

Oddelek za gastroenterologijo



UKC
MARIBOR

Univerzitetni
klinični center
Maribor

5. Mariborski

DAN



**ZBORNİK
PREDVANJ**

25. november 2022
IZUM, Maribor

UREDNIK

Andrej Zafošnik, dr. med.

RECENZENT

Prim.dr. Cvetka Pernat Drobež, dr.med.

ZALOŽNIK

Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

PRIPRAVA

Dravski tisk, Maribor

OBJAVLJENO

<https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.34-002(082)

MARIBORSKI dan KVČB (5 ; 2022 ; Maribor)

5. mariborski dan KVČB [Elektronski vir] : 25. november 2022, Maribor / [urednik Andrej Zafošnik]. - E-zbornik. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2022

Način dostopa (URL): <http://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

ISBN 978-961-7039-84-9

1. Zafošnik, Andrej

COBISS.SI-ID 130540547

ORGANIZACIJSKI ODBOR

Andreja Ocepek

Cvetka Pernat Drobež

Andrej Zafošnik

Nejc Bukovnik

Sara Nikolic

Cvetanka Velkovski

Tina Škerbinc Muzlović

STROKOVNI ODBOR

Andreja Ocepek

Cvetka Pernat Drobež

Andrej Zafošnik

KAZALO

PROGRAM SREČANJA	7
Kronična vnetna črevesna bolezen v zelo zgodnjem otroštvu Tomaž Krenčnik, Martina Klemenak, Petra Rižnik, Jernej Dolinšek	9
Mladostnik s kronično vnetno črevesno boleznijo Martina Klemenak, Tomaž Krenčnik, Petra Rižnik, Jernej Dolinšek	23
STAROSTNIK S KRONIČNO VNETNO ČREVESNO BOLEZNIJO Andreja Ocepek	39
PENETRIRAJOČA CROHNOVA BOLEZEN Cvetka Pernat Drobež	53
ZDRAVLJENJE PERIANALNIH FISTUL PRI CROHNOVI BOLEZNI Z MATIČNIMI CELICAMI Nataša Smrekar	67
IZVENČREVESNE MANIFESTACIJE KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI Andrej Zafošnik	75
Zgodnje odkrivanje displazije pri kronični vnetni črevesni bolezni Gregor Novak	91
Zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni in maligna bolezen Nejc Bukovnik	97
Sponsorji	

Program srečanja

8.30-9.00		REGISTRACIJA
9.00-9.10	Andreja Ocepek	OTVORITEV IN UVOD
9.10-9.30	Tomaž Krenčnik	KVČB v zelo zgodnjem otroštvu
9.30-9.50	Martina Klemenak	Adolescent s KVČB
9.50-10.10	Silvija Čukovič Čavka	KVČB med nosečnostjo
10.10-10.30	Andreja Ocepek	Starostnik s KVČB
10.30-10.50		ODMOR
10.50-11.10	Cvetka Pernat Drobež	Penetrirajoča CB
11.10-11.30	Nataša Smrekar	Zdravljenje perianalnih fistul pri CB z matičnimi celicami
11.30-11.50	Andrej Zafošnik	Izvenčrevesne manifestacije KVČB
11.50-12.10	Gregor Novak	Zgodnje odkrivanje displazije pri KVČB
12.10-12.30	Nejc Bukovnik	Zdravljenje KVČB in maligna bolezni
12.30-12.50	Mirjana Brvar	Intestinalni ultrazvok
13.00-14.00		KOSILO
14.00 – 17.00	Mirjana Brvar, Cvetanka Velkovski	Delavnica intestinalni UZ 1
14.00 – 17.00	Silvija Čukovič Čavka, Sara Nikolić	Delavnica intestinalni UZ 2
14.00 – 17.00	Andrej Zafošnik, Nejc Bukovnik	Delavnica endoskopskih točkovnikov
17.00		Zaključek

KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN V ZELO ZGODNJEM OTROŠTVU

CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN THE VERY EARLY CHILDHOOD

***Tomaž Krenčnik¹, Martina Klemenak¹,
Petra Rižnik¹, Jernej Dolinšek^{1,2}***

*¹ Enota za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano,
Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska
ulica 5, 2000 Maribor*

*² Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor
e-pošta: tomaz.krencnik@ukc-mb.si*

IZVLEČEK

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) se lahko razvije praktično v vseh obdobjih življenja. Približno 20 % vseh bolnikov zboli pred dopolnjenim 18. letom. Zelo zgodnji razvoj KVČB posledično pomeni daljšo izpostavljenost boleznim in večjemu naboru ter daljšemu trajanju terapij v primerjavi z razvojem obolenja v kasnejšem življenjskem obdobju. Poleg tega pa so zelo zgodaj odkrita obolenja povezana s težjim potekom in večjo stopnjo rezistence na različne terapije.

Z razvojem genetskih analiz in boljšo dostopnostjo do le-teh ugotavljamo, da je del KVČB posledica monogenetskih boleznim. Te oblike KVČB so mnogo bolj pogoste v zelo zgodnjih obdobjih življenja, redko pa so prisotne tudi pri bolnikih, pri katerih se KVČB razvije v odraslem obdobju. Potrditev takšnega obolenja pri bolniku lahko vodi v drastične spremembe terapije.

V prispevku so predstavljene posebnosti KVČB, ki se razvije v zelo zgodnjem otroštvu, in dodatne diagnostične ter terapevtske možnosti pri teh bolnikih.

Ključne besede: *KVČB, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, zelo zgodnji začetek.*

ABSTRACT

Chronic inflammatory bowel disease (IBD) can develop in practically all age groups. Approximately 20% of all IBD patients develop the illness before the age of 18. A very early onset of IBD means a longer exposure to the illness and to a wider array of therapies as well as a longer treatment time compared with adult onset IBD. Besides this, IBDs with a very early onset tend to be more aggressive and can be more resistant to different treatments.

With the development of novel genetic analyses and a better availability of them it was discovered that some of the IBDs are caused by monogenetic defects. These forms of IBD are much more common in the earliest stages of life, but can sometimes be the cause of an adult onset IBD. The confirmation of such a disease can lead to drastic changes in therapy.

In this paper we present the special characteristics of very early onset IBD as well as some additional diagnostic and therapeutic options in these patients.

Key words: *IBD, Crohn's disease, ulcerative colitis, very early onset*

UVOD

Kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) se lahko razvijejo v kateremkoli življenjskem obdobju. Pri 20 % vseh bolnikov s KVČB se bolezen razvije pred dopolnjenim 18. letom starosti. Narava bolezni, razvite v najstniškem obdobju, je praktično enaka obolenjem, razvitim v zgodnji odrasli dobi. Tudi diagnostika in terapija sta podobni kot pri obolelih v odrasli dobi.

Ob pojavu KVČB v zgodnejših obdobjih pa ima bolezen pogosteje agresivnejši potek in številnejše izvenčrevesne manifestacije. Pogostejša sta primarni neuspeh različnih zdravljenj in razvoj rezistence na zdravljenje. Pri bolnikih z zelo zgodnjim pojavom KVČB je večja verjetnost, da gre dejansko za motnjo v delovanju imunskega sistema, ki se med drugim kaže kot KVČB-podobno obolenje. Genetske analize teh oseb lahko potrdijo pomembna odstopanja v genetskem zapisu, ki neposredno vodijo v obolenje. Zaradi tega je zdravljenje potrebno prilagoditi ugotovljeni genetski napaki in uporabiti terapije, ki pri drugih bolnikih s KVČB načeloma niso v uporabi.

DEFINICIJA IN INCIDENCA

V strokovni literaturi je termin KVČB z zelo zgodnjim pojavom (*angl.* very early onset inflammatory bowel disease – VEO IBD) definiran kot pojav bolezni pred dopolnjenim šestim letom starosti. Po natančnejših analizah teh bolnikov se je izkazalo, da je narava obolenja pri otrocih, pri katerih se bolezen pojavi pred drugim letom starosti, pogosteje še bolj agresivna. To skupino otrok so zato pričeli voditi kot bolnike s KVČB s pojavom v infantilnem obdobju (*angl.* infantile onset IBD). Najagresivnejšo obliko bolezni imajo otroci, pri katerih se bolezen razvije pred 28. dnem starosti, in sestavljajo skupino otrok s KVČB s pojavom v neonatalnem obdobju (*angl.* neonatal onset IBD). Trenutne ocene kažejo, da se pri 6-15 % otrok s KVČB bolezen pojavi pred šestim

letom. Ocenjena incidenca za KVČB z zgodnjim pojavom znaša okoli 4,37/100.000 otrok, medtem ko je ocenjena prevalenca približno 14/100.000 otrok. Globalne analize pojavnosti KVČB v teh starostnih obdobjih kažejo, da se pogostost pojavljanja KVČB, tako v celotni pediatrični populaciji kot pri izredno mladih otrocih, veča. Študije pa so si zaenkrat nasprotujoče glede porasta incidence KVČB z zelo zgodnjim pojavom. Nekatere kažejo izrazit porast primerov v zadnjih letih, druge pa praktično nespremenjeno incidenco. (1,2)the clinical course of this population remains uncertain. The study objective is to determine whether VEO-IBD is associated with more severe disease, defined as increased surgical intervention and growth failure, than older pediatric IBD. Secondary outcomes included therapeutic response and hospitalizations.\nMETHODS: Subjects with IBD diagnosed younger than 6 years old (VEO-IBD

GENETSKI VIDIK

Leta 2001 so bili dokazani prvi geni, povezani z nastankom Crohnove bolezni (CB). Analize povezave variant polimorfne gena NOD2/CARD15 in nastanka Crohnove bolezni so pokazale, da prisotnost treh različnih mutacij v ponavljajoči se regiji polni levcina (v tem genu) vodi v večjo verjetnost za razvoj bolezni. Heterozigoti za mutacije bi naj imeli podvojeno verjetnost za razvoj CB, medtem ko je pri homozigotih s temi mutacijami verjetnost razvoja bolezni 20-krat višja.

Kasnejši razvoj tehnik analize genetskega materiala in večja dostopnost teh metod sta privedla do izrazite razširjenosti znanja o povezavi med genetskimi markerji in razvojem KVČB. Trenutne raziskave povezave genetskih markerjev in KVČB se osredotočajo predvsem na tri področja: kompleksno genetsko iskanje poligenских variant s povečanim tveganjem za nastanek bolezni, iskanje redkih monogenetskih oblik KVČB in farmakogenetske poglede na terapijo

KVČB. Pri večini bolnikov s KVČB gre za kombinacijo več splošnih genetskih variant (prisotne pri >1 % splošne populacije), ki v poligenem naboru večajo verjetnost za razvoj bolezni.

Farmakogenetske analize se primarno uporabljajo za analizo vpliva na metabolizem tiopurinov in genetske markerje, ki večajo verjetnost razvoja inaktivacijskih protiteles za biološka zdravila. V teku je večje število študij iskanja klinično pomembnih povezav med genetskimi markerji in KVČB.

V pediatrični populaciji bolnikov s KVČB, še posebej pri otrocih z zelo zgodnjim razvojem bolezni, je bila mnogo pogosteje potrjena monogenska oblika KVČB. V skupini otrok s KVČB s pojavom v infantilnem obdobju je pogostost monogenske oblike KVČB med 10-40 %, v celotni populaciji otrok s KVČB pa le 3 %. Pri teh bolnikih gre za KVČB oz. kronični vnetni črevesni bolezni podobno vnetje prebavil, ki je le del klinične slike v sicer fenotipsko različni skupini monogenih bolezni. Trenutno je bila med več kot 100. kandidatnimi geni povezava z razvojem KVČB potrjena pri približno 60. genih. Te variante so glede na frekvenco pojavljanja alelov zelo redke (pri številnih gre za novonastalo unikatno mutacijo), zato jih študije asociacij celotnega genoma pri bolnikih s KVČB ne zaznajo. Razvoj naprednih tehnik genskega kartiranja (*angl.* genetic mapping), tehnik sekvencioniranja in povečano zavedanje pomena teh obolenj je vodilo v odkritje monogenih oblik KVČB. (3)Hepatology and Nutrition (ESPGHAN

Vzročni geni so del različnih sistemov in so, glede na primarni učinek mutacije, razdeljeni v sledeče skupine: defekt barijerne funkcije epitelija, disregulacija imunskega sistema, defekt delovanja T- in B-celic in funkcije kompleksa, defekt fagocitov in nikotinamid adenin dinukleotid fosfatnega (NADPH) oksidaznega kompleksa, hiperinflamatorni in avtoinflamatorni defekt ter ostali. (4)progress has been made to identify children with monogenic forms of IBD

predominantly presenting very early in life. In this study, we describe the heterogeneous phenotypes and genotypes of patients with IBD presenting before the age of 2 years and establish phenotypic features associated with underlying monogenicity. \nMETHODS: Phenotype data of 62 children with disease onset before the age of 2 years presenting over the past 20 years were reviewed. Children without previously established genetic diagnosis were prospectively recruited for next-generation sequencing. \nRESULTS: In all, 62 patients [55% male] were identified. The median disease onset was 3 months of age (interquartile range [IQR]: 1 to 11 (Tabela 1)

Defekt	Sindrom/obolenje
Defekt barierne funkcije epitelija	Pomanjkanje TTC7A, pomanjkanje NEMO, pomanjkanje ADAM17, družinska kronična driska, Kindlerjev sindrom, kongenitalna driska, distrofična bulozna epidermoliza
Disregulacija imunskega sistema	IPEX, IPEX-like, defekt interleukin-10 (IL-10) signaliziranja, defekt NOD2 signaliziranja
Defekt delovanja T- in B-celic in funkcije kompleksa	Pomanjkanje LRBA, pomanjkanje CTLA4, pomanjkanje, IL-21, Wiskott-Aldrichov sindrom, Brutonova agamaglobulinemija, Hoyeraal-Hreidarssonov sindrom, Loyes-Dietzov sindrom, PI3K aktivacijski sindrom, SCID, Omennov sindrom, pomankanje ICOS, pomanjkanje Caspase-8
Defekt fagocitov in NADPH oksidaznega kompleksa	Kronična granulomatозна bolezen, kongenitalna nevtropenija, bolezen kopičenja glikogena tip 1b, pomanjkanje adhezije levkocitov tip 1
Hiperinflamatorni in avtoinflamatorni defekt	Na X-vezan limfoproliferativni sindrom tip 2, Hermansky-Pudlakov sindrom, Familiarna mediteranska vročica, haploinsuficienca A20, pomanjkanje mevalonatne kinaze, defekt fosfolipaze Cy2, familiarna hemofagocitna limfohistiocitoza tip 5, kronična enteropatija povezana s SLCO2A1
Ostali	Pomankanje MASP, trihoheptoenterični sindrom, CHAPLE sindrom

Tabela 1: Monogenska obolenja povezana z nastankom KVČB, razdeljena glede na vrsto defekta (povzeto po (5)).

(NEMO – esencialni modulator jedrnega faktorja kappa B, ADAM – disintegrin in metaloproteinaza, IPEX – na X-vezana imunodisregulacija, poliendokrinopatija, enteropatija, LRBA - lipopolysaccharide (LPS)-responsive and beige-like anchor protein, CTLA4 – citotoksičen s T-limfociti povezan protein 4, SCID - huda kombinirana imunska pomanjkljivost, ICOS – inducibilni kostimulator, SLCOA1 – topni prenašalec organskih anionov 2A1, MASP – MBL povezana serinska proteaza 2, CHAPLE – pomankanje CD55 s hiperaktivacijo komplemента, angiopatsko trombozo in hudo enteropatijo z izgubo proteinov)

Klinična slika in diagnostika

Pri večini otrok se KVČB kaže na podoben način kot pri odraslih. To grobo velja tudi za otroke z zelo zgodnjim začetkom KVČB. Najbolj pogosti znaki pred in ob postavitvi diagnoze so bolečine v trebuhu, driska s prisotnostjo sluzi in/ali krvi ter hujšanje oz. slabše napredovanje na telesni teži. Ob tem pa so že ob postavitvi diagnoze tudi lahko prisotni perianalne fistule, artritis, folikulitis in uveitis. Pri določenih najdbah v anamnestičnih podatkih ali klinični sliki lahko prej posumimo na prisotnost monogenske oblike KVČB. (tabela 2)

Ključne najdbe	Komentarji
Zelo zgodnji pojav KVČB	Verjetnost je večja pri otrocih, mlajših od 6 let, še večja pa je pri mlajših od dveh let
Družinska anamneza	Starši v krvnem sorodstvu, več prizadetih moških v družini ali večje število oseb s KVČB v družini
Atipične endoskopske ali histološke najdbe	Npr. izrazita apoptoza epitelija ali izguba germinativnih centrov
Rezistenca do konvencionalne terapije	Npr. na izključno enteralno prehrano, kortikosteroide in/ali biološka zdravila
Kožne spremembe, distrofija nohtov ali abnormalnosti las	Npr. bulozna epidermoliza, ekcem, folikulitis, pioderma ali abscesi, nodozna trihoreksija
Težka ali zelo zgodnja perianalna bolezen	S fistulami in abscesi
Nenormalnosti limfoidnih organov	Npr. abscesi bezgavk, povečana vranica
Ponavljajoče se ali atipične okužbe	Črevesne ali izvenčrevesne
Hemofagocitna limfohistiocitoza	Povzročena z virusnimi okužbami (EBV, CMV) ali s sindromom aktiviranja makrofagov
Pridružene avtoimunske bolezni	Npr. artritis, serozitis, sklerozantni holangitis, anemija, tiroiditis, sladkorna bolezen tip 1
Zgodnji razvoj tumorjev	Npr. ne-Hodgkinov limfom, kožni tumorji, hamartomi, tiroidni tumorji

Tabela 2: Najdbe, ki povečajo sum na prisotnost monogeneske oblike KVČB (EBV – Epstein-Barr virus, CMV – citomegalovirus) (povzeto po (5)).

Primarno je potrebno pri otrocih s sumom na prisotnost KVČB izključiti infektivne vzroke (*Giardia*, *Clostridium*, tuberkuloza, HIV, CMV) in pogostejše neinfektivne vzroke za razvoj vnetja v prebavilih (celiakija, alergijski kolitis, intoleranca na različna živila). Poleg klasičnih preiskav (kompletna krvna slika, C-reaktivni protein, hitrost sedimentacije eritrocitov, nivo albumina in nivo kalprotektina v blatu) je za opredelitev morebitne monogenske narave KVČB potrebno opraviti še določitev nivoja imunoglobulinov, test oksidativnega izbruha nevtrofilcev, določitev subpopulacij limfocitov, pretočno citometrijo in test funkcije signalne poti preko interlevkina 10. Ob odstopanjih v izvidih teh preiskav pa je smiselno opraviti še različne genetske analize za bolezni naštetje v tabeli 1.

Endoskopsko se KVČB lahko kaže kot ulcerozni kolitis (UK) ali kot CB. Študija večje kohorte severnoameriških otrok je pokazala, da je v starostni skupini bolnikov s KVČB do šestega leta starosti ob postavitvi diagnoze večinoma prisoten izključno kolitis, tudi v primerih, kjer se kasneje histopatološko dokaže CB. Prehod iz oblike, ki prizadene izključno debelo črevo, v ileokolonično obliko CB se je večinoma začel med šestim in desetim letom starosti. Opisani pa so tudi primeri monogenskih oblik KVČB, kjer so bile že ob postavitvi diagnoze poleg razširjene prizadetosti tankega in debelega črevesa prisotne številne perianalne fistule in druge izvenčrevesne manifestacije bolezni. (6,7) Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)

Histološke spremembe so pri otrocih z zelo zgodnjim pojavom bolezni primerljive z otroki s kasnejšim pojavom. Pri njih se pogosteje najdejo apoptoza, izrazitejše kronične arhitekturne spremembe v tkivu, krajšanje tankočrevesnih resic in eozinofilna infiltracija.

Poleg klasičnih endoskopskih tehnik se pri otrocih z zelo zgodnjim pojavom KVČB uporabljajo praktično vse ostale specialne endoskopske (kapsulna endoskopija, balonsko podprta endoskopija) in slikovne

metode (magnetnoresonančna enterografija (MRE), ultrazvok) kot pri starejših otrocih. Starostne omejitve za te preiskave praktično ni. Tudi kapsulno endoskopijo so japonski pediatrični gastroenterologi uporabili pri otroku, ki je tehtal zgolj 7,9 kg.

TERAPIJA

Po postavitvi diagnoze KVČB z zelo zgodnjim začetkom se prične otroke sprva zdraviti po istih shemah kot se zdravita UK in CB pri starejših otrocih. Pomanjkanje dobro zastavljenih kliničnih študij in pomanjkljive klinične izkušnje pri takšnih bolnikih naredijo njihovo zdravljenje velik izziv. Pri večini otrok s klinično sliko KVČB pred dopolnjenim šestim letom starosti se priporoča poskusiti z dvotedenskim hranjenjem z elementarno formulo za izključitev alergije na kravje mleko oz. alergijskega kolitisa. Takšno poskusno obdobje se uvede pod pogojem, da klinično stanje otroka ne zahteva agresivnejših ukrepov.

Za uspešno zdravljenje otroka s KVČB z zelo zgodnjim pojavom je tako potrebno dobro sodelovanje med vsemi elementi klasičnega multidisciplinarnega KVČB tima z razširjenim panelom dodatnih strokovnjakov (genetik, imunolog, revmatolog, hematolog...).

- **Izključna enteralna prehrana**

Izključna enteralna prehrana (IEP) predstavlja varno in učinkovito terapijo za KVČB pri otrocih. Mlajši otroci, še posebej dojenčki, lažje sprejmejo IEP, saj želja po drugačnih obrokih še ni tako izražena kot pri starejših. Dolgotrajna IEP pa lahko vodi v neustrezen razvoj žvečenja in požiranja čvrste hrane, kar lahko poveča verjetnost za razvoj motenj hranjenja. V tej starostni skupini je najpogosteje uporabljena aminokislinska elementarna formula. Z uporabo te zelo varne začetne terapije diagnostik pridobi nekaj časa za dokončno opredelitev narave KVČB z zelo zgodnjim začetkom (npr. ob čakanju na izvide genskih analiz) ne da bi bolnika izpostavil dodatnemu

tveganju razvoja resne okužbe, kot bi se to lahko zgodilo pri uporabi imunosupresivne terapije. Prav tako lahko bolnika z novoodkrito KVČB ob zdravljenju z IEP cepimo tudi z živimi atenuiranimi cepivi. V postopku vodenja takšnega bolnika je zelo priporočljivo sodelovanje z dietetikom.(8)very early-onset IBD (VEO-IBD

- **Tiopurini**

Ob vse večjem zavedanju problema razvoja hemofagocitne limfocitocitoze in malignomov je dolgotrajna uporaba imunomodulatorne terapije, še posebej tiopurinov, postala za nekatere centre sporna. Za doseg terapevtskega območja so pri bolnikih z zelo zgodnjim pojavom KVČB potrebni višji odmerki tiopurinov. Priporočeno je redno spremljanje metabolitov tiopurinske terapije. Še posebej je terapija s tiopurini pod vprašajem v azijskem območju, kjer je pogostost variant gena za Nudix hidrosilazo 15 (NUDT-15, povezanih z nastankom akutne obsežne levkocitopenije in alopecije) večja.

- **Biološka terapija**

Najpogosteje uporabljeno zdravilo iz te skupine je nedvomno infliksimab. Uporaba adalimumaba, golimumaba, ustekinumaba in vedolizumaba pri otrocih s KVČB z zelo zgodnjim začetkom je opisana le v nekaj redkih primerih in pred svetovanjem o uporabi teh zdravil je potrebno pridobiti več izkušenj.

Glede infliksimaba trenutne izkušnje kažejo na nekoliko manjšo uspešnost terapije, večjo verjetnost za razvoj neželenih učinkov med indukcijo zdravljenja in večjo stopnjo izgube učinka zdravljenja kot pri starejših otrocih s KVČB. Uspešnost terapije se je z uporabo intenzivnejših režimov aplikacije izboljšala. Vse več je otrok, ki za izboljšanje uspeha zdravljenja z infliksimabom prejemajo večji del prvega leta zdravljenja v odmerku 10 mg/kg telesne teže vsake štiri tedne.(8)very early-onset IBD (VEO-IBD

- **Presaditev krvotvornih matičnih celic**

Nekatere monogenske oblike KVČB so ozdravljive z alogeno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (alo-PKMC). Različni defekti v signalizaciji preko receptorja za IL-10, IPEX sindrom, hujše oblike kronične granulomatozne bolezni in pomankanje na X-kromosom vezanega inhibitorja apoptoze so znani primeri monogenjskih bolezni, ki lahko povzročijo KVČB podobno vnetje, in so ozdravljive z alo-PKMC. Po drugi strani pa alo-PKMC prinaša pomembno tveganje za življenjepochozaajoče okužbe, za bolezen presadka proti gostitelju in za toksičnost zdravil za pripravo na transplantacijo. Prednosti in slabosti alo-PKMC pred konvencionalnimi oblikami zdravljenja KVČB in bolnikovih imunoloških motenj je potrebno skrbno preučiti in se skupaj s starši odločiti za najbolj ustrezno vrsto zdravljenja. Alo-PKMC zahteva ustrezno usposobljen kader in infrastrukturo za pripravo bolnika na transplantacijo ter podporo bolniku po transplantaciji. (8)very early-onset IBD (VEO-IBD

- **Tarčna terapija**

Identifikacija genov, povezanih z nastankov KVČB, vodi v boljše poznavanje patogeneze bolezni, kar pa ima lahko za posledico možnost tarčnih intervencij pri teh bolnikih. Na primer, pri kronični granulomatozni bolezni je zaradi smrtnega izhoda pri 40 % zdravljenih otrok z infliksimabom ta terapija kontraindicirana. Namesto nje pa so se za uspešno izkazale terapije s talidomidom in/ali anti-IL-1, kot sta anakinra in kanakinumab. Terapija z anti-IL-1 se je izkazala za uporabno (kot premostitvena terapija do alo-PKMC) tudi v primeru bolezni z defekti v signalizaciji preko IL-10 in pomanjkanju mevalonske kinaze.(9)we identified three distinct homozygous mutations in genes IL10RA and IL10RB, encoding the IL10R1 and IL10R2 proteins, respectively, which form a heterotetramer to make up the interleukin-10 receptor. The mutations abrogate interleukin-10-induced signaling, as shown by

deficient STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3
Ob znanih tveganjih alo-PKMC je smiselno vložiti več sredstev v razvoj tarčnih terapij za monogeneske oblike KVČB. (8)very early-onset IBD (VEO-IBD

- **Kirurška terapija**

Študije kažejo, da je pri otrocih z zelo zgodnjim pojavom KVČB pogostost potrebe po kirurškemu zdravljenju večja kot pri ostalih pediatričnih bolnikih s KVČB. Še posebej je to značilno za pojav KVČB v infantilnem obdobju. Z izboljšanjem uspešnosti zdravljenja z neinvazivnimi terapijami pa se postopno potreba po kirurškemu zdravljenju zmanjšuje tudi pri najmlajših bolnikih s KVČB. V večini primerov se kirurških intervencij poslužujemo šele, ko ostala terapija zataji, oziroma v primerih stanj, ki zahtevajo zgodnje kirurško ukrepanje za ureditev zapletov bolezni (npr. pri fistulah).

