fibrosklerotična bolezen intra- in ekstrahepatalnih žolčevodov. Ima jo 1,4–7,5 % bolnikov s KVČB, bolj pogosta je pri bolnikih z UK kot CB. Bolniki so najpogostejše mlajši moški, mediana starost ob postavitvi diagnoze znaša 41 let. 90 % bolnikov s PSC ima pridruženo tudi KVČB pri rutinskem jemanju biopsij rektuma.

Histološko pri biopsiji jeter najdemo progresivno vnetje z obliterativno fibrozo in uničenjem intra- in ekstrahepatičnih žolčnih vodov, ki na koncu lahko vodi v jetrno cirozo. Poleg tega imajo bolniki lahko številne zaplete, npr. recidivantne holangitise, strikture žolčnih vodov in holangiokarcinom (13–15).

Vzrok za PSC ni znan, najverjetneje gre za izpostavitvev genetsko obremenjenega posameznika nekemu zunanjemu agensu, ki pri bolniku izzove neustrezen imunski odziv, ki vodi v razvoj bolezni. Tako UK kot PSC sta pogostejša pri sorodnikih v prvem kolenu, kar lahko nakazuje na genetski faktor, izolirani so bili tudi različni geni, ki so bolj pogosti pri obeh boleznih. Za avtoimuni mehanizem nam govori pri-

sotnost avtoprotiteles, kot so ANA (24–53 %), SMA (13–20 %) in pANCA (65–85 %).

Večina bolnikov je dandanes ob postavitvi diagnoze asimptomatskih. Na bolezen posumimo pri bolnikih z diagnozo KVČB in patološkimi testi holestaze, predominantno povišano alkalno fosfatazo. Pri bolnikih s simptomi sta najpogostejša srbež in utrujenost, redkeje bolečina v trebuhu, hujšanje in zlatenica. V 10–15 % se lahko pojavi holangitis. 22 % asimptomatskih bolnikov razvije klinično sliko v 5 letih po postavitvi diagnoze (13–15).

Diagnozo postavimo s prikazom difuznih multifokalnih striktur in razširitev žolčnih vodov, v slabi polovici primerov sta lahko prizadeta tudi žolčnik in ductus cysticus. Zlati standard za postavitev diagnoze predstavlja MRCP, ki je manj invazivna in bolj občutljiva kot ERCP. Na holangiografiji vidimo multifokalne krožne zožene segmente žolčnih vodov. Biopsija jeter ni potrebna za postavitev diagnoze, je pa nujna v primeru normalnega holangiograma in sumu na PSC ozkih žolčnih vodov ali pri pridruženem avtoimunem hepatitisu (13–15).

Biopsija jeter je za samo postavitev diagnoze nepotrebna, saj periduktalno fibrozo (»onion-skinning«) le redko vidimo v bioptih (~ 14 % bolnikov, ki so imeli diagnozo postavljeno z ERCP). Razviti so številni različni točkovniki (npr. revised Mayo score), vendar njihova uporaba ni priporočljiva pri obravnavi posameznega bolnika, saj je potrebno upoštevati individualne značilnosti pri določitvi zdravljenja (13–15).

Edino zaenkrat uspešno zdravljenje PSC je presaditev jeter. Preživetje po presaditvi jeter znaša 90 % v 1. letu in 80 % po 4. letu, medtem ko brez presaditve jeter bolezen hitro napreduje. Poskusi zdravljenja z ursideoksiholno kislino, protivnetnimi zdravili (ciklosporin, metotreksat) in celo tarčnimi zdravili (infliksimab) so bili neuspešni (13–16).

V 20–25 % bolnikov pride po transplantaciji do ponovnega pojava PSC (rPSC). Patogeneza tega zapleta ni povsem jasna, verjetno pa gre za podoben

potek dogodkov kot pri PSC. Izvedenih je bilo precej raziskav, ki so iskale različne dejavnike tveganja, vendar pa skupnega imenovalca niso odkrile. Nekatere študije so ugotovljale povezavo med aktivnim UC in povečanim tveganjem za rPSC; bolniki s kolektomijo in PSC so imeli precej manjšo verjetnost za pojav rPSC, vendar dokazi niso zadosti prepričljivi, da bi opravljali profilaktične kolektomije pred transplantacijo jeter. Diagnozo rPSC postavimo enako kot pri PSC. Retransplantacija sicer predstavlja možno zdravljenje, vendar se tudi pri tem lahko ponovi rPSC (16, 17).

Zapleti PSC niso redki. V poteku bolezni se pogosto (v ~50 %) razvije dominantna striktura ekstrahepatičnih žolčevodov, ki so zoženi na < 1,5 mm (ductus choledochus) oz. < 1mm (ductus hepaticus). Pri vsaki taki zožitvi moramo posumiti na holangiokarcinom. V 40 % bolnikov z dominantno zožitvijo so prisotne bakterije v žolču, ki lahko povzročijo holangitis. Če so strikture simptomatske, jih lahko zdravimo endoskopsko z balonsko dilatacijo oz. z vstavitvijo stenta, če dilatacija ne uspe (13–15).

Najbolj nevaren zaplet je **holangiokarcinom**, saj ga je kljub relativno pogostim kontrolam težko odkriti. Letno ga najdemo v 1–2 % bolnikov s PSC po postavitvi diagnoze, najpogosteje v prvih treh letih po postavitvi diagnoze. Težava je v tem, da je s slikovno diagnostiko težko ločiti benigno strikturo v sklopu PSC od duktalnega holangiokarcinoma. V 12–23 % napreduje v PSC velikih žolčnih vodov. Učinkovitih presejalnih metod zaenkrat še ni, diagnozo pa potrdimo z ERCP in biopsijo. Klinično na holangiokarcinom posumimo pri bolnikih s PSC in napredujočo izgubo telesne teže, zlatenico, bolečinami v trebuhu, pogosto je povišan tumorski marker CA 19–9 (13–15).

Pri bolnikih s PSC je pogostejši tudi malignom žolčnika, kolorektalna neoplazija pa je 4x pogostejša pri bolnikih s PSC in UK kot pri bolnikih z izoliranim UK. Jetrna transplantacija ne zmanjša verjetnosti za razvoj kolorektalne neoplazije (13–15).

Periholangitis ali **PSC malih žolčnih vodov** je redka hepatobiliarna manifestacija KVČB, 4x pogosteje se

pojavlja pri UK kot pri CB. V 12–23 % lahko napreduje v PSC, ima pa boljšo prognozo kot PSC; tudi holangiokarcinom se pri PSC malih vodov ne razvije. Diagnozo postavimo histološko, saj je holangiogram normalen. Na bolezen posumimo pri bolnikih s KVČB in povišanimi holestatskimi encimi, ko smo izključili druge bolezni jeter in žolčnih vodov. Prav tako redka manifestacija je sindrom prekrivanja AIH/PSC. Na bolezen posumimo pri bolnikih z diagnozo PSC in povišanimi aminotransferazami in holestatskimi encimi (13–15, 18).

Pojavnost **žolčnih kamnov** je 2x višja pri bolnikih s CB, pri bolnikih z UK pa ne. Tu ne gre za avtoimuni mehanizem, temveč najverjetneje za moteno reabsorpcijo žolčnih kislin v sklopu terminalnega ileitisa ali celo resekcije tankega črevesja in je povezana z intenzivnostjo bolezni, velikostjo resekcije oz. prizadetostjo črevesja (13–15, 19).

Med redkejšo najdbe spadajo IgG4 holangiopatija, primarna biliarna ciroza, amiloidoza jeter, tromboza portalnih ven, granulomski hepatitis ter jetrni abscesi.

SKELETNO-MIŠIČNE MANIFESTACIJE KVČB

Prizadetost sklepov je najpogostejša izvenčrevesna manifestacija KVČB in po različnih študijah znaša med 16–33 %. Klinično ločujemo periferne in aksialne artropatije (1, 2, 20).

Seronegativne spondiloartropatije (SpA) so skupina bolezni s skupnimi značilnostmi in genetsko predispozicijo, ki ob ustreznem antigenu iz okolja sproži neustrezen imunski odziv. Najizrazitejša skupna genetska povezava je preko gena za HLA-B27, čeprav obstajajo tudi druge povezave. Med te bolezni spadajo ankilizirajoči spondilitis, psoriatični artritis, reaktivni artritis, s KVČB povezani artritis in nediferencirani artritis (D, E). Pri 60–70 % bolnikov s SpA bomo našli neke vrste kronično vnetje na ileokolonoskopiji; 7 % teh bolnikov s SpA bo razvilo KVČB (21). Zanimivo je, da bolniki z neopredeljenim artritismom in normalno ileokolonoskopijo verjetno ne bodo razvili KVČB v prihodnosti (22).

PERIFERNE SPONDILOARTROPATIJE

Artritis zaznamo klinično kot boleč in otekel sklep oz. več sklepov. Ob kliničnem pregledu je v sklepu lahko čutiti otrdelost, sklep je občutljiv pri gibanju, gibljivost je lahko celo zavrta. Diagnozo postavimo z izključitvijo drugih vzrokov artritisa. Pojavljajo se v 7–16 % bolnikov s KVČB približno enako pogosto pri UK in CB (B). Prepoznamo lahko artralgijsko, periferni artritis, entezitis in daktilitis.

Periferne artritis pri bolnikih s KVČB (brez aksialne prizadetosti) lahko klinično delimo v dva tipa. **Tip 1** je oligoartikularni artritis; prizadetih je manj kot 5 sklepov; pojavlja se v akutnih zagonih, ki so (samo)omejujoči in trajajo povprečno manj kot 10 tednov. Prizadeti so predvsem veliki sklepi. Pogosto se pojavljajo ob zagonu KVČB in so pogosto pridruženi drugim ekstraintestinalnim manifestacijam KVČB. Pogosto se pojavljajo že pred prvim zagonom KVČB. Ob umiritvi simptomov ni trajnih posledic. Po etiopatogenezi gre za podoben mehanizem kot reaktivni artritis po driski, močno je izražena povezava s HLA-B27.

Tip 2 je poliartrikularni artritis, ki prizadene več kot 5 sklepov; večinoma gre za male sklepe rok, prizadetost je navadno simetrična. Simptomi lahko trajajo dolgo časa, celo leta, in so neodvisni od poteka KVČB. Pri zdravljanju artritisa najpogosteje uporabljamo NSAR in kortikosteroide; selektivni COX-2 zaviralci so učinkovitejši od neselektivnih, saj slednji lahko sprožijo zagon KVČB. Relativno uspešno je tudi zdravljenje s sulfasalazinom, pri hujših primerih tudi infliximab. Zanimivo je, da azatioprin pri SpA nima nobenega pomembnega učinka na potek artritisa (1, 2, 20, 21, 22).

Artralgijska se za razliko od artritisa ne kaže z otekanjem, le z bolečinami v sklepih. V raziskavah je prevalenca zelo različna, do 30 %, bolj pogosto pri bolnikih s CB kot UK. Močno vpliva na kakovost življenja bolnikov (20).

AKSIALNE SPONDILOARTROPATIJE

Med aksialne s KVČB povezane SpA štejemo vnetno bolečino v hrbtu (»inflammatory back pain«), izolirani sakroileitis in ankilizirajoči spondilitis.

Ankilizirajoči spondilitis (AS) je kronična vnetna bolezen aksialnega skeleta, ki se kaže z sakroileitisom, spondilitisom, spondilodiscitisom in/ali entezitisom, ob tem pa lahko prizadene tudi periferne sklepe. AS najdemo v 1–10 % bolnikov s KVČB.

Kronično vnetje vodi v zakostnjevanje sklepnih odrastkov vretenc in posledično v zmanjšano gibljivost hrbtenice. V razviti fazi bolezni že na rentgenski sliki vidimo sliko »bambusove palice«, za prepoznavanje zgodnejših oblik pa zlati standard predstavlja magnetna resonanca. V 90 % bolnikov z AS najdemo prisotnost HLA-B27 (1, 2, 20).

Diagnozo postavimo na podlagi najdbe bilateralnega sakroileitisa stopnje 2 ali več oz. unilateralnega sakroileitisa stopnje 3–4. Ob radiološkem mora biti prisoten še vsaj en klinični kriterij – bolečina v ledveni hrbtenici, ki traja več kot tri mesece in se olajša z razgibavanjem in ne s počitkom; omejena gibljivost v ledveni hrbtenici; omejena gibljivost prsnega koša (glede na starost in spol). Zdravljenje je tako nefarmakološko (edukacija, fizioterapija), kot farmakološko; najprej poskusimo z NSAR/COX-2 zaviralci, vendar le za akutne zagon in v nižjih odmerkih, saj lahko sprožimo zagon KVČB. Sulfasalazin, azatioprin in metotreksat so pri aksialni obliki neučinkoviti, s primeru neučinkovitega zdravljenja pa je uspešno zdravljenje z zaviralci TNF- α (1, 2, 20, 21, 24).

OČESNE MANIFESTACIJE V SKLOPU KVČB

Najpogostejši okularni manifestaciji KVČB sta episkleritis in uveitis (1, 2, 25). **Episkleritis** je neboleča hiperemija veznice in beločnice brez motenj vida; vzrok so vnete žile tik pod veznico. Pojavlja se lahko uni- ali bilateralno. Oko je pordelo, srbeče, lahko tudi boleče. Aktivnost bolezni je premo sorazmerna aktiv-

nosti KVČB in se umiri z remisijo. Zdravimo lahko s hladnimi obkladki ali topičnimi kortikosteroidi, pri refraktarnih oblikah in aktivni KVČB je uspešno tudi zdravljenje z zaviralci TNF- α (25, 26).

Skleritis je vnetje globljih žilnih struktur beločnice in se od episkleritisa razlikuje po intenzivnejši bolečini in motenem vidu. Beločnica izgleda modrikasto-vijolične barve, po čimer se ločuje od episkleritisa. Bolezen lahko še dodatno zapletejo otekanje optičnega živca ali odstop mrežnice. Prav tako je povezan z akutnimi zagoni KVČB, vendar mora biti zdravljenje agresivnejše kot pri episkleritisu; zdravimo s sistemskimi kortikosteroidi, NSAR ali zaviralci TNF- α (25, 26).

Uveitis je povezan s HLA-B27 genotipom in ga pogosto najdemo v sklopu z drugimi ekstraintestinalnimi manifestacijami KVČB. Vneta je žilna plast, ki se pri prizadetosti sprednjega očesnega prekata kaže kot iridociklitis, pri prizadetosti zadnjega očesnega prekata pa kot vitritis, vnetje žilnice ali mrežnice. Pri pregledu s špransko svetilko vidimo pordel ciliarnik,

pri motnjah vida pa moramo posumiti tudi na prizadetost zadnjega očesnega prekata. Potek uveitisa je navadno neodvisen od poteka KVČB; včasih ga najdemo pred prvim zagonom KVČB in obratno – pri nekaterih bolnikih s KVČB najdemo asimptomatske uveitise. Če uveitis ni ustrezno zdravljen, lahko pride do zapletov, npr. intraokularnih adhezij s sekundarno katarakto ali glavkomom in končno do trajnih okvar vida. Simptome lajšamo s topičnimi oz. v primeru prizadetosti zadnjega očesnega prekata z intraokularnimi kortikosteroidi. Opisani so tudi primeri uspehov z zaviralci TNF- α (1, 2, 25, 26).

PRIZADETOST PLJUČ V SKLOPU KVČB

Pljučne manifestacije KVČB so relativno redko opisane v strokovni literaturi, vendar so vedno pogostejše prepoznavane. Mehanizmi povezave so še relativno neprepoznani; pljuča in črevo imata enak embriološki izvor, prav tako sta oba organa izredno pomembna v predstavitvi antigenov imunskim celicam, prav tako v obeh organskih sistemih najdemo prisotne krožeče imunske komplekse in avtoprotelesa (27, 28, 29, 31).

Tabela 3: Pregled izbranih kožnih manifestacij KVČB (prirejeno po Marzano et al) (7)

Kožna bolezen	Prevalenca	Značilnosti	Lokacija	Histološki izvid	Terapija
Specifična EIM					
Kontinuirana / neprekinjena črvesna oblika	25-80%	Abscesi, fistule, razjede, fisure	Perianalno	Nekazeozni granulom z večjimi velikankami v dermisu in limfociti, eozinofili in plazmatkami v okolici	Topični/sistemski kortikosteroidi Azatioprin, metotreksat Zaviralci TNF- α
Metastatska CD	Redka	Abscesi, fistule, razjede, fisure, plaki	Spodnje okončine, kožne gube	Nekazeozni granulom z večjimi velikankami v dermisu in limfociti, eozinofili in plazmatkami v okolici	Topični/sistemski kortikosteroidi Azatioprin, metotreksat Zaviralci TNF- α
Reaktivna EIM					
Gangrenozna pioderma	UK: 5-20% CB: 1-2%	Razjeda kože vijolične barve z neravnim robom; lahko nodularne pustulozne, bulozne ali vegetans oblike	Spodnje okončine	Infiltracija dermisa in hipodermisa z nevtrofilci ter prisotni limfociti, in makrofagi v ulceraciji epidermisa	Topični/sistemski kortikosteroidi Ciklosporin Infliksimeb
Pyostomatitis vegetans	Redko	Edematозна sluznica z abscesi in razjedami	Ustna votlina	Akantoza epitela z povrhnjimi ulceracijami in subepitelialnimi abscesi	Topični kortikosteroidi Izpiranje ust z antibiotikom
Sindrom Sweet	Redko	Nežni eritematozni plaki, noduli, bule ali »tarčne« lezije, ki jih spremlja vročina	Obraz, vrat, zgornji del prsnega koša in zgornje okončine	Edem papil dermisa z nevtrofilnim infiltratom	Sistemski kortikosteroidi Ciklosporin
Aftozne razjede ust	Pogosto	Okrogle/ovalne boleče razjede z sivo-rumeno bazo in pordelimi robovi	Ustna votlina	Predvsem nevtrofilni infiltrat horiona	Topični kortikosteroidi in anestetiki; sistemsko zdravljenje le v refraktarnih primerih
Sindrom aseptičnega abscesa	Redko	Abscesi, fistule, razjede, fisure, plaki	Ni predominirajočega mesta	Predvsem nevtrofilni infiltrat dermisa in hipodermisa	Topični/sistemski kortikosteroidi Ciklosporin Infliksimeb
S KVČB povezana EIM					
Nodozni eritem	UK: 4-15% CB: 3-10%	Boleči globoki modri topliobčutljivi noduli	Simetrično pretibialno	Septalni panikulitis z nevtrofilnim infiltratom v zgodnjih in granulomi v poznih ispremembah	Počitek Sistemski kortikosteroidi Ciklosporin pri refraktarnih primerih
Psoriza	7-11%	Pordeli in poroženeli plaki, pustule in papile	Glava, komolci, palmarno, plantarno, kožne gube; difuzno	Parakeratoza in akantoza, spongiformne pustule in mikroabscesi v epidermisu in limfocitni infiltrat v dermisu	Topični kortikosteroidi Salicilna kislina V rezistentnih primerih metotreksat, ciklosporin, zaviralci TNF- α
Epidermiolysis bullosa acquisita	Redko	Vezikulobulozne lezije, brazgotine na zaceljenih delih	Dlani, stopala, komolci, kolena; difuzno	Subepidermalne spremembe z limfocitnim infiltratom hipodermisa; dokaz IgG in/ali C3 depoziti v dermalno-epidermalnem prehodu.	Sistemski kortikosteroidi, lahko dodatno tudi ciklosporin, azatioprin ali rituksimeb

V 50 % bolnikov s KVČB najdemo **subklinične spremembe v pljučni funkciji**. Pri vzorcih bronhoalveolarne lavaže (BAL) pri asimptomatskih bolnikih najdemo povišano število limfocitov, ki je neodvisno od aktivnosti in lokalizacije bolezni. Najdemo tudi znižano pljučno funkcijo (FEV1, PEF), ki je prav tako neodvisna od aktivnosti bolezni. Nasprotno meritve difuzijske kapacitete (DLCO) in izdihanega dušikovega oksida (eNO) korelirajo z aktivnostjo CB in bi potencialno lahko prišle v poštev kot neinvazivne meritve vnetne aktivnosti KVČB (27, 29).