Podpora bolniku in svojcem

Po postavitvi diagnoze KVČB v tako zgodnjem obdobju življenja je potrebno strokovno in sočutno komuniciranje z bolnikom in s starši, po potrebi tudi z dodatno psihološko in čustveno družinsko podporo. Še posebej so te potrebni starši in otroci med dolgotrajnimi hospitalizacijami ali pri soočenju z novo realnostjo v domačem okolju (kar se tiče omejitev osnovne bolezni in/ali potrebe po novih načinih prehranjevanja in izvajanju terapij v domačem okolju). Za doseganje vsega tega je potrebno sodelovanje razširjene multidisciplinarne ekipe, ki jo sestavljajo zdravniki, medicinske sestre, dietetiki, klinični psihologi in socialni delavci.

Zaključek

Razvoj novih znanj o patofiziologiji bolezni, kopičenje izkušenj s konvencionalnimi terapijami in pojav tarčnih zdravljenj so privedli do izrazitega izboljšanja možnosti uspešnejšega zdravljenja otrok z zelo zgodnjim pojavom KVČB. Ravno pri teh bolnikih je čim hitrejša

postavitve ustrezne diagnoze in čimbolj uspešno zdravljenje ključnega pomena za boljšo kontrolo nad vnetjem in manjše število dolgoročnih zapletov, kar vodi v boljšo kvaliteto življenja teh otrok. Kljub napredku pa je še veliko prostora za nova znanja, izboljšanja diagnostičnih algoritmov in terapevtskih režimov.

LITERATURA

1. Kelsen JR, Conrad MA, Dawany N, Patel T, Shraim R, Merz A, idr. The Unique Disease Course of Children with Very Early onset-Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 12. maj 2020;26(6):909–18.
2. Kerur B, Benchimol EI, Fiedler K, Stahl M, Hyams J, Stephens M, idr. Natural History of Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease in North America: A Retrospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 16. februar 2021;27(3):295–302.
3. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, Shouval DS, Schwerd T, Strisciuglio C, idr. Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1. marec 2021;72(3):456–73.
4. Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K, idr. Phenotypic and Genotypic Characterisation of Inflammatory Bowel Disease Presenting Before the Age of 2 years. *J Crohns Colitis.* januar 2017;11(1):60–9.
5. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, idr. The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* november 2014;147(5):990-1007.e3.
6. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, idr. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avgust 2018;67(2):257–91.
7. Oliva-Hemker M, Hutfless S, Kazzi ESA, Lerer T, Mack D, LeLeiko N, idr. Clinical Presentation and Five-Year Therapeutic Management of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in a Large North American Cohort. *The Journal of Pediatrics.* 1. september 2015;167(3):527-532.e3.
8. Arai K. Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* september 2020;23(5):411–22.
9. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, idr. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 19. november 2009;361(21):2033–45.

MLADOSTNIK S KRONIČNO VNETNO ČREVESNO BOLEZNIJO

**Martina Klemenak¹, Tomaž Krenčnik¹,
Petra Rižnik¹, Jernej Dolinšek^{1,2}**

¹ Enota za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

² Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborška Ulica 8, 2000 Maribor
e-pošta: martina.klemenak@ukc-mb.si

IZVLEČEK

Približno 20 % vseh bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) zbolijo v otroški dobi, najpogosteje v obdobju adolescence. Mladostnik s KVČB se mora poleg izzivov, ki jih prinaša obdobje odraščanja soočiti še s kronično boleznijo z vsemi njenimi možnimi zapleti in s pogostimi obiski bolnišnice. Obravnava takšnih bolnikov zahteva dobro sodelovanje multidisciplinarnega tima sestavljenega iz pediatra gastroenterologa, usmerjene diplomirane medicinske sestre, kliničnega dietetika in kliničnega psihologa. Le tako imamo lahko dober nadzor nad boleznijo, pravočasno prepoznamo slabo komplianco jemanja zdravil in zdravimo morebitne psihološke stiske.

V prispevku so predstavljene posodobljene smernice za obravnavo in zdravljenje otrok s KVČB, ki so plod sodelovanja Evropske organizacije za Crohnovo bolezen in kolitis ter Evropskega združenja za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano. V prispevku prikazujemo tudi nekatere izsledke še ne objavljene študije pri otrocih s KVČB v severovzhodni Sloveniji med leti 2012-2021.

Ključne besede: Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, mladostnik, smernice, zdravljenje

ABSTRACT

Approximately 20% of all patients with inflammatory bowel disease (IBD) develop the disease in childhood, mostly in adolescence. During the challenging period of growing up, an adolescent with IBD faces a chronic disease with all its possible complications and also frequent hospital visits. The management of such patients requires a good collaboration of a multidisciplinary team consisting of a paediatric gastroenterologist, a dedicated registered nurse, a clinical dietician and a clinical psychologist. This is the only way to ensure a good control over the disease, to identify poor compliance with medical therapy and to treat possible psychological distress.

In this paper we present updated guidelines for the management and treatment of children with IBD, that were formed with a collaboration between the European Organisation for Crohn's Disease and Colitis and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Also, some results of an unpublished study on children with IBD in North-eastern Slovenia between 2012-2021 are presented.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, adolescent, guidelines, treatment

UVOD

Pojavnost kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) pri otrocih v razvitem svetu ter tudi v Sloveniji v zadnjih letih narašča.¹ Približno 20 % vseh bolnikov s Crohnovo boleznijo (CB) in 15 do 20 % bolnikov z ulceroznim kolitisom (UK) zbolijo pred 18. letom starosti. KVČB tako postajajo vse pogostejši vzrok obravnave pri pediatru gastroenterologu. Otroci in odrasli s KVČB lahko imajo podobno klinično sliko, vendar bolezen pri otrocih pogosteje poteka v težji in bolj razširjeni obliki, ob tem pa se zaradi kroničnega vnetja pojavi še tveganje za zaostanek v rasti in zakasnelo puberteto.² Bolezen mladostnika prizadene v

obdobju rasti ter spopadanja s hormonskimi spremembami, kar v obdobju odraščanja povzroči še dodatno breme.

Pristop k obravnavi mladostnika z novoodkrito KVČB je celosten in zahteva timsko obravnavo. V multidisciplinarnem timu poleg izkušenega zdravnika sodelujejo še v KVČB usmerjena diplomirana medicinska sestra, klinični dietetik in klinični psiholog.³

INCIDENCA

Po svetu obstaja širok razpon v stopnji incidence KVČB v pediatrični populaciji in se giblje od 0,5 – 23/100.000 prebivalcev. Incidenca CB znaša 0,1 do 13,9/100.000 prebivalcev, incidenca UK 0,3 do 15,0/100.000 prebivalcev in incidenca za neklasificirano obliko KVČB 0,0 do 3,6/100.000 prebivalcev. Regiji z največjo incidenco bolezni sta Evropa in Severna Amerika. Incidenca v razvitih državah po svetu narašča, prav tako pa narašča incidenca v novih industrializiranih državah v Aziji, Srednjem Vzhodu in v Afriki.²

V Sloveniji sta bili pri pediatrični populaciji izvedeni dve epidemiološki študiji, ki sta pokazali podobno incidenco KVČB kot druge razvite države.^{4,5} V novi, še neobjavljeni študiji incidence KVČB pri otrocih v severovzhodni Sloveniji med leti 2012 in 2021, opazamo skokovit porast incidence tako za CB (iz 0,7/100.000 leta 2012 na 5,8/100.000 prebivalcev) kot za UK (iz 2,9/100.000 leta 2012 na 5,8/100.000 prebivalcev).¹

Naraščanje incidence v razvitem svetu je povezano s sodobnim načinom življenja, ki vključuje pogostejše prehranjevanje z industrijsko predelano prehrano z večjo vsebnostjo živalskih maščob, rafiniranim sladkorjem in zaužitjem premajhne količine prehranskih vlaknin. To vpliva na spremembo črevesne mikrobiote, ki je pri bolnikih s KVČB drugačna, manj raznolika kot pri zdravih osebah.²

KLINIČNA SLIKA

Otroci najpogosteje zbolijo za KVČB malo pred puberteto ali v puberteti. Pri bolnikih z UK se bolezen pokaže s krvavo drisko, z bolečinami v trebuhu pred odvajanjem blata in s tenezmi. Klinični simptomi CB pri otrocih so bolj prikriti, z blagimi bolečinami v trebuhu, izgubo teže in apetita ter z drisko z ali brez prisotnosti krvi. Od sistemskih simptomov so lahko pri obeh boleznih prisotni vročina, utrujenost in anoreksija.

Izvenčrevesne manifestacije so pri otrocih s KVČB prisotne v 17 %. Najpogosteje so prizadeti sklepi (artritis, artralgijske), koža (nodozni eritem, gangrenozna pioderma, luskavica), oči (uveitis, episkleritis) in hepatobilirani trakt (primarni sklerozantni holangitis, avtoimuni hepatitis).⁶

Zaostanek v rasti je prisoten pri 10-30 % otrok s CB in pri 5-10 % otrok z UK. Upočasnjena hitrost rasti se lahko pojavi pred prvimi simptomi, vendar je pogosto neprepoznana tako s strani staršev, kot tudi s strani izbranega zdravnika. Zamude pri diagnosticiranju KVČB so povezane z zaostankom v rasti, ki lahko vztraja še 1 leto po diagnozi. Pri mladostnikih zaostanek v rasti ponavadi spremlja tudi zaostanek v pubertetnem razvoju.³

Pri otrocih in mladostnikih s CB sta najpogosteje hkrati prizadeta tanko in debelo črevo (59 %), v 28% je prizadeto samo debelo črevo, v 16 % pa je primarno prizadeto tanko črevo. Pri otrocih z UK je najpogosteje prizadeto debelo črevo v celoti (61-90 %), medtem ko gre pri odraslih pogosteje za levostransko prizadetost debelega črevesa.⁶ Za opis razširjenosti bolezni in stopnje vnetja pri CB in UK uporabljamo Pariško klasifikacijo, ki je razširjena različica Montrealske klasifikacije, ki se uporablja pri odraslih.⁷

Pomemben delež otrok in mladostnikov s CB ima ob postavitvi diagnoze ali ob napredovanju bolezní črevesne zaplete. Le-te klasificiramo kot strikturni in/ali penetrantni fenotip, ki se pojavlja pri približno 30 % otrok in do 45 % odraslih bolnikov. Pri mladostnikih s CB je tveganje za takšne zaplete v primerjavi z otroci, ki so diagnosticirani mlajši, večje. Perianalne spremembe (kožni izrastki, fisure, abscesi, fistule) se pojavljajo pri tretjini otrok s CB.⁸

Ulcerozni kolitis se pri otrocih v 60 do 80 % pojavlja kot pankolitis, kar je dvakrat pogosteje kot pri odraslih. Obsežnejša prizadetost debelega črevesa pri otrocih je povezana tudi z večjo verjetnostjo za akutno težko poslabšanje UK (25-30 % v obdobju 3-4 let), prav tako pa je za otroke, neodzivne na medikamentozno terapijo, pogosteje potrebna kolektomija (do 30 - 40 % v 10-letnem obdobju).⁹

DIAGNOSTIKA KVČB

Diagnostični pristop podobno kot pri odraslih zajema anamnezo, klinični pregled, laboratorijske preiskave krvi, endoskopske preiskave zgornjih in spodnjih prebavil ter kapsulno endoskopijo ali magnetno resonančno enterografijo (MRE). Pri otrocih in mladostnikih moremo biti za razliko od odraslih pacientov s KVČB pozorni tudi na rast, telesno težo in pubertetni razvoj.³

Za oceno aktivnosti CB uporabljamo Pediatrični indeks aktivnosti Crohnove bolezni (*angl. Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI*), za oceno aktivnosti UK pa Pediatrični indeks aktivnosti ulceroznega kolitisa (*angl. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI*).⁶

ZDRAVLJENJE CROHNOVE BOLEZNI

Leta 2020 so bile sprejete in objavljene nove smernice za zdravljenje CB, ki sta jih pripravili Evropska organizacija za Crohnovo bolezen in kolitis (*angl.* European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO) in Evropsko združenje za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (*angl.* European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN).¹⁰ Vse več dokazov govori, da je potrebno plan zdravljenja prilagoditi posameznemu pacientu in ob tem upoštevati več faktorjev, kot so starost, lokacija bolezni, obnašanje bolezni, prisotnost zaostanka v rasti, potencialne stranske učinke zdravil in kakovost življenja.

Za indukcijo remisije pri CB imamo tri možnosti zdravljenja. Algoritem odločanja je predstavljen na sliki 1. Za zdravljenje blage do zmerne oblike bolezni se kot prva izbira priporoča izključna enteralna prehrana (EEP) za 6 do 8 tednov. EEP v obliki napitkov kot edinega načina prehrane je pri otrocih slabo sprejeta, zato so Levine in sodelavci raziskovali učinkovitost tako imenovane izključitvene diete za Crohnovo bolezen (*angl.* Crohn's Disease Exclusion Diet, CDED), ki je dieta s polnovrednimi živili, kjer je izključena oziroma omejena izpostavljenost živilom, ki lahko negativno vplivajo na mikrobiom ali spremenijo funkcijo črevesne pregrade. CDED se je v študijah pokazala za enako učinkovito kot izključno zdravljenje z enteralnimi napitki.¹¹ Obstajajo različne klinične študije glede kombinacije deleža EEP in CDED, vendar v zadnjih smernicah ti deleži še niso jasno opredeljeni. Številne meta-analize so pokazale enako učinkovitost EEP v primerjavi s kortikosteroidno terapijo, vendar ima EEP večji uspeh pri sluzničnem celjenju.

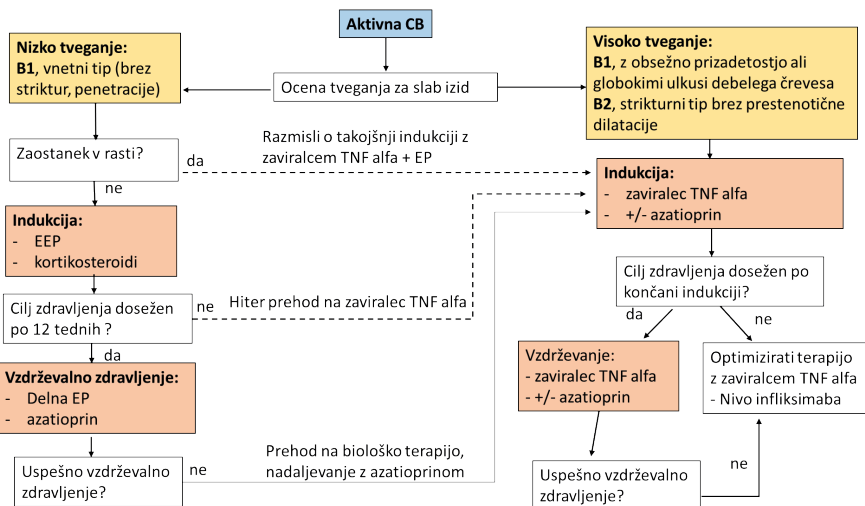
Kadar je terapija z EEP slabo sprejeta ali po 2 do 4 tednih uživanja neučinkovita, se za indukcijo remisije uporabijo sistemski kortikosteroidi, ki imajo zraven znanih stranskih učinkov pomemben

vpliv tudi na zavoro rasti, zato so pri otrocih s sočasnim zastojem v rasti odsvetovani.¹⁰

V primeru zavore rasti, prisotnosti črevesnih zožitev, fistul, abscesov, globokih ulkusov debelega črevesa, perianalne prizadetosti ali pri razširjeni obliki bolezni (prizadetost proksimalnega dela tankega črevesa, terminalnega ileuma in debelega črevesa) je za indukcijo remisije indicirana uporaba bioloških zdravil. Kot biološko zdravilo prvega izbora se uporabljajo zaviralci faktorja tumorske nekroze alfa (TNF-alfa), kamor uvrščamo infliksimab in adalimumab. Tudi pri otrocih, ki ne dosežejo klinične (PCDAI < 10) in biokemične remisije (fekalni kalprotektin < 250 µg/g) po indukciji z EEP ali s sistemskimi kortikosteroidi, se priporoča uvedba bioloških zdravil. V študiji RISK so pokazali, da je ob zgodnji monoterapiji z biološkimi zdravili (znotraj treh mesecev po diagnozi) stopnja remisije brez uporabe kortikosteroidov večja kot ob indukcijskem zdravljenju z EEP ali s kortikosteroidi in nadaljevanjem z imunosupresivno terapijo.¹²

Infliksimab dajemo intravenozno v začetnih treh indukcijskih odmerkih po 5 mg/kg TT v obdobju šestih tednov (0. - 2. - 6. teden). Začetnemu režimu sledi redno dajanje biološkega zdravila na 8 tednov. V primeru nizke telesne teže in velikega vnetnega bremena CB se lahko odločimo tudi za shemo zdravljenja z biološkimi zdravili v višjih odmerkih in krajših intervalih. Ko se doseže remisija, se biološko zdravilo nato odmerja glede na nivo zdravila in se interval lahko ustrezno prilagodi.¹³

V primeru fistulirajoče perianalne bolezni se za začetno in vzdrževalno zdravljenje priporoča uporaba zaviralcev TNF-alfa v kombinaciji z antibiotiki in operativnim zdravljenjem. Priporočajo se višji odmerki infliksimaba z zaželenim nivojem zdravila >12,7 µg/ml.¹⁰



Slika 1: Shema odločanja o zdravljenju Crohnove bolezni. (Prirejeno po Rheenen).¹⁰

Pri bolnikih, ki dosežejo remisijo, se priporoča vzdrževalno zdravljenje s tiopurini (azatioprin ali 6-merkaptopurin). Priporočen odmerek azatioprina je 2,0-2,5 mg/kg in za 6-merkaptopurin 1,0-1,5 mg/kg enkrat na dan. Maksimalni učinek zdravljenja nastopi po 8. – 16. tednih. Pred uvedbo zdravljenja s tiopurini je možno testiranje gena za tiopurin metiltransferazo (TPMT). Osebe z nizko ali odsotno TPMT aktivnostjo imajo povečano tveganje za razvoj življenjetrojujoče mielotoksičnosti. Stranska učinka tiopurinov sta tudi povišana raven transaminaz in pankreatitis. Pri slabosti in bruhanju zaradi terapije z azatioprinom so možni ukrepi razdelitev odmerka zdravila na 2 dela, menjava za 6-merkaptopurin ali zdravljenje z nižjim odmerkom tiopurina v kombinaciji z alopurinolom. V primeru nezadostnega odgovora na zdravljenje s tiopurini, za oceno citopenije, povišanih transaminaz ali za preverjanje compliance, je možno testiranje metabolitov tiopurina – 6-tioguanin nukleotid (6-TGN) in 6-metilmerkaptopurin (6-MMP).¹⁰

Pri otrocih z blago obliko CB je po doseženi klinični remisiji možno vzdrževalno zdravljenje z enteralno prehrano, ki predstavlja 50 % prehranskega vnosa, saj se je le ta v manjših študijah pokazala kot učinkovita za podaljšanje remisije. Problem takšnega načina zdravljenja je slaba complianca. Vzdrževalna enteralna prehrana je učinkovita kot dodatno premostitveno zdravljenje do nastopa učinka zdravljenja z biološkimi zdravili.¹⁰

Pri otrocih s perianalno boleznijo, strikturami ali penetrantno obliko bolezni ter s hudim zaostankom v rasti se poleg zdravljenja z zaviralci TNF-alfa priporoča tudi sočasno zdravljenje s tiopurini, saj se na tak način zmanjša tveganje za nastanek protiteles proti infliksimabu. Po 6.-12. mesecih souporabe imunomodulatorja lahko razmišljamo o ukinitvi le tega, v kolikor oseba doseže remisijo in je nivo infliksimaba zadovoljiv. V primeru neuspeha zdravljenja se priporoča menjava zaviralcev TNF-alfa za ustekinumab.¹⁰

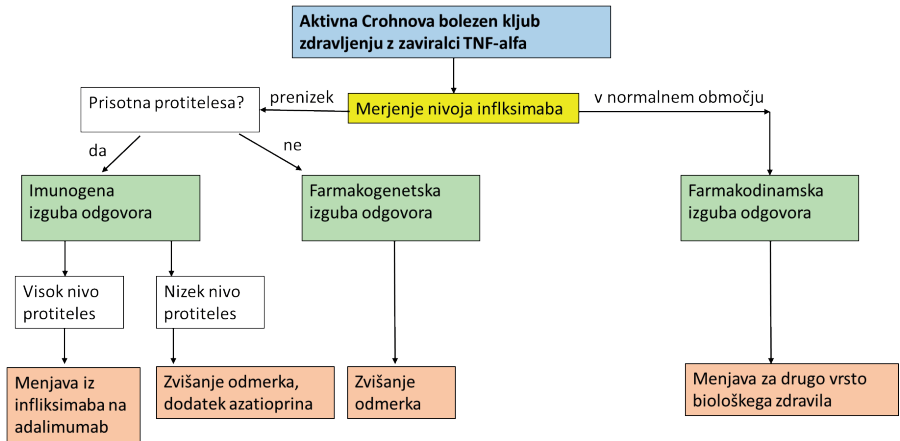
SPREMLJANJE BOLNIKA S CROHNOVO BOLEZNIJO

Klinični indeksi aktivnosti bolezni se za spremljanje sluzničnega vnetja pri otrocih v nasprotju z odraslimi (angl. Crohn's Disease Activity Index, CDAI) niso izkazali kot natančni, saj je imela približno polovica bolnikov v klinični remisiji še vedno ulceracije sluznice. Za spremljanje uspešnosti zdravljenja tako uporabljamo kombinacijo pediatričnega indeksa aktivnosti CB (angl. Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI indeks), vrednosti fekalnega kalprotektina in vrednosti CRP. Vrednost fekalnega kalprotektina pod 250 µg/g in odsotnost simptomov 12 tednov po začetku indukcijskega zdravljenja, je povezana z večjo verjetnostjo remisije znotraj prvega leta bolezni. Vrednost fekalnega kalprotektina okoli 50 µg/g napoveduje popolno endoskopsko celjenje. Povišanje vrednosti fekalnega kalprotektina lahko prehitijo simptome za 2-3 mesece. Kljub temu se zaenkrat

sprememba zdravljenja samo na podlagi vrednosti fekalnega kalprotektina v odsotnosti kliničnega poslabšanja ne svetuje, je pa v takšnih primerih smiselno kontrolni pregled načrtovati predčasno.¹⁰

Zaviralci TNF-alfa so zelo učinkovita zdravila za zdravljenje pediatrične CB, vendar kljub temu pri 10-30 % bolnikov ni ustreznega odgovora na indukcijsko terapijo. Pri približno 50 % bolnikov je začetni odgovor izgubljen kasneje, kar se kaže z nizkim nivojem zdravila in/ali s pojavom protiteles proti zdravilu. Pri otrocih, zdravljenih z zaviralci TNF-alfa, se zato priporoča merjenje nivoja zdravila in prilagajanje odmerka, ne le empiričnega dviga odmerka zdravila ali menjave terapije. Pri otrocih, zdravljenih z infliksimabom, se prvi nivo izmeri pred 4. odmerkom (14 tednov po 1. odmerku), pri zdravljenih z adalimumabom pa pred 3. odmerkom (4. tedne po 1. odmerku). Pri otrocih pod 30 kg, pri tistih z obsežno boleznijo in pri tistih z nizkimi vrednostmi albumina, se lahko izmeri nivo infliksimaba že pred 2. ali 3. infuzijo. Zaželen nivo infliksimaba pred 4. odmerkom je $>5 \mu\text{g/ml}$ in adalimumamba pred 3. odmerkom $>7,5 \mu\text{g/ml}$. Na sliki 2 je predstavljen pristop k odločanju o nadaljnjem zdravljenju pri aktivni CB kljub zdravljenju z infliksimabom.¹⁰

V primeru neodzivnosti na zaviralce TNF-alfa je pri otrocih svetovano zdravljenje z ustekinumabom. Ustekinumab, monoklonsko protitelo proti interlevkinoma 12 in 23, se je pokazal kot učinkovito zdravilo za vzpostavljanje klinične remisiji pri odraslih bolnikih, ki so bili neodzivni na zaviralce TNF-alfa. V pediatrični populaciji pa večjih študij, ki bi vključevale ustekinumab, še ni bilo narejenih. Vedolizumab, za črevo specifično humanizirano monoklonsko protitelo, ki deluje na $\alpha 4\beta 7$ integrin, je bolj učinkovito pri otrocih z UK kot pa pri CB.¹⁰



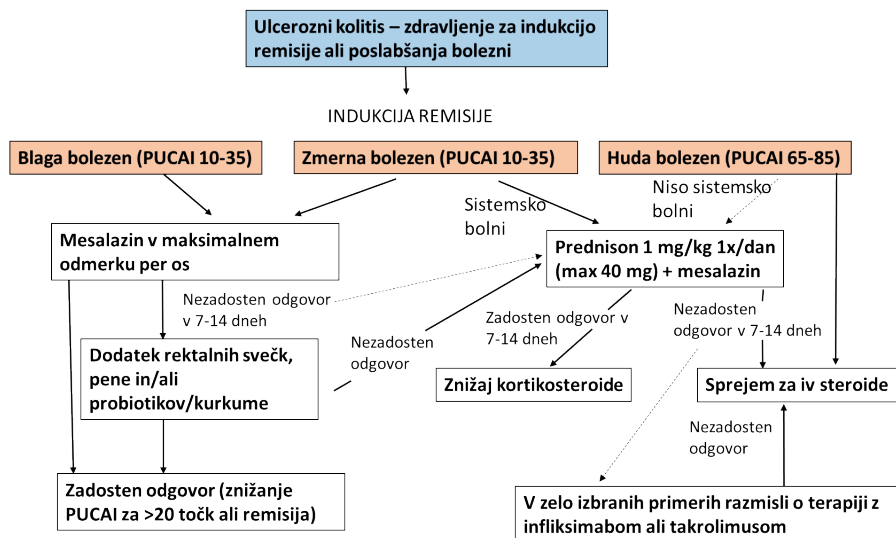
Slika 2: Algoritem odločanja o nadaljnjem zdravljenju pri aktivni Crohnovi bolezni kljub zdravljenju z zaviralci TNF-alfa. (Prirejeno po Rheenen).¹⁰

ZDRAVLJENJE ULCEROZNEGA KOLITISA

Za indukcijo remisije in kot vzdrževalno zdravljenje se pri otrocih z UK najpogosteje uporabljajo aminosalicilati. Priporočen odmerek oralnega mesalazina je 60 – 80 mg/kg/dan (max 4,8 g) in rektalnega mesalazina 25 mg/kg (max 1 g). Kombinirana oralna in rektalna terapija z aminosalicilati je bolj učinkovita kot oralna monoterapija. Rektalna monoterapija je rezervirana za blag do zmeren ulcerozni proktitis, ki pa ni pogost pediatrični fenotip bolezni. Pri rektalni terapiji imajo aminosalicilati prednost pred kortikosteroidi. Ob terapiji z mesalazinom lahko pride tudi do intolerance na zdravilo, kar se pokaže kot poslabšanje UK, običajno znotraj prvega meseca zdravljenja. Simptomi prenehajo nekaj dni po ukinitvi zdravila in se poslabšanju ob ponovni uvedbi zdravila. Predlagan algoritem zdravljenja za indukcijo remisije in ob poslabšanju ulceroznega kolitisa je predstavljen na sliki 3.