Velike in male dihalne poti so izjemno redko prizadete. Na bronhoskopiji pogosto vidimo krhko, krvaveče tkivo z razjedami, nato se razvije stenoza. Med **zgornjimi dihalnimi potmi** je največkrat je prizadet sapnik, kar se kaže s hripavostjo, stridorjem in dispnejo, s spirometrijo dokažemo obstruktivni vzorec. Endoskopsko vidimo podobno sluznico dihal kot pri KVČB, s slikovnimi preiskavami pa vidimo zoženo trahejo (27, 29, 31).

Med spodnjimi dihalnimi potmi (in nasploh najpogosteje) so prizadeti bronhiji. Prizadetost se izrazi z **bronhiektazijami**, redkeje kot **kronični bronhitis**.

Značilen je produktiven kašelj, ki je bolj izrazit pri bronhitisu. Sekundarno se lahko razvijejo okužbe dihal (28). Pogosteje so prizadeti bolniki z UK kot s CB, pogosto črevesna bolezen ni aktivna (27). V eni izmed študij so opazili, da se v 60 % bolezen pojavi po kolektomiji. Male dihalne poti so redkeje prizadete, najpogosteje najdemo bronhiohitis, ki se kaže z blagim kašljem in piskanjem. Pogosto se razvije še pred prvim zagonom KVČB (27, 29).

Zdravljenje je individualno, priporočajo uporabo kombinacije sistemskih in inhalacijskih kortikosteroidov, saj so majhne dihalne poti pogosto polne sekretov in tako inhalacijsko zdravljenje ni učinkovito (27, 31).

Prizadetost pljučnega parenhima je v sklopu KVČB izjemno redka, prav tako spremembe pogosteje najdemo pri UK kot pri CB. Najpogosteje srečujemo t.i. **BOOP** (bronhiohitis obliterans organisans pneumonia). Kaže se s kašljem, dispnejo, plevritično bolečino; na CT vidimo uni- ali bilateralne konsolidacije različnih oblik. BOOP srečujemo tudi pri drugih avtoimunskih boleznih (npr. pri Wegenerjevi granulomatozi) in ni specifično povezan s KVČB. Občasno pri KVČB

Tabela 4: Pregled skeletno-mišičnih manifestacij KVČB (prirejeno po Brakehoff et al) (20)

	Definicija	Pogostost	Zdravljenje
PERIFERNE ARTROPATIJE			
Periferni artritis	Bolečina in otekanje sklepov	7-16%	
Tip 1 periferni artritis	< 5 sklepov Večinoma veliki sklepi spodnjih okončin Večinoma asimetrična prizadetost Akutni, samoomejujoči zagoni (< 10 tednov) Zagoni, povezani z aktivnostjo KVČB	4-8%	NSAR/COX-2 zaviralci Intraartikularne injekcije kortikosteroidov Sulfasalazin Zdravljenje KVČB zavre zagon artritisa
Tip 2 periferni artritis	5+ sklepov Večinoma mali sklepi spodnjih okončin Večinoma simetrična prizadetost Dolotrajni zagoni Zagoni brez povezave z aktivnostjo KVČB	1-3%	NSAR/COX-2 zaviralci Intraartikularne injekcije kortikosteroidov Sulfasalazin Zdravljenje KVČB ne zavre tudi zagona artritisa
Entenzitis	Bolečina in otekanje narastišč kit na kost	5-10%	NSAR/COX-2 zaviralci
Daktilitis	Otekel in boleč prst (»klobasast«)	2-4%	NSAR/COX-2 zaviralci
Artralgijska	Boleči sklepi brez otekanja	8-30%	NSAR/COX-2 zaviralci
AKSIALNE ARTROPATIJE			
Izolirani sakroileitis	Skleroza, ankiloza, erozije sakroiliakalnega sklepa	2-32%	
Vnetna bolečina v hrbtu	Calinovi kriteriji (vsaj 4 od 5 kriterijev): Začetek pri < 40 let Blag začetek z intenzivnim stopnjevanjem bolečine Trajanje > 3 mesece Jutranja okorelost Izboljšanje simptomov po vadbi	5-30%	Fizioterapija COX-2 zaviralci > NSAR
Ankilizirajoči spondilitis	Radiološki kriterij: Bilateralni sakroileitis stopnje 2+ ali unilateralni sakroileitis stopnje 3-4. In vsaj en klinični kriterij: 3+ mesece trajajoča bolečina v ledveni hrbtenici, ki se olajša z razgibavanjem in ne s počitkom Omejena gibljivost v ledveni hrbtenici Omejena gibljivost prsnega koša	1-10%	Fizioterapija COX-2 zaviralci > NSAR Zaviralci TNF-alfa → bolniki z hudo aksialno artropatijo in aktivno KVČB

najdemo tudi pljučne nodule, v katerih so sterilni agregati nevtrofilnih granulocitov z nekrozo; te spremembe najdemo tudi pri revmatoidnem artritisu ali Wegenerjevi granulomatozi. Pogosteje pri KVČB srečamo tudi sarkoidozo, vendar ima ta neodvisen potek. Pri prizadetosti pljučnega parenhima najpogosteje zadostuje zdravljenje z inhalacijskimi in intravenskimi kortikosteroidi, opisani so tudi primeri uspešnega zdravljenja z dodatkom ciklofosfamida ali infliximaba (27, 29, 31).

Pulmo-enterične fistule so izjemno redek zaplet KVČB. Pogosteje so pri CB kot UK, skoraj najpogosteje gre za povezavo med lienalno fleksuro in levim spodnjim pljučnim režnjem, čeprav je lahko prizadet katerikoli del pljuč in plevre. Na zaplet posumimo pri bolnikih s ponavljajočimi se pljučnicami; v sputumu izoliramo fekalne bakterije. Diagnozo potrdimo s CT ali MR. Zdravljenje je kirurško (27, 29).

Literatura

1. Van Asche G, Dignass A, Bokemeyer B et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 1–33.
2. Van Asche G, Dignass A, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63–101.
3. Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Reports* 2008; 10: 597–605.
4. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features and therapy. *Inflam Bow Dis* 2014; 20: 213–27.
5. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 8571–9.
6. Pelicer Z, Santiago JM, Rodriguez A, et al. Management of cutaneous disorders related to inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2012; 25: 21–6.
7. Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, et al. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 202–10.
8. Caucanas M, Heylen A, Rolland F et al. Associated pyoderma gangrenosum, erythema elevatum dinitum and Sweet's syndrome: the concept of neutrophilic disease. *Int J Dermatol* 2013; 52: 1185–8
9. Agarwai A, Andrews JM. Systematic review: IBD associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the respond to therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 563–72.
10. Timani S, Mutasim FD. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol* 2008; 26: 265–73.
11. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, et al. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1318–27.
12. Fiorino G, Danese S, et al. Paradoxical immune-mediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti TNF-alpha agents. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13: 15–9.
13. Uko V, Thangada S, Radhakhrisnan K. Liver disorders in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 642923.
14. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflam Bow Dis* 2014; 16: 1598–619.
15. Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E et al. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7327–40.
16. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30: 1121–7.
17. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1–15.
18. Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 331–7.
19. Parente F, Pastore L, Bargigia S, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* 2007; 45: 1267–74.
20. Brakehoff LK, Van Der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TW, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 257–68.
21. Brakehoff LK, Van Der Heijde DM, Hommes DW. IBD and arthropaties: a practical approach to its diagnosis and management. *Gut* 2011; 60: 1426–35.
22. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387–91.
23. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2449–55.
24. Braun J, Sieper W. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis, Berlin, Germany, 18–19 January 2002. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(supp.3) iii61–iii67.
25. Mintz R, Feller ER, Bahr RL et al. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflam Bow Dis* 2004; 10: 135–9.
26. Patil SA, Cross RK. Update in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 314.
27. Ji XQ, Wang XL, Lu DG. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13501–11.
28. Casella G, Villanacci V, Di Bella C et al. Pulmonary diseases associated with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 384–9.
29. Lu DG, Ji XQ, Xun L, Hong-Jia L, Cai-Qing Z. Pulmonary manifestations of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 133–41.
30. Eaton TE, Lambie N, Wells AU. Bronchiectasis following colectomy for Crohn's disease. *Thorax* 1998; 53: 529–31.
31. D'Andrea N, Vigliarolo R, Sanguinetti CM. Respiratory involvement in inflammatory bowel diseases. *Multidiscip Respir Med* 2010; 5: 173–82.
32. Tillak C, Ehmann LM, Friedrich M et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon-expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014; 63: 567–77.

Oportunistične okužbe in kronična vnetna črevesna bolezen

Opportunistic infections and inflammatory bowel disease

Tereza Rojko*, Janez Tomažič

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja

Gastroenterolog 2014; suplement 1: 77–88

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, oportunistične okužbe, glukokortikoidi, zaviralci TNF α , imunosupresivna zdravila

Key words: inflammatory bowel disease, opportunistic infections, corticosteroids, anti-TNF agents, immunosuppressive drugs

IZVLEČEK

Oportunistične okužbe so pomemben neželeni učinek imunosupresivnega zdravljenja, ki se uporablja za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB). Tveganje za oportunistične okužbe pri bolnikih s KVČB se poveča tako pri zdravljenju z glukokortikoidi, antimetaboliti, kalcinevrinskimi zaviralci kot biološkimi zdravili. V primeru zdravljenja z več imunosupresivnimi zdravili hkrati, se tveganje za okužbe pomnoži. Poleg imunosupresivnega zdravljenja predstavlja dejavnik tveganja za oportunistične okužbe pri bolnikih s KVČB tudi starost, kot neodvisen dejavnik tveganja za sprejem v bolnišnico zaradi okužbe pa so se izkazale tudi pridružene bolezni in podhranjenost.

Oportunistične okužbe pri bolnikih s KVČB povzročajo tako virusi (predvsem herpesvirusi) kot tudi bakterije in glive, redko tovrstne okužbe povzročajo paraziti. Oportunistične okužbe se pojavijo le pri manjšem deležu bolnikov s KVČB, vendar pa lahko potekajo s hudo klinično sliko, tudi s smrtnim izidom. Dobro poznavanje preprečevanja, diagnostike in zdravljenja tovrstnih okužb je še posebej pomembno.

ABSTRACT

Opportunistic infections are important side effects of immunosuppressive treatment for inflammatory bowel disease (IBD). Each immunosuppressive agent – corticosteroids, thiopurines, methotrexate, calcineurin inhibitors as well as biological agents – used for the treatment of IBD carries an increased risk of opportunistic infections, while the treatment with combination of two or more immunosuppressive drugs increases the risk of infection manifold. Apart from the immunosuppressive agents, risk factors for opportunistic infections in patients with IBD include older age, independent risk factors for infection-related hospitalizations in this group of patients are also comorbidities and malnutrition.

Opportunistic infections in patients with IBD include viral infections (in particular herpesviruses infections), bacterial infections, fungal infections and to a lesser extent parasite infections. Although only a minority of patients with IBD develop opportunistic infections, the morbidity and mortality of these infections can be high. Therefore good knowledge of prevention, diagnostics and treatment of such infections is of paramount importance.

*Asist. dr. Tereza Rojko, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

UVOD

V zadnjih desetletjih je bil z uvedbo novih vrst zdravil dosežen pomemben napredek pri zdravljenju kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB). Davek na uspešno zdravljenje KVČB je zaradi premajhne specifičnosti imunosupresivnih oziroma imunomodulatornih zdravil porast oportunističnih okužb v tej skupini bolnikov (1).

Oportunistične (priložnostne) okužbe so opredeljene kot okužbe z manj virulentnimi mikroorganizmi, ki pri imunsko oslabelem bolniku lahko povzročijo hujšo bolezen, medtem ko pri bolniku z ohranjeno imunostjo večinoma ne povzročijo okužbe, oziroma okužba poteka z lažjo klinično sliko. Oportunistične okužbe večinoma povzročajo mikroorganizmi, ki po primarni okužbi v latentni obliki ostanejo prisotni v organizmu (herpesvirusi, virus JC, virus BK, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*), so del normalne telesne mikrobiote (npr. glive kvasovke), lahko pa se z njimi okužimo na novo (*Listeria monocytogenes*, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii*, endemske glive itd.) (2).

Pri bolnikih s KVČB sicer ugotavljajo aberanten imunski odziv, vendar z izjemo oslABLJENE naravne odpornosti sluznice prebavil ni dokazov, da bi bili bolniki s KVČB sistemsko imunsko oslABELI *per se*. Imunska motnja pri tovrstnih bolnikih je predvsem posledica zdravljenja z učinkovinami, ki delujejo imunosupresivno (3).

Imunosupresivna oziroma imunomodulatorna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje KVČB, lahko razdelimo na štiri skupine: glukokortikoidi, citostatiki iz skupine antimetabolitov (metotreksat, azatioprin/6-merkaptopurin), kalcinevrinski zaviralci ter biološka zdravila, predvsem zaviralci TNF α (infliksimumab, adalimumab), zelo redko blokatorji alfa4-integrina (natalizumab). Kljub različnemu mehanizmu delovanja imunosupresivnih zdravil lahko skoraj vsako povzroča katerokoli oportunistično okužbo. V primeru zdravljenja z

dvema ali več imunosupresivnimi zdravili hkrati, se tveganje za okužbo bistveno poveča (3).

POGOSTOST, VRSTA IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA OKUŽBE PRI BOLNIKI S KVČB

Incidenca oportunističnih okužb pri bolnikih s KVČB je bila ocenjena le v redkih prospektivnih raziskavah. V prospektivni raziskavi, opravljeni na Japonskem, v katero je bilo vključenih 371 bolnikov z ulceroznim kolitisom in 187 bolnikov s Crohnovo boleznijo, ki so jih sledili eno leto, je incidenca oportunističnih okužb znašala 9,1 % (52/570 bolnikov). Najpogosteje so ugotavljali kožno-sluznično obliko okužbe z virusom herpesa simplex (HSV) (29 bolnikov) in okužbo z virusom varičele-zostra (VZV) (16 bolnikov). Pri šestih bolnikih so potrdili okužbo s *Candido albicans*. Okužbo s citomegalovirusom (CMV) (hepatitis in kolitis) in okužbo s parvovirusom B19 pa so potrdili pri posameznih bolnikih. Pri nobenem izmed bolnikov niso potrdili tuberkuloze ali okužbe z atipičnimi mikobakterijami. Kot dejavnik tveganja za oportunistično okužbo se je izkazala starost nad 50 let, zdravljenje z glukokortikoidi ali tiopurini, prav tako se je pomembno povečala stopnja okužb v primeru zdravljenja z dvema ali več imunosupresivnimi zdravili hkrati. Zdravljenje z infliksimumom v tej raziskavi ni pomembno povečalo stopnje incidence oportunističnih okužb (5).

V raziskavi Torunerja s sod., v kateri so primerjali 100 bolnikov s KVČB in oportunističnimi okužbami z bolniki s KVČB brez tovrstnih okužb, so ugotavljali povečano tveganje za oportunistične okužbe pri zdravljenju tako z glukokortikoidi (OR 3,4; 95 % IZ 1,8–6,2), azatioprinom/6-merkaptopurinom (OR 3,1; 95 % IZ 1,7–5,5) kot infliksimumom (OR 4,4; 95 % IZ 1,2–17,1). V primeru zdravljenja z več imunosupresivnimi zdravili hkrati se je tveganje pomnožilo (OR 14,5; 95 % IZ 4,9–43). Tveganje za oportunistične okužbe je bilo večje pri bolnikih s KVČB, ki so bili starejši od 50 let. Pri bolnikih, zdravljenih z glukokortikoidi, so najpogosteje ugotavljali okužbe z glivami iz rodu *Can-*

didati, medtem ko so bile pri bolnikih, zdravljenih z azatioprinom/6-merkaptopurinom, pogostejše virusne okužbe. Zdravljenje z infliksimabom je bilo najpogostejše povezano z mikobakterijskimi okužbami in histoplazmozo (6).

V registru TREAT (angl. *Therapy, Resource, Evaluation and Assessment Tool registry*) so sledili 6273 bolnikom s Crohnovo boleznijo iz ZDA in Kanade, med katerimi je bilo 3420 bolnikov vsaj prehodno zdravljenih z infliksimabom. Med bolniki, ki so jih sledili vsaj pet let, so ugotovili večje tveganje za hude okužbe pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom (število okužb/100 bolnikov na leto 2,06; ostali bolniki 1,42), pri bolnikih z zmerno do hujšo aktivnostjo Crohnove bolezni, pri bolnikih, zdravljenih z narkotiki in pri bolnikih, zdravljenih s prednizolonom. Z izjemo šestih glivnih okužb (pet pri infliksimabu) in štirih mikobakterijskih okužb (vse pri infliksimabu), so bile ostale okužbe bakterijske ali virusne etiologije. Brez upoštevanja ostalih dejavnikov tveganja je bila pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, incidenca bakterijske pljučnice, celulitisa in perirektalnega abscesa večja (7).

V raziskavi v ZDA so bile okužbe razlog za četrtno (27,5 %) vseh sprejemov bolnikov s KVČB v bolnišnico. Kot neodvisni dejavniki tveganja za okužbe, zaradi katerih je potreben sprejem bolnika s KVČB v bolnišnico, so se izkazali starost, pridružene bolezni, podhranjenost, totalna parenteralna prehrana in kirurški poseg na črevesju. Pri bolnikih s KVČB, ki so bili sprejeti v bolnišnico zaradi okužbe, so ugotavljali kar štirikrat večjo smrtnost. Večja smrtnost je bila povezana tudi z določeno vrsto okužb: sepsa, pljučnico in okužbo s *Clostridium difficile* (1).