Ko aminosalicilati pri zdravljenju blagega do zmernega UK ne

zadoščajo, pride v poštev terapija z oralnimi kortikosteroidi. Hude oblike UK zdravimo s kortikosteroidi intravenozno. Priporočen odmerek je 1 mg/kg/dan (max. 40 mg) 2 do 3 tedne in nato postopno zmanjševanje odmerka v 8. – 10. tednih. Pri bolniki, ki so od steroidov odvisni oz. pri katerih ni mogoče zaključiti terapije s kortikosteroidi v treh mesecih brez poslabšanja bolezni, se priporoča vzdrževalno zdravljenje s tiopurini.



Slika 3: Algoritem zdravljenja ulceroznega kolitisa za indukcijo remisije in ob poslabšanju bolezni. (Povzeto po Turner).⁹

Zdravljenje z biološkimi zdravili pri UK pride v poštev, ko je bolezen kronično aktivna ali odvisna od steroidov in neodzivna na zdravljenje z aminosalicilati in s tiopurini. Kot biološko zdravilo prvega izbora pride v poštev infliksimab. Infliksimab se aplicira v odmerku po 5 mg/kg v indukcijski shemi (0., 2., 6. teden) in nato na 8 tednov. Začetni odmerek je lahko višji pri otrocih pod 30 kg ali pri tistih z višjim ITM ter v primeru velikega vnetnega bremena in hipoalbuminemije. Adalimumab ali golimumab se lahko uporabita pri bolnikih, ki po

začetku zdravljenja odgovorijo, nato pa izgubijo odgovor na infliksimab, vendar ne pri primarno neodzivnih na infliksimab. Vedolizumab je primeren za kronično aktivno bolezen kot zdravilo drugega izbora po neuspehu zdravljenja z infliksimabom. Klinično pomembni odgovor na zdravljenje je definiran kot sprememba v PUCAI točkovniku za 20 točk ali več.

Terapija s probiotiki (npr VSL#3, *Escherichia coli* Nissle 917) se lahko uporablja v primeru blagega UK kot dodatna terapija. V nekaterih študijah so ugotavljali tudi ugodne učinke kurkumina za indukcijo in vzdrževanje remisije pri blagi do zmerni obliki UK.

Elektivna kolektomija je izhodno zdravljenje pri otrocih z aktivnim od steroidov odvisnim UK kljub optimizirani terapiji z zdravili in pri tistih z displazijami debelega črevesja.⁹

SPREMLJANJE BOLNIKA Z ULCEROZNIH KOLITISOM

Ob vsakem obisku v pediatrični gastroenterološki ambulanti je potrebno določiti aktivnost bolezni z uporabo PUCAI vprašalnika ter opraviti laboratorijski pregled krvi in blata (kompletna krvna slika, albumini, transaminaze, gama glutamin transferaza, CRP, SR, urea, kreatinin, hematest blata ter kalprotektin v primeru poslabšanja bolezni). V primeru, da je PUCAI > 10 točk, je potrebno razmisliti o spremembi zdravljenja. Pred spremembo zdravljenja je potrebno izključiti druge bolezni kot so okužbe (citomegalovirus, bakterijske okužbe, še posebej *Clostridium difficile*), sindrom razdražljivega črevesa, celiakija, slabo komplianco za jemanje zdravil ter z zdravili povzročene stranske učinke.

Kolonoskopija se priporoča ob diagnozi, pred vsako večjo spremembo terapije in v primeru iskanja rakavih sprememb, kar se svetuje po 8. do 10. letih trajanja bolezni.⁹

Ob epizodi akutnega težkega kolitisa (PUCAI vrednost ≥ 65) je skupina ECCO-ESPGHAN pripravila smernice zdravljenja, ki v tem prispevku niso predstavljene.¹⁴

ZDRAVLJENJE NEKLASIFICIRANE OBLIKE KVČB

Pri otrocih se neklasificirana oblika KVČB pojavlja v 5-10 % vseh KVČB. Za spremljanje neklasificirane oblike KVČB se uporablja PUCAI indeks. Za zdravljenje te oblike se uporabljajo smernice za UK. Bolezen ponavadi poteka v blažji obliki in z manj zapleti. Pred spremembami v terapiji neklasificirane oblike KVČB je potrebno ponovno opraviti endoskopske preiskave.⁹

ZAKLJUČEK

Obravnava mladostnika s KVČB je zahtevna, saj se poleg kronične bolezni mladostnik sooča tudi s hormonskimi in osebnostnimi spremembami. Za kvalitetno obravnavo je potrebno dobro sodelovanje multidisciplinarnega tima, kjer poleg izkušenega pediatra gastroenterologa sodelujejo še posebej usposobljene sestre, klinični dietetik in klinični psiholog, zato se v Sloveniji zdravljenje otrok in mladostnikov s KVČB izvaja samo na obeh pediatričnih klinikah (v Ljubljani in v Mariboru).

LITERATURA

1. Klemenak M, Rižnik P, Krenčnik T, Zupan M, Zorman E, Dolinšek J. The incidence of the paediatric inflammatory bowel disease and the use of biological treatment have increased during the Covid-19 pandemic in NE Slovenia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. [Online ed.]. Jun. 2022, vol. 74, suppl. 2, str. 541-542
2. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2018 Jul 7;24(25):2741-63.
3. Krenčnik T., Klemenak M., Dolinšek J. Kronična vnetna črevesna bolezen pri otrocih in tranzicija k internistu gastroenterologu. V: Dolinšek J, (ur.), Marčun-Varda N, (ur.). *Ni vse epilepsija, kar se trese ; Tranzicijska medicina ; Odvisnosti pri otrocih in mladostnikih : zbornik predavanj*. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2019. Str. 75-79.

4. Urlep D, Trop TK, Blagus R, Orel R. Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in northeastern Slovenia, 2002-2010. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014 Mar;58(3):325-32.
5. Orel R, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P. Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009 May;48(5):579-86.
6. Day AS, Lemberg DA. Identification and diagnosis of Crohn disease and ulcerative colitis in children. *J. Paediatr. Child Health.* 2020 Nov;56(11):1731-4.
7. 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 Jun;17(6):1314-21.
8. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Ferry GD, Gold BD, Cohen SA, et al. Incidence of stricturing and penetrating complications of Crohn's disease diagnosed in pediatric patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010 Apr;16(4):638-44.
9. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018 Aug;67(2):257-91.
10. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J. Crohns Colitis.* 2020 Oct 7;jjaa161.
11. Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019 Aug;157(2):440-450.e8.
12. Walters TD, Kim M-O, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- α vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014 Feb;146(2):383-91.
13. Jongsma MME, Winter DA, Huynh HQ, Norsa L, Hussey S, Kolho K-L, et al. Infliximab in young paediatric IBD patients: it is all about the dosing. *Eur. J. Pediatr.* 2020 Dec;179(12):1935-44.
14. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018 Aug;67(2):292-310.

STAROSTNIK S KRONIČNO VNETNO ČREVESNO BOLEZNIJO

ELDERLY WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Andreja Ocepek

*Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino,
Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor;
e-pošta: andreja.ocepek@ukc-mb.si*

IZVLEČEK

Razširjenost KVČB v starosti je v porastu, tako zaradi globalnega staranja prebivalstva, večje pojavnosti KVČB kot tudi zaradi praviloma normalne pričakovane življenjske dobe bolnikov s KVČB. Klinične značilnosti, diagnostični pristop in zdravljenje KVČB pri starostniku so podobni kot pri mlajših bolnikih, moramo pa biti pozorni na nekatere pomembne razlike, ki so posledica staranja organizma, pridruženih bolezni in poli-farmacije. Pri starostniku s KVČB se moramo zavedati povečanega tveganja za okužbe, za pojav rakavih bolezni, za trombembolične dogodke, pogostejše so pri starostnikih kognitivne motnje, gibalne omejitve, osteoporoza, slabše prehransko stanje, bolezni srca in ožilja ter oslABLJENO ledvično delovanje, kar pomembno vpliva na odločanje o zdravljenju z imunosupresivnimi in biološkimi oz. tarčnimi zdravili ter na odločitev o kirurškem zdravljenju.

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, starostnik, klinične značilnosti, zdravljenje, varnost

ABSTRACT

Prevalence of IBD in the elderly is rising due to global ageing population, rising incidence of IBD and generally normal life expectancy of IBD patients. Clinical characteristics, diagnostic approach and therapy are similar in older as in younger patients, but certain differences as a consequence of ageing, comorbidities and poly-pharmacy warrant our consideration. We must be aware of higher risk of infections, malignancy and thromboembolic events in older IBD patients, also cognitive impairment, mobility issues, osteoporosis, malnutrition, cardio-vascular diseases and kidney failure are more frequent in the elderly, which greatly influences our decisions regarding immunosuppressive, biologic or target therapies and surgery.

Key words: inflammatory bowel disease, elderly, clinical features, therapy, safety

UVOD

Kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB), tako Crohnova bolezen (CB) kot ulcerozni kolitis (UK), so idiopatske bolezni prebavne cevi, za katere je značilen pretiran imunski odziv na neopredeljene antigene s kroničnim vnetnim odgovorom v črevesni sluznici oz. steni. Pojavnost in razširjenost obeh bolezni je v porastu, bolj izrazito v državah vzhodne Evrope, Azije in južne poloble. KVČB so značilno bolezni mladih odraslih, a drugi vrh pojavnosti je med 50. in 70. letom (1). Starostniki s KVČB lahko zbolijo že v mladosti in imajo tako dolgotrajno KVČB ali pa se bolezen pri njih pojavi »de-novo« v starosti (1). Staranje sproži nekatere spremembe v organizmu, ki lahko vplivajo na obravnavo starostnika s KVČB: staranje imunskega sistema (imunoscenescenca), posledično večje tveganje za okužbe in manjša učinkovitost cepiv, nižji prag bolečine, zmanjšan volumen in prekrvavitev jeter, spremembe v ano-rektalni fiziologiji s pojavom analne inkontinence (2). Osnovne

značilnosti bolezni in zdravljenje KVČB so enaki kot pri mlajših bolnikih, je pa pomembno opozoriti na nekatere razlike in posebnosti pri starostnikih.

EPIDEMIOLOGIJA KVČB V STAROSTI

V splošni populaciji je 3-17,8% starostnikov. Število oseb starejših od 65 let hitro narašča in starostniki bodo pričakovano predstavljali 31% celotne populacije v ZDA znotraj 10 let (1). Približno vsak 160-ti starostnik ima KVČB. Razširjenost KVČB med starostniki raste cca. 5,2% letno. Pri cca. 15% bolnikov s KVČB v Severni Ameriki in Aziji je bila bolezen odkrita po 60. letu starosti. Pojavnost KVČB je 4-8/100.000 pri starejših od 60 let (3). Razlikuje se med regijami, tako je v ZDA pojavnost CB okrog 4/100.000 in UK 6-8/100.000, v Evropi pa je višja in znaša tako za CB kot UK od 8-10/100.000 ljudi. Švedska raziskava je pokazala pojavnostno stopnjo KVČB 31/100.000 pri osebah starejših od 65 let in višjo stopnjo UK kot CB (4). Z leti pojavnost KVČB med starostniki upada, 65% bolnikov s KVČB je starih 60-70 let, 25% bolnikov 70-80 let in 10% je starejših od 80 let (1).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI KVČB V STAROSTI

CB je v starosti pogosteje omejena na debelo črevo (pri 44%), praviloma gre za vnetni fenotip, redkeje se pojavljajo fistule in zožitve (3,5). Prvi zagon bolezni je pogosteje hujši pri starostnikih kot pri mlajših osebah, čeprav je nato potek bolezni praviloma blažji z manj izraženimi simptomi kot so krvavitev, trebušna bolečina, driska in sistemski znaki (1,5). Zagon UK je pri starostnikih praviloma hujši kot pri mlajših osebah, pogosteje pa je bolezen omejena na danko ali levi del debelega črevesa (pri 40%), lokalizacija vnetja se s časom ne spreminja (1,3). Pri starostnikih s KVČB je genetsko ozadje manj značilno, družinska pojavnost je manj pogosta. Izven-črevesne manifestacije so primerljive z mlajšo populacijo, po pogostosti si sledijo periferni artritis, uveitis,

spondilitis in nodozni eritem (2). Pri starostnikih je pogostejša osteoporoza, med zapleti pa trombembolični dogodki. Starostniki s KVČB pogosteje potrebujejo bolnišnično zdravljenje, so bolj prizadeti, slabše prehranjeni, bolj slabokrvni in hipovolemični, potrebujejo več transfuzij in podaljšano hospitalizacijo. Starost se je pokazala za neodvisen dejavnik tveganja za smrtnost tekom bolnišničnega zdravljenja pri bolnikih s KVČB (1).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Zaradi neznačilnih kliničnih simptomov in znakov ter pogostosti drugih bolezenskih stanj v starosti, je čas do postavitve diagnoze KVČB pri starostnikih daljši, cca. 6 let, kot pri mlajši populaciji, kjer je cca. 2 leti (2). Pogostejša je tudi napačna diagnoza, kar v 60% primerov, za razliko od 15% med mlajšimi bolniki (1). Diferencialna diagnoza je pri starejših bolnikih široka. Pomisliti moramo na bolezni kot so kolo-rectalni karcinom, limfom, divertikulitis, z nesteroidnimi antirevmatiki sprožen kolitis, ishemični ali mikroskopski kolitis, ob ustrezni anamnezi moramo pomisliti na po-radiacijski kolitis. Večje je tveganje tudi za infekcijski kolitis, zato moramo ob vsaki driski pri starostniku izključiti črevesne okužbe s salmonelo, šigelo, kampilobakterjem ali E. coli in klostridijsko drisko (1,2,5). Pri starostnikih so pogoste pridružene bolezni kot so sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni, maligne neoplazme, funkcionalne in kognitivne motnje ter ledvično popuščanje, kar vpliva tako na pravilnost diagnoze kot tudi na odločitve o zdravljenju (5).

ZDRAVLJENJE

Pri obravnavi starostnikov s KVČB je pomembno razlikovati med sicer zdravim, aktivnim in funkcionalno ter kognitivno sposobnim starostnikom ter krhkim starostnikom s pomembnimi pridruženimi boleznimi, kognitivnimi motnjami in omejeno mobilnostjo (1,2). Pristop

k zdravljenju mora biti individualiziran, upošteva vse starostnikove značilnosti, omejitve, pridružene bolezni in sočasno terapijo.

Podatki o zdravljenju KVČB pri starostnikih so pomanjkljivi, starostniki so pogosto izključeni iz interventnih kliničnih raziskav. Posledično ni smernic, priporočil ali specifičnih algoritmov zdravljenja KVČB v starosti (1,5). Nedavno je Ameriško združenje gastroenterologov objavilo strokovni pregled in posodobitev kliničnih priporočil za zdravljenje starostnikov s KVČB, kjer priporočajo multidisciplinarni pristop upoštevajoč pridružene bolezni, poli-farmacijo, telesni in kognitivni upad ter duševno stanje posameznika. Predlagali so tudi diagnostični in terapevtski algoritem (3). Tudi pri starostnikih s KVČB so cilji zdravljenja indukcija in vzdrževanje remisije, preprečevanje zapletov in neželenih učinkov ter izboljšanje kakovosti življenja. Pri zdravljenju z zdravili moramo biti pozorni na njihove neželene učinke, potencialne interakcije med zdravili ter za starost značilne pridružene bolezni, ki lahko vplivajo na izbor zdravil ali odmerjanje (5).

Aminosalicilati, predvsem mesalazin, so pri starostnikih s KVČB pogosto predpisovana zdravila, kar v 80% pri CB in 84% pri UK znotraj 10 let od postavitve diagnoze. Praviloma jih dobro prenašajo, potrebno pa je spremljati ledvično delovanje in krvno sliko, saj v kombinaciji s tiopurini večajo tveganje za leukopenijo. Pri bolnikih, ki prejemajo varfarin, lahko mesalazin poveča njegovo antikoagulantno aktivnost (5). Možne so tudi druge interakcije, npr. zmanjšana aktivnost digoksina in zvišanje serumske koncentracije hidralazina ter nekaterih tuberkulostatikov, kar lahko privede do hepatotoksičnosti (1,2). Pri topični aplikaciji, kot so svečke in klizme, moramo upoštevati omejitve zaradi oslABLJENE moči analnega sfinktra, zaradi omejene gibljivosti je lahko otežena samo-aplikacije tovrstne oblike terapije (1,5). Previdnost je še posebej potrebna pri bolnikih z oslABLJENIM delovanjem ledvic ali ledvičnimi kamni zaradi podaljšanega ledvičnega očistka zdravila (2,3).

Kortikosteroide uporabljamo za indukcijo remisije in hitro izboljšanje simptomov tako UK kot CB. Njihov učinek je primerljiv med mlajšo in starejšo populacijo bolnikov s KVČB (3). V primerjavi z mlajšimi bolniki je uporaba kortikosteroidov za vzdrževanje remisije pogostejša pri starostnikih. Kar 20-40% starostnikov s KVČB je zdravljenih s kortikosteroidi v prvih 5 letih od postavitve diagnoze (5). Razširjenost rezistence na kortikosteroide in odvisnosti od kortikosteroidov je pri starejših bolnikih okrog 30% (2). Od odmerka odvisni neželeni učinki se pojavijo pri 40% starostnikov dolgotrajno zdravljenih s kortikosteroidi. Do osteoporoze pride v 16%, osteoporotični zlomi in osteonekroza pa so opisani pri 15% starostnikov (1). Tveganje za osteoporotične zlome dodatno povečujejo malabsorpcija in malnutricija, ki sta pri starostnikih pogostejši (2). Svetovana je meritev mineralne kostne gostote po 6 in 18 mesecih ter nato redno sledenje, poleg nadomeščanja vitamina D in kalcija se priporoča tudi zdravljenje z bisfosfonati (1,2). Zaradi pridruženih bolezni so starostniki bolj izpostavljeni tudi drugim neželenim učinkom kortikosteroidov, kot so poslabšanje arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni, glaukoma in katarakte ter kognitivnih motenj. Prav tako je povečano tveganje za anksioznost, depresijo, utrujenost, motnje spanja in druge duševne motnje, vplivajo tudi na zadrževanje tekočine v telesu, kar je pomembno pri bolnikih s srčnim popuščanjem in oslABLJENIM ledvičnim delovanjem (1,3). Pri starostnikih je povečano tveganje za krvavitev iz prebavil, dodatno ga povečuje sočasna raba kortikosteroidov in nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), zato je svetovana opredelitev dejavnikov tveganja za krvavitev ter preventivno zdravljenje z zaviralcem protonske črpalke (2,5). Dolgotrajna uporaba kortikosteroidov povečuje tveganje za okužbe, predvsem glivične, povečuje potrebo po hospitalnem zdravljenju in operacijah ter podvoji tveganje za smrtnost teh bolnikov (2). Pri bolnikih z blago do zmerno CB ileo-kolona ali desnega dela debelega črevesa ter pri bolnikih z blagim do zmernim levostranskim

UK se zaradi omenjenih številnih neželenih učinkov sistemskih kortikosteroidov priporoča uporaba budezonida, ki se metabolizira že ob prvem prehodu skozi jetra in povzroča manj neželenih učinkov (1,3). Pri proktitisu in levostranskem kolitisu se priporoča uporaba topičnih oblik, še posebej pene, ki ima manjši volumen in jo bolniki lažje zadržijo (3). Kortikosteroidi lahko vplivajo na metabolizem drugih zdravil, npr. zmanjšajo aktivnost fenitoina, fenobarbitona, efedrina in rifampina, vpletajo se v presnovo antikoagulantnih zdravil, na kar moramo biti pozorni med zdravljenjem (1,2).

Imunomodulatorna zdravila so pri starostnikih s KVČB enako učinkovita kot pri mlajših osebah, je pa podatkov o njihovi uporabi pri starostnikih manj (3). Prav tako ni signifikantnih razlik v njihovem metabolizmu in toksičnosti med obema populacijama (2). Kljub temu so po podatkih iz literature pri starostnikih manj pogosto uporabljena zdravila, tiopurini pri 6% in metotreksat zgolj pri 1% (1). Na manjšo uporabo tiopurinov pri starostnikih verjetno vpliva povečano tveganje za nekatere rakave bolezni, kot so ne-Hodgkinov limfom, ne-melanomski rak kože in rak sečil, večja pojavnost oportunističnih okužb ter večja verjetnost za hepato- in mielotoksičnost, slednja je pogostejša pri sočasni rabi alopurinola, klotrimazola in zaviralcev angiotenzinske konvertaze (1,2,5). Metotreksat je v monoterapiji indiciran za indukcijo in vzdrževanje remisije CB, v kombinaciji z zaviralci TNF alfa pa tako pri CB kot tudi pri UK. Kljub primerljivim podatkom o učinkovitosti metotreksata pri zdravljenju starostnikov z revmatoidnim artitisom napram mlajšim bolnikom, njegovo rabo omejujeta predvsem sočasna jetrna ali ledvična bolezen ter možne interakcije z drugimi zdravili, npr. NSAR, tetraciklini, penicilinom, teofilinom in diuretiki zanke (1,3,5).

Podatki o učinkovitosti bioloških zdravil za zdravljenje KVČB pri starostnikih so omejeni, ni pa dokazov, da je učinkovitost drugačna

kot pri mlajših bolnikih (5). Raziskave z zaviralci TNF alfa so pokazale nasprotujoče si rezultate. Nekatere raziskave so pokazale primerljivo učinkovitost z doseganjem klinične remisije UK pri 59% in CB pri 65% starostnikov po 2 letih zdravljenja z infliksimabom ali adalimumabom, tudi meta-analiza raziskav z infliksimabom in golimumabom ni pokazala razlik (6). V drugih raziskavah je bil učinek pri starostnikih slabši kot pri mlajših bolnikih (61% napram 83%), verjetnost doseganja klinične remisije brez kortikosteroidov po 12 mesecih pa pri starostnikih kar za pol nižja (31% napram 67%) (1,6). Bolniki starejši od 60 let ob začetku zdravljenja z zaviralci TNF alfa imajo večje tveganje za prekinitev terapije v prvi vrsti zaradi neželenih učinkov (cca. 20% v 1 letu in kar 70% v 2 letih) (1,5,6). Pri starostnikih so med zdravljenjem z zaviralci TNF alfa pogostejše vse okužbe, predvsem resne okužbe (npr. pljučnica in sepsa), tako v primerjavi z mlajšimi bolniki, ki so bili zdravljeni z zaviralci TNF alfa, kot tudi v primerjavi s starostniki, ki niso prejeli bioloških zdravil (3,7). Kar za 3x je bilo večje tveganje za pojav rakave bolezni v primerjavi z mlajšimi bolniki, ki so bili zdravljeni z zaviralci TNF alfa, v primerjavi s starostniki brez biološke terapije pa je bilo tveganje primerljivo, kar ukazuje na starost kot ključen dejavnik tveganja za pojav raka (7). O kombiniranem zdravljenju z zaviralci TNF alfa in imunomodulatorji je podatkov še manj. Med kombiniranim zdravljenjem CB je povečano tveganje za pojav ne-Hodgkinovega limfoma, pri čemer je starost poleg moškega spola in trajanja bolezni pomemben dejavnik tveganja (5). Nasprotujoči so si podatki o tveganju za ponovitev rakave bolezni med zdravljenjem z zaviralci TNF alfa (5). Svetovana je previdnost pri bolnikih, ki so preboleli rakavo bolezen, z natančno oceno ev. aktivne bolezni pred pričetkom zdravljenja (3). Med drugimi neželenimi učinki zaviralcev TNF alfa je pri starostnikih izražen neugoden vpliv na srčno funkcijo s posledično višjo smrtnostjo, zato je tovrstno zdravljenje kontraindicirano pri bolnikih s srčnim popuščanjem NYHA 3-4.

Potrebna je previdnost tudi pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo in nevrološkimi boleznimi (1,5).

Omejeni podatki kliničnih raziskav z vedolizumabom kažejo na primerljivo učinkovitost zdravila pri zdravljenju starostnikov s KVČB. Tudi razlik v stopnji neželenih učinkov (okužbe, resne okužbe, malignomi) med starostniki in mlajšimi bolniki ni bilo, najverjetneje zaradi njegove črevesne selektivnosti (3,5,8,9). Nedavno objavljeni podatki italijanske raziskave so pokazali primerljivo stopnjo neželenih učinkov vedolizumaba med zdravljenjem starostnikov (≥ 65 let) in mlajših bolnikov s KVČB. Pri UK je bila učinkovitost zdravila nekoliko nižja pri starostnikih, med tem ko pri zdravljenju CB razlike med skupinama ni bilo (10).

Vse več je tudi podatkov o učinkovitosti in varnosti ustekinumaba pri starostnikih. Retrospektivna analiza podatkov španskega registra ENEIDA, ki je zajela 648 bolnikov s CB, med katerimi je bilo 212 starejših od 60 let, je pokazala enako stopnjo doseganja kliničnega odziva v 16. in 54. tednu, remisije brez kortikosteroidov ter biokemičnega odziva (CRP in kalprotektin) v obeh skupinah. Prav tako je bila primerljiva stopnja neželenih učinkov, resnih okužb, potrebe po hospitalizaciji in operativnem zdravljenju. Izjema je bila višja pojavnost novoodkritih malignomov pri starejših bolnikih (4,25% napram 0,69%; $p=0,003$). Vztrajanje (perzistenca) zdravljenja z ustekinumabom je bilo primerljivo med skupinama (11). Učinkovitost in varnost ustekinumaba pri starejših bolnikih s KVČB so potrdile tudi druge raziskave (6,8,9,12).

Večina podatkov o varnosti zdravljenja z zaviralci Janus kinaz je pridobljena iz raziskav s tofacitinibom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom. Po združenih podatkih raziskav je bilo s tofacitinibom zdravljenih 16% bolnikov starih 65 let ali več. Pri teh bolnikih je bilo večje tveganje za herpes zoster v primerjavi s skupino, ki je prejerala

placebo. Pri bolnikih, ki so imeli dejavnike tveganja za srčno-žilne dogodke je bilo nekoliko večje tveganje za venske tromb-embolizme v skupini zdravljeni z višjim odmerkom tofacitiniba v primerjavi s skupino, ki je prejela zaviralce TNF alfa (13).

Indikacije za kirurško zdravljenje so enake pri starostnikih kot pri mlajših bolnikih s KVČB. Najpogostejši vzrok za kirurško zdravljenje je pri starejših bolnikih odpoved medikamentozne terapije, pogostejše indikacije so še klostridijska okužba in kolorektalni rak ali napredovala displazija (1). Po podatkih iz literature starostniki z UK redkeje potrebujejo operativno zdravljenje, stopnja kolektomij je pri njih nižja (5). Pri bolnikih s CB je pogostost kirurškega zdravljenja podobna med mlajšimi in starejšimi bolniki, starejši je bolnik pri postavitvi diagnoze CB, nižja je stopnja operacij (2,5). Večja ameriška raziskava o varnosti kirurškega zdravljenja KVČB je pokazala večjo 30-dnevno pooperativno smrtnost med starostniki v primerjavi z mlajšimi bolniki, dodatno je bila neodvisen dejavnik tveganja potreba po urgentni operaciji. Pri starejših bolnikih je bila višja stopnja pooperativnih zapletov, predvsem okužb, venskih tromb-embolizmov, krvavitev s potrebo po transfuziji, srčnih, ledvičnih in nevroloških zapletov, podaljšano je bolnišnično zdravljenje. Dodatno poveča tveganje za pooperativne zaplete in smrtnost breme pridruženih boleznih (5,14). Drugi dejavniki, ki so vplivali na neželene izide operativnega zdravljenja, so bili višja starost (≥ 80 let), moški spol in hipoalbuminemija, pri najstarejših bolnikih tudi hujšanje in potreba po transfuziji pred operacijo (1,5). Na odločitev o obliki operacije pri starostnikih z UK pomembneje vpliva delovanje analnega sfinktra kot sama kronološka starost. Ob ohranjenem delovanju analnega sfinktra je podobno kot pri mlajših bolnikih kirurško zdravljenje izbora kolektomija z oblikovanjem ileo-analnega pauča. Pri analni inkontinenci se bolnikom priporoča trajna stoma (2,5). Za boljši izid operativnega zdravljenja

je pomemben skrben izbor bolnikov upoštevajoč delovanje analnega sfinktra, loko-motorne in kognitivne zmožnosti (1). Priporočena je pred-operativna ocena in optimizacija prehranskega stanja ter trombo-profilaksa (3).

DRUGI UKREPI ZA VZDRŽEVANJE ZDRAVJA

Bolniki s KVČB so izpostavljeni podhranjenosti, ki je prisotna pri 14% bolnikov s CB in 5,7% bolnikov z UK. Starostniki s KVČB so še bolj ranljiva skupina, do podhranjenosti pride zaradi neustrezne prehrane, nezadostnega vnosa hranil, motenj v absorpciji in spremenjenih potrebah zaradi vnetnega procesa. Lokalizacija in obseg prizadetosti črevesja, aktivnost bolezni, stanje po operativnem zdravljenju povečajo tveganje za beljakovinsko-energijsko podhranjenost in pomanjkanje specifičnih mikronutrientov, vitaminov, elementov v sledovih, zato je potrebno redno sledenje prehranskega stanja in ukrepanje v primeru pomanjkanj (5).

Tveganje za nekatere okužbe, ki so jim imunsko oslabljeni bolniki bolj izpostavljeni, se lahko pomembno zmanjša s pravočasnim cepljenjem. Pri starostnikih je zaradi pridruženih bolezni in imunosenescence (imunsko oslabljenost zaradi staranja organizma) še večje tveganje za okužbe in z njimi povezane resne zaplete, je pa učinkovitost cepiv pogosto manjša (1,5). Starostnikom priporočamo ista cepljenja kot mlajšim bolnikom in sicer cepljenje proti hepatitisu B, letno cepljenje proti gripi, obdobja cepljenja proti pnevmokokni okužbi, v posebnih primerih cepljenje proti meningokoku (v primeru splenektomije) ter pred zdravljenjem z JAK zaviralci cepljenje z in-aktiviranim cepivom proti herpes zosteru (1,3).

Tveganje za venske tromb-embolizme je izrazito povečano pri starostnikih, ki so bolnišnično zdravljeni, zato je pri vseh hospitaliziranih starostnikih priporočena trombo-profilaksa (5).

Bolniki z dolgotrajnim kolitisom imajo povečano tveganje za kolo-rektalni karcinom. Zato je pomembno redno sledenje starostnikov, ki so zboleli že v mladosti. Ker se s starostjo večja tudi tveganje za zaplete endoskopskih posegov, imajo starejši bolniki pogosteje pridružene bolezni in posledično morda omejeno pričakovano življenjsko dobo, je potrebno tehtno presoditi koristi in tveganja nadzornih kolonoskopij. Pri odločitvi o endoskopskem sledenju je potrebno upoštevati tudi bolnikovo sposobnost za ev. zahtevnejše endoskopske ali kirurške posege v primeru odkrite napredovale displazije ali rakave bolezni (3,5). S starostjo se večja tudi tveganje za druge vrste rakavih bolezni. Pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, moramo misliti predvsem na pojav ne-melanomskega raka kože, limfoma in raka materničnega vratu pri ženskah. Svetujemo ustrezne zaščitne ukrepe pred povečano izpostavljenostjo soncu ter redne ginekološke preglede (5).

ZAKLJUČEK

S staranjem prebivalstva in večanjem pojavnosti KVČB je pričakovati večjo razširjenost KVČB pri starostnikih. Obravnava starostnika s KVČB je podobna obravnavi mlajših bolnikov, tako s stališča diagnostike kot zdravljenja, je pa potrebno pri odločitvah upoštevati starostnikovo splošno zdravstveno stanje, pridružene bolezni, loko-motorno in kognitivno delovanje ter poli-farmacijo. Pristop k obravnavi starostnika s KVČB naj bo holističen in multidisciplinaren.

LITERATURA

1. Nimmons D. Elderly patients and inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(1):51.
2. Prelipcean CC, Mihai C, Gogalniceanu P, Mihai B. What is the impact of age on adult patients with inflammatory bowel disease? *Clujul Med [Internet].* 2013;86(1):3–9.
3. Ananthkrishnan AN, Nguyen GC, Bernstein CN. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. *Gastroenterology [Internet].* 2021;160(1):445–51.
4. Everhov ÅH, Halfvarson J, Myrelid P, Sachs MC, Nordenvall C, Söderling J, et al. Incidence and Treatment of Patients Diagnosed With Inflammatory Bowel Diseases at 60 Years or Older in Sweden. *Gastroenterology.* 2018;154(3):518–528.e15.
5. Hruz P, Juillerat P, Kullak-Ublick GA, Schoepfer AM, Mantzaris GJ, Rogler G. Management of the Elderly Inflammatory Bowel Disease Patient. *Digestion.* 2020;101(Suppl1):105–19.
6. Garg R, Aggarwal M, Regueiro MD, Click BH. AGA USTEKINUMAB IS SAFE IN ELDERLY CROHN ' S DISEASE PATIENTS Inflammatory Bowel Diseases IBD : Special Populations , Conception , Adolescent , and Older Presented on Saturday , May 2 , 2020 12 : 30 PM. 2020;5–9.
7. Borren NZ, Ananthkrishnan AN. Safety of Biologic Therapy in Older Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2019;17(9):1736–1743.e4.
8. Galan C De, Truyens M, Peeters H, Gismero FM, Elorza A, Torres P, et al. Safety of vedolizumab and ustekinumab in elderly IBD patients: a real-life multicentric cohort study. *UEG J.* 2021;9:554–5.
9. Gebeyehu GG, Fiske J, Liu E, Limdi J, Davies M, Baig D, et al. P23 Comparative safety and effectiveness of ustekinumab and vedolizumab in elderly crohn's disease patients. 2022;A47.2-A48.
10. Pugliese D, Privitera G, Crispino F, Mezzina N, Castiglione F, Fiorino G, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab in a matched cohort of elderly and nonelderly patients with inflammatory bowel disease: the IG-IBD LIVE study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(1):95–109.
11. Deza DC, Calvo LJJ, Arbon JM. Effectiveness and safety of ustekinumab in elderly patients : Real world evidence from ENEIDA registry P263 Influence of Crohn ´ s Disease phenotype in the retention rate of ustekinumab treatment : SUSTAIN Study. :29–30.
12. Garg R, Aggarwal M, Butler R, Achkar JP, Lashner B, Philpott J, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Elderly Crohn's Disease Patients. *Dig Dis Sci [Internet].* 2022;67(7):3138–47.
13. J.R. Curtis, H. Schulze-Koops, L. Takiya, C.A. Mebus, K.K. Terry, P. Biswas TVJ. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(3):390–400.
14. Bollegala N, Jackson TD, Nguyen GC. Increased Postoperative Mortality and Complications Among Elderly Patients With Inflammatory Bowel Diseases: An Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2016;14(9):1274–81.

PENETRIRAJOČA CROHNOVA BOLEZEN

PENETRATING CROHN'S DISEASE

Cvetka Pernat Drobež

*Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicine,
Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
e-pošta: cvetka.pernat@ukc-mb.si*

IZVLEČEK

Penetrirajoča Crohnova bolezen vodi s progresivnim nenadzorovanim vnetjem in s transmuralno prizadetostjo črevesne stene v razvoj zapletov. Obvladovanje zapletov penetrirajoče bolezni predstavlja svoj sklop izzivov, saj lahko povzroči znatno obolevnost in povečano tveganje umrljivosti. Za izboljšanje oskrbe bolnikov s penetrirajočo Crohnovo boleznijo na splošno in še posebej v perioperativni fazi so bistvenega pomena multidisciplinarne timske obravnave bolnika. Ustrezno načrtovanje operacije bo zmanjšalo tveganje za kirurško povzročeno penetrirajočo bolezen in izboljšalo izid, ko je penetrirajoča bolezen že prisotna. Pomembno je oceniti bolnike pred operacijo in jih optimizirati.

Ključne besede: Crohnova bolezen, fistula, flegmona, abscess; predoperativno optimizacija bolnika.

ABSTRACT:

Penetrating Crohn's disease through the progressive uncontrolled inflammation and the transmural involvement of the bowel wall leads to the development of complications. The management of penetrating complications poses its own set of challenges and can result in significant morbidity and an increased risk of mortality. To improve

the care for patients with penetrating Crohn's disease in general, and in the peri-operative phase in particular, the use of multidisciplinary team discussions is essential. Proper surgical planning will decrease the risk of surgically induced penetrating disease and improve the outcome when penetrating disease is already established. It is important to evaluate patients prior to surgery and optimize them.

Key words: Crohn's disease, fistula, phlegmon, abscess; preoperative optimization.

UVOD

Crohnova bolezen (CB) je kronična vnetna bolezen prebavil, ki prizadene predvsem mlade in pogosto vodi do znatnega poslabšanja kakovosti bolnikovega življenja. Vnetni proces lahko vključuje kateri koli del prebavne cevi, od ust do zadnjika, večinoma pa distalni del ozkega črevesa, in sicer ileum in debelo črevo.

Zgodaj v poteku bolezni vnetno dogajanje praviloma zajame le sluznico. Postopno se vnetje širi globlje in zajame celotno črevesno steno, lahko se razširi tudi v okolne strukture. Ne vemo, zakaj pri določenih bolnikih vnetno dogajanje ostane omejeno le na sluznico, zakaj določeni razvijejo fibrozo mišične plasti pod-sluznice in hiperplazijo gladkih mišic črevesne stene, kar je vzrok nastanku striktur in zakaj pri določenih pride do razslojenosti črevesne stene in penetracije vnetja v okolico z nastankom fistul in abscesov. Z ozirom na tip vnetnega izražanja govorimo o vnetni (vnetje je omejeno le na sluznico), strikturizirajoči/stenozirajoči in penetrirajoči obliki CB.

V zgodnjih fazi CB so značilne epizode remisij in relapsov. Relapsi potekajo z značilnimi kliničnimi simptomi ter z laboratorijskimi, endoskopskimi in histološkimi znaki vnetja. Vendar pa sub-klinično potekajoče vnetje vztraja tudi v času klinične remisije. Vemo, da je potek CB napredujoč in destruktiven in vodi v okvaro črevesja. Pogosto

je potrebna kirurška resekcija striktur, fistul ali abscesov in ta cikel se ponavlja. Resekcija črevesa vodi v postopno izgubo črevesne funkcije in v invalidnost (1).

S ciljem, da bi preprečili progres CB v stikturizirajočo ali penetrirajočo obliko, postaja zdravljenje CB vedno bolj agresivno glede rabe protivnetnih zdravil. Od postopnega "step-up" zdravljenja s steroidi preko imunomodulatorjev (azatioprin, merkaptopurin in metotreksat) do bioloških zdravil (infliksimumab, adalimumab, golimumab, vedolizumab in ustekinumab) je prišlo do "akceleriranega step-up" pristopa ali celo "top-down" pristopa pri izbranih bolnikih. Vendar pa se še vedno razpravlja ali je ta strateška sprememba spremenila potek CB in/ali potrebo po operaciji (2), hkrati pa vemo, da so se stroški zdravstvenega varstva bolnikov s KVČB pomembno povečali (3).

Indikacije za operativno zdravljenje so zapleti CB, in sicer strikture in/ali zapleti penetracije vnetja v okolico. Pred širšo rabo imunomodulatornih in bioloških zdravil je bilo operiranih približno 50 % bolnikov v prvih 10 letih po diagnozi CB (4). V zadnjih 50 letih poročajo o upadu kirurških posegov. V nedavni študiji na Švedskem je bila kumulativna incidenca operacij v 10 letih po diagnozi 21 % pri bolnikih, diagnosticiranih med letoma 2004 in 2009, 15 % pa je imelo ponovni poseg v 5 letih od primarne operacije (5).

INTESTINALNA PENETRIRAJOČA CB

Penetrirajočo CB lahko anatomsko razdelimo v 2 skupini: fistule, ki izvirajo iz trebušne votline, in tiste, ki vključujejo perianalno regijo in presredek. V tem pregledu sem se osredotočila na ne-perianalno penetrirajočo CB, oziroma na intestinalno penetrirajočo CB.

Kompleksnost le-te opredeljujejo: vnetna masa v trebuhu/absces, prosta perforacija črevesa ter intestinalne fistule z ali brez črevesne odpovedi, in sicer entero-enterične, entero-cistične in entero-kutane.

Flegmona/abscesi/fistule:

Transmuralna prizadetost črevesne stene lahko povzroči razvoj sinusnih traktov. Če se sinusni trakt ne konča na drugi epitelizirani površini, se kaže kot zaprta perforacija, ki se razvije v slabo definirano vnetno maso, govorimo o flegmoni; če se flegmona okuži, nastane absces. Klinično se absces kaže z lokaliziranim peritonitisom, in sicer z bolečino v trebuhu, z omejeno napetostjo trebušne stene ter s povišano telesno temperaturo. Abscesi, ki vključujejo mišico psoas, se kažejo s šepanjem in bolečino v boku, v kolku, v stegnu ali v kolenu.

Če sinusni trakt prodre v serozo druge črevesne vijuge, pride do nenormalne povezave med 2 epiteliziranimi površinama, govorimo o fistuli. Intestinalne fistule so razvrščene glede na njihovo anatomsko prizadetost na notranje ali zunanje ter glede na organ ali strukturo, kjer izvirajo in se končajo.

Enterokutane fistule so zunanje fistule, končajo se na koži. Kažejo se z iztekanjem črevesne vsebine na površino kože in s posledičnim okolnim kožnim vnetjem. Približno tri četrtine teh je po-operativnih fistul in več kot polovica izvira iz tankega črevesa (6). Glede na dnevno količino izmeta skozi zunanjo fistulo jih razvrstimo v fistule z <200 ml, z 200–500 ml ali >500 ml izmeta dnevno (7). Pri fistulah z velikim izmetom bolnik postopno razvije dehidracijo, malabsorpcijo in/ali motnje elektrolitov.

Pogosteje se srečujemo z notranjimi fistulami. Klinične značilnosti le teh so odvisne od lokalizacije:

- Entero-enterična fistula je lahko asimptomatska ali se kaže kot tipljiv tumor v trebuhu;
- Entero-vezikalne fistule v cca 80% izhajajo iz ileuma; nanje pomislimo pri ponavljajočih se urinfektih ali pneumaturiji; pogosteje se pojavijo pri moških, so enostranske in desnostranske;

ženske verjetno ščiti pregrada, ki jo ustvarita maternica in vagina (8).

- Entero-vaginalna fistula se kaže z izločanjem zraka ali fecesa skozi nožnico, z gnojnim izcedkom ali izcedkom z neprijetnim vonjem iz nožnice ali z bolečim spolnim odnosom.
- Fistula v retroperitonej je vzrok abscesu v mišici psoas in/ali v zapori ureterjev s posledično hidronefrozo.

Večina teh fistul je asimptomatskih; če pa zaobide dolge segmente črevesja, lahko pride do driske, malabsorpcije in izgube telesne teže.

Prosta perforacija

Pri CB je redka, opisujejo jo pri 1–2 % bolnikov (9). Najpogostejša lokacija je tanko črevo, predvsem ileum, proksimalno od stricture; opisane so tudi perforacije debelega črevesa proksimalno od stricture, lahko so pa posledica sočasnega kolorektalnega raka (9).

Penetrirjoča CB po kirurškem ali endoskopskem zapletu

Najtežja oblika zapleta pri bolnikih s CB po kirurškem ali endoskopskem zapletu je penetrirajoča CB s posledično odpovedjo prebavil; le ta je v 83–88 % povezana s kirurškimi zapleti in le v 12–17 % posledica zaradi same bolezni (10). Večina bolnikov s CB in po-operativnimi zapleti ne bo razvila odpovedi prebavil, temveč intra-abdominalne septične zaplete, kot so abscesi in/ali anastomozne fistule, ki se pojavijo pri približno 5–10 % bolnikov (11).

Vsak bolnik s CB lahko razvije intraabdominalne septične zaplete, vendar izstopajo peri-operativni dejavniki tveganja: penetrirajoča bolezen, kajenje, anemija, izguba teže, hipoalbuminemija in anastomoza debelega črevesa (12). S številom dejavnikov tveganja v času operacije se povečuje tudi tveganje zapletov na anastomози; v primeru treh ali štirih dejavnikov se tveganje približa 50 % (12).

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Ultrazvok trebuha omogoča v rokah izkušenega diagnostika dobro oceno porazdelitve in dolžine prizadetega črevesja.

CT-enterografija (CTE), MR-enterografija (MRE), MR male medenice: prednostne slikovne preiskave za dokaz zapletov penetrirajoče CB.

Dodatni načini slikanja, ko UZ, MR in CT niso povedni:

- Kateterizacija fistule z vbrizgavanjem kontrasta v zunanjo ustje fistule za oceno poteka fistule.
- Raba angiografskega katetra in vodilne žice pod diaskopijo za oceno poteka fistule in morebitnih žepov ali votlinice.
- Proktografija z barijevim klistirjem ali vaginografija z injiciranjem kontrasta v vagino s pomočjo okluzijskega vaginalnega balona.
- Lokalna raba barvil pri majhnih fistulah.

PRE-OPERATIVNA OPTIMIZACIJA BOLNIKA

Pri vsakem bolniku s penetrirajočo CB moramo pred operacijo pomisliti, katerim zapletom je izpostavljen zaradi operacije (ki pa je sicer potrebna). Zavedati se moramo, da lahko zapleti operacije bolnika pripeljejo do črevesne odpovedi, ki zahteva dolgotrajno parenteralno prehrano, najpogostejši mehanizem nastanka tega resnega po-operativnega zapleta pa je po-operativna abdominalna sepsa (10).

Vsi bolniki, zlasti tisti z visokim tveganjem zapletov, si zaslužijo pred operacijo razpravo na Multi Displinarnem Timu (MDT). Pred kirurško odločitvijo o tipu operacije ima bolnik pravico pridobiti informacije glede predoperativnega in operativnega načrta; opozorjen mora biti na tveganja operacije, saj je on tisti, ki bo trpel morebitne posledice.

Veliko dejavnikov tveganja je s predoperativno optimizacijo mogoče spremeniti (13). V zadnjih letih se razvijajo klinične poti za obravnavo

spremenljivih dejavnikov tveganja pred operacijo. Zaradi narave dejavnikov tveganja takšna optimizacija pogosto traja od 3–6 tednov.

Pomembni ukrepi:

Pred-operativno zdravljenje abdomino-pelvičnih abscesov in flegmon:

Medtem ko je tipna abdominalna masa pri bolniku s CB prej veljala za indikacijo za takojšnjo operacijo, je danes ravno nasprotno. Operacija abscesa ali flegmone z ali brez predoperativnega zmanjšanja je tehnično zahtevna in bo verjetno zahtevala laparotomijo namesto minimalno invazivnega pristopa. Verjetno bo potrebna resekcija tudi zdravih črevesnih zank, ki so v kontaktu z vnetno maso. Včasih lahko začasna ileostoma pred kasnejšo resekcijo izboljša bolnikovo stanje z umiritvijo abdominalne sepse, z zmanjšanjem obsega vnetega črevesa in posledično z resekcijo krajšega segmenta črevesa (14).

- **Interventna Radiologija**

Glavni način zdravljenja večjih abscesov je perkutana drenaža, vodena z ultrazvokom ali z računalniško tomografijo. Na splošno velja, da je potrebno drenirati abscese, večje od 3 cm (15). Perkutana drenaža v trebuhu je skoraj vedno mogoča.

Razvijajo se pa tudi novi pristopi za doseganje manj dostopnih mest, in sicer transglutealna in transrektalna pot.

- **Omejitev oralnega hranjenja**

Čeprav ni dokazov, je smiselno pri penetrirajoči CB s flegmono ali z abscesi omejiti peroralno prehrano (16). Možnosti za zadovoljevanje prehranskih potreb sta enteralna in parenteralna prehrana. Če gre za prizadetost distalnega tankega črevesa, ima prednost enteralna prehrana. Če je prizadet dvanajstnik ali proksimalni jejunum, se priporoča počitek črevesja in popolna parenteralna prehrana. Gastrointestinalno izločanje dodatno zmanjšajo visoki odmerki zaviralcev protonske črpalke, pri okvarah dvanajstnika se priporočajo tudi analogi somatostatina.

- **Protimikrobno zdravljenje**

Drenažne posege vedno kombiniramo s protimikrobno terapijo. V nasprotju s po-operativnimi abscesi in abscesi druge etiologije, kjer mora biti trajanje protimikrobne terapije čim krajše, je praviloma potrebno pri penetrirajoči CB to terapijo podaljšati, zlasti če drenaža ni izvedljiva, kot na primer pri retroperitonealni masi/flegmoni.

- **Raba zdravil za zdravljenje CB**

- **Kortikosteroidi:**

Med zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje CB, so kortikosteroidi tisti, ki so najmočneje povezani s peri-operativnimi zapleti. Leta 2000 so prvič dokazali povezavo med zdravljenjem s kortikosteroidi in po-operativno abdominalno sepo (12). Podobno je študija iz Oxforda pokazala, da je dnevna raba vsaj 10 mg prednizolona ali ekvivalenta 4 tedne ali več pred operacijo neodvisen dejavnik tveganja za zaplete, povezane z anastomozo (11). Na osnovi Oxfordske študije je priporočeno, da je za varno primarno anastomozo smotrno zmanjšati v štirih tednih pred operacijo dnevni odmerek prednizolona ali ekvivalenta na 10 mg in manj.