V metaanalizi randomiziranih kontroliranih raziskav oportunističnih okužb pri bolnikih s KVČB, zdravljenih z zaviralci TNF α , ki so jih sledili od 2 do 56 tednov, so oportunistične okužbe ugotovili pri 0,9 % bolnikov, zdravljenih z zaviralci TNF α (39 okužb med 4135 bolniki) in pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih s placebom (9/2919). Pri 8 bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF α , je šlo za tuberkulozo,

pri 8 za okužbo s HSV, pri 6 za oralno ali ezofagealno kandidozo, pri 6 za pasovec, pri dveh za okužbo z VZV, pri dveh za okužbo z virusom Epstein-Barr (EBV) oziroma CMV in pri enem primeru za nokardiozo. Relativno tveganje za oportunistične okužbe je bilo pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF α , pomembno povečano (8).

V nadaljevanju prispevka so opisane najpogostejše virusne, bakterijske, glivne in parazitne okužbe, na katere moramo biti pozorni pri zdravljenju bolnikov s KVČB.

VIRUSNE OKUŽBE

Okužbe s herpesvirusi

Virus herpesa simpleksa tipa 1 in 2. HSV-1 in HSV-2 pri ljudeh z normalnim imunskim odzivom povzročata lahko ponavljajoče se kožno-sluznične okužbe (labialni ali genitalni herpes), redkeje okužbo osrednjega živčevja ali keratitis. Po preboleli primarni okužbi virus ostane prisoten v tistih senzoričnih ganglijih, ki oživčujejo del kože ali sluznice, kjer je prišlo do primarne okužbe. Pri bolnikih z oslabljeno - predvsem celično - imunostjo, primarna okužba ali reaktivacija HSV lahko povzročita diseminirano okužbo in/ali okužbo notranjih organov (9).

Pri bolnikih s KVČB, zdravljenih z imunosupresivnimi zdravili, predvsem azatioprinom, poročajo o pogostejših in obsežnejših reaktivacijah kožno-sluzničnih okužb, ki jih lahko uspešno zdravimo s protivirusnimi zdravili (10). Primarna HSV okužba ali njena reaktivacija lahko pri tovrstnih bolnikih poteka huje, lahko tudi z razsejano (diseminirano) obliko bolezni. Opisani so posamezni primeri HSV encefalitisa, meningitisa, pnevmonitisa, hepatitisa, ezofagitisa (3), ter tudi diseminirane okužbe kože (11). Zelo redko so opisani tudi primeri HSV kolitisa, ki lahko potekajo s podobno klinično sliko kot zagon KVČB (3).

Najprimernejše zdravilo za zdravljenje simptomatskih HSV okužb je aciklovir. Bolnike z blago kožno-sluznično obliko lahko zdravimo s peroral-

nim aciklovirjem ali valaciklovirjem, pri hujših kožno-sluzničnih oblikah in pri okužbah notranjih organov ali diseminirani bolezni pa uporabljamo parenteralno obliko aciklovirja. V primeru redke odpornosti na aciklovir je priporočeno zdravljenje s foskarnetom. V primeru hujše okužbe je potrebno tudi zmanjšanje ali opustitev imunosupresivnega zdravljenja (4). V obdobju simptomatske HSV okužbe se uvedba imunosupresivnih učinkovin odsvetuje. Posvet s specialistom je potreben pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja pri bolnikih po prebolelem HSV keratitisu (3).

Za kemoprofilakso z aciklovirjem ali valaciklovirjem se odločimo pri bolnikih s KVČB na imunosupresivnem zdravljenju z dokazanimi ponovitvami labialnega ali genitalnega herpesa (3).

Virus varičele-zostra. Primarna okužba z VZV povzroča norice. Pasovec (herpes zoster) je posledica reaktivacije latentnega VZV v senzoričnih ganglijih (12).

Norice pri bolnikih z oslABLJENO imunostjo potekajo s hujšo klinično sliko, okužba se lahko zaplete s pljučnico, hepatitisom, encefalitisom, trombocitopenijo ali diseminirano intravaskularno koagulacijo. Izmed 20 bolnikov z noricami s KVČB na imunosupresivnem zdravljenju, o katerih so poročali v literaturi, se jih je kar pet končalo s smrtnim izidom. Bolniki s KVČB na imunosupresivnem zdravljenju imajo tudi povečano tveganje za pojav pasovca, ki lahko poteka s hujšo klinično sliko in diseminacijo, pogostejša je tudi postherpetična nevralgija. Hujše primere poteka noric in večjo pojavnost pasovca so opisovali tako pri zdravljenju z glukokortikoidi, tiopurini ter metotreksatom, kot tudi zaviralci TNF α . Tveganje za hujši potek noric in reaktivacijo VZV je povečano pri bolnikih, zdravljenih z več imunosupresivnimi zdravili hkrati (13).

Diagnoza noric in pasovca je klinična, potrdimo pa jo lahko z dokazom prisotnosti virusne DNA z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) v kožnem mehurčku ali v drugih prizadetih organih. Norice lahko potrdimo

tudi z dokazom specifičnih protiteles IgM in IgG v akutnem in konvalescentnem serumu bolnika (12).

Bolnike z noricami in pasovcem z oslABLJENO imunostjo zdravimo glede na težo bolezni in prizadetost bolnika parenteralno z aciklovirjem ali peroralno z valaciklovirjem, v primeru redke odpornosti na aciklovir se svetuje zdravljenje s foskarnetom. V primeru hujšega poteka bolezni se svetuje ukinitvev imunosupresivnega zdravljenja. V času noric ali pasovca odsvetujejo uvedbo imunosupresivnega zdravljenja, dokler niso vsi izpuščaji prekriti s krasto in je bolnik brez vročine (3).

Ob postavitvi diagnoze KVČB je potrebno v primeru negativne ali nezanesljive anamneze noric v preteklosti bolnike testirati na prisotnost specifičnih protiteles IgG proti VZV in jih v primeru negativnega izvida cepiti proti noricam. Glede na to, da gre za živo cepivo, je potrebno cepljenje zaključiti vsaj tri tedne pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja. V primeru, da cepljenje ni bilo zaključeno, priporočajo nadaljevanje cepljenja 3 do 6 mesecev po zaključku imunosupresivnega zdravljenja, kamor prištevajo tudi zdravljenje z večjimi odmerki glukokortikoidov (ekvivalent 40 mg prednizolona dnevno vsaj teden dni) (3). V primeru, da je seronegativen bolnik s KVČB na imunosupresivnem zdravljenju pomembno izpostavljen okužbi z VZV, se priporoča čimprejšnja (optimalno v prvih 72 do 96 urah, najkasneje pa v 10 dneh po stiku) poekspozicijska zaščita s specifičnimi protitelesi proti VZV (3, 14).

Od leta 2005 je na voljo tudi živo oslABLJENO cepivo proti pasovcu, ki vsebuje 14-krat večjo količino živega oslABLJENEGA virusa VZV, kot cepivo proti noricam in je odobreno za cepljenje odraslih oseb starejših od 60 let (14). Bolniki na kratkotrajnem glukokortikoidnem zdravljenju (<15 dni), bolniki zdravljeni z nižjimi odmerki metotreksata (<0,4 mg/kg/teden), azatioprina (<3 mg/kg/dan) ali 6-merkaptopurina (<1,5 mg/kg/dan), pa tudi bolniki, zdravljeni z zaviralci TNF α , so prejeli cepivo proti pasovcu brez zapletov. Vendar zaenkrat večina strokovnjakov meni, da je za cepljenje bolnikov na

imunosupresivnem zdravljenju s cepivom proti pasovcu zaradi možne diseminacije premalo podatkov (4). V Sloveniji je cepivo proti pasovcu registrirano, vendar ni dostopno.

Virus Epstein-Barr. Z EBV se najpogosteje okužijo otroci, pri katerih okužba poteka praviloma asimptomatsko ali z blagim vnetjem žrela. Drugi val okužb nastopi v pozni adolescenci, ko okužba poteka s klinično sliko sindroma infekcijske mononukloze. V odraslem obdobju je z EBV okuženih več kot 90 % oseb, pri katerih je virus prisoten v latentni obliki v limfocitih B (15).

Pri imunsko oslabilih bolnikih primarna okužba z EBV lahko povzroči sekundarno obliko hemofagocitne limfohistiocitoze, redke bolezni, pri kateri nepravilna aktivacija makrofagov privede do fagocitoze celic, ki nastajajo v kostnem mozgu. V literaturi so opisi sekundarne oblike hemofagocitne limfohistiocitoze, povezane s primarno okužbo z EBV, predvsem pri bolnikih s KVČB, ki so bili zdravljeni z azatioprinom (4, 16).

Pri imunsko oslabilih bolnikih, predvsem pri bolnikih po presaditvi, primarna okužba z EBV ali reaktivacija EBV redko povzroča tudi potransplantacijsko limfoproliferativno okvaro (angl. *post-transplant lymphoproliferative disorder*, PTLD), ki poteka z dolgotrajno vročino ali pa lokalizirano prizadene različne organe (pljuča, osrednji živčni sistem, jetra itd.). PTLD je lahko reaktivna – poliklonalna ali pa bolj agresivna – monoklonalna maligna bolezen v smislu limfoma (15).

Diagnozo primarne okužbe EBV pri imunsko oslabelem bolniku postavimo s pomočjo seroloških preiskav (prisotnost IgM anti VCA, IgG anti VCA in odsotnost IgG anti EBNA). Diagnoza PTLD temelji na dokazu prisotnosti viremije (>500 kopij EBV DNK v 1 ml plazme; meja sicer ni natančno določena in je odvisna od imunske oslabelosti bolnika), pri sumu na EBV encefalitis dokazujemo prisotnost EBV DNK v likvorju, pomagamo si z izvidi morfoloških preiskav, končno diagnozo pa postavimo z

biopsijo prizadetih organov in tkiv (15) in dokazom prisotnosti EBV s hibridizacijo in situ (3).

V primeru primarne okužbe z EBV v času imunosupresivnega zdravljenja se priporoča natančno spremljanje bolnika, zmanjšanje ali ukinitvev imunosupresivnega zdravljenja. V primeru klinične slike s hujšim potekom se priporoča tudi uvedba zdravljenja z ganciklovirjem ali foskarnetom, čeprav učinek protivirusnega zdravljenja pri okužbi z EBV ni dokazan. V primeru PTLD ali limfoma je poleg ukinitve imunosupresivnega zdravljenja lahko potrebno zdravljenje z rituksimabom in/ali kemoterapijo (3).

Glede na to, da je večina težjih kliničnih slik posledica primarne okužbe z EBV, se priporoča serološko testiranje na EBV pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja. V smernicah Evropskega združenja za Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis (angl. *European Crohn's and Colitis Foundation*, ECCO) je v primeru, da bolnik primarne okužbe z EBV še ni prebolel, uvedba zaviralcev TNF α v monoterapiji namesto tiopurinov prepuščena zdravnikovi presoji (3).

Virus citomegalije. Primarna okužba s CMV pri otrocih, adolescentih in odraslih z normalnim imunskim odzivom pogosto poteka brez težav, lahko pa povzroča infekcijski mononukleozni podobno bolezen, izredno redko pa prizadetost posameznih organov (17). Po primarni okužbi se virus v latentni obliki nahaja v različnih organih in tkivih v endotelnih celicah, makrofagih, T limfocitih, polimorfonuklearnih celicah, celicah ledvičnega epitelija in v žlezah slinavkah (18). Prekuženost s CMV (prisotnost specifičnih IgG protiteles) so ugotovili pri 70 % odraslih bolnikov s KVČB (19).

Pri osebah z motenim imunskim odzivom lahko primarna okužba s CMV ali reaktivacija latentne okužbe povzroča razsejano in/ali tkivno-invazivno bolezen. Bolezen CMV se pri imunsko oslabelem bolniku najpogosteje kaže s CMV sindromom, za katerega je značilna prisotnost vsaj enega od opisanih kazalnikov (slabo počutje, vročina, nevtropenija,

atipična limfocitoza, trombocitopenija) in CMV viremija, za dokaz katere najpogosteje uporabljamo določanje virusne DNK z metodo PCR v plazmi. Redkeje pride do tkivno-invazivne CMV bolezni s prizadetostjo različnih organov (pljuč, jeter, prebavnih poti, osrednjega živčevja, trebušne slinavke, srca itd.). Predvsem pri bolnikih, pri katerih je prizadeto osrednje živčevje, mrežnica ali črevo, je lahko CMV viremija odsotna, zato se moramo pri kliničnem sumu poslužiti bolj invazivnih diagnostičnih postopkov (17).

Pri bolnikih s KVČB na imunosupresivnem zdravljenju, predvsem pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, odpornim na glukokortikoidno zdravljenje, pogosto ugotavljajo prisotnost CMV v bioptičnih vzorcih sluznice kolona. Delež CMV pozitivnih vzorcev je odvisen od metode dokazovanja prisotnosti CMV in pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, odpornim na glukokortikoidno zdravljenje, znaša od 0,5 % (prisotnost značilnih celic v vzorcu, barvanem s hematoksilin-eozinom) do 38 % (dokaz CMV z metodo PCR v bioptičnem vzorcu črevesja). Ali je prisotnost CMV v primeru zagona ulceroznega kolitisa le posledica tropizma CMV v področje vnetja ali gre za aktivno vlogo CMV v patogenezi zagona kolitisa zaenkrat ni dorečeno (19).

Zlati standard za diagnozo CMV kolitisa je pregled bioptičnega vzorca: histopatološki izvid – barvanje s hematoksilinom-eozinom (prisotnost celic velikank in znotraj-jedrskih ali znotraj-celičnih inkluzijskih teles) (19), imunohistokemična preiskava ali in situ hibridizacija (4). Vrednotenje pozitivnega rezultata PCR v bioptičnem vzorcu kolona ob odsotnosti značilnega histološkega izvida zaenkrat ni enotno. V nekaterih raziskavah so uporabljali za dokaz CMV kolitisa kvantitativni PCR. Pri uporabi mejne vrednosti nad 250 kopij/mg bioptičnega vzorca so ugotavljali 100 % senzitivnost in 66 % specifičnost preiskave (19).

V smernicah ECCO pri bolnikih z akutnim zagonom kolitisa, odpornega na glukokortikoidno zdravljenje, svetujejo izključitev CMV kolitisa s

PCR ali imunohistokemično preiskavo bioptičnega vzorca črevesja. V primeru hudega, na glukokortikoide odpornega kolitisa, z dokazom prisotnosti CMV v tkivu priporočajo uvedbo protitivirusnega zdravljenja in razmislek o ukinitvi imunosupresivnega zdravljenja. Po začetni 3 do 5 dnevni parenteralni terapiji z ganciklovirjom, glede na potek bolezni, dopuščajo nadaljevanje 2 do 3-tedenskega zdravljenja s peroralnim valganciklovrom. V primeru odpornosti na ganciklovir ali neželenih učinkov (mielotoksičnost) se svetuje zdravljenje s foskarnetom. V primeru sistemske CMV okužbe se imunosupresivna terapija ukine (3).

Virus JC

S poliomavirusom JC se večinoma okužimo v mladosti, v latentni obliki virus ostane prisoten v ledvicah. Pri bolnikih s hujšimi imunski okvarami lahko pride do reaktivacije virusa in napredujoče večžariščne levkoencefalopatije (angl. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), ki je posledica neposredne okužbe oligodendrocitov in posledične zmanjšane izdelave mielina in demielinizacije (20).

V retrospektivni razsikavi so ugotavljali pojav PML pri enem izmed 1000 bolnikov, zdravljenih z biološkim zdravilom natalizumab, monoklonskim protitelesom, ki se veže na alfa4-integrin in se uporablja tudi za zdravljenje KVČB. Za dodatne dejavnike tveganja so se izkazali: predhodno zdravljenje z imunosupresivi, dalj časa trajajoče zdravljenje z natalizumabom (>2 leti) in prisotnost anti-JC protiteles (4).

Pred uvedbo zdravljenja z natalizumabom se priporoča testiranje na specifična protitelesa proti JC virusu, v primeru nevrološke simptomatike po uvedbi zdravljenja pa se priporoča MR glave in lumbalna punkcija za dokaz prisotnosti virusa JC z metodo PCR v likvorju. Učinkovitega zdravila za zdravljenje PML nimamo na voljo. Priporoča se zmanjšanje oziroma ukinitvev imunosupresivnega zdravljenja ter odstranjevanje natalizumaba s plazmaferezo (4).

Gripa

Bolniki na imunosupresivnem zdravljenju imajo tudi povečano tveganje za hujši potek okužbe z virusom influence. Glede na to se priporoča vsakoletno cepljenje bolnikov s KVČB, zdravljenih z imunosupresivi, z inaktiviranim trivalentnim cepivom proti gripi. V primeru okužbe z virusom influence je pri bolnikih s KVČB na imunosupresivnem zdravljenju potrebna čimprejšnja uvedba protivirusnega zdravljenja, v primeru gripe pri družinskem članu pa se priporoča kemoprofilaksa (3).

Hepatitis B, C in HIV

Pri vseh bolnikih s KVČB, predvsem pa pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja, se svetuje testiranje na virusne markerje za hepatitis B, C in humani virus imunske pomanjkljivosti (HIV) (3). V primeru pozitivnih izvidov je potreben posvet s specialistom infektologom, ki se posebej ukvarja z zdravljenjem hepatitisov oziroma okužb s HIV.

V primeru negativnih virusnih markerjev za hepatitis B se priporoča cepljenje proti hepatitisu B. Zaradi slabšega imunskega odziva na cepivo, ki je verjetno posledica tako KVČB kot imunosupresivnega zdravljenja, se priporoča cepljenje po pospešeni shemi (0, 1, 2 meseca) z dvojnimi odmerki cepiva. Štiri do osem tednov po zadnjem odmerku cepiva je potrebno preveriti odziv na cepljenje z določitvijo protiteles proti plaščnemu antigenu – antiHBs. Nekateri še posebej v za hepatitis B endemičnih predelih sveta priporočajo kontrolo antiHBs na dve leti (3).

BAKTERIJSKE OKUŽBE

Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF α , se tveganje za reaktivacijo latentne tuberkuloze (TB) v prvih 52 tednih zdravljenja poveča za 5-krat, kar pripisujejo pomembni vlogi TNF α pri formaciji granulomov in zamejitvi mikobakterijske okužbe (4).