- **Imunomodulatorji:**

Imunomodulatorji vključujejo tiopurine (azatioprin in 6-merkaptopurin) ter metotreksat. Literatura je relativno prepričljiva, da tiopurini ne predstavljajo dodatnega tveganja, če se uporabljajo pred operacijo (17). O predoperativni rabi metotreksata je malo podatkov, večinoma opustijo zdravljenje teden dni pred operacijo.

- **Biološka zdravila zaviralci TNF α :**

Vpliv predoperativne rabe zaviralcev TNF α na po-operativne zaplete, vključno z abdominalno sepo, je manj jasen kot vpliv kortikosteroidov. Metaanalize objavljene literature so dokaj heterogene in v svojih zaključkih protislovne (18). Z ozirom na

znake tveganja, objavljene v nedavni literature, se priporoča, da smo z rabo zaviralcev TNF α previdni, dokler se ne pojavijo prepričljivejši podatki o njihovi varnosti (18). Glede na resne posledice po-operativne trebušne sepse in nedokončne podatke se zaenkrat priporoča načrtovati operacijo črevesja, ki zahteva anastomozo v 1/2–1 časovnem intervalu od zadnje aplikacije zdravila in odložiti naslednji odmerek za 2 tedna (16).

- **Totalna enteralna prehrana (TEP):**

Pri odraslih se TEP ne uporablja rutinsko zaradi slabše učinkovitosti (v primerjavi z učinki pri otrocih), kar je verjetno posledica zmanjšane adherence bolnikov. Vendar ima v obdobju pred operacijo TEP prednost: zagotavlja vnos kalorij, zagotavlja prehrano črevesnega epitelija, vnos kalorij je mogoče natančno prilagajati za optimizacijo bolnikove telesne teže. V študiji Exeter je potrjeno, da lahko TEP prepreči izbruhe bolezni in morda zmanjša vnetno breme v tednih, ko so kortikosteroidi opuščeni in je/ali je zdravljenje z biološkim zdravilom odloženo (19). Avtorji uporabljajo TEP v dveh specifičnih situacijah: za zmanjšanje vnetja pri bolnikih, ki se odvajajo od kortikosteroidov in/ali biološke terapije; kot del zdravljenja ilealne penetrirajoče bolezni. TEP je predpisana tako, da zadosti ali nekoliko preseže kalorične in beljakovinske potrebe bolnika. Poleg hranjenja po požirkih je dovoljeno uživanje bistrnih tekočin.

- **Prehranska podpora**

- Predoperativna izguba telesne teže:

Je neodvisen dejavnik tveganja za dehiscenco anastomoze ali septične zaplete (11). Za pomembno velja izguba teže za 10 % ali več v 3–6 mesecih pred operacijo. Ni dokazov, da predoperativna prehranska podpora zmanjša obolevnosti pri CB bolnikih, ki izgubljajo telesno težo, obstajajo pa dokazi za to v drugih bolezenskih okoljih. Nedavno randomizirano preskušanje

peroralnih prehranskih dopolnil pri bolnikih s hujšanjem, ki so bili podvrženi resekciji kolorektalnega raka, je potrdilo povezavo med povečanjem telesne mase in zmanjšanjem po-operativnih infekcijskih zapletov (20); avtorji ocenjujejo, da je prehranska podpora uspešna, ko je bila izguba teže ustavljena in je bila dosežena stabilna ali celo naraščajoča teža. Če bolnik potrebuje prehransko podporo izključno za zagotavljanje ustreznega vnosa kalorij in beljakovin, za to ni potrebna TEP, pač pa naj prejema prehransko podporo v obliki peroralnih prehranskih dopolnil, ki dopolnjujejo običajno prehrano (21).

- Koncentracija albuminov v serumu:

Serumska koncentracija albuminov ni povezana s prehranskim stanjem bolnika; podhranjenost sama po sebi ne vpliva na koncentracijo albuminov v serumu. So pa albumin, kot ostali proteinski nosilci, marker vnetne obremenitve in zato pomembni pri CB. Hipoalbuminemija opozarja na znatno vnetje sluznice, na penetrirajočo CB z okužbo ali na oboje. Pred operacijo moramo biti pozorni na hipoalbuminemijo, jo preprečiti, če je mogoče in zdraviti, če je nismo uspeli preprečiti. Koncentracija albuminov v serumu 32 g/l ali manj v času operacije je povezana z zapleti pri celjenju anastomoze (12), kar je pomembno pri presoji ali pri bolniku opraviti primarno anastomozo ali razbremenilno stomo.

ENDOSKOPSKOZDRAVLJENJE PENETRIRAJOČE CB

V zdravljenju penetrirajoče CB se vedno bolj uveljavlja endoskopsko zdravljenje. Tovrstni podatki so še vedno dokaj omejeni, vendar pa je njihov uspeh obetaven. Pred endoskopskim posegom je potrebno bolnika optimizirati, kot za operativni poseg.

Zaenkrat so opisane 3 glavne endoskopske tehnike zapiranja fistul: zapiranje s sponkami (»klipanje«) preko endoskopa ali skozi endoskop,

endoskopsko šivanje in mašenje fistul s polnilnimi sredstvi (tesnila in zamaški). Cilj je zapreti odprtino fistule na izvoru, medtem ko ostane drenažna odprtina fistule odprta; na ta način preprečimo ustvarjanje zaprtega prostora. S preusmeritvijo fekalnega toka bi se moral trakt sčasoma zaceliti (22).

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PENETRIRAJOČE CB

Penetrirajoča CB je pogosta indikacija za operacijo: vključuje bolnike s prosto perforacijo, bolnike z intrabdominalnimi in/ali retroperitonealnimi abscesi, ki jih neuspešno zdravimo z antibiotiki in z nekirurško drenažo ter bolnike z notranjimi fistulami s stalnimi simptomi ali s sepsa, ki se ne odzivajo na medicinsko in/ali endoskopsko zdravljenje.

Če je bolezen v mirovanju in so bolniki asimptomatski kljub dokazanim notranjim fistulam, operacija ni indicirana (22).

Operacije penetrirajoče CB so povezane z večjo peri-operativno obolevnostjo kot operacije ne-penetrirajoče CB (23). Operacija je lahko tehnično zahtevna in zahteva skrbno načrtovanje (13).

Ključna načela kirurgije CB so:

- Izogibanje črevesni anastomozi v situacijah z visokim tveganjem zapletov (sepsa, podhranjenost, raba kortikosteroidov).
- Ohranjanje dolžine črevesa: minimalne resekcije črevesa in strikturo- plastike.

Po operaciji naj bi bili bolniki deležni standardne po-operativne oskrbe, skladne s sodobnimi načeli izboljššanega okrevanja (24). Odločitev o nadaljnjem zdravljenju bolnika s CB je potrebno sprejeti v zgodnjem po-operativnem obdobju, in sicer v sodelovanju z gastroenterološkim timom. Zavedati se moramo, da je penetrirajoča CB dejavnik tveganja za relaps bolezni. Z zgodnjim po-operativnim agresivnim protivnetnim zdravljenjem želimo preprečiti nadaljnjo črevesno okvaro.

ZAKLJUČEK

V zdravljenju zapletov penetrirajoče CB je pomemben vsak korak:

- Natančno načrtovanje ukrepov zdravljenja v MDT gastroenterologov in kolorektalnih kirurgov.
- Ocena vnetnega bremena/statusa, vključno z endoskopsko in radiološko oceno črevesja.
- Ocena bolnikovega prehranskega stanja ter optimizacija z enteralno prehrano ali parenteralno, če je potrebna.
- Zmanjševanje/sanacija intraabdominalnih zapletov (flegmone, abscesi) z drenažo; zdravljenje okužbe z antibiotiki.
- Zmanjševanje odmerka kortikosteoda in prilagajanje zdravljenja z biološkim zdravilom.
- Če je potrebna operacija, naj te bolnike operirajo izkušeni kirurgi, ki bolnika morajo pripraviti na možnost zapletov in možnost dvostopenjskega kirurškega posega.

Konec koncev je bolnik s penetrirajočo CB tisti, ki mora nositi breme svoje bolezni, breme neučinkovitega zdravljenja z zdravili in breme tveganja peri-operativnih zapletov.

LITERATURA

1. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *AmJ Gastroenterol* 2010; 105:289-97.
2. Eberhardson M, Myrelid P, Söderling JK, Ekblom A, Group SS, Everhov AH, et al. Tumour necrosis factor inhibitors in Crohn's disease and the effect on surgery rates. *Colorectal Dis* 2022;24:470-83.
3. van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFalpha therapy: results from the COIN study. *Gut* 2014; 63:72-9.
4. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *AmJ Gastroenterol* 2012; 107:1693-701.
5. Kalman TD, Everhov AH, Nordenvall C, Sachs MC, Halfvarson J, Ekblom A, et al. Decrease in primary but not in secondary abdominal surgery for Crohn's disease: nationwide cohort study, 1990-2014. *BrJ Surg* 2020; 107:1529-38.
6. Poritz LS, Gagliano GA, McLeod RSet al. Surgical management of entero and colcutaneous fistulae in Crohn's disease: 17 year's experience. *IntJ Colorectal Dis* 2004; 19:481-85.
7. Berry SM, Fischer JE. Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *Surg Clin North Am* 1996; 76:1009-18.
8. Solem CA, Loftus EVJr, Tremaine WJet al. Fistulas to the urinary system in Crohn's disease: clinical features and outcomes. *AmJ Gastroenterol* 2002; 97:2300-05.
9. Kim JW, Lee HS, Ye BD, Yang SK, Hwang SW, Park SH, et al. Incidence of and risk factors for free bowel perforation in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2017; 62:1607-14.
10. Soop M, Khan H, Nixon E, Teubner A, Abraham A, Carlson G, et al. Causes and prognosis of intestinal failure in Crohn's disease: an 18-year experience from a national centre. *JCrohns Colitis* 2020; 14:1558-64.
11. Tzivanakis A, Singh JC, Guy RJ, Travis SP, Mortensen NJ, George BD. Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:558-62.
12. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1141-5.
13. De Simone B, Davies J, Chouillard E, Di Saverio S, Hoentjen F, Tarasconi A, et al. WSES-AAST guidelines: management of inflammatory bowel disease in the emergency setting. *WorldJ Emerg Surg* 2021; 16:23.
14. Edwards CM, George BD, Jewell DP, Warren BF, Mortensen NJ, Kettlewell MG. Role of a defunctioning stoma in the management of large bowel Crohn's disease. *BrJ Surg* 2000; 87:1063-6.
15. Feagins LA, Holubar SD, Kane SV, Spechler SJ. Current strategies in the management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:842-50.

16. Myrelid P, Soop M, George BD. Surgical Planning in Penetrating Abdominal Crohn's Disease. *Front Surg* 2022; 9: 867830.
17. Ahmed Ali U, Martin ST, Rao AD, Kiran RP. Impact of preoperative immunosuppressive agents on postoperative outcomes in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2014; 57:663–74.
18. Soop M, Hancock L, Davies J. Anti-TNF therapy before intestinal surgery for Crohn's disease and the risks of postoperative complications. *J Crohns Colitis* 2021; 15:1777.
19. Heerasing N, Thompson B, Hendy P, Heap GA, Walker G, Bethune R, et al. Exclusive enteral nutrition provides an effective bridge to safer interval elective surgery for adults with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45:660–69.
20. Burden ST, Gibson DJ, Lal S, Hill J, Pilling M, Soop M, et al. Pre-operative oral nutritional supplementation with dietary advice versus dietary advice alone in weight-losing patients with colorectal cancer: single-blind randomized controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8:437–46.
21. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14:155–68.
22. Hirten RP, Shah S, Sachar DB, Colombel JF. The Management of Intestinal Penetrating Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24:752-65.
23. Bellolio F, Cohen Z, Macrae HM, O'Connor BI, Huang H, Victor JC, et al. Outcomes following surgery for perforating Crohn's disease. *BrJ Surg* 2013; 100:1344–8.
24. Vigorita V, Cano-Valderrama O, Celentano V, Vinci D, Millán M, Spinelli A, et al. Inflammatory bowel diseases benefit from enhanced recovery after surgery [ERAS] protocol: a systematic review with practical implications. *J Crohns Colitis* 2022; 16:845-51.

ZDRAVLJENJE PERIANALNIH FISTUL PRI CROHNOVI BOLEZNI Z MATIČNIMI CELICAMI

TREATMENT OF PERIANAL FISTULAS IN CROHN'S DISEASE WITH STEM CELLS

Nataša Smrekar

*Klinični oddelek za gastroenterologijo,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
e-pošta: natasa.smrekar@kclj.si*

IZVLEČEK

Več kot četrtina bolnikov s Crohnovo boleznijo ima penetrantno obliko bolezni s pojavom perianalnih fistul, kar močno negativno vpliva na kvaliteto življenja. Gre za najtežji fenotip Crohnove bolezni, ki ga je težko zdraviti. Posebna etiologija in progresivna narava perianalne Crohnove bolezni zato zahteva multidisciplinarno strategijo zdravljenja (kirurško in medikamentozno). V zadnjem času je bil na tem področju dosežen pomemben napredek, v smernice zdravljenja so bile vključene mezenhimske matične celice. Mezenhimske matične celice imajo regeneratorno in imunomodulatorno sposobnost. Za zdravljenje perianalnih fistul lahko uporabljamo avtologne ali alogenske mezenhimske matične celice, ki jih pridobimo iz kostnega mozga ali maščobnega tkiva. Lokalna celična terapija z mezenhimiškimi matičnimi celicami v kombinaciji s kirurško oskrbo je uspešna in varna dodatna metoda zdravljenja perianalnih fistul pri Crohnovi bolezni.

Ključne besede: *Crohnova bolezen, perianalne fistule, mezenhimske matične celice*

ABSTRACT

More than a quarter of patients with Crohn's disease have a penetrating form of the disease with the appearance of perianal fistulas, which greatly affects the quality of life. It is the most severe phenotype of Crohn's disease, which is difficult to treat. The specific etiology and progressive nature of perianal Crohn's disease therefore requires a multidisciplinary treatment strategy (surgical and medical). Recently, significant progress has been made in this area, and mesenchymal stem cells have been included in treatment guidelines. Mesenchymal stem cells have regenerative and immunomodulatory ability. For the treatment of perianal fistulas, autologous or allogeneic mesenchymal stem cells obtained from bone marrow or adipose tissue can be used. Local cell therapy with mesenchymal stem cells combined with surgical care is a successful and safe adjunctive method of treating perianal fistulas in Crohn's disease.

Key words: *Crohn's disease, perianal fistulas, mesenchymal stem cells*

UVOD

Crohnova bolezen (CB) je imunsko pogojeno, kronično vnetje prebavnega trakta. Pogosti zapleti CB so strikture in fistule. Perianalna CB je najtežji fenotip bolezni, ki močno poslabša kakovost življenja bolnikov (1). Pojavi se pri 20 do 40 odstotkih bolnikov. Tveganje za pojav perianalnih fistul se povečuje s trajanjem CB; po desetih letih je kumulativno tveganje 21-odstotno, po 20. letih 26-odstotno (1,2). Perianalne fistule so pogostejše pri bolnikih, ki imajo vnetje debelega črevesa (predvsem danke), in so redke pri bolnikih z izoliranim terminalnim ileitisom. V petih odstotkih so perianalne fistule edina manifestacija CB (1,2). Bolniki s perianalnimi fistulami imajo pogosto gnojni izcedek iz fistul in hude bolečine okoli anusa ob pojavu abscesa.

V hujših primerih so lahko inkontinentni za blato (2). Kakovost življenja teh bolnikov je zato občutno znižana zaradi slabše socialne, poklicne in spolne aktivnosti. Ženske v rodni dobi in perianalno CB imajo nižjo rodnost, ki je posledica disparevnije ali psiholoških ovir (slaba samopodoba, spolna disfunkcija) (1,2).

KLASIFIKACIJA PERIANALNIH FISTUL PRI CROHNOVI BOLEZNI

Poznamo več klasifikacij perianalnih fistul. Parkova klasifikacija opredeli fistule glede na njihov odnos do zunanega in notranjega analnega sfinktra. Precej uporabnejša je klasifikacija iz leta 2003, ki perianalne fistule glede na anatomijo fistulnega kanala, število odprtin ter prisotnost abscesa in/ali proktitisa, deli na enostavne in zapletene (kompleksne). 70-80% perianalnih fistul je kompleksnih (3).

Perianalne fistule dokažemo s slikovnimi in endoskopskimi preiskavami. Gastroenterolog opravi kolonoskopijo za oceno aktivnosti same CB, z magnetnoresonančno preiskavo male medenice ali endoskopskim ultrazvokom ocenimo število fistul, anatomsko lego in morebitne zaplete (2,3). Vse bolnike z dokazanimi fistulami napotimo na pregled k proktokirurgu, ki opravi pregled v anesteziji. Enostavne fistule oskrbi s fistulotomijo in kot take ne potrebujejo specifičnega zdravljenja (3). Zdravljenje perianalnih zapletenih fistul potrebuje individualno in multidisciplinarno obravnavo (gastroenterolog, radiolog, kirurg proktolog). Kombinirano medikamentozno (biološka zdravila) in kirurško (seton, kiretaža) zdravljenje je najboljša metoda za zacelitev zapletenih fistul, vendar je učinkovitost takšnega zdravljenja še vedno le 50-odstotna (4,5). Pri 60 do 70 odstotkih bolnikov, ki na takšno zdravljenje odgovorijo, se fistule po koncu jemanja zdravil ponovijo. Osemtrideset odstotkov bolnikov z zapletenimi perianalnimi fistulami še vedno potrebuje prokterotomijo

in kolostomo, kar seveda povzroča določeno stopnjo invalidnosti in močno poslabša kakovost življenja (3,4,5).

ZDRAVLJENJE Z MEZENHIMSKIMI MATIČNIMI CELICAMI

Mezenhimske matične celice (MMC) v kombinaciji s kirurškim posegom pomenijo novo, učinkovito in varno obliko zdravljenja perianalnih fistul. MMC so fibroblastom podobne pluripotentne celice, ki so zmožne delitve in diferenciacije v različne zrele stromalne celice (6). Delujejo protivnetno in imunomodulatorno (razmnožitev regulatornih limfocitov T, supresija in apoptoza efektorskih limfocitov T in supresija dendritičnih celic) in imajo zato pomembno vlogo pri regulaciji imunskega odziva. Hkrati MMC regulirajo celjenje ran prek izločanja rastnih faktorjev in diferenciacije v celice, ki pospešujejo celjenje (6,7,8). Glede na dajalca poznamo avtologne in alogene MMC (7,8). MMC je možno izolirati iz kostnega mozga ali maščobnega tkiva. Imajo podobne imunomodulatorne lastnosti, vendar so zaradi drugačnega profila citokinov, ki jih izločajo, celice pridobljene iz maščobnega tkiva bolj potentne (9). V kostnem mozgu je delež MMC nizek (0.001%-0.01%), zato je celice po ekstrakciji potrebno gojiti v primernem mediju, kar traja več tednov. Z ekstrakcijo MMC iz maščobnega tkiva, pridobljenega z liposukcijo, je možno naenkrat pridobiti dovolj celic za takojšno aplikacijo (8,9) adipose tissue-derived adult stem cells (ADAS cells). Zaradi nizke imunogenosti je varna uporaba tako avtoložnih kot alogeni MMC (7,8).

V nove smernice ECCO oziroma v algoritem zdravljenja je bila leta 2019 prvič vključena terapija z alogenimi MMC za zdravljenje zapletenih perianalnih fistul pri bolnikih s CB (10).

Darvadstrocel (Alofisel®) je prvo zdravilo registrirano za zdravljenje zapletenih perianalnih fistul pri Crohnovi bolezni. Gre za suspenzijo

živih pomnoženih alogenih MMC, pridobljenih iz maščobnega tkiva donorja. Zdravilo injiciramo lokalno v okolno tkivo v poteku fistulnega kanala in v okolico notranjega ustja fistule. Uporabljamo ga za zdravljenje zapletenih perianalnih fistul, pri odraslih bolnikih z neaktivno oziroma blago aktivno luminalno CB, v primeru neuspešnega medikamentoznega in kirurškega zdravljenja (11) (slika 1).

Učinkovitost in varnost zdravila so preverjali v študiji ADMIRE-CD, randomizirani, dvojno slepi, multicentrični in s kontrolno skupino (placebo + standardna oskrba*) nadzorovani študiji. V skupino, ki je prejela zdravilo Alofisel (darvadstrocel + standardna oskrba*), so bili vključeni 103 bolniki, v kontrolno skupino pa 102 bolnika. Bolniki so imeli aktivne zapletene perianalne fistule in neustrezen odziv na konvencionalna ali biološka zdravila (11). Primarni opazovani dogodek je bila kombinirana remisija v 24. tednu, opredeljena kot klinično zaprtje vseh zdravljenih fistul in odsotnost ognjokov (>2 cm), potrjeno z magnetno resonanco. Ključna sekundarna opazovana dogodka sta bila opredeljena kot klinična remisija (klinično zaprtje vseh zdravljenih fistul) in odziv (klinično zaprtje vsaj 50 odstotkov vseh zdravljenih fistul) v 24. Tednu (11). Hkrati je potekalo tudi dolgoročno spremljanje učinkovitosti in varnosti do 52. Tedna (11,12). Kombinirano remisijo je v 24. tednu doseglo 52 odstotkov bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo darvadstrocel, in 35 odstotkov bolnikov v kontrolni skupini, pri čemer je bila razlika statistično pomembna ($p = 0,019$). Pri dolgoročnem spremljanju je kombinirano remisijo doseglo 56 odstotkov bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo darvadstrocel, in 38 odstotkov bolnikov v kontrolni skupini ($p = 0,009$) (11,12).

* vključuje drenažo abscesa, vstavev oziroma odstranjevanje setona, kiretažo, šivanje notranjih ustij in zdravljenje z zdravili.

Po zdravljenju je bilo manj relapsov, zmanjšala sta se analna bolečina in izcedek iz fistul. Varnostni profil je bil podoben kot v kontrolni skupini.

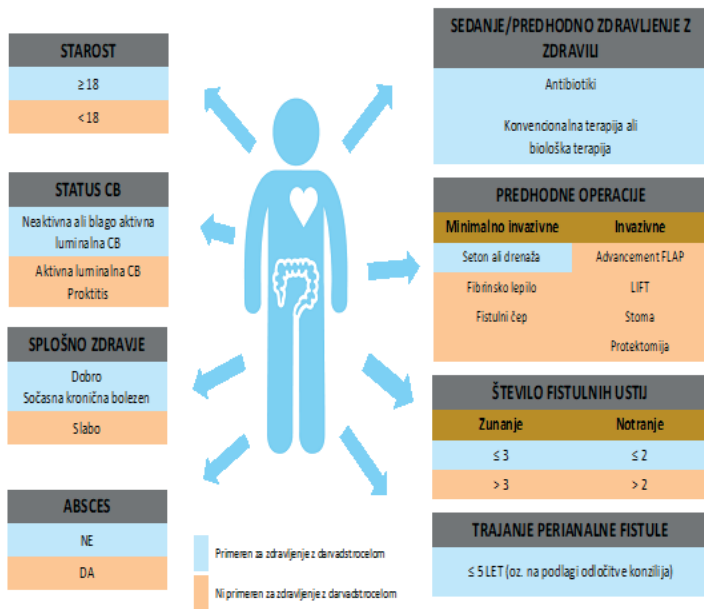
Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z zdravilom darvadstrocel so bili perianalni abscesi in bolečine (proktalgija) (11).

Rezultati študije ADMIRE CD kažejo, da je zdravilo darvadstrocel učinkovito in varno zdravilo za zdravljenje kompleksnih perianalnih fistul, kjer s predhodnim konvencionalnim ali biološkim zdravljenjem nismo dosegli zadovoljivih rezultatov zdravljenja ali pa so ti izzveneli (11,12).

ZAKLJUČEK

Zdravljenje perianalne CB zahteva multidisciplinarni pristop in sodelovanje rentgenologa, proktokirurga in gastroenterologa. Celična terapija (MMC) v kombinaciji s kirurškim posegom predstavlja nov, malo invaziven, učinkovit in varen način zdravljenja perianalnih fistul.

PROFIL BOLNIKA PRIMERNEGA ZA ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILOM ALOFISEL



LITERATURA

1. Rackovsky O, Hirten R, Ungaro R, Colombel JF. Clinical updates on perianal fistulas in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12(6):597-605.
2. Dalal RL, Schwartz DA. The Gastroenterologist's Role in Management of Perianal Fistula. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2016; 26(4):693-705.
3. Geese KB, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2014; 63:1381-92.
4. Wiseman J, Chawla T, Morin F, de Buck van Overstraeten A, Weizman AV. A Multi-Disciplinary Approach to Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2022; 35(1):51-7.
5. Torres J, et al. ECCO guidelines on Therapeutics in Crohn's disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020; 14 (1):4-22.
6. Carvello M, Lightner A, Yamamoto T, Kotze PG, Sinelli A. Mesenchymal Stem Cells for Perianal Crohn's Disease. *Cells.* 2019; 8(7):1-12.
7. Lightner AL. Stem Cell Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019; 21(4):1-7.
8. Kurent T, Smrekar N. Mezenhimske matične celice v zdravljenju perianalnih fistul V: Norčič G (ur.). *Proktologija : zbornik Simpozija kirurgije prebavil = Proctology : proceedings of the Digestive Surgery Symposium.* Ljubljana: Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, UKC, 2018. Str. 136-41
9. Melief SM, Zwaginga JJ, Fibbe WE, Roelofs H. Adipose tissue-derived multipotent stromal cells have a higher immunomodulatory capacity than their bone marrow-derived counterparts. *Stem Cells Transl Med.* 2013 Jun;2(6):455-63.
10. Adamina M, et al. ECCO guidelines on Therapeutics in Crohn's disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020; 14 (2):155-68.
11. Panés J, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised double-blind controlled trial. *Lancet.* 2016; 388:1281-90.
12. Garcia-Olmo D, Gilaberte I, Binek M, D Hoore AJL, Lindner D, Selvaggi F, Spinelli A, Panés J. Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Darvadstrocel (Mesenchymal Stem Cell Treatment) in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ADMIRE-CD Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Dis Colon rectum.* 2022; 65(5):713-20.

IZVENČREVESNE MANIFESTACIJE KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI

EXTRAIESTINAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Andrej Zafošnik

*Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino,
Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor
e-pošta: andrej.zafosnik@ukc-mb.si*

IZVLEČEK

Izvenčrevesne manifestacije so pri kronični vnetni črevesni bolezni (KVČB) pogoste in se lahko pojavijo pred diagnozo KVČB ali po njej. Izvenčrevesne manifestacije lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnikov s KVČB in potrebujejo specifično zdravljenje glede na prizadeti organ oziroma organe. Najpogosteje prizadenejo sklepe, kožo ali oči, redkeje pa lahko tudi druge organe, kot so jetra, pljuča ali trebušna slinavka. Nekatere izvenčrevesne manifestacije, kot so periferni artritis, oralne aftozne razjede, episkleritis ali nodozni eritem, so pogosto povezane z aktivnim črevesnim vnetjem in se običajno izboljšajo z zdravljenjem črevesnega vnetja. Druge izvenčrevesne manifestacije, kot je uveitis ali ankilozirajoči spondilitis, se običajno pojavijo neodvisno od črevesne vnetne aktivnosti. Za druge ne tako redke izvenčrevesne manifestacije, kot sta pyoderma gangrenosum in primarni sklerozirajoči holangitis, povezava z aktivnostjo KVČB ni jasna. Uspešno zdravljenje izvenčrevesnih manifestacij je nujno za izboljšanje kakovosti življenja bolnikov s KVČB.

Ključne besede: *izvenčrevesne manifestacije, kronična vnetna črevesna bolezen, nodozni eritem, gangrenozna pioderma, primarni sklerozirajoči holangitis*

ABSTRACT

Extraintestinal manifestations (EIM) in inflammatory bowel disease (IBD) are frequent and may occur before or after IBD diagnosis. EIM may impact the quality of life for patients with IBD significantly requiring specific treatment depending on the affected organ(s). They most frequently affect joints, skin, or eyes, but can also less frequently involve other organs such as liver, lungs, or pancreas. Certain EIM, such as peripheral arthritis, oral aphthous ulcers, episcleritis, or erythema nodosum, are frequently associated with active intestinal inflammation and usually improve by treatment of the intestinal activity. Other EIM, such as uveitis or ankylosing spondylitis, usually occur independent of intestinal inflammatory activity. For other not so rare EIM, such as pyoderma gangrenosum and primary sclerosing cholangitis, the association with the activity of the underlying IBD is unclear. Successful therapy of EIM is essential for improving quality of life of patients with IBD.

Key words: *extraintestinal manifestations, inflammatory bowel disease, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, primary sclerosing cholangitis*

UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je sistemska bolezen, ki se pri mnogih bolnikih ne izrazi le v črevesju in prebavilih, temveč tudi v zunajčrevesnih organih (1). Te takoimenovane izvenčrevesne manifestacije lahko znatno vplivajo na kakovost življenja bolnikov s KVČB. Pomembno je poznati razširjenost, patofiziologijo in klinično

sliko izvenčrevesnih manifestacij, da lahko prilagodimo terapevtske možnosti za vse vidike KVČB. Izvenčrevesne manifestacije se lahko pojavijo pri 24 % bolnikov s KVČB pred pojavom črevesnih simptomov in jih je treba prepoznati, da lahko začnemo z ustreznimi diagnostičnimi postopki. Izvenčrevesne manifestacije najpogosteje prizadenejo sklepe, kožo ali oči, lahko pa tudi druge organe, kot so jetra, pljuča in trebušna slinavka. Pogosto napačno prepričanje je, da bo uspešno zdravljenje vnetja črevesja zadostovalo za zadovoljivo zdravljenje izvenčrevesnih manifestacij pri večini bolnikov s KVČB. Na splošno so lahko periferni artritis, oralne aftozne razjede, episkleritis ali nodozni eritem povezani z aktivnim vnetjem črevesja in se lahko izboljšajo ob standardnem zdravljenju vnetja črevesja. Vendar se anteriorni uveitis, ankilozirajoči spondilitis in primarni sklerozirajoči holangitis (PSH) običajno pojavijo neodvisno od izbruhov bolezni (2).

PATOGENEZA IZVENČREVESNIH MANIFESTACIJ

Patogeneza izvenčrevesnih manifestacij pri KVČB ni dobro razumljena. Domnevajo, da lahko obolela sluznica prebavil sproži imunski odziv na izvenčrevesnem mestu zaradi skupnih epitopov, npr. črevesnih bakterij in sinovije (3). To pomeni, da bakterije, ki se prenesejo čez prepustno črevesno pregrado, sprožijo adaptivni imunski odziv, ki ne more razlikovati med epitopi bakterij in epitopi sklepov ali kože. Zdi se, da genetski dejavniki vplivajo na sprožilce avtoimunskih odzivov v določenih organih. Skladnost pri izvenčrevesnih manifestacijah je bila prisotna pri 70 % parov starš–otrok in 84 % pri parih bratov in sester. Dokazali so povezave izvenčrevesnih manifestacij pri KVČB z lokusi glavnega histokompatibilnega kompleksa. Izvenčrevesne manifestacije pri bolnikih s Crohnovo boleznijo (CB) pogosteje opažamo pri bolnikih s HLA-A2, HLA-DR1 in HLA-DQw5, medtem ko se izvenčrevesne manifestacije pri bolnikih z ulceroznim kolitisom (UK) pogosteje pojavijo, če je prisoten genotip HLA-DR103. Posebni kompleksi HLA

so povezani tudi z določeno izvenčrevesno manifestacijo. HLA-B8/DR3 je povezan s povečanim tveganjem za PSH pri UK, medtem ko so HLA-DRB1*0103, HLA-B*27 in HLA-B*58 povezani z izvenčrevesnimi manifestacijami sklepov, kože oziroma oči. Zdi se, da sam HLA-B*27 ni povezan s KVČB, vendar HLA-B*27 kaže močno povezavo z razvojem ankilozirajočega spondilitisa, saj je 50 % do 90 % bolnikov s KVČB pozitivnih na ta marker. Ker HLA-B*27 sam po sebi kaže povezavo z ankilozirajočim spondilitisom ali revmatoidnim artritismom, ostaja nejasno, ali ima posebno vloga za izvenčrevesne manifestacije pri KVČB (4).

MIŠIČNO-SKELETNE IZVENČREVESNE MANIFESTACIJE

Mišično-skeletne izvenčrevesne manifestacije, vključno s sklepnimi težavami, predstavljajo najpogostejše izvenčrevesne manifestacije pri KVČB. Sklepni simptomi, ki prizadenejo periferne velike in male sklepe ali aksialne sklepe, se pojavijo pri 40 % bolnikov s KVČB (5).

Periferne artralgijs/artritis

Periferna artralgijs/artritis pri bolnikih s KVČB v nasprotju z drugimi specifičnimi oblikami artritisa, kot sta revmatoidni artritis ali psoriatični artritis, kaže malo ali nič uničenja sklepov. Običajno se kaže kot seronegativna artralgijs/artritis, ki prizadene 5 % do 10 % bolnikov z UK in 10 % do 20 % bolnikov s CB. Večje tveganje za periferno artralgijs/artritis opazamo pri bolnikih s KVČB s prizadetostjo debelega črevesa in pri bolnikih s perianalno boleznijo, nodoznim eritemom, stomatitisom, uveitisom in gangrenozno piodermo.

Periferna artralgijs/artritis je razvrščena v 2 tipa. Artralgijs/artritis tipa I (oligoartikularna) običajno prizadene manj kot 5 velikih sklepov, kot so gležnji, kolena, kolki, zapestja, komolci in ramena in je pogosto akutna, asimetrična in migratorna. Pogosto je prizadeto koleno.

Približno 20 % do 40 % vseh bolnikov ima več kot 1 epizodo artralgiije/artritis. Oligoartikularna artralgiija/artritis je običajno povezana z aktivnostjo KVČB in je samoomejujoča z najdaljšim trajanjem do 10 tednov. Posledično je medicinsko ali kirurško zdravljenje osnovnega vnetja črevesja (tj. kolitisa) običajno povezano z izboljšanjem artritis tipa I. Artralgiija/artritis tipa II (poliartikularna) je pogosto simetričen artritis, ki vključuje 5 ali več majhnih sklepov in ni povezan z aktivnostjo črevesne bolezni in se lahko pojavi pred diagnozo KVČB. Artropatija tipa II lahko traja več let (mediana 3 leta). Najpogosteje je prizadet metakarpofalangealni sklep. Artritis tipa II je povezan s povečanim tveganjem za uveitis, ne pa tudi za nodozni eritem.

Diagnoza/razvrstitev artropatij tipa 1 in tipa 2 je izključno klinična, saj je slikanje najpogosteje normalno brez znakov pomembnega vnetja ali uničenja sklepov. Oba tipa sta seronegativna (tj. negativna na revmatoidni faktor), vendar lahko predstavljata imunogenetsko ločeni entiteti. Periferna artropatija tipa 1 je povezana s HLA-B27, HLA-B35 in HLA-DR103, medtem ko je tip 2 povezan s HLA-B44.

Ker se periferna artropatija tipa II običajno pojavi neodvisno od črevesne aktivnosti in protivnetno zdravljenje morda ne bo uspešno, sta v teh primerih fizioterapija in zdravljenje pridružene bolečine glavni možnosti zdravljenja.

Drugi načini zdravljenja vključujejo počitek in intraartikularne injekcije steroidov. Poročali so, da uporaba sulfasalazina izboljša periferne artropatije. Terapija z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR) pri zdravljenju perifernih artropatij, povezanih s KVČB, zahteva previdnost zaradi možnosti poslabšanja KVČB ob sočasni uporabi NSAR.

V eni izmed študij je 25 % bolnikov v remisiji doživelo zagon KVČB, ko so prejeli določena nesteroidna protivnetna zdravila. Zaviralci COX-2 izkazujejo boljši varnostni profil in jih lahko previdno uporabljamo pri bolnikih s KVČB, ki trpijo zaradi perifernih artropatij.

Ali je razlikovanje artropatije tipa I in tipa II klinično uporabno in smiselno, ni bilo nikoli podrobno raziskano. V večini velikih KVČB centrov se to razlikovanje ne uporablja. Prizadetost malih sklepov namreč lahko izgine tudi z zdravljenjem osnovne bolezni, vnetje velikih sklepov pa se lahko pojavi tudi kot stranski učinek anti-TNF terapije. Skrbno dokumentiranje prizadetosti sklepov, ki je standard v revmatologiji, bi bilo vsekakor koristno in bi lahko izboljšalo izid zdravljenja bolnikov s KVČB (5,6).

Aksialne artropatije

Pri bolnikih s KVČB so aksialne artropatije manj pogoste kot periferna artralgijska/artritis, pojavljajo se pri 3 % do 5 % bolnikov, čeprav so poročali o pogostnosti do 25 %. Moški so prizadeti pogosteje kot ženske. V nasprotju s periferno artralgijsko/artritisom (vsaj v nasprotju z artropatijo tipa I) so aksialne artropatije običajno neodvisne od aktivnosti črevesne KVČB. Aksialne artropatije lahko kategoriziramo v ankilozirajoči spondilitis in sakroiliitis. Ankilozirajoči spondilitis se pri bolnikih s KVČB pojavi pri 5 % do 10 % bolnikov in je večinoma pozitiven na HLA-B27. Bolniki z ankilozirajočim spondilitisom pogosto v mladosti doživijo nastop hude bolečine v hrbtu, običajno povezane z jutranjo okorelostjo ali poslabšanje bolečine v obdobjih počitka. Klinični pregled razkrije omejeno fleksijo hrbtenice (Schoberjev test) in zmanjšano širjenje prsnega koša. V zgodnjih fazah bolezni so lahko rentgenski posnetki normalni ali kažejo le minimalno sklerozo. Potek bolezni je običajno napredujoč, kar ima za posledico trajne poškodbe okostja. Bolniki s KVČB in napredovalim ankilozirajočim spondilitisom lahko kažejo značilne spremembe hrbtenice, ki ima videz ‚bambusove palice‘ (pravokotne oblike teles vretenc, obrobni sindezmofti, proliferacija kosti in ankiloza).

Sakroileitis radiografsko opazimo pri 25 % bolnikov. Večina bolnikov s sakroileitisom je negativnih na HLA-B27 in ne napreduje

v ankilozirajoči spondilitis. Bolniki z rentgenskim izvidom dvostranskega sakroileitisa imajo večjo verjetnost, da bodo napredovali v ankilozirajoči spondilitis (7).

Zdravila za aksialne artropatije vključujejo sulfasalazin, mesalazin, metotreksat (MTX), azatioprin, talidomid in anti-TNF terapijo. Protitelesa proti TNF, kot sta infliksimab in adalimumab, so pokazala izboljšanje aksialnih artropatij v več študijah pri bolnikih s KVČB in so uporabna zlasti v neodzivnih primerih.

Aksialne artropatije lahko vplivajo na delovno sposobnost in dodatno obremenijo bolnike s KVČB. Diagnozi aksialnih artropatij sledijo zdravila, ki pogosto niso odobrena za zdravljenje bolnikov s KVČB. Z zdravljenjem aksialnih artropatij pogosto začnejo revmatologi. Vendar je treba poudariti, da se mora to zgoditi v tesnem sodelovanju z gastroenterologom.

KOŽNE IZVENČREVESNE MANIFESTACIJE

Diagnoza kožnih izvenčrevesnih manifestacij pri KVČB temelji na klinični sliki in njihovih karakterističnih značilnostih ter izključitvi drugih specifičnih kožnih obolenj. Kožne bolezni, povezane s KVČB, se pojavijo pri 15 % bolnikov (5).

Nodozni eritem

Nodozni eritem se pojavi pri 15 % bolnikov s CB in 10 % bolnikov z UK. Nekateri viri poročajo o precej nižji pogostnosti. Načeloma so ženske prizadete pogosteje od moških. Poleg tega je nodozni eritem pogosto povezan s prizadetostjo oči in sklepov, izolirano prizadetostjo debelega črevesa in gangrenozno piodermo.

Nodozni eritem običajno zlahka prepoznamo kot dvignjene, občutljive, rdeče ali vijolične vnetne podkožne vozličke s premerom od 1 do 5 cm, običajno na sprednji ekstenzorni površini spodnjih okončin, redko pa

na obrazu in trupu. Prevladuje pri ženskah in bolnikih s CB. Glede na študije se lokacija nodoznega eritema med bolniki s CB in UK bistveno ne razlikuje. Diagnozo postavimo na podlagi klinične presoje, biopsije kože pa so redko potrebne. Nodozni eritem se običajno zaceli brez brazgotin. Njegov začetek sovpada z akutnim zagonom KVČB in je pogosto samoomejujoč ali se izboljša z zdravljenjem osnovne KVČB. Blage primere je mogoče zdraviti z dvigom noge, uporabo analgetikov, kalijevega jodida, sistemskih kortikosteroidov in kompresijskih nogavic.

V hudih ali neodzivnih primerih je treba raziskati alternativne vzroke nodoznega eritema, kot so okužbe s *Streptococcusom*, *Yersinio pseudotuberculosis*, *Yersinio enterocolitica*, sifilisom, sarkoidoza, Behcetova bolezen in uporaba peroralnih kontraceptivov ali drugih zdravil. Po izključitvi drugih vzrokov je lahko v hudih primerih potrebno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi ali imunosupresivno terapijo ali anti-TNF protitelesi (8).

Gangrenozna pioderma

Gangrenozna pioderma je veliko redkejša, hujša, izčrpavajoča izvenčrevesna manifestacija, ki je pogostejša pri UK kot pri CB. Pogosteje prizadene ženske kot moške in je povezana s temnopoltim afriškim poreklom, družinsko anamnezo UK in pankolitisom kot začetno lokacijo KVČB, trajno stomo, prizadetostjo oči in nodoznim eritemom. Prevalenca gangrenozne pioderme pri KVČB je 0,4 % do 2 % in obratno ima 36 % do 50 % bolnikov z gangrenozno piodermo KVČB. Lezije običajno sledijo travmi (lahko mnogo let prej) zaradi znanega pojava imenovanega patergija. Ta travma je lahko celo tako minimalna, kot je venska punkcija ali biopsija.

Ta zaplet običajno razvijejo bolniki s hudo boleznijo in prizadetostjo debelega črevesa. Potek boleznij je nepredvidljiv. Gangrenozna

pioderma se običajno začne kot eritematozna pustula ali vozlič, ki se hitro razširi na sosednjo kožo in se razvije v globoko razjedo z nepravilnimi vijoličnimi robovi. Globoke razjede pogosto vsebujejo gnojni material, ki je sterilen. Te razjede so lahko posamične ali številne, enostranske ali obojestranske in so lahko velike od nekaj centimetrov do tega, da zajemajo cel ud. Najpogostejša pojavna mesta vključujejo ekstenzorne površine nog (goleni) in ob postoperativni stomi, vendar se lahko pojavijo kjer koli na telesu, vključno z genitalijami. Peristomalno gangrenozno piodermo občasno opazimo kot zaplet pri bolnikih s KVČB.

Poročali so tudi o primerih gangrenozne pioderme, ki se je razvila iz predhodnega nodoznega eritema. Diagnoza se postavi klinično, čeprav sta za izključitev drugih stanj včasih potrebna bris rane in biopsija kože. Kožni biopsiji se sicer poskušamo izogniti, saj običajno poslabša situacijo.

Gangrenozna pioderma nima patognomoničnih histoloških značilnosti, na splošno razkrivajo le difuzno infiltracijo nevtrofilcev in dermolizo. Gangrenozna pioderma običajno ni povezana s klinično aktivnostjo osnovne črevesne bolezni; vendar pa lahko gangrenozna pioderma izzveni z zdravljenjem KVČB. Blagi primeri se običajno odzovejo na lokalno terapijo, vključno z intralezijskimi injekcijami kortikosteroidov, vlažnim zdravljenjem s hidroaktivnimi povoji in lokalnim natrijevim kromoglikatom. Učinkovita sistemska zdravila vključujejo peroralni sulfasalazin, dapson, kortikosteroide in imunomodulatorje, kot so azatioprin, ciklofosamid, ciklosporin, metotreksat, takrolimus in mofetilmikofenolat.

Terapevtski cilj mora biti hitro celjenje teh lezij, ker je gangrenozna pioderma lahko izčrpavajoča kožna bolezen, vendar pa je odziv na terapijo različen in veliko bolnikov z gangrenozno piodermo ima potek bolezni, ki je neodziven na prej naštetih zdravilih. Adalimumab

in infliksimab sta učinkoviti možnosti zdravljenja v primerih hude gangrenozne pioderme.

Gangrenozna pioderma se včasih na začetku zdravi s kirurškim debridementom. Kirurški poseg običajno poslabša gangrenozno piodermo. Če obstaja kakršen koli dvom o naravi razjede pri bolnikih s KVČB, se je treba izogibati kirurškemu debridementu, dokler ni izključena gangrenozna pioderma (5, 8, 10).

Sweetov sindrom

Sweetov sindrom ali akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza je redka dermatološka manifestacija povezana s CB in UK. Poleg KVČB je Sweetov sindrom lahko povezan tudi z drugimi sistemskimi boleznimi, kot so rakava obolenja. Kožne lezije Sweetovega sindroma se kažejo kot neženi ali papuloskvamozni eksantem ali vozlički, ki zajamejo roke, noge, trup, roke ali obraz. Druge značilnosti Sweetovega sindroma so levkocitoza in histološka slika nevtrofilnega infiltrata. Pridružene sistemske manifestacije vključujejo artritis, vročino in očesne simptome, kot je konjunktivitis. Njegova pojavnost je običajno vzporedna z aktivnostjo bolezni prebavil, vendar se lahko pojavi pred diagnozo KVČB. O Sweetovem sindromu so tudi poročali kot o neželenem učinku zdravljenja z azatioprinom. Večina primerov Sweetovega sindroma se odzove na lokalno ali sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi in se zaceli brez brazgotin (11).

Oralne lezije

Ustna votlina je pogosto prizadeta pri bolnikih s KVČB, zlasti pri bolnikih s CB. Parodontozo in druge lezije, kot je aftozni stomatitis in, v hujših primerih, pyostomatitis vegetans, najdemo pri 10 % bolnikov s KVČB. Obe bolezni sledita poteku KVČB. Aftozne lezije se običajno nahajajo na labialni in bukalni sluznici, lahko pa prizadenejo tudi jezik in orofarinks. Pyostomatitis vegetans se kaže kot več pustularnih,

včasih hemoragičnih erupcij s tlakovanim vzorcem kjer koli na ustni sluznici. Terapija vključuje antiseptično ustno vodo in topične steroide (10).

OČESNE MANIFESTACIJE

Poleg sklepov in kože je oko tretja glavna vrsta tkiva, ki je nagnjeno k imunsko posredovanim izvenčrevesnim manifestacijam. Skoraj 2 % do 5 % bolnikov s KVČB ima očesne manifestacije, ki so zlasti povezane s sočasnimi mišično-skeletnimi manifestacijami. O očesnih manifestacijah poročajo pogosteje pri bolnikih s CB (3,5 %–6,3 %) kot pri bolnikih z UK (1,6 % –4,6%) in vključujejo episkleritis ter uveitis. Bolniki, starejši od 40 let, imajo večjo verjetnost iritisa/uveitisa kot tisti, mlajši od 40 let (4).

Episkleritis je opredeljen kot neboleča hiperemija veznice in beločnice brez sprememb vida in je pogosto vzporedna z aktivnostjo osnovne KVČB. Poleg episkleritisa je anteriorni uveitis najpogostejša očesna manifestacija KVČB. Različne vrste uveitisa so razdeljene na naslednji način: (1) anteriorni uveitis ima primarno mesto vnetja v sprednjem prekatu, (2) intermediarni uveitis s primarnim mestom vnetja v steklovini, (3) posteriorni uveitis s primarnim mestom vnetja mrežnice in žilnice, in (4) panuveitis s primarnim mestom vnetja, ki vključuje sprednji prekat, steklovino, mrežnico in žilnico. Uveitis se pojavi neodvisno od aktivnosti bolezni in je opredeljen kot vnetje srednje očesne komore. Uveitis se pojavi akutno ali subakutno in je običajno zelo boleč. Sprednji uveitis se imenuje tudi iritis, ki se običajno kaže kot bolečina, fotofobija in rdeče oči ter je lahko povezan z zamegljenim vidom ali lebdenjem pred očmi. Diagnozo potrdimo s pregledom s špransko svetilko (2).

Episkleritis in skleritis

Episkleritis je pogostejši pri CB kot pri UK. Zanj so značilni akutna hiperemija, draženje, pekoč občutek in občutljivost. Episkleritis običajno ne potrebuje posebnega zdravljenja, razen tistega za osnovno bolezen. Skleritis prizadene globlje plasti očesa in lahko povzroči okvaro vida, če ga ne odkrijemo zgodaj. Bolniki se pogosto pritožujejo nad hudo bolečino, povezano z občutljivostjo pri palpaciji. Ponavljajoči se skleritis lahko povzroči skleromalacijo, odstop mrežnice ali otekanje optičnega živca, zaradi česar zahteva agresivno zdravljenje. Specifično zdravljenje KVČB in lokalno zdravljenje s steroidi običajno zagotovita takojšnje olajšanje simptomov.

V primeru okvare vida je treba posumiti na prisotnost skleritisa. Obvezna je takojšnja napotitev k oftalmologu, da preprečimo izgubo vida (2, 4).

Uveitis

Uveitis je manj pogost kot episkleritis in se pojavi pri 0,5 % do 3 % bolnikov s KVČB. Če je povezan z UK, je pogosto obojestranski, pojavi se zahrbtno in je dolgotrajen. Kaže se kot očesna bolečina, zamegljen vid, fotofobija in glavobol. V nasprotju z episkleritisom je časovna korelacija uveitisa s KVČB manj predvidljiva in se lahko pojavi pred diagnozo KVČB. Pri pregledu s špranjko svetilko se uveitis kaže kot perilimbični edem in vnetje v sprednjem prekatu. Za preprečitev napredovanja v slepoto sta potrebna takojšnja diagnoza in zdravljenje z lokalnimi in sistemskimi kortikosteroidi. Primeri, odporni na steroide, se zdravijo s ciklosporinom. Uspešno uporabo infliksimaba za zdravljenje uveitisa povezanega s KVČB, so dokazali pri bolniku s CB z uveitisom in sakroileitisom (4).

HEPATOBILIARNE IZVENČREVESNE MANIFESTACIJE

Do 50 % bolnikov s KVČB med potekom bolezni prizadenejo hepatobiliarne manifestacije. PSH, PSH majhnih vodov, bolezen zamašenih jeter, granulomatozni hepatitis, avtoimunska bolezen jeter in trebušne slinavke, holestaza, tvorba žolčnih kamnov in poškodba jeter so hepatobiliarne manifestacije KVČB (4).

PSH je najpogostejša biliarna manifestacija KVČB

Pogostejši je pri bolnikih z UK kot pri CB. Približno 2,4 % do 7,5 % bolnikov z UK ima diagnozo PSH. Nasprotno pa 75 % bolnikov s PSH trpi za KVČB, običajno UK. PSH se manifestira z vnetjem in fibrozo žolčnega sistema, kar se klinično kaže s kronično holestatsko boleznijo. Viden je holestatski biokemični profil, na holangiografiji pa pogosto najdemo značilne spremembe, ki vključujejo multifokalne zožitve žolčevodov in segmentne dilatacije. PSH se lahko pojavi pred diagnozo KVČB; nekaterim bolnikom pa celo diagnosticirajo PSH več let po proktokolektomiji zaradi UK.