Večina reaktivacij latentne TB pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF α , poteka z zunajpljučno obliko TB, v 20 % primerov pa gre za razsejano obliko TB (21). Tveganje za TB je povečano tudi pri bolnikih s KVČB na imunosupresivnem zdravljenju, ki se ne zdravijo z biološkimi zdravili (3).

Pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja KVČB, vsekakor pa pred uvedbo zdravljenja z zaviralci TNF α , je potrebno izključiti aktivno in latentno TB (3). V primeru latentne TB je potrebna uvedba kemoprofilakse. Zaviralcev TNF α naj ne bi uvajali pred tremi (3) oziroma osmimi (4) tedni po začetku kemoprofilakse. V primeru aktivne tuberkuloze se zdravljenje z zaviralci TNF α prekine, ponovna uvedba tovrstnih zdravil pa naj se odloži vsaj za dva meseca od začetka protituberkuloznega zdravljenja. V retrospektivni raziskavi so kljub ustrezni kemoprofilaksi ugotavljali reaktivacijo latentne TB pri 19 % bolnikov s KVČB, ki so bili zdravljeni z zaviralci TNF α . Glede na to se v primeru uvedbe zaviralcev TNF α , priporoča pozorno spremljanje bolnikov z latentno TB tudi po končani kemoprofilaksi (4).

Clostridium difficile

Clostridium difficile povzroča 15 do 30 % vseh epizod driske, povezane z antibiotiki in je najpogostejši povzročitelj bolnišnične driske. V zadnjem desetletju incidenca okužb s *C. difficile* (angl. *C. difficile infection*, CDI) narašča, opisali pa so tudi okužbe z virulentnejšimi sevi *C. difficile*, kot je sev NAP01/027, ki izloča večje količine toksina in je odpornejši proti antibiotikom (22).

Vzporedno z naraščanjem incidence CDI v splošni populaciji ugotavljajo tudi porast incidence CDI pri bolnikih s KVČB. V primerjavi s sicer zdravimi bolniki s CDI, imajo bolniki s KVČB povečano umrljivost, podaljšano hospitalizacijo in povečano tveganje za urgentno kolektomijo oziroma druge vrste operativni poseg (4). Poleg tega so bolniki s KVČB v primerjavi z ostalimi bolniki s CDI v povprečju mlajši, okužba je pogosto pridobljena v domačem okolju, brez predhodnega antibiotičnega zdravljenja, pogosto

so zdravljeni z glukokortikoidi (23). Pri bolnikih s KVČB in CDI ob kolonoskopskem pregledu tudi redkeje najdejo psevdomembrane (3).

Dejavniki tveganja za CDI pri bolnikih s KVČB vključujejo antibiotično zdravljenje, zdravljenje z glukokortikoidi, ulcerozni kolitis (v primerjavi s Crohnovo boleznijo), prizadetost debelega črevesa, bolnišnično zdravljenje, nepoletne mesece, večjo starost in bivanje v domu starejših občanov ali negovalni bolnišnici (4).

CDI se lahko manifestira z vodeno drisko, blatu je lahko primešana kri. Lahko so prisotne krčevite bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in povišana telesna temperatura. Laboratorijski kazalci hude oblike CDI so povišani ledvični retenti, izrazita levkocitoza in povišan serumski laktat (4). Najhujša zapleta okužbe sta toksični megakolon in perforacija črevesja (23).

Diagnozo CDI potrdimo z dokazom prisotnosti *C. difficile* toksina ali toksigene *C. difficile* kulture v blatu. Priporoča se dvostopenjsko testiranje, pri katerem pozitivne teste (npr. dokaz toksina *C. difficile* z encimsko imunsko metodo) potrdimo še z drugim testom, ponavadi kulturo (22). Izključevanje CDI se priporoča pri vsakem zagonu KVČB pri bolnikih s prizadetostjo kolona (3).

Za zdravljenje lahke oblike CDI se poleg ukinitve morebitne antibiotične terapije priporoča metronidazol peroralno 10 dni, v primeru, da bolnik ne more zaužiti zdravila, se priporoča parenteralno zdravljenje z metronidazolom. Za hudo obliko CDI se priporoča peroralno zdravljenje z vankomicinom, v primeru da bolnik ne more zaužiti zdravila, se priporoča parenteralno zdravljenje z metronidazolom in dodatno aplikacija vankomicina v obliki klizme ali po nazogastrični sondi. V zadnjih priporočilih Evropskega združenja za klinično mikrobiologijo in infekcijske bolezni (angl. *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, ESCMID), se za zdravljenje srednje težkih ter hudih oblik CDI (ni sicer dovolj

podatkov o učinkovitosti pri življenju ogrožajočih okužbah) in za ponovitve bolezni ter za bolnike z večjim tveganjem za ponovitev bolezni, priporoča novo zdravilo fidaksomicin. Fidaksomicin je prvo zdravilo, ki deluje selektivno baktericidno na *C. difficile*. Ima minimalen vpliv na črevesno mikrobioto in zavira tvorbo spor in toksinov *C. difficile*. Pri večkratnih ponovitvah bolezni se priporoča tudi pulzno ali podaljšano zdravljenje z vankomicinom, uveljavlja pa se tudi metoda fekalne transplantacije (22, 24).

Poleg racionalne uporabe antibiotikov ima pomembno vlogo pri preprečevanju CDI v bolnišničnem okolju zlasti higiena rok in okolja. Za bolnike z dokazano klostridijsko drisko je potrebna osamitev in upoštevanje ukrepov kontaktne izolacije. Ker so spore močno odporne na razkužila, je pomembno mehansko odstranjevanje spor z umivanjem rok, okolico bolnikov pa je potrebno čistiti s pripravki, ki vsebujejo klor (22).

Okužbe s pnevmokokom in z bakterijo *Legionella pneumophila*

Bakterijska pljučnice je ena od najpogostejših okužb pri bolnikih s KVČB na imunosupresivni terapiji, pri katerih so poročali tudi o invazivnih pnevmokoknih okužbah. V primeru pnevmokokne okužbe je poleg ustreznega antibiotičnega zdravljenja in morebitnih drugih ukrepov potrebna tudi začasna prekinitev imunosupresivnega zdravljenja (3).

Zaradi povečanega tveganja za pnevmokokne okužbe se pri bolnikih s KVČB svetuje cepljenje proti pnevmokoknim okužbam. V primeru, da bolniki s KVČB prejemajo imunosupresivno zdravljenje, se po priporočilih Svetovalnega odbora za cepljenje (angl. *Advisory Committee on Immunization Practices*, ACIP) iz leta 2012 najprej opravi cepljenje s konjugiranim pnevmokoknim cepivom (PKC13) in čez dva meseca (8 tednov) še s 23-valentnim polisaharidnim cepivom (PPC23). Bolnike, ki so že prejeli polisaharidno cepivo PPC23 v preteklosti, se dodatno cepi s konjugirano pnevmokokno vakcino PKC13 vsaj leto dni

od aplikacije PPC23. Če je možno, je zaradi boljšega imunskega odziva smiselno bolnike cepiti s pnevmokoknimi vakcinami pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja (3).

Zdravljenje z imunosupresivnimi učinkovinami in zaviralci TNF α je povezano tudi s povečanim tveganjem za pljučnico, povzročeno z bakterijo *L. pneumophila*. Pri bolnikih s KVČB na imunosupresivnem zdravljenju s pljučnico je zaradi možnosti okužbe z *L. pneumophila* potreben odvzem ustreznih kužnin (urin - določanje topnega antigena *L. pneumophila*, dihalni izločki za osamitev ali PCR *L. pneumophila*) ter uvedba ustreznega izkustvenega zdravljenja (respiratorni fluorokinoloni, v primeru uvedbe betalaktamskega antibiotika dodatno zdravljenje z makrolidi) (4). Do resolucije okužbe se priporoča ukinitiv imunomodulatornega zdravljenja (3).

***Nocardia*, *Listeria monocytogenes* in netifusne salmonele**

Pri bolnikih z oslABLJENO, predvsem celično, imunostjo so pogostejše tudi okužbe z bakterijami vrste *Nocardia*, *Listeria monocytogenes* in netifusnimi salmonelami.

Nocardia sodi v skupino aerobnih aktinomicet, ki so prisotne v zemlji in vodi povsod po svetu. Predvsem pri bolnikih z oslABLJENO celično imunostjo povzročajo lokalne ali diseminirane okužbe (25). Poleg kožne oblike najpogosteje opisujejo pljučno obliko nokardioze, okužba pa se iz pljučnega žarišča lahko razširi z razsojem po krvi (najpogosteje povzročča možganski absces) ali pa *per continuitatem* v plevralni prostor, perikard, medistinum ali veno kavo (4). Menijo, da je tveganje za kožno, pljučno in diseminirano obliko nokardioze povečano predvsem pri bolnikih s KVČB, zdravljenih s kombinacijo zaviralcev TNF α in glukokortikoidov (3).

Prav tako imajo bolniki s KVČB, zdravljeni sočasno z zaviralci TNF α in glukokortikoidi, povečano tveganje za okužbo z *L. monocytogenes*. *L. monocytogenes*

so po gramu pozitivni fakultativno znotrajcelični bacili, s katerimi se okužimo predvsem z uživanjem določene vrste hrane, kot so mehki siri, nepasterizirano mleko, neumita zelenjava in sadje ter hitro pripravljena in delikatesna hrana (predvsem piščančje meso). Okužba z *L. monocytogenes* pri bolnikih z oslABLJENO celično imunostjo najpogosteje povzročča sepsa in/ali meningoencefalitis, zelo redko so opisani primeri endokarditisa, visceralnih abscesov, peritonitisa, osteomielitisa in artritisa (4).

Bolniki z oslABLJENO celično imunostjo imajo tudi povečano tveganje za okužbo z netifusnimi salmonelami. Netifusne salmonele sicer najpogosteje povzročajo bakterijske driske, pri bolnikih z oslABLJENO celično imunostjo pa okužba z netifusnimi salmonelami lahko privede do bakteriemije in neselektivne salmonel v kosteh, možganskih ovojnicah, srcu, žilah, pljučih, ledvicah ali vranici, kjer povzročajo sekundarne okužbe (26). Za preprečevanje okužbe z netifusnimi salmonelami je potrebna poostrena higiena pri pripravi hrane in izogibanje določenim vrstam živil (surova jajca, nepasterizirano mleko, toplotno neustrezno obdelano meso) (3).

Pri okužbah z zgoraj naštetimi bakterijami je poleg uvedbe ustreznega antibiotičnega zdravljenja potrebna tudi začasna (netifusne salmonele) oziroma doživljenjska (*Nocardia*) ukinitiv zaviralcev TNF α (3).

GLIVNE OKUŽBE

Pneumocystis jirovecii

Pneumocystis jirovecii sodi med enocelične glive (kvasovke) in pri bolnikih z oslABLJENO imunostjo, predvsem pri bolnikih po presaditvi organov in pri bolnikih z aidsom, povzročča pljučnico, lahko s fulminantnim potekom. Za pljučnico, povzročeno s *P. jirovecii* (PCP), je značilna vročina, suh kašelj, stopnjujoča se dispneja ob naporu in lahko normalen avskultatorni izvid nad pljuči. Na rentgenski sliki pljuč je ponavadi prisoten obojestranski intersticijski infiltrat (27). Diagnozo PCP postavimo z mikrobiološkim dokazom povzročitelja v induciranim izmečku

ali v bronhoalveolarnem izpirku (z metodo direktne imunofluorescence ali PCR), v serumu je večinoma povečan glivni označevalec β -D-glukan (28).

Pri bolnikih s KVČB na imunosupresivnem zdravljenju je tveganje za PCP glede na splošno populacijo povečano, vendar še vedno majhno. Glede na to priporočajo individualen razmislek o profilaksi PCP s trimetoprim-sulfametoksazolom glede na vrsto imunosupresivnega zdravljenja, morebitno predhodno hospitalizacijo in pridružene bolezni pri vsakem posamičnem bolniku (29).

V smernicah ECCO, pri bolnikih s KVČB, zdravljenih s trojno imunosupresivno terapijo, ki vključuje zaviralec TNF α ali kalcinevrinski zaviralec, priporočajo uvedbo trimetoprim-sulfametoksazola v preventivnem odmerku (3).

Okužbe z glivami *Candida*, *Aspergillus* in *Cryptococcus*

Imunosupresivno zdravljenje bolnikov s KVČB povezujejo s povečanim tveganjem za oralno, eozofagealno in sistemsko kandidozo. V registru TREAT, v katerem so sledili 6273 bolnikom v ZDA in Kanadi, so v zadnjih petih letih poročali o štirih primerih sistemske kandidoze pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, med katerimi so bili trije zdravljeni z infliksimabom. Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF α , so poročali tudi o nekaj deset primerih aspergiloze in kriptokokokoze. Zaenkrat je za navodila za presejanje ali profilakso tovrstnih okužb premalo podatkov (4).

Okužbe z endemskimi glivami

Izven Evrope, predvsem iz ZDA, pri bolnikih s KVČB, ki so zdravljeni z zaviralci TNF α , poročajo o okužbah z endemskimi glivami – predvsem z glivami vrste *Histoplasma capsulatum* (4). *H. capsulatum* pri bolnikih z oslABLJENO imunostjo poleg značilne pljučne prizadetosti s povečanimi hilarnimi ali mediastinalnimi bezgavkami lahko povzroči tudi diseminirano okužbo (30). Večinoma

je klinična slika histoplazmoze pri bolnikih s KVČB, ki so zdravljeni z zaviralci TNF α , posledica sveže okužbe, redko pa bi lahko šlo tudi za reaktivacijo latentnega žarišča okužbe (31). Glede na to je pri ustrezni klinični sliki pomembna tudi dobra epidemiološka anamneza o potovanju/bivanju v endemskih predelih za histoplazmozo v preteklosti.

Okužbe s paraziti

V primeru pozitivne epidemiološke anamneze je pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja s serološkimi testi potrebno izključiti tudi okužbo s *Strongyloides stercoralis* (3). Okužba s *S. stercoralis* je endemična v tropskih in subtropskih predelih, v zmerotoplem pasu pa se pojavlja predvsem sporadično, posamezni primeri okužbe so opisani tudi v Sloveniji. Pri bolniku z ohranjeno imunostjo je okužba s *S. stercoralis* večinoma brezsimptomna ali pa poteka z blago klinično sliko, v diferencialni krvni sliki je v treh četrтинah primerov prisotna eozinofilija. Zaradi mehanizma endogene reinfekcije parazit v gostitelju lahko preživi več desetletij. Uvedba imunosupresivnega zdravljenja (najpogosteje glukokortikoidov, pa tudi zaviralcev TNF α) pri bolniku z brezsimptomno okužbo s *S. stercoralis* lahko privede do klinične slike hiperinfekcije in/ali diseminirane okužbe s prizadetostjo prebavnega trakta, pljuč, lahko pa pride tudi do diseminacije okužbe v osrednje živčevje, ledvica, jetra in ostale visceralne organe. Klinična slika lahko oponaša klinično sliko ulceroznega kolitisa, dodatno pa lahko pride tudi do sepse, povzročene z Gram negativnimi bakterijami in/ali anaerobi (32). V primeru prisotnosti specifičnih protiteles proti *S. stercoralis* je pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja potrebno ustrezno protiparazitno zdravljenje z ivermektinom ali albendazolom (4).

ZAKLJUČEK

Oportunistične okužbe prizadenejo le majhen delež bolnikov s KVČB, vendar je pomembno poznavanje dejavnikov tveganja, preprečevanja, diagnostike in zdravljenja tovrstnih okužb, ki so pogosto zelo hude in lahko ogrozijo bolnikovo življenje. Razi-skave je treba usmeriti na določanje bio-markerjev in modelov, s katerimi bi lahko natančneje napo-vedali tveganje za določeno oportunistično okužbo pri posamezniku in se glede na to lažje odločali za vrsto imunosupresivnega/imunomodulatornega zdravljenja in ustrezne preprečevalne ukrepe.

Literatura

1. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis* 2013; 7: 107–12.
2. Tomažič J. Okužbe pri imunsko oslabelem bolniku - uvod. In: Tomažič J, Strle F, editors. *Infekcijske bolezni*. 1st ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014: 415–21.
3. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: 443–68.
4. Dave M, Purohit T, Razonable R, Loftus EV. Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 196–212.
5. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Takeuchi Y, Watanabe M. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2013; 48: 595–600.
6. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WY, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134 (4): 929–36.
7. Lichenstein GR, Feagan BC, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREATM registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621–30.
8. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infection with anti-tumor necrosis-factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1268–76.
9. Schiffer JT, Corey L. Herpes simplex virus. In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R, eds. *Mandell, Douglass and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 1943–62.
10. Seksik P, Cosnes J, Sokol H, Nion-Larmuier I, Gendre JP, Beaugerie L, et al. Incidence of benign upper respiratory tract infections, HSV and HPV cutaneous infections in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1106–13.
11. Santos-Antunes J, Abreu C, Magro F, Coelho R, Vilas-Boas F, Andrade P, et al. Disseminated cutaneous herpes simplex infection in a patient with Crohn's disease under azathioprine and steroids: first case report and literature review. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: 326–30.
12. Arnež M, Matičič M. Norice in pasovec. In: Tomažič J, Strle F, editors. *Infekcijske bolezni*. 1st ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014: 137–42.
13. Cullen G, Baden RP, Cheifetz AS. Varicella zoster virus infection in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 392–403.

14. Ahčan J, Rojko T, Maticič M. Preprečevanje bolezni, ki jih povzroča virus varicell-zoster. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, editors. Infektološki simpozij 2012 - Zbornik predavanj. Ljubljana, 2012: 72–84.
15. Tomažič J. Okužbe z virusom Epstein-Barr. In: Tomažič J, Strle F, editors. Infekcijske bolezni. 1st ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014: 555–9.
16. Viridis F, Tacci S, Messina F, Varcada M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by primary Epstein-Barr virus in patient with Crohn's disease. *World J Gastrointest Surg* 2013; 5 (11): 306–8.
17. Tomažič J. Okužbe z virusom citomegalije. In: Tomažič J, Strle F, editors. Infekcijske bolezni. 1st ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014: 559–60.
18. Crumpacker CS, Zhang JL. Cytomegalovirus. In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R, eds. Mandell, Douglass and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 1971–88.
19. Garrido E, Carrera E, Manzano R, Lopez-Sanroman A. Clinical significance of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (1): 17–25.
20. Tomažič J. Okužbe s humanim poliomavirusem BK in humanim poliomavirusom JC. In: Tomažič J, Strle F, editors. Infekcijske bolezni. 1st ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014: 560–1.
21. Debeuckelare C, De Munter P, Van Bleyenbergh P, De Wever W, Van Assche G, Rutgeerts P, et al. Tuberculosis infection following anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease, despite negative screening. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 550–7.
22. Pokorn M, Lejko Zupanc T. Driska, povezana z antibiotiki. In: Tomažič J, Strle F, editors. Infekcijske bolezni. 1st ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014: 344–7.
23. Lejko Zupanc T, Grahor A, Gorenc M, Rupnik M, Andlovic A, Pokorn M. Breme bolezni, ki jih povzroča *Clostridium difficile*, klinična slika in zdravljenje. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, editors. Infektološki simpozij 2013- Zbornik predavanj. Ljubljana, 2013: 71–9.
24. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, on behalf of the Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl 2): 1–26.
25. Sorrel TC, Mitchell DH, Iredell JR, Chen S. *Nocardia* species. In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R, eds. Mandell, Douglass and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 3199–207.
26. Logar M, Zakotnik B. Infekcijska driska. In: Tomažič J, Strle F, editors. Infekcijske bolezni. 1st ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014: 335–44.
27. Karner P, Matos T, Eržen D. Bakterijske in glivične okužbe po presaditvi: diagnostika, klinična slika in zdravljenje. In: Beović B, Strle F, Čizman M, editors. Infektološki simpozij 2005 - Zbornik predavanj. Ljubljana, 2005: 189–205.
28. Vovko T, Vidmar J. Nekatero pomembne oportunistične okužbe, ki se pojavljajo pri bolnikih, okuženih s HIV in bolnikih z aidsom. In: Tomažič J, Strle F, editors. Infekcijske bolezni. 1st ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014: 458–65.
29. Long MD, Farraye FA, Okafor P, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1018–24.
30. Videčnik Zorman J. Redke glivne okužbe. In: Tomažič J, Strle F, editors. Infekcijske bolezni. 1st ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014: 551–3.
31. Ordonez ME, Farraye FA, Di Palma JA. Endemic fungal infections in inflammatory bowel disease associated with anti-TNF antibody therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2490–500.
32. Maguire JH. Intestinal nematodes (roundworms). In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R, eds. Mandell, Douglass and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 3577–86.

Kirurško zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni

Surgical treatment of inflammatory bowel disease

Aleš Tomažič*

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo

Gastroenterolog 2014; suplement 1: 89–95

Ključne besede: ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen, kronična vnetna črevesna bolezen, kirurško zdravljenje

Key-words: ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, surgical treatment

IZVLEČEK

Uvod. Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen sta glavni obliki kronične vnetne črevesne bolezni. Pri ulceroznem kolitisu je vnetje omejeno samo na sluznico debelega črevesa, pri Crohnovi bolezni pa zajema vse sloje prebavne cevi in lahko zajema katerikoli del prebavne cevi, najpogosteje pa ileocekalni predel. Kljub napredku v zdravljenju kronične vnetne črevesne bolezni z zdravili je kirurško zdravljenje še vedno nepogrešljivo. Kirurško zdravljenje ulceroznega kolitisa je dokončno, Crohnove bolezni pa začasno. V prispevku je opisana kirurška strategija pri zdravljenju kronične vnetne črevesne bolezni in predstavljene so kirurške tehnike in posegi, ki jih v ta namen uporabljamo.

Kirurško zdravljenje ulceroznega kolitisa. Približno 25 % bolnikov z ulceroznim kolitisom potrebuje kirurško terapijo. Urgentni posegi so potrebni v primeru fulminantnega kolitisa, hude krvavitve, toksičnega megakolona in perforacije. Zaradi splošnega stanja bolnika v teh primerih praviloma naredimo totalno kolektomijo, proktoktomijo in formacijo rezervoarja pa naredimo v mirnejši fazi bolezni. Standarden elektivni poseg je restorativna proktokolektomija z anastomozo med rezervoarjem ileuma in anusom.

ABSTRACT

Introduction. Ulcerative colitis and Crohn's disease are main forms of inflammatory bowel disease. Inflammation in ulcerative colitis is restricted to the mucosa, whereas Crohn's disease is a relapsing inflammatory disease, affecting different parts the gastrointestinal tract. In the recent years, new drugs have been developed for the treatment of inflammatory bowel disease, but surgery remains an important treatment modality. Surgical treatment of ulcerative colitis is definitive, while in Crohn's disease it is only temporary. In this paper, surgical strategy and different surgical techniques are presented.

Surgical treatment of ulcerative colitis. Approximately 25% of patients with ulcerative colitis are candidates for surgical treatment. Urgent surgery is indicated in patients with fulminant colitis, severe bleeding, toxic megacolon and perforation. Because of patient's general condition, total colectomy is usually done, proctectomy and pouch formation are performed several weeks later. Standard elective procedure is restorative proctocolectomy.

*Aleš Tomažič

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kirurško zdravljenje Crohnove bolezni. Več kot 70 % bolnikov s Crohnovo boleznijo je vsaj enkrat operiranih, več kot polovica od teh je operiranih večkrat. S kirurškim posegom ne zdravimo Crohnove bolezni ampak njene zaplete. Od kirurških tehnik izvajamo predvsem varčne resekcije in strikturoplastike, izjemoma obvođe. Odvisno od prizadetosti črevesa so lahko potrebni posegi na večih mestih prebavne cevi.

Zaključek. Kirurško zdravljenje je še vedno pomemben način zdravljenja ulceroznega kolitisa. Restorativna proktokolektomija, večstopenjske operacije in minimalno invazivne operacije so najpomembnejši načini zdravljenja. Pri multidisciplinarnem konziliarnem odločanju o načinu zdravljenja je potrebno upoštevati tudi odlične rezultate modernega kirurškega zdravljenja.

Kirurško zdravljenje Crohnove bolezni obsega spekter večih tehnik (obvod, resekcija, strikturoplastika), ki jih uporabimo na različnih delih prebavne cevi. Če je le mogoče, se odločamo za strikturoplastike in varčne resekcije. Pri obolelem debelem črevesu je metoda izbora totalna kolektomija z ileorektoanastomozo, če je obolen tudi rektum, ga odstranimo in naredimo terminalno ileostomo. Prednosti laparoskopske kirurgije lahko s pridom uporabimo pri kirurškem zdravljenju obeh oblik kronične vnetne črevesne bolezni.

UVOD

Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis sta glavni pojavniki obliki kronične vnetne črevesne bolezni. Kljub nekaterim skupnim značilnostim ju lahko med seboj razlikujemo, saj se razlikujeta v genetski predispoziciji, rizičnih dejavnikih in v kliničnih, endoskopskih in histoloških značilnostih. Vzrok kronične vnetne bolezni ni znan, vendar zaenkrat izgleda, da imajo genetsko sprejemljivi posamezniki okvarjen imunski odgovor v črevesni sluznici na komenzalno floro prebavne cevi (1).

Pri ulceroznem kolitisu je vnetje značilno omejeno na sluznico debelega črevesa, začne se v rektumu in se običajno širi kontinuirano proksimalno. Bolezen

Surgical treatment of Crohn's disease. More than 70% of patients with Crohn's disease are operated at least once, more than half of them several times. Only complications of Crohn's disease are surgically treated. Surgical techniques include mainly limited resections and stricturoplasties, exceptionally bypass procedure.

Conclusion. Surgical treatment is important in management of patients with ulcerative colitis. Restorative proctocolectomy, several stage approaches and minimally invasive surgery are part of modern surgical treatment. Limited resections and stricturoplasties are main surgical techniques in the treatment of Crohn's disease. Since different parts of gastrointestinal tract can be affected by Crohn's disease, different procedures might be necessary. Total colectomy with ileorectoanastomosis is performed in Crohn's colitis, additionally proctectomy with terminal ileostomy must be done if rectum is involved by Crohn's disease. All advantages of minimally invasive surgery can be used in surgical treatment of inflammatory bowel disease.

se lahko glede na obseg prizadetega debelega črevesa kaže kot proktitis, levostranski kolitis ali ekstenzivni kolitis (pankolitis) (2). Približno 25 % bolnikov potrebuje kirurško zdravljenje, z odstranitvijo debelega črevesa bolezen pozdravimo.

Crohnova bolezen je ponavljajoča se vnetna bolezen, ki lahko prizadene katerikoli del prebavne cevi. Zaradi naraščajoče incidence in prevalence ter systemskega značaja bolezni se v zdravljenje vključujejo različne klinične stroke (3). Kljub zdravljenju z zdravili 70–90 % bolnikov tekom življenja potrebuje kirurški poseg, polovica od teh bolnikov celo dva ali več kirurških posegov (4). Za razliko od ulceroznega kolitisa Crohnove bolezni s kirurškim posegom ne pozdravimo, ampak samo odpravimo njene zaplete,

bolniku omogočimo čimboljšo kvaliteto življenja, ob tem pa odstranimo čim manj črevesa. Namen prispevka je prikazati strategijo in načine kirurškega zdravljenja kronične vnetne črevesne bolezni.

STANDARDNO KIRURŠKO ZDRAVLJENJE ULCEROZNEGA KOLITISA

Kljub temu, da je osnovno zdravljenje ulceroznega kolitisa medikamentozno, približno 20-30 % bolnikov potrebuje tudi kirurško terapijo (5). Kirurške posege bi lahko razdelili v urgentne in elektivne posege. Urgenten kirurški poseg je potreben pri življenju ogrožujočih zapletih ulceroznega kolitisa, ki jih ne uspemo pozdraviti z medikamentoznim zdravljenjem (fulminantni kolitis, huda krvavitev, toksični megakolon in perforacija) in pri hudi obliki ulceroznega kolitisa, ki prav tako ne reagira na intenzivno zdravljenje z zdravili (6). Neodzivnost na dolgotrajno zdravljenje, intoleranca le-tega in displazija oziroma kolorektalni rak so glavni vzroki za odločitev o elektivnem kirurškem posegu (7). Smrtnost po hudem akutnem zagonu ulceroznega kolitisa je v zadnjih desetletjih padla pod 1 %, kljub temu pa je odlaganje indiciranega kirurškega posega tvegano in povezano z višjo incidenco pooperativnih zapletov in smrtnosti (8).

Pri hudi akutni obliki bolezni, ki ne odgovori na zdravljenje s steroidi, se lahko odločimo za kolektomijo, če bolezni v predhodni kronični obliki nismo uspešno zdravili s tiopurini in infliksimabom. V tem primeru namreč po ukinitvi zdravljenja z inhibitorji kalcinevrina vzdrževalno zdravljenje ne bi bilo uspešno. Pri toksičnem megakolonu, ki je sicer lahko življenje ogrožujoče stanje, se lahko odločimo za 24–48 urni poizkus konzervativnega zdravljenja (karenca, širokospektralni antibiotiki, črevesna cevka) pri bolnikih, ki niso zelo prizadeti. Sekvenčna terapija z inhibitorji kalcinevrina in kasneje infliksimabom ali obratno je lahko uspešna v 25–40 % primerov, vendar je povezana s pomembno obolevnostjo in smrtnostjo. Večina avtorjev priporoča pravočasno odločitev za kolektomijo po neuspehu ene od rešilnih možnosti, t.j. pred drugim poizkusom (9, 10).

Odločitev o kirurškem posegu je odvisna od več dejavnikov, predvsem akutnosti stanja, bolnikovega splošnega stanja in izkušenosti kirurga. Pri akutni obliki bolezni je osnovni cilj kirurškega zdravljenja odstranitev večine vzroka za akutno stanje - vnetega kolona. Subtotalna kolektomija, začasna ileostoma in ohranitev krna rektuma je v teh primerih osnovni princip kirurškega zdravljenja (7). Konstrukciji ilealnega rezervoarja se izognemo zaradi prevelike nevarnosti krvavitve v mali medenici, sepse in poškodbe živčevja, predvsem hipogastričnega pleteža. Le-to naredimo kasneje, ko si bolnik popolnoma opomore. Takrat mu naredimo anastomozo med ilealnim rezervoarjem in anusom (IPAA – angl. ileal pouch anal anastomosis), kasneje pa v tretjem posegu še zaporo ileostome. S takšnim pristopom zmanjšamo nevarnost pooperativnih zapletov.

Proktokolektomija z anastomozo med ilealnim rezervoarjem in anusom je standarden elektiven poseg. Naredimo jo lahko v eni (brez začasne ileostome) ali dveh fazah (z začasno ileostomo, ki jo zapremo v drugi fazi). Večinoma se odločimo za operacijo v dveh fazah, saj s tem zmanjšamo nevarnost pelvične okužbe. Za operacijo v eni fazi se lahko odločimo pri bolnikih brez dejavnikov tveganja (terapija s steroidi, malabsorpcija, hipoalbuminemija) (11). Z razvojem laparoskopske kirurgije se vedno pogosteje v izbranih centrih odločamo za laparoskopsko proktokolektomijo, ki pripomore k hitrejšemu okrevanju bolnikov (12). Kljub temu, da je proktokolektomija z IPAA standarden način operacije, se lahko pri skrbno izbrani skupini bolnikov odločimo tudi za totalno kolektomijo z ileorektoanastomozo. V tem primeru je potrebno skrbno spremljati sluznico rektuma zaradi zvišanega tveganja za nastanek raka (6).

Z odstranitvijo kolona in rektuma dokončno pozdravimo ulcerozni kolitis, simptomi bolezni izginejo, dolgotrajno zdravljenje z zdravili ni več potrebno in izognemo se tveganju za nastanek kolorektalnega raka. Na drugi strani je kirurško zdravljenje povezano s tveganjem za pooperativne zaplete, ki vpliva na življenje bolnika in ga tradicionalno uporabljamo kot rešitev, če zdravila niso uspešna.

ZAPLETI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA ULCEROZNEGA KOLITISA

Zgodnji in kasni zapleti po proktokolektomiji so relativno pogosti. V zgodnjem pooperativnem obdobju pride do ileusa pri 15 % bolnikov po IPAA (13). Pelvična okužba je najbolj resen zgodnji zaplet, pojavi se v do 20 % in je glavni vzrok za odstranitev rezervoarja oziramo njegovo nedelovanje (14). Zelo pomembno je zgodnje zdravljenje okužbe, da zmanjšamo njen vpliv na delovanje rezervoarja. Perioperativna uporaba kortikosteroidov (15) in infliksimaba (16), za razliko od azatioprina in inhibitorjev kalcinevrina (17), zviša nevarnost pooperativnih septičnih zapletov.

Pomembni kasni zapleti so ileus (30 % bolnikov v 10 letih po operaciji) (13), stenoza anastomoze (8–14 % bolnikov v 10 letih po operaciji), vnetje rezervoarja (50 % bolnikov v 4 letih po operaciji) (18), seksualna disfunkcija, neplodnost, ki je 3-krat pogostejša po IPAA (19), in okvara oziroma posledična odstranitev rezervoarja (10 % v 10 letih po operaciji). Dnevna in nočna inkontinenca za blato se pojavita pri 7–10 % in 12–24 % bolnikov (20).

NOVOSTI V KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU ULCEROZNEGA KOLITISA

V zadnjih letih je močno narastlo število zdravil, s katerimi zdravimo bolnike z ulceroznim kolitisom. Posledica tega je, da so bolniki premeščeni na kirurške oddelke podhranjeni, imunokompromitirani in pogosto z izraženimi stranskimi učinki zdravljenja s kortikosteroidi, imunomodulatorji in biološkimi zdravili (21). Koncept konzervativnega zdravljenja »za vsako ceno« je potencialno nevaren. Mortaliteta po elektivni kolektomiji (3,7 %) je bistveno nižja v primerjavi z urgentno operacijo (13,2 %) in tudi nižja kot pri bolnikih, ki jih ne operiramo, pa so kasneje urgentno sprejeti v bolnišnico (22). Zaradi agresivnega medikamentnega zdravljenja in povečane stopnje zapletov po operacijah takšnih bolnikov se pogosteje odločamo za trostopenjsko operacijo. V tem primeru najprej naredimo kolektomijo in poča-

kamo, da si bolnik opomore, v drugi fazi odstranimo še rektum in rekonstruiramo prebavno cev z anastomozo med J rezervoarjem in anusom in v tretji fazi zapremo še protektivno ileostomo. Razmah minimalno invazivne tehnike (laparoskopske tehnike) v 90-ih letih je pripomogel k uveljavitvi tega sicer zahtevnega posega (23). Kasneje so številne študije in na koncu tudi metaanalize dokazale smiselnost in varnost laparoskopskega pristopa (24). V zadnjem obdobju je šel kirurški razvoj še eno stopnjo naprej z uveljavljanjem »single incision« laparoskopske tehnike, ki je zaslužna za še boljše kratkoročne rezultate (25).

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE CROHNOVE BOLEZNI

Indikacije za kirurško zdravljenje Crohnove bolezni so neučinkovito zdravljenje z zdravili, ileus, fistula ali absces in kombinacije vseh naštetih indikacij. Večina kirurških posegov je elektivnih, bolnike s perforacijo, peritonitisom, hudo krvavitvijo in toksičnim megakolonom pa moramo operirati urgentno. Z razširjeno uporabo medikamentnega zdravljenja se je še povečal delež elektivnih operacij, na drugi strani pa tak konzervativen pristop zviša delež hudih preoperativnih zapletov. Multidisciplinarni pristop z zgodnjo vključitvijo kirurga je pomemben v izogib predolgemu odlašanju z operativnim posegom (26). Leta 1987 sta Alexander-Williams in Haynes objavila 5 zlatih pravil, ki so še aktualna in se jih držimo pri kirurškem zdravljenju Crohnove bolezni (27):

1. Crohnova bolezen lahko prizadene katerikoli del prebavne cevi, je intermitentno aktivna in potencialno lahko pride do fokalne eksacerbacije kadarkoli v času bolnikovega življenja
2. Z ekscizijo ne moremo ozdraviti Crohnove bolezni, kirurg zdravi le zaplete Crohnove bolezni.
3. Zelo verjetno bo bolnik operiran vsaj dvakrat ali večkrat v času svojega življenja, zato je potrebno ohraniti maksimalno možno dolžino črevesa.
4. Ni potrebno odstraniti vsega bolezensko spremenjenega črevesa, le tisti del, ki povzroča zaplete.
5. Stenoze je najbolje zdraviti z dilatacijami ali strikturplastikami.

Kirurške tehnike, ki jih lahko uporabimo so *obvod, resekcija in strikturoplastika*.

Poznamo ekskluzivni in enostavni **obvod**. Razen pri obolelem dvanajstniku se za obvod odločimo izjemno redko oz. skoraj nikoli. Razlog je predvsem v veliki nevarnosti ponovitve bolezni (v 75 % pri enostavnem obvodu in 65 % pri ekskluzivnem obvodu, sicer po resekciji v 25 %) in vznika raka v delu črevesa, ki ga obidemo (28).