Pri bolnikih s PSH je treba opraviti kolonoskopijo za oceno sočasne KVČB. Tipične značilnosti PSH so obsežna prizadetost debelega črevesa brez danke, 'backwash' ileitis pri UK in prevladovanje pri moških bolnikih. Pri bolnikih s PSH se lahko razvijejo napadi akutnega holangitisa. Bolezen lahko napreduje v cirozo, portalno hipertenzijo in akutno dekompenzacijo. Zanimiv je podatek, da diagnoza PSH vpliva na potek KVČB, saj naj bi imeli bolniki s PSH in UK blažji potek kolitisa z manj izraženim histološkim vnetjem debelega črevesa kot bolniki brez PSH. Kljub temu je prisotnost PSH neodvisen dejavnik tveganja za razvoj kolorektalne displazije in/ali raka pri bolnikih s KVČB, kar vodi do priporočila za letne nadzorne kolonoskopije pri prizadetih bolnikih od prve diagnoze KVČB. Naravni potek PSH je neodvisen od KVČB, poškodba žolčevodov je ireverzibilna in se ne odziva na

zdravila. Ursodeoksiholna kislina se pogosto uporablja pri bolnikih s PSC; vendar je bil dokazan le omejen učinek. Ursodeoksiholna kislina naj bi izboljšala vrednosti jetrnih encimov; vendar pa poteka boleznih PSH ne spremeni. Nekaterim bolnikom s prevladujočimi zožitvami, vidnimi na endoskopski retrogradni holangiografiji (ERCP), se lahko izboljša stanje z dilatacijo zožitev. Večina bolnikov s PSH na koncu potrebuje presaditev jeter (8, 10).

REDKE IZVENČREVESNE MANIFESTACIJE

Arterijske izvenčrevesne manifestacije.

Žilne izvenčrevesne manifestacije KVČB obravnavamo kot posledica sistemskega vnetja skupaj z endotelno disfunkcijo. Bolniki s KVČB imajo povečano tveganje za akutni miokardni

infarkt in srčno popuščanje, kot tudi možgansko kap. Trenutno ni posebnih preventivnih priporočil; vendar obstaja dogovor, da je zmanjšanje dejavnikov tveganja zelo pomembno pri populaciji bolnikov s KVČB (8).

Trombembolični dogodki

Bolniki s KVČB imajo povečano tveganje za venske trombembolične dogodke (VTE), vključno z globoko vensko trombozo, splanhnično VTE in pljučno embolijo. Tveganje za VTE je na splošno približno 3-krat večje. To je privedlo do nedavnih razprav v zvezi z zdravili, ki prav tako povečujejo tveganje za VTE, kot so nekateri zaviralci JAK. Patofiziologija povečanega tveganja za VTE pri bolnikih s KVČB ni jasna. Dejavniki, ki prispevajo k povečanemu tveganju za VTE, so endotelijska disfunkcija, aktivacija trombocitov in okvarjena fibrinoliza. Tveganje zapletov VTE narašča s stopnjo vnetja in je največja pri hospitaliziranih bolnikih s KVČB in akutnim hudim kolitisom (8,10).

Pankreatitis

Akutni idiopatski pankreatitis je redka izvenčrevesna manifestacija, ki jo opažamo predvsem pri bolnikih s CB. Akutni pankreatitis kot izvenčrevesno manifestacijo je potrebno razlikovati od pankreatitisa, ki ga povzročajo zdravila, specifična za KVČB, kot npr. azatioprin ali v redkih primerih 5-aminosalicilna kislina.

Zvišane ravni amilaze v krvi lahko najdemo pri 17 % bolnikov s CB in 9 % bolnikov z UK.

Povišane vrednosti lipaze najdemo pri do 9 % bolnikov s CB in 7 % bolnikov z UK. Visoke serumske vrednosti encimov trebušne slinavke so lahko povezane z obsežno in hudo aktivno boleznijo debelega črevesa (8).

Bronhopulmonalne manifestacije/pnevmonitis

Bronhopulmonalne manifestacije so redke. Prizadeti so lahko vsi segmenti bronhopulmonalnega trakta. Poleg prizadetosti dihalnih poti, sodijo v sklop izvenčrevesnih manifestacij KVČB tudi intersticijska pljučna bolezen in granulomatozna pljučna bolezen. Čeprav se zdi, da je intersticijska pljučna bolezen povezana predvsem z UK, je granulomatozna pljučna bolezen povezana s CB. Tudi po kolektomiji lahko pri nekaterih bolnikih z UK pride do bronhopulmonalnih izvenčrevesnih manifestacij (12).

ZAKLJUČEK

Izvenčrevesne manifestacije pri bolnikih s KVČB pomembno prispevajo k bremenu bolezni. Za ustrezno obravnavo izvenčrevesnih manifestacij in izboljšanje kakovosti življenja naših bolnikov je potreben multidisciplinarni timski pristop z izbiro primernega specifičnega protivotnetnega in simptomatskega zdravljenja. Ker specifični terapevtski biomarkerji za izvenčrevesne simptome ne obstajajo, lahko

razmislek o soobstoječih izvenčrevesnih manifestacijah pri bolnikih s KVČB pomembno prispeva k izbiri zdravljenja in terapevtskim odločitvam.

LITERATURA

1. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, etiopathogenesis, and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21:31.
2. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982–1892.
3. Biancone L, Mandal A, Yang H, et al. Production of immunoglobulin G and G1 antibodies to cytoskeletal protein by lamina propria cells in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1995;109:3–12.
4. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology*. 2002;123:714–718.
5. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:110–119.
6. Smale S, Natt RS, Orchard TR, et al. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2728–2736.
7. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW. IBD and arthropathies: a practical approach to its diagnosis and management. *Gut*. 2011;60:1426–1435.
8. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology* 2021;161:1118–1132.
9. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4819–4831.
10. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7227–7236.
11. Becuwe C, Delaporte E, Colombel JF, et al. Sweet's syndrome associated with Crohn's disease. *Acta Derm Venereol*. 1989;69:444–445
12. Eliadou E, Moleiro J, Ribaldone DG, et al. Interstitial and granulomatous lung disease in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2020;14:480–489.

ZGODNJE ODKRIVANJE DISPLAZIJE PRI KRONIČNI VNETNI ČREVESNI BOLEZNI

EARLY DISPLASIA DETECTION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Gregor Novak ^{1,2}

¹Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

²Klinični oddelek za gastroenterologijo,

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

e-pošta: gregor.novak.gastro@kclj.si

IZVLEČEK:

Pri bolnikih z dolgotrajno kronično vnetno črevesno boleznijo se po 8-10. letih poveča verjetnost nastanka displastičnih sprememb, ki lahko vodijo v karcinom debelega črevesja in danke. Sledenje bolnikov z dolgotrajno KVČB je bila glavna tema strokovnega srečanja Srečanje KVČB centrov 21. aprila 2022 v Ljubljani. Tam so bila sprejeta osnovna izhodišča za slovenska priporočila za vsakodnevno klinično prakso. Predlog priporočil je bil nato predstavljen in sprejet na Rednem srečanju Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo v Rogaški Slatini, 14. maja 2022. Priporočila temeljijo na evropskih^{1,2} where there is a suspicion of eosinophilic esophagitis, at least six biopsies should be taken, two to four biopsies from the distal esophagus and two to four biopsies from the proximal esophagus, targeting areas with endoscopic mucosal abnormalities. Distal and proximal biopsies should be placed in separate containers. Strong recommendation, low quality of evidence. 2: ESGE recommends obtaining six biopsies, including from the base and edge of the esophageal ulcers, for histologic analysis in patients with suspected

viral esophagitis. Strong recommendation, low quality of evidence. 3: ESGE recommends at least six biopsies are taken in cases of suspected advanced esophageal cancer and suspected advanced gastric cancer. Strong recommendation, moderate quality of evidence. 4: ESGE recommends taking only one to two targeted biopsies for lesions in the esophagus or stomach that are potentially amenable to endoscopic resection (Paris classification O-I, O-II in ameriških^{3,4} smernicah s praktičnimi prilagoditvami za slovensko okolje.

Ključne besede: *kronična vnetna črevesna bolezen, displazije, kolorektalni karcinom*

ABSTRACT:

In patients with long-standing inflammatory bowel disease (IBD) the probability of developing dysplastic changes increases after 8-10 years, which can lead to carcinoma of the colon and rectum. Follow-up of patients with long-standing IBD was the main topic of the Slovenian meeting of IBD Centers in Ljubljana in April 2022. There, the basics for Slovenian guidelines for daily clinical practice were adopted. The proposed guidelines were presented and accepted at the Annual Meeting of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology in Rogasška Slatina in May 2022. The guidelines are based on European and American guidelines with practical adjustments for the Slovenian environment.

Key words: *inflammatory bowel disease, displasia, colorectal carcinoma*

Pri bolnikih z dolgotrajno kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) se po 8-10. letih poveča verjetnost nastanka displastičnih sprememb, ki lahko vodijo v karcinom debelega črevesja in danke (KRK). Sledenje bolnikov z dolgotrajno KVČB je bila glavna tema strokovnega srečanja Srečanje KVČB centrov 21. aprila 2022 v Ljubljani. Tam so bila sprejeta osnovna izhodišča za slovenska priporočila za vsakodnevno klinično prakso. Predlog priporočil je bil nato predstavljen in sprejet na Rednem srečanju Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo v Rogaški Slatini 14. maja 2022. Priporočila temeljijo na evropskih^{1,2} where there is a suspicion of eosinophilic esophagitis, at least six biopsies should be taken, two to four biopsies from the distal esophagus and two to four biopsies from the proximal esophagus, targeting areas with endoscopic mucosal abnormalities. Distal and proximal biopsies should be placed in separate containers. Strong recommendation, low quality of evidence. 2: ESGE recommends obtaining six biopsies, including from the base and edge of the esophageal ulcers, for histologic analysis in patients with suspected viral esophagitis. Strong recommendation, low quality of evidence. 3: ESGE recommends at least six biopsies are taken in cases of suspected advanced esophageal cancer and suspected advanced gastric cancer. Strong recommendation, moderate quality of evidence. 4: ESGE recommends taking only one to two targeted biopsies for lesions in the esophagus or stomach that are potentially amenable to endoscopic resection (Paris classification 0-I, 0-II in ameriških^{3,4} smernicah s praktičnimi prilagoditvami za slovensko okolje. Slovenska priporočila bodo v celoti objavljena v strokovni reviji Gastroenterolog. V razširjene povzetku predstavljam bistvene točke predlaganih priporočil.

1. Tveganje za KRK pri ulceroznem kolitisu (UK) in Crohnovem kolitisu je povečano v primerjavi s splošno populacijo. Tveganje je povezano predvsem s trajanjem bolezni, obsegom bolezni, perzistentnim/hudim vnetjem, primarnim sklerozantim holangitisom (PSC)

in družinsko anamnezo KRK. Nadzorne koloskopije omogočijo zgodnejšo detekcijo KRK s posledično boljšo prognozo.

2. Kolonoskopija se priporoča po 8. letih od začetka simptomov vsem bolnikom s prizadetostjo kolona. Pri bolnikih s pridruženim PSC so potrebne letne kolonoskopije od postavitve diagnoze PSC. V primeru omejitve bolezni na rektum pri UK sledenje ni potrebno.
3. Nadzorna kolonoskopija je najprimerneje opraviti, ko je KVČB v remisiji. Zaželjena je uporaba najsodobnejšega endoskopa (visoke ločljivosti), ki je na voljo. Nadzorne kolonoskopije naj opravlja izkušen endoskopist z znanjem o displazijah pri KVČB. Izvlek naj bo zadosti dolg za natančen pregled prizadete sluznice. Potrebni so čim idealnejši pogoji za endoskopijo (optimalna izčiščenost črevesja, čiščenje med pasažo do cekuma, nizek prag za aplikacijo sedacije/analgezije, spazmolitika).
4. Pri nadzornih kolonoskopijah je potrebna uporaba endoskopov visoke resolucije z dodatno virtualno kromoendoskopijo ali kromoendoskopijo z barvili ter ciljane biopsije vidnih lezij.
5. Številne neciljane biopsije (4 biopsije vsakih 10 cm) in ciljane biopsije vidnih lezij se ne priporočajo, razen če se ne uporabi virtualna- ali kromoendoskopija z barvili. Neciljane biopsije so smiselne v področjih predhodne displazije, pri slabši izčiščenosti in bolnikih z visokim tveganjem (PSC, predhodne displazije, strikture, vnetje refraktarno na terapijo).
6. Pri bolnike z visokim tveganjem za KRK (strikture, displazija v zadnjih 5 letih, PSC, ekstenzivni kolitis s srednjim-hudim vnetjem, družinska anamneza KRK v 1. kolenu <50 letu starosti) opravimo naslednjo nadzorno kolonoskopijo čez 1 leto. Pri bolnikih s srednjim tveganjem za KRK (ekstenzivni kolitis z blagim vnetjem, postvnetni polipi/pseudopolipi, družinska anamneza KRK v 1. kolenu >50 letu starosti, displazija pred >5 leti) čez 2-3 leta. Pri bolnikih brez opisanih dejavnikov tveganja za KRK čez 5 leta.

7. Pri opisu najdenih lezij se uporablja modificirana pariška klasifikacija. Dodatno je potreben opis velikosti, morfologije, robov lezije (jasni/nejasni), prisotnost ulceracij, lokacija, kompletnost resekcije. Pri vidnih lezijah se priporoča uporaba ojačitvenih slikovnih tehnik za karakterizacijo lezij in ocene robov (resektabilnost?).
8. Polipi, ki izvirajo proksimalno od vnetja se smatrajo za sporadične adenome in se tako tudi obravnavajo.
9. Pri endoskopsko suspektnih displastičnih lezijah ima kompletna endoskopska resekcija prednost pred ciljanimi biopsijami. Biopsije okoli lezije niso potrebne, če je narejena kompletna resekcija displastične lezije. Ob kompletni resekciji polipoidne lezije (in odsotnosti ne-polipoidnih ter nevidnih displazij drugje) se priporoča endoskopsko sledenje.
10. Po kompletni resekciji ne-polipoidne lezije (in odsotnosti ostalih ne-polipoidnih in nevidnih displazij) je možno endoskopsko sledenje. V ostalih primerih se priporoča operativna terapija.
11. Pri vprašljivi resektabilnosti lezije ali za resekcijo večjih/kompleksnejših displastičnih lezij se priporoča napotitev v specializiran center k interventnemu endoskopistu z znanjem in izkušnjami z displazijami pri KVČB in resekcijami večjih lezij.
12. Če displazija ni možno endoskopsko odstraniti, pri večkratnih neuspešnih poskusih endoskopske resekcije ali dokazanem karcinomu se priporoča operativno zdravljenje.
13. Po kompletni resekciji večjih displastičnih lezij (>2 cm) ali kompletni resekciji displazije visoke stopnje ali pri nekompletni resekciji se priporoča ponovna kolonoskopija čez 3-6 mesecev. Po kompletni resekciji displastičnih lezij z nizko stopnjo displazije manjših od 2 cm se priporoča kontrola čez 1 leto.

14. Pri displaziji v naključnih biopsijah se priporoča napotitev na ponovno nadzorno kolonoskopijo v centru z znanjem in izkušnjami z displazijami pri dolgotrajni KVČB. Smiselne so dodatne neciljne biopsije predvsem v področju predhodne displazije.
15. V primeru multifokalnih nevidnih displazij ali nevidne displazije visoke stopnje se priporoča proktokolektomija. Če gre za unifokalno nevidno displazijo nizke stopnje je možno intenzivno endoskopsko sledenje.

LITERATURA

1. Pouw RE, Barret M, Biermann K, et al. Endoscopic tissue sampling - Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy* 2021;53:1174–1188.
2. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;11:649–670.
3. Rubin DT, Ananthkrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384–413.
4. Murthy SK, Feuerstein JD, Nguyen GC, et al. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Surveillance and Management of Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel Diseases: Expert Review. *Gastroenterology* 2021;161:1043-1051.e4.

ZDRAVLJENJE KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI IN MALIGNA BOLEZEN

TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND MALIGNANT DISEASE

Nejc Bukovnik

*Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino,
Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
e-pošta: nejc.bukovnik@ukc-mb.si*

IZVLEČEK

Zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) postaja vedno bolj zahtevno. Tako kot preostalo prebivalstvo, se tudi populacija bolnikov s KVČB stara in je hkrati bolj ogrožena za razvoj maligne bolezni. Bistveno pogosteje smo in bomo postavljeni pred dilemo, kako najbolj učinkovito, a hkrati varno zdraviti bolnike s sočasnimi KVČB in rakom. Nova biološka zdravila in male molekule so se, glede na do sedaj zbrane podatke, izkazale za varne, se pa moramo zavedati, da dolgotrajnih študij zaenkrat pri novejših zdravilih ni. Večino raziskav so izvedli na mlajši populaciji, kar seveda ne pomeni, da odsevajo primerljivo stanje tudi pri starejših. Zaenkrat jasnih smernic za zdravljenje malignih bolezni pri bolnikih s KVČB ni. Obravnava mora temeljiti na interdisciplinarnem in individualnem pristopu z upoštevanjem vseh dejavnikov, tako specifik KVČB kot maligne bolezni, morebitnih sočasno pridruženih bolezni ter hkrati prisluhni željam bolnika.

Ključne besede: *kronična vnetna črevesna bolezen, rak, biološka zdravila, varnost*

ABSTRACT

Treatment of inflammatory bowel disease (IBD) is faced with ever increasing challenges. Like the rest of the population, the population of patients with IBD is also aging and at the same time the risk of developing a malignant disease is rising. Considerably more often, we are and will be faced with the dilemma of how to treat patients with simultaneous IBD and cancer in the most effective, but at the same time, safe way. New biologicals and small molecule drugs have proven to be safe according to the data collected so far, but we must be aware that there are no long-term studies for the newer drugs. Most of the research was done on the younger population, which of course does not mean that they reflect a comparable situation in the elderly. So far, there are no clear guidelines for the treatment of malignant diseases in patients with IBD. The treatment must be based on an interdisciplinary and individual approach, taking into account all factors, both the specifics of IBD and the malignant disease, any concomitant diseases, and at the same time considering patient's wishes.

Key words: *inflammatory bowel disease, cancer, biologics, safety*

UVOD

Po podatkih Registra raka v Sloveniji za maligno boleznijo zbolijo letno okrog 16 000 Slovencev, preko 8 000 moških in več kot 7 000 žensk. Med nami živi preko 120 000 ljudi, ki so kadarkoli zboleli zaradi ene od rakavih bolezni. (1)

Incidenca kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) se viša; v letu 2017 je bila ocenjena prevalenca v zahodni Evropi 136.6 na 100 000 prebivalcev.

Poleg kardiovaskularnih zapletov je maligna bolezen drugi najpogostejši vzrok za umrljivost bolnikov s KVČB. Ocenjuje se, da bo približno 30 % bolnikov s KVČB zbolelo za malignim obolenjem. (2)

TVEGANJE ZA NASTANEK RAKA ZARADI BOLEZNI SAME

Študija, opravljena na 40 000 bolnikih s KVČB, ugotavlja, da bolniki s KVČB nimajo povečanega tveganja za razvoj raka v primerjavi s splošno populacijo. (3)

Bolniki s KVČB imajo večjo pojavnost raka, tako tankega kot debelega črevesa, v primerjavi z ostalo populacijo, kar v večji odraža pomen kroničnega vnetnega procesa. Novejše študije ugotavljajo upad pojavnosti intestinalnega raka, kar je lahko rezultat učinkovitejšega zdravljenja z novimi zdravili, natančnejših kolonoskopskih metod in hitrejšega kirurškega ukrepanja v primeru potrditve displazije visoke stopnje.

Več študij je pokazalo, da imajo bolniki s KVČB povečano tveganje za raka žolčnih vodov, predvsem na račun bistveno večje pojavnosti primarnega sklerozantnega holangitisa (PSH) v tej populaciji, predvsem pri bolnikih z ulceroznim kolitisom (UK). Tveganje za rak žolčnih vodov je pri bolnikih s PSH kar 160-krat večje kot v splošni

populaciji. Sočasno je pri teh bolnikih povišano še tveganje za raka žolčnika, raka jetrnih celic ter raka trebušne slinavke.

Povišano tveganje za raka pljuč imajo bolniki s Crohnovo boleznijo (CB), medtem ko pri UK tveganje ni višje kot v splošni populaciji, po nekaterih manjših študijah naj bi bilo tveganje celo manjše.

Študije zaenkrat še niso potrdile morebitnega povečanega tveganja za nastanek raka dojke, materničnega vratu oz. drugih ginekoloških rakov. Tudi podatki glede povečanega tveganja za razvoj raka sečil so kontradiktorni, predvsem se poudarja povečano tveganje pri bolnikih, ki so prejeli imunosupresive. Tudi pri raku prostate so podatki inkonsistentni.

KVČB se ni izkazal kot dejavnik tveganja pri pojavu kožnega raka (tako melanoma kot ne-melanomskega kožnega raka). (2)

VPLIV ZDRAVIL NA POVEČANJE TVEGANJA ZA MALIGNO BOLEZEN

Nobena študija ni potrdila povezave med izključno enteralno prehrano in povečano pojavnostjo raka. Aminosalicilati (5-ASA) delujejo protektivno in zmanjšajo možnost za nastanek črevesnega raka ter raka prostate. Sistemski kortikosteroidi (KS) navadno niso dolgotrajna terapija pri bolnikih s KVČB, krajši pulzi niso povezani s povečanim tveganjem za nastanek maligne bolezni. Opisani so primeri povečanega pojava ne-melanomskega kožnega raka ter limfoma pri bolnikih, ki so zelo pogosto prejeli pulze KS. (4)

Že vrsto let je znano, da tiopurini povečajo tveganje za razvoj limfoma in ne-melanomskega kožnega raka, po nekaterih poročilih tudi raka materničnega vratu. Posebna pozornost naj bo namenjena moškim, mlajšim od 30 let, ki so EBV seronegativni, zaradi močno povečane možnosti za nastanek limfoma po preboleli mononukleozii. (5-7)

Terapija z metotreksatom je v populaciji bolnikov z revmatoidnim artritism povečala možnost nastanka limfoma v primerjavi z zdravo populacijo. Moramo se sicer zavedati, da je že sam revmatoidni artritis dejavnik tveganja za nastanek limfoma zaradi učinkov kroničnega vnetja. Trdnih podatkov za bolnike s KVČB sicer ni, saj se metotreksat v monoterapiji le redko uporablja. (4)

Zaviralci TNF alfa so bili v nekaterih študijah povezani s povečanim tveganjem za razvoj melanoma, ki pa jih metaanalize zaenkrat še niso potrdile. Tudi jasne povezave z drugimi malignimi boleznimi ni bilo opaziti. Metaanalize observacijskih študij ter večja kohortna študija nista dokazali povečane možnosti za recidiv raka oz. nastanek novega raka pri bolnikih, ki so v preteklosti preboleli maligno bolezen. (8, 9)

Zaviralci integrina (vedolizumab) v postmarketinški študiji niso potrdili povečanega tveganja za razvoj maligne bolezni. Tudi sicer so glede na zelo selektivni mehanizem delovanja ocenjeni kot varni in malo verjetno kancerogeni. Pri bolnikih, ki so v preteklosti preboleli rakasto bolezen, je ob terapiji z vedolizumabom možnost recidiva ali nastanka novega raka enaka kot v kontrolni skupini. (10)

Varnost ustekinumaba je bila zaradi zgodnejše uporabe že dlje časa preučevana v sklopu psoriaze. Več študij, med drugim tudi metaanaliza, niso potrdile povečanega tveganja za razvoj maligne bolezni. Za bolnike s KVČB je podatkov sicer še premalo, vendar študije krajšega časovnega okna potrjujejo varnost ustekinumaba. (11)

Tofacitinib v terapiji pri bolnikih s KVČB v dveh metaanalizah ni bil povezan s povečanim tveganjem za nastanek raka. Ytterberg je letošnje leto objavil študijo, kjer ugotavlja povišano pojavnost raka pri bolnikih z revmatoidnim artritism, ki so prejeli tofacitinib, v primerjavi z zaviralci TNF alfa. V študiji je bila zajeta starejša populacija, zaradi česar so bila izdana priporočila, da se v primeru bolnikov, starejših od 65 let, ali z znanimi dejavniki tveganja za nastanek raka, tofacitinib ne

uvaja, razen, v kolikor ni na voljo druge terapije. (12, 13)

IZBIRA TERAPIJE PRI BOLNIKI Z RAKOM

Gastroenterologi se bomo, tako zaradi staranja prebivalstva, kot tudi boljšega preživetja bolnikov s KVČB, vedno pogosteje srečevali z bolniki, ki imajo KVČB in so sočasno zboleli ali preboleli maligno obolenje.