Najpogosteje Crohnovo bolezen zdravimo z **resekcijo**. Z randomizirano kontrolirano raziskavo je bilo dokazano, da široki varnostni resekcijski robovi niso smiselni, saj statistično nepomembno znižajo nevarnost ponovitve bolezni (29). Po resekciji lahko naredimo anastomozo na več načinov; ročno ali z avtomatskim spenjalnikom, konec s koncem, stran s stranjo in konec s stranjo. V randomiziranih kontroliranih raziskavah in metaanalizah le-teh se nobeden od načinov ni izkazal kot boljši od drugih načinov. Tip anastomoze ni vplival na nevarnost recidiva na anastomози (30, 31).

Ena od nevarnosti ponavljajočih se in obsežnih resekcij je razvoj sindroma kratkega črevesa. S **strikturoplastiko** se izognemo resekciji črevesa in s tem ohranimo njegovo dolžino in funkcijo. Kontraindikacije za strikturoplastiko so rigidna in zadebeljena stena črevesa, perforacija, fistula, absces, hemoragična striktura, pogoste strikture na krajšem segmentu črevesa, malnutricija in sum na karcinom. Heineke-Mikuliczevo tehniko strikturoplastike uporabimo pri kratkih, do 10 cm dolgih stenozah, Finneyevo pa pri do 25 cm dolgih stenozah (26). Po strikturoplastiki pride do zapleta v približno 5 %, pogosteje pri podhranjenih, anemičnih in starejših bolnikih, ki so operirani urgentno. Do ponovne stenozе pride v 5 letih po strikturoplastiki pri 28 % bolnikov, od tega v 90 % na anatomsko drugem mestu kot predhodno (32).

Crohnova bolezen želodca in dvanajstnika je redka, pojavi se pri 1–5 % bolnikov s Crohnovo boleznijo. Striktura je najpogostejša pojavna oblika, zdravimo

pa jo lahko s strikturoplastiko, obodom (duodenojeunalno anastomozo) ali resekcijo. Zaradi majhnega števila bolnikov zaenkrat ni mogoče ugotoviti, kateri način zdravljenja je primernejši (33).

Difuzna oblika bolezni, ki zajame več segmentov tankega črevesa, se pojavi pri 3–10 % bolnikov. Večino bolnikov (85 % v 15 letih) moramo operirati večkrat, osnovni princip zdravljenja pa so številne strikturoplastike, čimmanj resekcij.

Kirurško zdravljenje bolnikov s hudim *Crohnovim kolitisom* vključuje totalno kolektomijo z ileorektoanastomozo, totalno kolektomijo po Hartmanu in totalno koloproktomijo z terminalnoileostomo. Rektum lahko ohranimo pri 85 % bolnikov, težje ga ohranimo pri bolnikih z ekstraintestinalnimi znaki bolezni (34).

Crohnova bolezen je, za razliko od ulceroznega kolitisa, kontraindikacija za anastomozo med ilealnim rezervoarjem in anusom. Kljub preoperativni diagnostiki ni redkost, da postavimo diagnozo Crohnove bolezni šele po proktokolektomiji, ko je že narejen rezervoar in anastomozoza. Iz tega izhajajo podatki metaanalize, ki je primerjala pooperativne zaplete in funkcionalni izhod po anastomози med ilealnim rezervoarjem in anusom pri bolnikih s Crohnovo boleznijo z pooperativnimi zapleti in funkcionalnem izhodu pri ostalih bolnikih. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo pride pogosteje do stenozе anastomoze (OR=2,12), pogosteje je potrebno rezervoar odstraniti (32 % vs 4,8 %) in bolniki so pogosteje inkontinentni (20 % vs 10 %) (35).

Zaradi manjših bolečin, hitrejšega okrevanja in kozmetičnega učinka se je laparoskopska kirurgija uveljavila tudi pri zdravljenju Crohnove bolezni. Z meta-analizo doslej objavljenih raziskav so ugotovili, da laparoskopska operacija traja v povprečju 30 minut dalj kot odprta operacija, približno en dan prej se vzpostavi delovanje peristaltike, čas hospitalizacije je krajši za 2 dni, statistično pomembno nižja je tudi obolevnost po laparoskopski operaciji (36). Randomizirani kontrolirani raziskavi dolgoročnih razlik med odprto in laparoskopsko tehniko nista odkrili (37, 38).

ZAKLJUČKI

Kirurško zdravljenje je še vedno pomemben način zdravljenja ulceroznega kolitisa. Z evolutivnim razvojem sledi napredku v zdravljenju z zdravili. Restorativna proktokolektomija, večstopenjske operacije in minimalno invazivne operacije so načini zdravljenja, ki pomembno zmanjšajo pooperativno obolevnost. Izogibanje operativnega zdravljenja z agresivnim medikamentnim zdravljenjem ni brez zapletov. Zaradi tega je pomembno pri multidisciplinarnem konziliarnem odločanju o načinu zdravljenja upoštevati tudi odlične rezultate modernega kirurškega zdravljenja.

Kirurško zdravljenje Crohnove bolezni obsega spekter večih tehnik (obvod, resekcija, strikturoplastika), ki jih uporabimo na različnih delih prebavne cevi. Če je le mogoče, se odločamo za strikturoplastike in varčne resekcije. Pri obolelem debelem črevesu je metoda izbora totalna kolektomija z ileorektoanastomozo, če je obolel tudi rektum, ga odstranimo in naredimo terminalno ileostomo. Bolnike lahko operiramo tudi laparoskopsko in s tem pospešimo njihovo okrevanje, nezanemarljiv pa je tudi estetski učinek.

Literatura

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 2009; 361: 2066–78.
2. Silverberg MS, Satsagi J, Ahmad T et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 5–36.
3. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380:1590-605.
4. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 1716–23.
5. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1444–51.
6. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606–19.
7. Cohen JL, Strong SA, Hyman NH et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1997–2009.
8. Randall J, Singh B, Warren BF et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010; 97: 404–9.
9. Manosa M, Lopez San Roman A, Garcia-Planella E et al. Infliximab rescue therapy after cyclosporin failure in steroid-refractory ulcerative colitis. *Digestion* 2009; 80: 30-5.
10. Leblanc S, Allez M, Seksik P et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 771–7.
11. Williamson ME, Lewis WG, Sagar PM et al. One-stage restorative proctocolectomy without temporary ileostomy for ulcerative colitis: a note of caution. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1019–22.
12. Fajardo AD, Dharmarajan S, George V et al. Laparoscopic versus open 2-stage ileal pouch: laparoscopic approach allows for faster restoration of intestinal continuity. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 377–83.
13. MacLean AR, Cohen Z, MacRae HM et al. Risk of small bowel obstruction after the ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 2002; 235: 200-6.
14. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH et al. Risk factors for ileoanal J pouch-related septic complications in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2002; 235: 207–16.
15. Aberra FN, Lewis JD, Hass D et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125: 320-7.
16. Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 956–62.
17. Mahadevan U, Lotfus EV, Tremaine WJ et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complication. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 311–6.

18. Penna C, Dozois R, Tremaine W et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234–9.
19. Waljee A, Waljee J, Morris AM et al. Threefold increased risk of infertility: a meta analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1575–80.
20. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR et al. J ileal-pouch anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998; 85: 800-803.
21. Biondi A, Zoccali M, Costa S et al. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1861–70.
22. Roberts SE, Williams JG, Yeates D et al. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage. *BMJ* 2007; 335: 1033.
23. Peters WR. Laparoscopic total proctocolectomy with creation of ileostomy for ulcerative colitis: report of 2 cases. *J Laparoendosc Surg* 1992; 2: 175–8.
24. Wu XJ, He XS, Zhou XY et al. The role of laparoscopic surgery for ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 949–57.
25. Chambers WM, Bicsak M, Lamparelli M et al. Single-incision laparoscopic surgery in complex colorectal surgery: a technique offering potential and not just cosmesis. *Colorectal Dis* 2011; 13: 393–8.
26. Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 78–90.
27. Alexander-Williams J, Haynes IG. Up-to-date management of small bowel Crohn's disease. *Adv Surg* 1987;20: 245–64.
28. Homan WP, Dineen P. Comparison of the results of resection, bypass, andbypass with exclusion for ileocecal Crohn's disease. *Ann Surg* 1978; 187: 530-5.
29. Fazio VW, Marchetti F, Church M et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg* 1996; 224: 563–71.
30. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T et al. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs.other anastomotic configurationes after resection in Crohn's disease. *Dis Col Rectum* 2007; 50: 1674–87.
31. McLeod RS, Wolff BG, Ross S et al. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 919–27.
32. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1968–86.
33. Tonelli F, Alemanno G, Bellucci F et al.Symptomatic duodenal Crohn's disease: is strictureplasty theright choice? *J Crohns Colitis* 2013; 7: 791–6.
34. Cattan P, Bonhomme N, Panis Y et al. Fate of the rectum in patients undergoing total colectomy for Crohn's disease. *Br J Surg* 2002; 89: 454–9.
35. Reese GE, Lovegrove RE, Tilney HS et al. The effect of Crohn's disease on outcomes after restorative coloproctectomy. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 239–50.
36. Rosman AS, Melis M, Fichera A. Metaanalysis of trials comparing laparoscopic and open surgery for Crohn's disease. *Surg Endosc* 2005; 19: 1549–55.
37. Stocchi L, Milsom JW, Fazio VW. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial. *Surgery* 2008; 144: 622–7.
38. Eshuis EJ, Slors JF, Stokkers PC et al. Long-term outcomes following laparoscopically assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease. *Br J Surg* 2010; 97: 563–8.

Slepič, vnetje slepiča in kronična vnetna črevesna bolezen

Appendix, appendicitis and inflammatory bowel disease

Jera Jeruc*

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2014; suplement 1: 96–100

Ključne besede: slepič, appendicitis, granulomsko vnetje, ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen

Key words: appendix, appendicitis, granulomatous appendicitis, ulcerative colitis, Crohn's disease

IZVLEČEK

Vnetje slepiča je pogosto kljub temu, da je slepič zakrnel organ, katerega funkcija ni jasna. Relativno pogosto je prizadet tudi pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo. Pri ulceroznem kolitisu (UK) lahko vnetje slepiča nastopi v sklopu pankolitisa ali pa kot lezija na preskok, kjer je poleg slepiča pogosto prizadeta tudi sluznica cekuma ob ustju slepiča. Histološke spremembe so podobne spremembam sluznice širokega črevesa bolnikov z UC in se razlikujejo od sprememb pri akutnem apendicitisu. Potek bolezni je pri bolnikih z lezijo na preskok, ki zajema slepič, enak kot pri bolnikih brez nje, zato prizadetost slepiča in okolne sluznice ne nakazuje možnosti Crohnove bolezni (CB). CB je najpogostejša v ileocekalnem segmentu in slepič je prizadet pri skoraj polovici reseciranih bolnikov. Histološke spremembe so podobne spremembam pri CB v drugih delih prebavnega trakta vključno s prisotnostjo granulomov. Patolog mora poznati tudi druge vzroke za granulomsko vnetje slepiča, predvsem različne okužbe ter subakutno oz. rekurentno vnetje slepiča pri bolnikih z intervalno apendektomijo.

Slepič ima verjetno pomembno vlogo tudi v patogenezi UK. Epidemiološke študije so pokazale, da vnetje sle-

ABSTRACT

Appendix is a vestigial organ with no proven significant physiological function, yet it is frequently involved by inflammation. It is relatively frequently affected also in patients with inflammatory bowel disease. In ulcerative colitis (UC) appendiceal inflammation occurs in the context of pancolitis, but also as a skip lesion affecting periappendiceal caecal mucosa. Histologically it resembles the colonic disease rather than acute appendicitis. Clinical behaviour of distal UC patients with appendiceal skip lesion is similar to that in other UC patients and does not indicate Crohn's disease (CD). CD most frequently affects ileocecal region and appendix is affected in nearly half of patients undergoing resection. Histological features of Crohn's appendicitis are similar to those observed in other sites of the gastrointestinal tract including granulomas. Pathologists should be aware of other possible causes of granulomatous appendicitis including infections and subacute or recurrent appendicitis.

Appendix may also have a role in the pathogenesis of UC. Epidemiologic studies have shown that appendicitis and appendectomy prevent or significantly ameliorate UC when appendectomy is performed prior to

*Doc. dr. Jera Jeruc, dr. med.

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenija, e-mail: jera.jeruc@mf.uni-lj.si

piča in apendektomija zmanjšajo verjetnost UK ali ublažijo njegov potek, predvsem kadar je resekcija narejena pred 20. letom starosti in zaradi akutnega vnetja. Povezave med apendektomijo in CD pa niso dokazali.

20 years of age for genuine inflammatory appendicitis. Unlike UC, the relationship between appendectomy and CD is not well established.

INTRODUCTION

In humans, the appendix is a vestigial organ with no proven significant physiologic function. Nevertheless, appendicitis is one of the most common abdominal conditions demanding surgical intervention (1). In 50% to 80% of cases, acute appendicitis is associated with overt luminal obstruction, usually by lymphoid hyperplasia or fecalith. Less commonly, symptoms and signs result from other causes such as inflammation in the setting of Crohn's disease (CD), endometriosis or even tumour. The highest occurrence of appendicitis is between 10 and 30 years, similar to the age of the inflammatory bowel disease (IBD) patients which are mostly diagnosed in the second decade of life (2). Appendix and periappendiceal mucosa can be affected in both, CD and ulcerative colitis (UC). Histological examination of appendiceal inflammation in patients with distal UC, as well as granulomatous inflammation of appendix, removed for signs appendicitis, represent a possible source of pitfalls for pathologists.

Ulcerative colitis

It is universally accepted that inflammation in UC originates in the rectum and spreads in continuity to the proximal colon. However, cecum and ascending colon, particularly base of appendical orifice have been shown to be frequently involved by inflammatory process either in the context of pancolitis, or as a skip lesion in patients with subtotal, left-sided, or rectal-only disease. This phenomenon has been termed the periappendiceal skip lesion and/or the caecal patch (3–7). Appendiceal UC can also occur in the absence of contiguous colonic disease and cannot be diagnosed from biopsies. The criteria used in different studies for the distinction of cecal patch from appendiceal involvement are not always clear (8).

In most endoscopic studies caecal patch was found in over 50% of patients with distal UC (6, 9, 10), while in the recent study it was present in only 7.9% of patients (11). Endoscopic studies have shown that periappendiceal inflammation occurs as a skip lesion mainly in distal UC rather than extensive disease and that endoscopic and histologic disease activity seems to parallel that of the distal colitis (reviewed in 7).

In their study on surgical specimens, Scott et al described the prevalence of appendiceal skip lesion in UC to be 40%, similar to that in Crohn's disease (52%). Appendiceal inflammation with caecal sparing was seen in 37% of UC patients (3). They concluded that appendiceal inflammation commonly occurs as a skip lesion in UC and histologically resembles the colonic disease rather than acute appendicitis. The histologic hallmark of appendix involvement in UC is a diffuse inflammatory infiltration of the mucosa of the entire appendix in combination with diffuse architectural abnormalities. Active mucosal inflammation is characterized by cryptitis, crypt abscesses, and suppurative luminal exudate (Fig. 1). Furthermore, it has been shown that the appendiceal epithelium in UC, but not in acute appendicitis



Fig. 1. Appendix in a patient with distal ulcerative colitis showing crypt architectural distortion, basal lymphoplasmacytosis and crypt abscesses.

shows intense upregulation in HLA class II and activation of macrophages (12). Some recent studies suggest that the appendix may play a primary role in the pathogenesis of UC (13).

Clinical behavior of distal UC patients with appendiceal involvement (either as caecal patch or as appendicitis) seems to be similar to that in other UC patients (4, 7, 10, 14). One study reported higher endoscopic post-treatment remission rate in patients with periappendiceal patch and one a higher risk of pouchitis in patients with active appendiceal inflammation (9, 15).

Nevertheless, it is important for gastroenterologists and pathologists to be aware of the fact that appendiceal and periappendiceal involvement is a common feature of UC and does not indicate Crohn's disease (16, 17).

Crohn's disease

CD can affect any part of the gastrointestinal tract between the mouth and the anus. The disease most frequently affects ileocecal region, but the reported percentage of appendiceal involvement ranges from 0 to 54% in different studies probably due to differing histologic criteria (18). In a large series of CD patients using grey-scale and color Doppler sonography, 21% of patients with CD had appendiceal involvement (19). Stangl et al found histologic signs of CD in 40% of appendices from CD patients who underwent right

ileocolonic or (sub)total colonic resection. Patients with CD of the appendix showed a more widespread colonic involvement than those without involvement of appendix (18).

Histologic features of Crohn's appendicitis are similar to those seen in other sites of the gastrointestinal tract: ulceration, active inflammation with cryptitis and crypt abscesses, fissures, transmural inflammation, transmural lymphoid aggregates, fissures, and fistulas. Scattered non-necrotizing granulomas are frequently observed (Fig. 2). In addition to preoperative clues such as recurrent abdominal pain and/or diarrhea, normal temperature, and microcytic anemia (20), Stangl et al concluded that CD of the appendix exhibits specific histologic features that allow differentiation from non-CD-associated appendicitis (18). For the pathologist it might not be difficult to differentiate CD appendicitis from classical acute appendicitis, but chronic granulomatous appendicitis often raises the differential diagnosis of CD.

Granulomatous appendicitis

Granulomatous appendicitis is relatively rare and has been reported only 0.1–2% of appendectomy specimens (21–23). In the past, cases of granulomatous appendicitis were thought to represent CD. Today it is clear that only a minority (5–10%) of patients with granulomatous appendicitis can be attributed to CD (22). The remaining

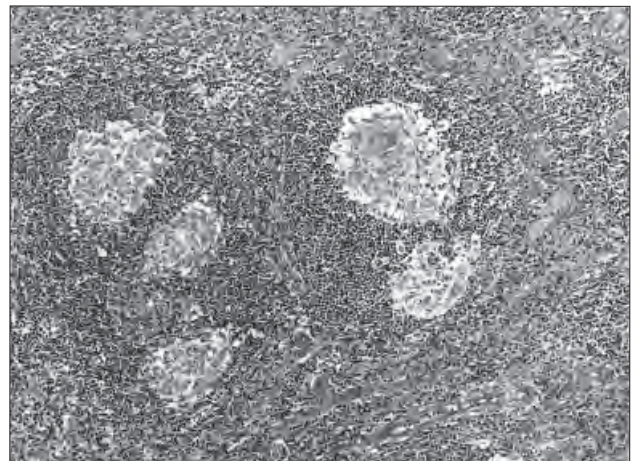


Fig.2. Multiple epithelioid granulomas with occasional multinucleated giant cells in a patient with granulomatous appendicitis.

cases represent a variety of different disorders, sharing granulomatous inflammation in the appendix (21, 24).

Various infectious agents can cause granulomatous appendicitis, including *Enterobius vermicularis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Actinomyces*, *Candida*, measles virus and pathogenic *Yersinia sp.* *Y. enterocolitica* and/or *Y. pseudotuberculosis* have been reported in approximately 25% of cases of granulomatous appendicitis (22). Histologic features of *Yersinia* infection include lymphoid hyperplasia, epithelioid granulomas with prominent lymphoid cuffing, transmural lymphoid aggregates, giant cells, mucosal ulceration and cryptitis. Infection with *Y. paratuberculosis* often shows granulomatous inflammation with central microabscesses (22, 25). However, *Yersinia* has also been suggested to have a role in the development of CD (26).

Granulomas can also be attributed to foreign body reaction and sarcoidosis. Guo and Greenson demonstrated that almost 60% of delayed or interval appendectomy show granulomatous appendicitis or even additional histological features suggesting CD such as transmural lymphoid aggregates, mural fibrosis and mucosal distortion (23). Therefore, in any case of granulomatous appendicitis a delayed surgical approach or clinical history of subacute or recurrent appendicitis should be sought as potential etiology (21, 23).

The importance of appendectomy in IBD

It has been shown in several large epidemiologic studies and confirmed by meta-analysis that appendicitis and appendectomy prevent or significantly ameliorate UC (27, 28). This holds truth particular in patients who had undergone appendectomy prior to 20 years of age and when appendectomy is done for genuine inflammatory appendicitis and not for unspecific abdominal pain (3, 27, 29). Patients with previous appendectomy have a delayed onset of UC, a reduced need for immunomodulators and proctocolectomy and reduced relapse rate and extent of UC (30–32). Although some studies failed to confirm this negative correlation (33), it has been included in the ECCO statements published in 2012 (34).

The low prevalence of appendectomy in UC supports the hypothesis that the appendix itself may have a central role in the pathogenesis of UC. The excision of the appendix may have an immune modulating effect that protects against the development of UC. In the recent study of the murine model of UC it has been shown that appendicitis followed by appendectomy induces profound autophagy suppression in the distal colon. This may induce lesser antigen processing and subsequent amelioration of colitis (35).

Unlike UC, the relationship between appendectomy and CD is not well established. Acute appendicitis has been shown to be protective against Crohn's disease in a few studies, although most studies failed to show this effect (31, 36). In a meta-analysis of 16 case control and 3 cohort studies, Kaplan et al demonstrated a significant risk of CD only during the first year following an appendectomy - when incipient CD may lead to undue appendectomies - which decreased thereafter and reached baseline levels after five years (37). In addition, Cosnes et al found that previous appendectomy in CD patients has no effect upon the severity of the disease, but appendectomized patients were found to be more prone to ileal disease and less to distal colonic and perianal disease (38). However, one study did find a protective effect of appendectomy on the occurrence of disease after the bias of appendectomy at the time of diagnosis of CD was removed from the analysis (31).

References

1. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990; 132(5): 910-25.
2. Marudanayagam R, Williams GT, Rees BI. Review of the pathological results of 2660 appendectomy specimens. *J Gastroenterol* 2006; 41(8): 745-9.
3. Scott IS, Sheaff M, Coumbe A, Feakins RM, Rampton DS. Appendiceal inflammation in ulcerative colitis. *Histopathology* 1998; 33(2): 168-73.
4. Perry WB, Opelka FG, Smith D, Hicks TC, Timmcke AE, Gathright JB et al. Discontinuous appendiceal involvement in ulcerative colitis: pathology and clinical correlation. *J Gastrointest Surg* 1999; 3(2): 141-4.
5. Groisman GM, George J, Harpaz N: Ulcerative appendicitis in universal and nonuniversal ulcerative colitis. *Mod Pathol* 1994; 7: 322-325.
6. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92(8): 1275-9.

7. Park SH, Loftus EV Jr, Yang SK. Appendiceal skip inflammation and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2014; 59(9): 2050-7.
8. Feakins RM. Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology* 2014; 64(3): 317-35.
9. Matsumoto T, Nakamura S, Shimizu M, Iida M. Significance of appendiceal involvement in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(2): 180-5.
10. Byeon JS, Yang SK, Myung SJ, Pyo SI, Park HJ, Kim YM et al. Clinical course of distal ulcerative colitis in relation to appendiceal orifice inflammation status. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(4): 366-71.
11. Rubin DT, Rothe JA. The peri-appendiceal red patch in ulcerative colitis: review of the University of Chicago experience. *Dig Dis Sci* 2010; 55(12): 3495-501.
12. Waraich T, Sarsfield P, Wright DH. The accessory cell populations in ulcerative colitis: a comparison between the colon and appendix in colitis and acute appendicitis. *Hum Pathol* 1997; 28(3): 297-303.
13. Kawachiya T, Oshitani N, Jinno Y, Watanabe K, Nakamura S, Fujiwara Y et al. Significance of increased proliferation of immature plasma cells in the appendix of patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 2005; 15(3): 417-23.
14. Mutinga ML, Odze RD, Wang HH, Hornick JL, Farraye FA. The clinical significance of right-sided colonic inflammation in patients with left-sided chronic ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(3): 215-9.
15. Yantiss RK, Sapp HL, Farraye FA, El-Zammar O, O'Brien MJ, Fruin AB et al. Histologic predictors of pouchitis in patients with chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(8): 999-1006.
16. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ et al. European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7(10):827-51.
17. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1): 1-23.
18. Stangl PC, Herbst F, Birner P, Oberhuber G. Crohn's disease of the appendix. *Virchows Arch* 2002; 440(4): 397-403.
19. Ripollés T, Martínez MJ, Morote V, Errando J. Appendiceal involvement in Crohn's disease: gray-scale sonography and color Doppler flow features. *AJR* 2006; 186(4): 1071-8.
20. Oren R, Rachmilewitz D. Preoperative clues to Crohn's disease in suspected, acute appendicitis. Report of 12 cases and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15(4): 306-10.
21. Bronner MP. Granulomatous appendicitis and the appendix in idiopathic inflammatory bowel disease. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21(2): 98-107.
22. Lamps LW, Madhusudhan KT, Greenson JK, Pierce RH, Massoll NA, Chiles MC et al. The role of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in granulomatous appendicitis: a histologic and molecular study. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(4): 508-15.
23. Guo G, Greenson JK. Histopathology of interval (delayed) appendectomy specimens: strong association with granulomatous and xanthogranulomatous appendicitis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(8): 1147-51.
24. Dudley TH Jr, Dean PJ. Idiopathic granulomatous appendicitis, or Crohn's disease of the appendix revisited. *Hum Pathol* 1993; 24(6): 595-601.
25. Lamps LW. Appendicitis and infections of the appendix. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21(2): 86-97.
26. Lamps LW, Madhusudhan KT, Havens JM, Greenson JK, Bronner MP, Chiles MC et al. Pathogenic *Yersinia* DNA is detected in bowel and mesenteric lymph nodes from patients with Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(2): 220-7.
27. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 277-86.
28. Gardenbroek TJ, Eshuis EJ, Ponsioen CI, Ubbink DT, D'Haens GR, Bemelman WA. The effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis: a systematic review. *Colorectal Dis* 2012; 14(5): 545-53.
29. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001 Mar 15; 344(11): 808-14.
30. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A, Reijasse D, Gendre JP. Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002; 51: 803-7.
31. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002; 51: 808-13.
32. Naganuma M, Iizuka B, Torii A, Ogihara T, Kawamura Y, Ichinose M et al. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(4): 1123-6.
33. Frisch M, Johansen C, Mellemejkjaer L, Engels EA, Gridley G, Biggar RJ, et al. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery* 2001; 130: 36-43.
34. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6(10): 965-90.
35. Cheluvappa R, Luo AS, Grimm MC. Autophagy suppression by appendicitis and appendectomy protects against colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(5): 847-55.
36. Kaplan GG, Pedersen BV, Andersson RE, Sands BE, Korzenik J, Frisch M. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a population-based cohort study in Sweden and Denmark. *Gut* 2007; 56(10): 1387-92.
37. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(11): 2925-31.
38. Cosnes J, Seksik P, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Gendre JP. Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(8): 1235-42.

Mikroskopski kolitis

Microscopic colitis

Bojan Tepeš*, Katja Tepeš

Abakus medico d.o.o., Diagnostični center Rogaška

Gastroenterolog 2014; suplement 1: 101–107

Gljučne besede: mikroskopski kolitis, kolagenozni kolitis, limfocitni kolitis, diagnoza, zdravljenje

Key words: microscopic colitis, collagenous colitis, lymphocytic colitis, diagnosis, treatment

IZVLEČEK

Mikroskopski kolitis (MK) je kronična vnetna bolezen črevesja, za katero je značilna kronična vodena driska brez prisotnosti krvi. Poznamo dve obliki: kolagenozni (KK) in limfocitni kolitis (LK). Značilna je triada klinično-patoloških značilnosti: kronična vodena driska (≥ 3 dnevno), normalen endoskopski izvid in tipične histopatološke značilnosti.

Incidenca za KK in LK je med 5–10 primerov na 100 000 prebivalcev letno in v zadnjih desetletjih narašča. Bolezen se lahko pojavi že v mladosti, vrh pa doseže med 60. in 70. letom. Patogeneza MK ni povsem znana, verjetno vključuje imunski odziv na dejavnike iz črevesnega lumna pri posameznikih z genetsko predispozicijo. Driska pri bolnikih z MK je sekretorna in nastane zaradi zmanjšane absorpcije natrijevih in kloridnih ionov, povečane sekrecije kloridnih ionov in zmanjšane funkcije tesnih stikov med epitelijskimi celicami.

Diagnoza bolezní temelji na značilni klinični sliki, endoskopskem pregledu debelega črevesja in terminalnega ileuma in predvsem na histopatološkem pregledu biopsij sluznice. Endoskopska slika je večinoma normalna, le redko je prisoten blag edem ali eritematozne spremembe. Bolezen je običajno pri-

ABSTRACT

Microscopic colitis (MC) is a chronic inflammation of the large intestine that causes persistent watery diarrhea. There are two types of MC: lymphocytic colitis (LC) and collagenous colitis (CC). Both conditions are characterised by the triad of clinicopathological features: chronic watery diarrhea (≥ 3 times daily), normal colonoscopy and characteristic histopathology.

CC and LC have incidence between 5–10/100 000 people per year, but it is increasing in the last decades. MC affects patients between age of 60 and 70. The pathogenesis of MC is unclear. It is probably multifactorial, involving mucosal immune response to luminal factors in a genetically predisposed individual. Patients with MC have secretory diarrhea, decreased absorption of sodium chloride accompanied by an active chloride secretion and impaired function of tight junctions between epithelial cells.

Diagnosis is based on typical clinical picture, normal colonoscopy and on histopathological biopsy examination. On endoscopy, patients with MC usually have normal-appearing colonic mucosa, although nonspecific findings including slight edema, erythema and friability may be seen. Biopsies should be

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

sotna v celotnem poteku črevesja, včasih pa je lahko izvid biopsij v predelu rektosigme normalen, zato je biopsije potrebno odvzeti predvsem v ascendentnem in transverzalnem delu debelega črevesja. Diagnoza MK je histološka. Za KK je značilen subepitelijski pas kolagena debeline več kot 10 µm, za LK pa pomnoženi intraepitelijski limfociti (več kot 20 na 100 epitelijskih celic).

Pri zdravljenju najprej svetujemo ukinitvev tistih zdravil, ki bi lahko bila povezana z nastankom bolezni, svetujemo tudi opustitev kajenja. Pri zdravljenju lažjih oblik bolezni lahko uporabimo le loperamid. Pri zdravljenju bolnikov s težjo obliko bolezni je potrebno dvomesečno zdravljenje z 9 mg budesonida. Nekateri bolniki s pogostimi recidivi potrebujejo tudi zdravljenje z vzdrževalnim odmerkom 3 mg budesonida vsak dan ali vsak drugi dan.

UVOD

Mikroskopski kolitis (MK) je kronična vnetna bolezen črevesja, za katero je značilna kronična vodena driska brez prisotnosti krvi. Poznamo dve obliki: kolagenozni (KK) in limfocitni kolitis (LK). Značilna je triada klinično-patoloških značilnosti: kronična vodena driska, normalen endoskopski izvid in tipične histopatološke spremembe. Prva sta KK opisala neodvisno Lindström in Freeman leta 1976 (1, 2), LK pa je prvi opisal Read leta 1980 (3). Sprva je veljalo, da gre za redki bolezni. Danes ugotavljamo, da je MK vzrok za vodene driske pri endoskopsko normalnem izvidu sluznice debelega črevesja in danke v kar do 20 % primerov, predvsem pri starejši populaciji (4–6).

EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca KK in LK je od 5 do 10 primerov na 100 000 prebivalcev letno in v zadnjih desetletjih narašča. Bolezen se lahko pojavi že v mladosti, vrh pa doseže med 60. in 70. letom. Obe pojavnosti obliki MK sta pogostejši pri ženskah, predvsem to velja za KK (7, 8). Ob postavitvi diagnoze je kar 25 % bolnikov mlajših od 45 let (9). Pri sorodnikih bolnikov

obtained from the right side of the colon as the severity of histological changes declines from the proximal to the distal colon. Rectosigmoid biopsies only would miss the diagnosis in up to 40 % of cases. Microscopically, CC is characterised by subepithelial collagen band > 10 µm and LC by > 20 intraepithelial lymphocytes per 100 epithelial cells.

First therapeutic approach is to discontinue drugs, that could be related to MC and advise patients to stop smoking. Loperamid can be used in mild forms of MC. Patients with severe disease need budesonid (9 mg) for 2 months. Some patients with frequent relapses need treatment with lower doses of budesonid (3 mg) once daily or every second day.

z MK so v prvem ali drugem sorodstvenem redu ugotovili v 12 % kronično vnetno črevesno bolezen ali celiakijo (10).

Bolniki s KK imajo povečano tveganje (RO 11,0; 95 % IZ 5,1 % - 23,8 %) tudi za druge avtoimunske bolezni (revmatske bolezni, bolezni ščitnice, sladkorna bolezen). Tudi bolniki z LK imajo povečano tveganje za druge avtoimune bolezni (RO 16,6 ; 95 % IZ 6,4 % - 43,1 %) (11).

Prevalenca MK je 219/100 000 v ZDA (90,4/100,000 za KK in 128,6/100 000 za LK), na Švedskem pa je prevalenca za MK 123/100,000 (KK 67.7/100,000 in za LK 55.3/100,000) (5, 12).

Pomemben je tudi podatek, da je več bolnikov s KK kadilcev kot v ostali populaciji in da se bolezen pri kadilcih pojavi 10 let prej kot pri nekadilcih (13).

ETIOLOGIJA

Patogeneza MK ni povsem znana, verjetno vključuje pretiran imunski odziv na dejavnike iz črevesnega lumna pri posameznikih z genetsko predispozicijo.

Možni patogeni faktorji, ki vplivajo na razvoj bolezni, so: zdravila (nesteroidna protivnetna zdravila, lansoprazol, H2 antagonisti, karbamazepin, zaviralci ponovnega vnosa serotonina (Preglednica 1 (14–17)), genetski dejavniki (povezava s HLA-DQ2, HLA-DQ1/3) (18), okužbe (*Yersinia enterocolitica*) (19). Vloga pri nastanku bolezni bi lahko imela tudi malabsorpcija žolčnih kislin (zato odgovor na holestiramin) (20, 21) ter okvarjena funkcija epitelijske bariere (vodi do transmukozne permeabilnosti antigenov in bakterij, kar povzroči vnetje) (22). Pri bolnikih s KK so ugotovili tudi povečano nalaganje tenascina in kolagena tipa IV z zmanjšano razgradnjo ter povečano ekspresijo žilnega endotelnega rastnega faktorja (VEGF) in zmanjšano ekspresijo metaloproteinaze 1 (23, 24).

Driska pri bolnikih z MK je sekretorna in nastane zaradi zmanjšane absorpcije natrijevih in kloridnih ionov, povečane sekrecije kloridnih ionov in zmanjšane funkcije tesnih stikov med epitelijskimi celicami. Stopnja driske korelira z vnetnimi spremembami in ne s kolagensko zadebelitvijo (25).

KLINIČNA SLIKA

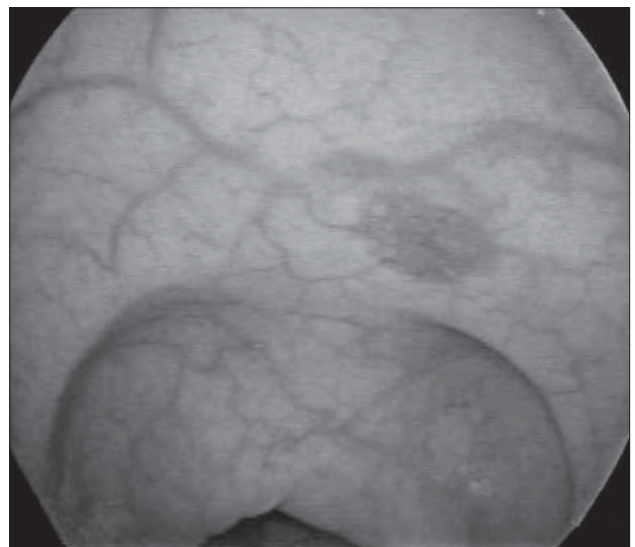
Tako KK kot tudi LK imata podobno klinično sliko in ju na osnovi simptomov ne moremo ločiti. Za obe bolezni so značilne vodene driske (≥ 3 dnevno). Bolniki lahko odvajajo 4–9 krat dnevno, v redkih primerih tudi več kot 15 krat dnevno in ob tem izgubijo z blatom do 2 l tekočine dnevno (26, 27). Pri 70 % bolnikov se pojavi urgenca odvajanja, pri 40 % bolnikov je prisotna inkontinenca, nočna diareja je prisotna pri 27 %–50 %, bolečina v trebuhu je prisotna pri 41 %–50 % bolnikov, slabost pri 21 % in napenjanje pri 12 % bolnikov. Prisotnost krvi ali sluzi na blatu je redek pojav (28, 29). Začetek bolezni je lahko nenaden kot pri infekcijski driski. Bolniki z MK nimajo povečanega tveganja za raka debelega črevesja in danke. Klinična slika bolezni je zelo podobna sindromu razdražljivega črevesja. V aktivni fazi bolezni so pogoste krčevite in tope bolečine v trebuhu, ki so lažje ali zmerne stopnje (28, 30).

Pogost simptom bolezni je tudi utrujenost, ki jo opisuje 50 %–60 % bolnikov. Utrujenost je verjetno posledica kroničnega vnetja in nespečnosti zaradi nočnih drisk. Malabsorpcija žolčnih soli je bila ugotovljena pri 9 %–60 % bolnikov z LK in pri 27 %–44 % bolnikov s KK (20, 21, 31).

Pri večini bolnikov je potek bolezni kroničen z relapsi, vendar relativno benignen (32, 33). Po nekaterih podatkih pa ima lahko do 61 % bolnikov z LK le en napad bolezni in nato pride do spontane remisije (34).

DIAGNOZA

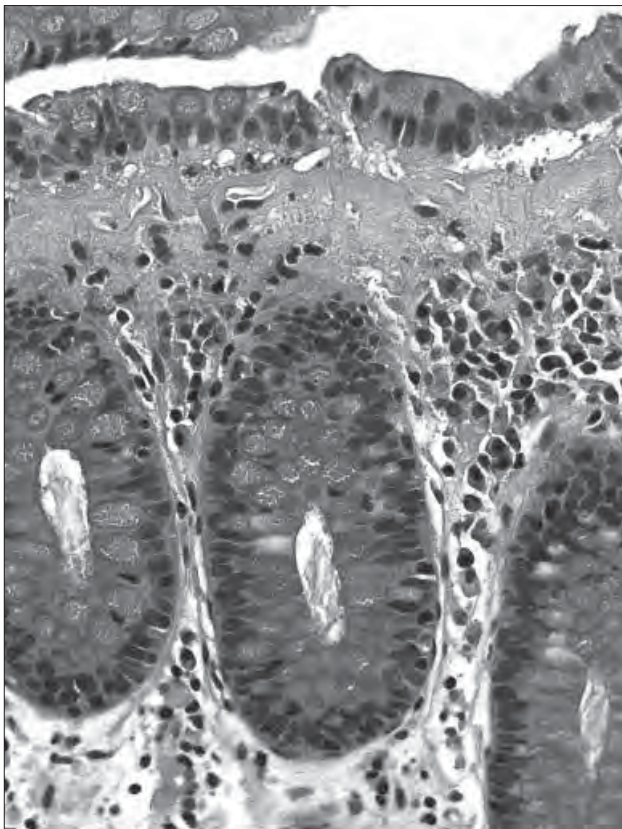
Diagnoza temelji na tipični klinični sliki, endoskopskem pregledu debelega črevesja in terminalnega ileuma in predvsem na histopatološkem pregledu biopsije sluznice. Običajne laboratorijske preiskave so razen blagega dviga CRP, SR in blage anemije, v mejah normale. Potrebno je narediti koprokulturo, pregled na *E.coli* 0157:H7, določiti toksin *Clostridium difficile*, antigen *Giardiae* v blatu in mikroskopsko pregledati tri vzorce blata na parazite. Potrebno je izključiti celiakijo, laktozno intoleranco in malabsorpcijo žolčnih soli. Določitev kalprotektina ni diagnostična, izvid je običajno normalen.



Slika 1. Normalna endoskopska slika debelega črevesja z lol angiodisplazijo pri bolnici s kolagenoznim kolitisom.

Osnovna preiskava za postavitev diagnoze MK je kolonoskopija z odvzemi biopsij iz več segmentov debelega črevesja. Endoskopska slika je v veliki večini normalna (slika 1), brez makroskopsko prizadete sluznice, le redko je prisoten blag edem ali blage eritematozne spremembe. V literaturi je opisana večja stopnja prizadetosti v proksimalnem delu debelega črevesja in manjša proti distalnem delu. Zato je potrebno odvzeti biopsije predvsem v desnem hemikolonu. KK se lahko pojavlja tudi segmentno, normalna sluznica je prisotna predvsem v rektosigmoidalnem delu. Zaradi teh razlogov lahko postavimo napačno diagnozo v 40 %, če so biopsije odvzete le v tem delu črevesja (35, 36).

Histopatološka preiskava je osnovna diagnostična preiskava za KK in LK (6, 39). Za KK je značilen subepitelijski pas kolagena debeline več kot 10 μm (slika 2). Normalno meri plast subepitelijskega kolagena manj kot 3 μm . Lahko je prisotno tudi povečano število intraepitelijskih limfocitov (IEL),



Slika 2. Kolagenozni kolitis: pomnožena plast subepitelijskega kolagena.



Slika 3. Limfocitni kolitis: pomnoženi intraepitelijski limfociti.

kar pa ni potrebno za potrditev diagnoze. V lamini propriji je povečano število limfocitov, nevtrofilnih in eozinofilnih granulocitov, plazmatk in mastocitov (37). Običajno zadostuje barvanje s hematoxilin-eozinom, v mejnih primerih pa je potrebno barvanje s tenascinom ali trikromno barvanje po Massonu.

Za diagnozo LK je potrebno najti vsaj 20 intraepitelijskih limfocitov na 100 epitelijskih celic (slika 3). Pogosto je prisotna tudi mononuklearnocelična in nevtrofilna infiltracija v lamini propriji. Kriptna arhitektura navadno ni porušena, vendar je včasih prisoten fokalni kriptitis (38).

ZDRAVLJENJE

Cilj zdravljenja je doseči remisijo bolezni, torej odvajanje manj kot trikrat dnevno brez vodenih drisk in s tem izboljšanje kvalitete bolnikovega življenja. Ni znano, ali je potrebno doseči tudi histološko remisijo.

Najprej je potrebno ukiniti uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil in če je možno, tudi drugih zdravil, ki so možni vzrok za poslabšanjem MK (algoritem zdravljenja, Tabela 1 in 2). Bolnikom se prav tako svetuje opustitev kajenja, v kolikor kadijo, in omejitev uživanja kave ter alkohola. Pri bolnikih z lažjo klinično simptomatiko se v zdravljenju lahko predpiše loperamid, ki zmanjša predvsem nočna odvajanja (6).

Pri bolnikih s težjim potekom bolezni se priporoča budesonid 9 mg dnevno 4 tedne. Ko je bolnik v klinični remisiji, znižamo budesonid na 6 mg 2 tedna, nato 3 mg 2 tedna in ukinemo terapijo. V primeru ponovnega zagona ali slabega nadzora nad boleznijo lahko budesonid v dozi 9 mg uporabljamo 12 tednov. V meta analizi osmih raziskav, ki je primerjala uspešnost placeba v primerjavi z budesonidom, je bil kratkoročni klinični odziv veliko boljši pri uporabi budesonida (RR 3,1, 95 % IZ) (4, 5–7, 9, 40). Nekatere raziskave kažejo, da je uporaba budesonida v odmerku 3 mg vsak dan ali vsak drugi dan uspešna kot vzdrževalno zdravljenje pri bolnikih s pogostimi relapsi (26).

Pri bolnikih z blagimi simptomi in brez odgovora na budesonid se priporoča dvotirna terapijo z loperamidom in holestiraminom (4 g, 4x dnevno). Če po dveh tednih terapije s holestiraminom ni izboljšanja, se priporoča bismutov subsalicilat (3 x 262 mg (20, 41). V raziskavi, kjer so primerjali 8-tedensko terapijo z bismutovim subsalicilat in placebo, so ugotovili, da zdravljenje z bismutovim subsalicilat zmanjša pogostnost odvajanja, izboljšanja konsistenco blata in izboljšanja histološko sliko (42).

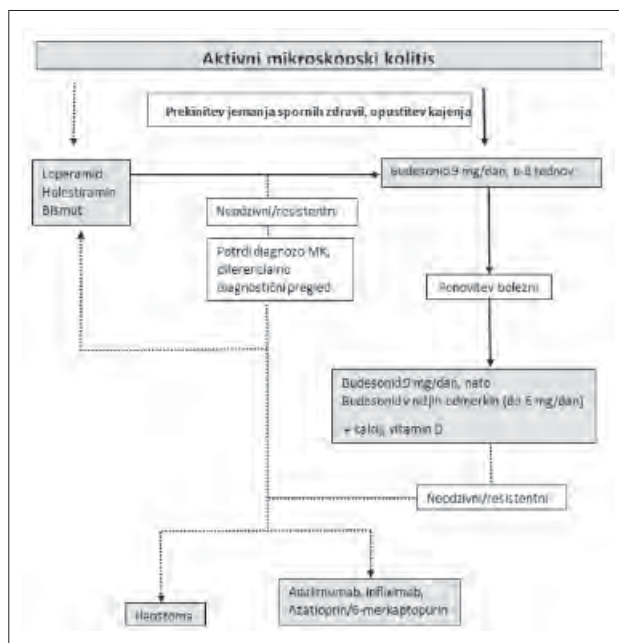
Približno 10–20 % bolnikov se ne odziva na terapijo z budesonidom. Tiste, ki se ne odzivajo tudi na kombinirano terapijo, je potrebno ponovno pregledati na možne druge vzroke diareje (celiakija, hipertiroidizem, karcinoidni sindrom, VIPom, IBS, prekomerno uživanje NSAR) (43).

Pri pacientih z refraktarnim MK so v majhnem številu študij uporabili tudi antiTNF in imunomodulatorje (azatioprin, metotreksat), s katerimi so vzpostavili remisijo (44, 45). Prednisolon nima mesta v terapiji MK, saj je v primerjavi z budesonidom povezan z manjšo uspešnostjo (53 % proti 83 %), večjimi stranskimi učinki in večjim tveganjem za ponovno izbruh bolezni po ukiniti terapije (46, 47).

Tabela 1. Pregled zdravil glede na stopnjo tveganja nastanka mikroskopskega kolitisa.

Veliko tveganje	Srednje tveganje	Majhno tveganje
akarboza	karbamazepin	cimetidin
Aspirin in NSAR	celecoxib	solni zlata
klozapin	duloksetin	piascledin
entokapon	fluvastatin	
flavonoidi	flutamid	
lansoprazol	oksetoron	
omeprazol/ esomeprazol	Madopar (levodopa + benserazid)	
ranitidin	paroksetin	
sertralin	simvastatin	
tiklopidin	Stalevo (karbidopa + levodopa + entokapon)	

Graf 1. Algoritem terapije za mikroskopski kolitis, ki je predlagana s strani European microscopic colitis group
Polna črta - z dokazi podprto zdravljenje
Črtkana črta - ekspertno mnenje



Madisch in sod. so 10 let spremljali skupino 65 bolnikov s KK in potrdili benignen, a variabilen potek (33). Po protivnetni terapiji je bilo 50 % bolnikov v remisiji, pri 30 % pa so simptomi vztrajali, od tega jih 23,4 % ni opazilo nobenega izboljšanja v smislu zmanjšanja števila iztrebljanja ali spremembe konsistence blata, le 4 bolniki (8,5 %) so opazili za 50 % manj pogosto iztrebljanje. Pri bolnikih v remisiji pa je prišlo do relapsa pri 9 bolnikih (19,2 %).

V zelo redkih primerih težkega poteka MK, ki je bil na zdravljenje rezistenten, so poskusili tudi s kirurškim zdravljenjem. Možno je narediti split ileostomijo ali subtotalno kolektomijo (48, 49). Takšno zdravljenje je glede na današnje uspehe zdravljenja z zdravili potrebno le izjemoma.

ZAKLJUČEK

MK je pogost vzrok kronične vodene driske, še posebej pri starejših bolnikih. Pomembno je, da na to možnost pomislijo osebni zdravniki in takega bolnika pošljejo na kolonoskopijo. Endoskopist pa mora kljub normalnemu izvidu odvzeti več biopsij, posebej v desnem delu debelega črevesja. Diagnozo postavi patolog, ki tudi loči obe obliki MK: KK in LK. Trenutno je v zdravljenju MK najboljše zdravilo budesonid, katerega učinkovitost je potrjena v prospektivnih randomiziranih raziskavah.

Literatura

1. Lindström CG: Collagenous colitis with watery diarrhea –a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87–9.
2. Freeman HJ, Weinstein WM, Shnitka TK, Wensel RH, Sartor VE. Watery diarrhea syndrome associated with a lesion of the colonic basement membrane (BM)-lamina propria (LP) interface. *Ann R Coll Phys Surg Can* 1976; 9: 45.
3. Read NW, Krejs GI, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980; 78: 264–71.
4. Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, Tysk C. Systematic review: microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1525–34.
5. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 1155–65.
6. Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernández Bañares F, Hjortswanget H, al. Microscopic colitis: current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 932–45.
7. Pardi DS, Loftus EV Jr, Smyrk TC, et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007; 56: 504–8.
8. Gentile NM, Khanna S, Loftus EV Jr, Smyrk TC, Tremaine WJ, Harmsen WS, et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 838–42.
9. Józefczuk J, Wozniwicz BM. Clear cell colitis: a form of microscopic colitis in children. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 231–35.
10. Olesen M, Erickson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrheal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993–1998. *Gut* 2004; 53: 346–50.
11. Nyhlin N, Montgomery SM, Wickbom A, Tysk C, Bohr J. Symptom burden in collagenous and lymphocytic colitis compared to a matched control group. *Gut* 2009; 58(Suppl II): A309.
12. Wickbom A, Bohr J, Eriksson S, Udumyan R, Nyhlin N, Tysk C. Stable incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Örebro, Sweden, 1999–2008: a continuous epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2387–93.
13. Vigren L, Sjöberg K, Benoni C, Tysk C, Bohr J, Kilander A, et al. Is smoking a risk factor for collagenous colitis? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1334–9.
14. Ridell RH, Tanaka M, Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case-control study. *Gut* 1992; 33: 683–6.
15. Thomson RD, Lestina LS, Bensen SP, Toor A, Maheshwari Y, Ratcliffe NR. Lansoprazole-associated microscopic colitis: a case series. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2908–13.
16. Duncan HD, Talbot IC, Silk DBA. Collagenous colitis and cimetidine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 219–20.
17. Mahajan L, Wyllie R, Goldblum J. Lymphocytic colitis in a pediatric patient: a possible adverse reaction to carbamazepine. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2126–7.

18. Fine KD, Do K, Schulte K, et al. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1974–82.
19. Miehke A, Madisch A, Morgner A, Bethke B, Stolte M, Lehn N, Schneider-Brachert W. Relevanz von Yersinia-Outer-Membrane-Proteinen bei kollagener und lymphozytärer kolitis. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1007–26.
20. Ung KA, Gillberg L, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000; 46: 170–5.
21. Ung KA, Kilander A, Willen R, Abrahamsson H. Role of bile acids in lymphocytic colitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 432–7.
22. Andersen T, Andersen JR, Tvede M, Franzmann MB. Collagenous colitis: are bacterial cytotoxins responsible? *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 375–7.
23. Aigner T, Neureiter D, Muller S, Kuspert G, Belke J, Kirchner T. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 136–43.
24. Gunther U, Schuppan D, Bauer M, Matther H, Stallmach A, Schmitt-Graff A, Riecken EO, Herbst H. Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis. Patterns of procollagen types I and IV, matrix-metalloproteinase-1 and -13, and TIMP-1 gene expression. *Am J Pathol* 1999; 155: 493–503.
25. Burgel N, Bojarski C, Mankertz J, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Mechanisms of diarrhea in collagenous colitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 433–43.
26. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Jarnerot G. Collagenous colitis – A retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846–51.
27. Münch A, Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 Jan 7. pii: S1542–3565(14)00002–0. doi:10.1016/j.cgh.2013.12.0261
28. Abboud R, Pardi DS, Tremaine WJ, Kammer PP, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. Symptomatic overlap between microscopic colitis and irritable bowel syndrome: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 550–3.
29. Björnback C, Engel PJ, Nielsen PL, Munck LK. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1225–34.
30. Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 175–81.
31. Fernandez-Bañares F, Esteve M, Salas A, Forné TM, Espinos JC, Martín-Comin J, et al. Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2231–38.
32. Bonderup OK, Folkersen BH, Gjersoe P, Teglbjaerg PS. Collagenous colitis: a long-term follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 493–5.
33. Madisch A, Miehke S, Lindner M, Bethke B, Stolte M. Clinical course of collagenous colitis over a period of 10 years. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 971–4.
34. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; 53: 536–41.
35. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP, Czaja AJ. Sequential histologic evaluations in collagenous colitis. Correlations with disease behavior and sampling strategy. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1903–9.
36. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992; 33: 65–70.
37. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP, Czaja AJ. Sequential histologic evaluations in collagenous colitis. Correlations with disease behavior and sampling strategy. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1903–9.
38. Veress B, Löfberg R, Bergman L. Microscopic colitis syndrome. *Gut* 1995; 36: 880–6.
39. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 827–51.
40. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 29–36.
41. Fine K, Ogunji F, Lee E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bismuth subsalicylate for microscopic colitis (abstract). *Gastroenterology* 1999; 116: 880.
42. Miehke S, Heymer P, Bethke B, Bästlein E, Meier E, Bartram HP, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 978–84.
43. Esteve M, Mahadevan U, Sainz E, Rodriguez E, Salas A, Fernández-Bañares F. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 612–18.
44. Münch A, Fernandez-Banares F, Munck LK. Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 795–8.
45. Sloth H, Bisgaard C, Grove A. Collagenous colitis: a prospective trial of prednisolone in six patients. *J Intern Med* 1991; 229: 443–6.
46. Gentile NM, Abdalla AA, Khanna S, Smyrk TC, Tremaine WJ, Faubion WA, et al. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 256–9.
47. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Jarnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846–51.
48. Jarnerot G, Tysk C, Bohr J, Eriksson S. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995; 109: 449–55.
49. Varghese L, Galandiuk S, Tremaine WJ, Burgart LJ. Lymphocytic colitis treated with proctocolectomy and ileal J-pouch-anal anastomosis: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 123–6.

Navodila avtorjem

Splošna načela

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

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

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

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

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

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

Literatura

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

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

Primeri:

- članek v reviji:
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980–3.
- volumen s 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. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995: 465–78.
- internetni vir:
<http://www.stat.si/demografsko.asp> (3. 9. 2006)
Pojasnilo: navedite spletni naslov, v oklepaju dodajte datum dostopa; ohranite iztis.

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

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

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

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

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

Instructions to the authors

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

Texts with eventual tables and figures should be submitted in electronic version by e-mail to borut.stabuc@kclj.si. The text should be prepared with Word for Windows (any version), while figures should be attached in the “.tif” format files, and not incorporated in the text, so as to ensure better quality of the printed article. In the paper, location of figures should be clearly indicated, and texts to figures typed at the end of the paper. Tables (with their “titles” and eventual legends) should be written either in plain text, with columns uniformly separated by tabulators, or by the “insert table” (not “draw table”) tool on the toolbar menu, without special (auto)formatting. In addition to the above mentioned formats of files, a low resolution “.pdf” file or an out-print of your complete contribution would be welcome, espe-

cially if special characters and/or more elaborated formatting (e.g. math formulas) are used in your paper. Names of files should indicate the author and contents, e.g. *Author.doc*, *Author_Fig1.tif* etc.

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

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

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

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

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

- **Article from a Journal:**

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

- **Article from a Supplement:**

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

- **Chapter from a Book:**

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

- **Internet Source:**

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

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

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

Address for correspondence:

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