Pri uvajanju terapije se lahko poslužujemo ECCO smernic, kjer se svetuje vsaj 2-letni premor po končanem zdravljenju raka z remisijo pri rakah z nizkim tveganjem, ter vsaj 5-letni premor pri rakah s srednjim in z visokim tveganjem za recidiv. Priporoča se ustavitev terapije s tiopurini. Terapija s 5-ASA, izključno enteralna prehrana in lokalni kortikosteroidi so varni za uporabo pri bolnikih z rakasto boleznijo. V primeru težjih potekov se lahko poslužujemo pulzov sistemskih kortikosteroidov ali zaviralcev TNF alfa oz. kirurškega zdravljenja. (7)

Zgoraj navedene smernice, ki so trenutno stare 7 let, pa se ne skladajo z vedno številčnejšimi poročili, da nadaljevanje z biološko terapijo ni povezano z večjim tveganjem za recidiv raka. Novejša priporočila British Society of Gastroenterology se sicer opirajo na ECCO smernice, vendar poudarjajo, da biološka terapija pri teh bolnikih ne sme biti absolutno kontraindicirana in da je potreben pri vsakem bolniku individualiziran multidisciplinaren pristop. Pojavlja se tudi več ekspertnih priporočil, ki menijo, da so zgoraj navedene smernice bistveno preveč nepotrebno konzervativne glede na dosedanje podatke o varnosti zdravil. Ena izmed njih je povzeta v spodnji tabeli. (14, 15)

Tabela 1: Priporočeno ukrepanje pri bolnikih s potrjeno maligno boleznijo

Terapevtska tarča	Solidni tumorji	Limfom	Ostali kožni raki	Melanom
TNF	Nadaljujemo, prekinemo ob KT ali metastatski bolezn	Prekinemo. Zdravimo limfom, nato ponovna indukcija ali menjava	Nadaljujemo	Prekinemo. Menjamo terapijo za drugo skupino.
Integrin	Nadaljujemo	Nadaljujemo	Nadaljujemo	Nadaljujemo
IL 12/23	Nadaljujemo, prekinemo ob KT ali metastatski bolezn	Nadaljujemo, prekinemo ob KT	Nadaljujemo	Prekinemo za čas KT
JAK	Nadaljujemo, prekinemo ob KT ali metastatski bolezn	Nadaljujemo, prekinemo ob KT	Nadaljujemo, vendar spremljamo stanje	Prekinemo za čas KT

ZAKLJUČEK

Bolnikov, ki bodo sočasno obravnavani zaradi KVČB in maligne bolezni, bo vedno več. Za njih bo bistven dober multidisciplinaren pristop in individualna presoja za vsakega bolnika posebej. Odločitev o zdravljenju mora temeljiti na oceni aktivnosti KVČB, njenega pričakovanega poteka ter predhodnih terapijah. Sočasno je potrebno oceniti vrsto malignega obolenja, agresivnost, možnost recidiva, kemoterapevtsko zdravljenje ter upoštevati pridružene bolezni in želje bolnika. Potrebna je skrbna pojasnilna dolžnost in obrazložitev možnih zapletov zdravljenja. Bolnike moramo že od prve obravnave v naši ambulanti spodbujati s preventivnimi ukrepi, kot so prenehanje kajenja, zaščita pred soncem, priporočanje cepljenja (HPV), presejanje proti raku debelega črevesa ter vključevanje v nacionalne presejalne programe. Biološka zdravila in male molekule, glede na do sedaj razpoložljive podatke, ne vplivajo pomembno na morebiten razvoj

malignega obolenja ali njegov relaps, vendar se moramo zavedati, da je večina podatkov pri bolnikih s KVČB, pridobljenih v kohorti mlajše populacije, zato je potrebna dodatna previdnost pri starejših bolnikih.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka. Register raka Republike Slovenije. 2022.
2. Mala A, Foteinogiannopoulou K, Koutroubakis IE. Solid extraintestinal malignancies in patients with inflammatory bowel disease. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2021;13(12):1956-80.
3. Wilson JC, Furlano RI, Jick SS, Meier CR. A population-based study examining the risk of malignancy in patients diagnosed with inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*. 2016;51(11):1050-62.
4. Minnis-Lyons SE, Aiken Z, Chow S, Din S. Managing IBD in patients with previous cancers. *Frontline gastroenterology*. 2022;13(e1):e44-e50.
5. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9701):1617-25.
6. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1621-28.e1-5.
7. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(11):945-65.
8. Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(5):447-58.
9. Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, Villumsen M, Cohen-Mekelburg SA, Wallace BI, et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2020;5(3):276-84.
10. Loftus EV, Jr., Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020;52(8):1353-65.
11. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, et al. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflammatory bowel diseases*. 2021;27(7):994-1007.
12. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, et al. Safety of Tofacitinib for

Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2019;17(8):1541-50.

13. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *The New England journal of medicine*. 2022;386(4):316-26.
14. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):S1-S106.
15. Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflammatory bowel diseases*. 2019;25(5):831-42.

Powered by **ZST+**



mindray
healthcare within reach

Resona R9
A new leap for precision ultrasound

DIPROS d.o.o.

ČLJA TBAČNO OMOČA REVSIO USTVARJE ZA

CB**UK**

Zdravilo Entyvio
ponuja svobodo
in možnost izbire
vzdrževalnega
zdravljenja KVČB.!

Entyvio (vedolizumab)

Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC). Farmacevtska oblika: 300 mg praskov za koncentrat, za raztopino za infundiranje. Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje. **Predobutljivostne reakcije:** V kliničnih študijah so poročali o pojavi predobutljivostnih reakcij, ki pa so bila večinsoma blage do zmerno. V primeru pojava anafilaktične reakcije ali druge resne reakcije, je treba uporabo vedolizumaba nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. **Opomba:** Pri bolnikih s hudimi aktivnimi okužbami se zdravljenja z zdravilom Entyvio ne sme uvesti vse dokler okužbe niso ustrezno nadzorovane. Pri bolnikih, pri katerih se med kroničnim zdravljenjem z zdravilom Entyvio pojavi huda okužba, je treba presoditi o zdravljenju z zdravilom. Pred uvedbo zdravljenja z vedolizumabom je treba bolnike pregledati na tuberkulozo. Če se ugotovi latentno tuberkulozo, je pred uvedbo zdravljenja z vedolizumabom treba začeti ustrezno protituberkulozno zdravljenje. **Progressivna multifokalna levkoencefalopatija (PML):** Pri uporabi zdravila Entyvio v kliničnih študijah o primerih PML niso poročali, vendar pa je uporaba nekaterih integrinskih zaviralcev in nekaterih zdravil za sistemsko zatiranje imunске odzivitve bila povezana s pojavom PML, redke in pogosto usodne oportunistične okužbe, ki jo povzročajo John Cunninghamov virus. Bolnike je treba nadzirati glede pojava kakršnih koli novih ali poslabšanja že prisotnih nevroloških znakov in simptomov. **Novotvorbe:** Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom in s Crohnovo boleznijo je tveganje za novotvorbe večje. Zdravila, ki spreminjajo imunsko odzivnost, lahko povečajo tveganje za razvoj malignih bolezni. **Predhodna in sočasna uporaba bioloških zdravil:** Podatki iz kliničnega preskušanja vedolizumaba pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z natalizumabom ali rituksimabom, niso dovolj. Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z natalizumabom, je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Entyvio treba počakati najmanj 12 tednov. Podatki iz kliničnega preskušanja sočasnega zdravljenja z vedolizumabom in biološkimi zdravili za zatiranje imunске odzivnosti niso dovolj, zato uporaba zdravil pri tih bolnikih ni priporočljiva. **Ziva in zentralna cepiva:** Priporočljivo je, da so pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Entyvio, vsi bolniki cepljeni z vsemi cepivi v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje. Med zdravljenjem z vedolizumabom lahko bolniki bolne še naprej prejemajo mrta cepiva. Ziva cepiva se sočasno z vedolizumabom lahko uporabljata le, če koristi cepljenja jasno prevladajo nad tveganji. **Interakcije:** Studije medsebojnega delovanja niso bile izvedene. Sočasna uporaba kortikosteroidov, imunomodulatorjev (azatioprin, 6-merkaptopurin in metotreksat) ter aminosalicilatov ni imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko vedolizumaba. Pri odraslih bolnikih s pavčitidom se zdravljenje z vedolizumabom lahko začne vzporedno z antibiotičnim zdravljenjem. Farmakokinetika vedolizumaba pri bolnikih s pavčitidom niso raziskovali. Vpliva vedolizumaba na farmakokinetiko pogosto sočasno uporabljenih zdravil niso raziskovali. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi niso uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 18 tednov po prejemu zadnjega odmerka. Vedolizumab je bil znan v materinem mleku. Učinek vedolizumaba na dojene otroke in učinki na proizvodnjo mleka niso znani. Pri uporabi vedolizumaba pri doječih materah je treba pretehtati prednosti zdravljenja za mater in možnih tveganj za dojenčka. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (>1/10): nazofaringitis, glavobol, bolečina v sklepih. Pogosti (>1/100, <1/100): bronhitis, gastroenteritis, okužba zgornjih dihal, gripa, sinusitis, faringitis, parestezija, hipertenzija, bolečina v ustih in zrelu, kongestija nosne sluznice, kašelj, absces zadnjika, fisura ob zadnjiku, navzea, dispneja, zaprtje, napetost trebuha, fistulacija, hemoroidi, rektalna kvavitet, izpuščaji, srbenje, ekclem, rdečina, nočno znojenje, akna, mišični krči, bolečina v hrbtu, oslabelost mišic, utrujenost, bolečina v okončinah, zvišana telesna temperatura, reakcije, povezane z infundiranjem (astenja, nalgode v prsnem košu), reakcije na mestu injiciranja. **Gibčasti (>1/1000, do <1/100):** okužba dihal, kandidoza vulve in nožnice, kandidoza ustne sluznice, herpes zoster, folikulit, reakcija na mestu infundiranja, reakcija, povezana z infundiranjem, mrzlica, občutek mraza. **Zelo redki (<1/10000):** pljučnica, zamegljen vid, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok. **Neznana pogostost:** (Ni mogoče oceniti iz statističnega vidika) bolezen pri dojenčkih. **Neznana pogostost:** (Ni mogoče oceniti iz statističnega vidika) brizgo oz. napolnjen injekcijski pernešnik strahuje v zunanji ovojini in za zagotovitev zaščitne pre svetlobe. **Ne zamrzuje. Datum zadnje revizije besedila:** 31.01.2022. **Datum prave informacije:** februar 2022. **Režim izdaje zdravila:** ZL in Rp/Sp. **Stevilo dovoljenj za promet z zdravilom:** EU/1/14/923/001, EU/1/14/923/002, EU/1/14/923/003. **Ime in naslov izmetnika dovoljenja za promet z zdravilom:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45-665 Valensbæk Strand, Danska. **Dodatne informacije so na voljo pri:** Takeda Pharmaceuticals d.o.o., Blewaisova cesta 30, Ljubljana, tel: 059 082 480.

Entyvio (vedolizumab) je zdravilo, ki je predhodno raziskovali. **Učinek vedolizumaba na dojene otroke in učinki na proizvodnjo mleka niso znani. Pri uporabi vedolizumaba pri doječih materah je treba pretehtati prednosti zdravljenja za mater in možnih tveganj za dojenčka.** **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (>1/100): nazofaringitis, glavobol, bolečina v sklepih. **Pogosti (>1/100, <1/100):** bronhitis, gastroenteritis, okužba zgornjih dihal, gripa, sinusitis, faringitis, parestezija, hipertenzija, bolečina v ustih in zrelu, kongestija nosne sluznice, kašelj, absces zadnjika, fisura ob zadnjiku, navzea, dispneja, zaprtje, napetost trebuha, fistulacija, hemoroidi, rektalna kvavitet, izpuščaji, srbenje, ekclem, rdečina, nočno znojenje, akna, mišični krči, bolečina v hrbtu, oslabelost mišic, utrujenost, bolečina v okončinah, zvišana telesna temperatura, reakcije, povezane z infundiranjem (astenja, nalgode v prsnem košu), reakcije na mestu injiciranja. **Gibčasti (>1/1000, do <1/100):** okužba dihal, kandidoza vulve in nožnice, kandidoza ustne sluznice, herpes zoster, folikulit, reakcija na mestu infundiranja, reakcija, povezana z infundiranjem, mrzlica, občutek mraza. **Zelo redki (<1/10000):** pljučnica, zamegljen vid, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok. **Neznana pogostost:** (Ni mogoče oceniti iz statističnega vidika) bolezen pri dojenčkih. **Neznana pogostost:** (Ni mogoče oceniti iz statističnega vidika) brizgo oz. napolnjen injekcijski pernešnik strahuje v zunanji ovojini in za zagotovitev zaščitne pre svetlobe. **Ne zamrzuje. Datum zadnje revizije besedila:** 31.01.2022. **Datum prave informacije:** februar 2022. **Režim izdaje zdravila:** ZL in Rp/Sp. **Stevilo dovoljenj za promet z zdravilom:** EU/1/14/923/001, EU/1/14/923/002, EU/1/14/923/003. **Ime in naslov izmetnika dovoljenja za promet z zdravilom:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45-665 Valensbæk Strand, Danska. **Dodatne informacije so na voljo pri:** Takeda Pharmaceuticals d.o.o., Blewaisova cesta 30, Ljubljana, tel: 059 082 480.

Entyvio (vedolizumab) je zdravilo, ki je predhodno raziskovali. **Učinek vedolizumaba na dojene otroke in učinki na proizvodnjo mleka niso znani. Pri uporabi vedolizumaba pri doječih materah je treba pretehtati prednosti zdravljenja za mater in možnih tveganj za dojenčka.** **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (>1/100): nazofaringitis, glavobol, bolečina v sklepih. **Pogosti (>1/100, <1/100):** bronhitis, gastroenteritis, okužba zgornjih dihal, gripa, sinusitis, faringitis, parestezija, hipertenzija, bolečina v ustih in zrelu, kongestija nosne sluznice, kašelj, absces zadnjika, fisura ob zadnjiku, navzea, dispneja, zaprtje, napetost trebuha, fistulacija, hemoroidi, rektalna kvavitet, izpuščaji, srbenje, ekclem, rdečina, nočno znojenje, akna, mišični krči, bolečina v hrbtu, oslabelost mišic, utrujenost, bolečina v okončinah, zvišana telesna temperatura, reakcije, povezane z infundiranjem (astenja, nalgode v prsnem košu), reakcije na mestu injiciranja. **Gibčasti (>1/1000, do <1/100):** okužba dihal, kandidoza vulve in nožnice, kandidoza ustne sluznice, herpes zoster, folikulit, reakcija na mestu infundiranja, reakcija, povezana z infundiranjem, mrzlica, občutek mraza. **Zelo redki (<1/10000):** pljučnica, zamegljen vid, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok. **Neznana pogostost:** (Ni mogoče oceniti iz statističnega vidika) bolezen pri dojenčkih. **Neznana pogostost:** (Ni mogoče oceniti iz statističnega vidika) brizgo oz. napolnjen injekcijski pernešnik strahuje v zunanji ovojini in za zagotovitev zaščitne pre svetlobe. **Ne zamrzuje. Datum zadnje revizije besedila:** 31.01.2022. **Datum prave informacije:** februar 2022. **Režim izdaje zdravila:** ZL in Rp/Sp. **Stevilo dovoljenj za promet z zdravilom:** EU/1/14/923/001, EU/1/14/923/002, EU/1/14/923/003. **Ime in naslov izmetnika dovoljenja za promet z zdravilom:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45-665 Valensbæk Strand, Danska. **Dodatne informacije so na voljo pri:** Takeda Pharmaceuticals d.o.o., Blewaisova cesta 30, Ljubljana, tel: 059 082 480.

UK = ulcerozni kolitis; CB = Crohnova bolezen; KVČB = kronična vnetna črevesna bolezen. **Referenca:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Entyvio.



Takeda Pharmaceuticals d.o.o.
Blewaisova cesta 30, 1000 Ljubljana, Slovenija
tel: 059 082 480, faks: 059 082 489
www.takeda.si

Samo za strokovno javnost.
Datum prave informacije: avgust 2022
C-APROM/SI/ENTY/0057



RINVOQ[®] (upadacitinib)

SEDAJ ODOBREN

**ZA ZDRAVLJENJE ZMERNEGA DO HUDEGA AKTIVNEGA
ULCEROZNEGA KOLITISA¹**

Zdravilo Rinvoq je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zmernim do hudim aktivnim ulceroznim kolitisom, ki se niso ustrezno odzvali ali so se nehali odzivati na konvencionalno zdravljenje ali biološko zdravilo oziroma niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali biološkega zdravila.¹

ZDRAVILO RINVOQ JE INIDICIRANO ZA:¹

- Revmatoidni artritis • Psoriatični artritis • Ankilozirajoči spondilitis
- Neradiografski aksialni spondiloartritis • Atopijski dermatitis od 12 leta naprej • Ulcerozni kolitis

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

RINVOQ 15/30/45 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Sestava: Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 15/30/45 mg upadacitiniba. **Terapevtske indikacije:** Revmatoidni artritis: zdravljenje zmernega do hudega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje z enim ali več imunomodulatorjimi antirevmatiki (DMARD) ali teh zdravil ne prenašajo. Zdravilo RINVOQ se lahko uporablja kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z metoteksatom. **Psoriatični artritis:** zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje z enim ali več DMARD ali teh zdravil ne prenašajo. Zdravilo RINVOQ se lahko uporablja kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z metoteksatom. **Neradiografski aksialni spondiloartritis (nr-axSpA):** zdravljenje aktivnega nr-axSpA pri odraslih bolnikih z objektivnimi znaki vnetja, ki ga indicira povišana vrednost C-reaktivnega proteina in/ali slikanje z magnetno resonanco in se niso ustrezno odzvali na nesteroidna protivnetna zdravila. **Ankilozirajoči spondilitis (AS):** zdravljenje aktivnega AS pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na konvencionalno zdravljenje. **Atopijski dermatitis:** zdravljenje zmernega do hudega atopijskega dermatitisa pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje. **Ulcerozni kolitis:** zdravljenje odraslih bolnikov z zmernim do hudim aktivnim ulceroznim kolitisom, ki se niso ustrezno odzvali ali so se nehalo odzivali na konvencionalno zdravljenje ali biološko zdravilo oziroma niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali biološkega zdravila. **Odermanje in način uporabe:** Zdravljenje z upadacitinibom morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolezenskih stanj, za katera je upadacitinib indiciran. **Odermanje Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis:** Priporočeni odmerki upadacitiniba je 15 mg enkrat na dan. Pri bolnikih z aksialnim spondiloartritisom, pri katerih v 16 tednih ni kliničnega odziva na zdravljenje, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. Nekaterim bolnikom, ki se na začetku zdravljenja odzovejo le delno, se lahko stanje pozneje izboljša z nadaljevanjem zdravljenja več kot 16 tednov. **Atopijski dermatitis:** • **Odrasle osebe:** Priporočeni odmerki upadacitiniba je 15 mg ali 30 mg enkrat na dan glede na lastnosti posameznega bolnika. Pri bolnikih z visokim bremenom bolezni je lahko primeren odmek 30 mg enkrat na dan. Odmerek 30 mg enkrat na dan je lahko primeren za bolnike, ki so se neustrezno odzvali na 15 mg enkrat na dan. Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti vzdrževalni odmek. Za bolnike, stare 65 let ali več, je priporočeni odmek 15 mg enkrat na dan. • **Mladostniki (stari od 12 do 17 let):** Pri mladostnikih, ki tehtajo najmanj 30 kg, je priporočeni odmek upadacitiniba 15 mg enkrat na dan. • **Sočasna lokalna zdravljenja:** Upadacitinib se lahko uporablja z lokalnimi kortikosteroidi ali brez njih. Lokalni zaviralci kalcinevrina se lahko uporabljajo za občutljive predele, kot so obraz, vrat ter intriginozni in genitalni predeli. Pri bolnikih, pri katerih po 12 tednih ni razvidno, da jim zdravljenje z upadacitinibom koristi, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. **Ulcerozni kolitis:** • **Indukcija:** Priporočeni indukcijski odmek upadacitiniba je 45 mg enkrat na dan 8 tednov. Bolnikom, ki do 8. tedna ne dosežejo zadostne terapevtske koristi, se odmek 45 mg upadacitiniba enkrat na dan lahko daje še dodatnih 8 tednov. Upadacitinib se mora prenehati dajati bolnikom, pri katerih do 16. tedna ni razvidno, da jim zdravljenje koristi. • **Vzdrževanje:** Priporočeni vzdrževalni odmek upadacitiniba je 15 mg ali 30 mg enkrat na dan glede na lastnosti posameznega bolnika. • **Odmerek:** 30 mg enkrat na dan je lahko primeren pri nekaterih bolnikih, kot so bolniki z visokim bremenom bolezni ali bolniki, ki potrebujejo 16-tedensko indukcijsko zdravljenje. Odmerek 30 mg enkrat na dan je lahko primeren pri bolnikih, ki pri odmerku 15 mg enkrat na dan ne kažejo zadostne koristi zdravljenja. Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti vzdrževalni odmek. • Za bolnike, stare 65 let ali več, je priporočeni odmek 15 mg enkrat na dan. • Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z upadacitinibom, je mogoče odmek kortikosteroidov zmanjšati in/ali dajanje prenehati v skladu s standardno oskrbo. • **Medsebojno delovanje:** Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4, je priporočeni indukcijski odmek 30 mg enkrat na dan, priporočeni vzdrževalni odmek pa 15 mg enkrat na dan. **Začetek uporabe:** Zdravljenje se ne sme začeti pri bolnikih z ASL < 0,5 x 10⁹ celic/l, ASN < 1 x 10⁹ celic/l ali hemoglobinom < 8 g/dl. **Prekinitev uporabe:** zdravljenje je treba prekiniti, če se bolniku pojavi kakšna resna okužba, in sicer za čas, dokler okužba ni obvladana. **Posebne populacije: Pediatrična populacija** Varnost in učinkovitost zdravila RINVOQ pri otrocih z atopijskim dermatitisom, mlajših od 12 let, ter pri pri otrocih in mladostnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, aksialnim spondiloartritisom in ulceroznim kolitisom, mlajših od 18 let, še nista ugotovljeni. Podatkov o klinični izpostavljenosti pri mladostnikih < 40 kg ni na voljo. **Način uporabe:** peroralno enkrat na dan, s hrano ali brez nje; bolnik ga lahko vzame kadar koli tekom dneva. Tablete mora zaužiti cele in jih ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, aktivna tuberkuloza (TB) ali aktivne resne okužbe, huda okvara jeter, posebnost. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Za podrobne opise navedenih poglavljev glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.** • **Imunosupresivna zdravila** • **Resne okužbe** • **Tuberkuloza** • **Reaktivacija virusov** • **Cepljenje** • **Malignomi** • **Nemelanosni rak kože** • **Hematološke nepravilnosti** • **Divertikulitis** • **Srčno-žilno tveganje** • **Lipidi** • **Zvišanje jetrnih transaminaz** • **Venska tromboembolija** • **Starejši** **Interakcije:** Možni vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko upadacitiniba: Zdravila, ki močno zavrejo ali inducirajo CYP3A4, lahko vplivajo na plazemsko izpostavljenost upadacitinibu. **Sočasna uporaba z zaviralci CYP3A4:** Med sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A4 se izpostavljenost upadacitinibu poveča. 15-mg odmek upadacitiniba enkrat na dan je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki kronično prejemajo močne zaviralce CYP3A4. Pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, ki stalno prejemajo močne zaviralce CYP3A4, uporaba 30-mg odmerka upadacitiniba enkrat na dan ni priporočljiva. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki uporabljajo močne zaviralce CYP3A4, je priporočeni indukcijski odmek 30 mg enkrat na dan (do 16 tednov), priporočeni vzdrževalni odmek pa 15 mg enkrat na dan. Med dolgoročno uporabo je treba razmisliti o alternativah zdravilom, ki so močni zaviralci CYP3A4. Med zdravljenjem z upadacitinibom se je treba izogibati hrani oziroma pijači, ki vsebuje grenivko. **Sočasna uporaba z induktori CYP3A4:** Med izpostavljenostjo močnim induktorjem CYP3A4 se izpostavljenost upadacitinibu zmanjša in to lahko zmanjša terapevtski učinek upadacitiniba. **Možni vpliv upadacitiniba na farmakokinetiko drugih zdravil:** 30 mg ali 45 mg upadacitiniba enkrat na dan ima morda šibek indukcijski učinek na CYP3A. 45 mg upadacitiniba enkrat na dan ima šibek indukcijski učinek na CYP2D6. Med sočasno uporabo z upadacitinibom prilagoditev odmerka substratov CYP3A, substratov CYP2D6, rosuvastatina ali atorvastatina ni potrebna. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** **Ženske v rodni dobi:** Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem in še 4 tedne po zadnjem odmerku upadacitiniba uporabljati učinkovito kontracepcijo. **Pediatričnim bolnicam in/ali njihovim staršem/ skrbnikom** je treba naročiti, naj o pojavu menarhe pri bolnici med jemanjem upadacitiniba obvestijo lečečega zdravnika. **Nosečnost:** Upadacitinib je med nosečnostjo kontraindiciran. **Dojenje:** Upadacitiniba se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: okužbe zgornjih dihal, akne. Pogosti: bronhitis, herpes zoster, herpes simpleks, folikulitis, influenza, okužba urinarnega trakta, anemija, nevropenija, limfopenija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, kašelj, bolečine v trebuhu, navzea, urtikarija, izpuščaj, utrujenost, zvišana telesna temperatura, zvišanje CPK v krvi, zvišanje ALT, zvišanje AST, povečanje telesne mase, glavobol. Občasni: pljučnica, oralna kandidoza, divertikulitis, hipertrigliceridemija. **Način in režim izdajanja:** Rp. **Imetnik DžP:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemčija. **Prod predpisovanjem in uporabo, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 07/2022.

Referenca: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rinvoq.

abbvie

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana

www.abbvie.com



ZAKAJ ZAUPATI ZDRAVILU STELARA® PRI ZDRAVLJENJU KVČB



VISOKA UČINKOVITOST,
DOSEŽENA Z
MONOTERAPIJO¹⁻⁶



UGODEN
VARNOSTNI
PROFIL⁴⁻⁶



UGODEN REŽIM ODMERJANJA
ZA BOLNIKE IN ZDRAVSTVENO
OSEBJE¹

ZA ZDRAVLJENJE BIOLOŠKO NAINNIH IN IZKUŠENIH BOLNIKOV
S CROHNOVO BOLEZNIJO IN ULCEROZNI KOLITISOM



PREVERITE, ZAKAJ JE ZDRAVILU
STELARA PRAVA IZBIRA ZA
VAŠEGA BOLNIKA S KVČB.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

Viri: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Stelara. 2. Feagan BG et al. N Eng J Med. 2016; 375: 1946-1960. 3. Danese S, et al. Abstract D0P54 presented at European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 14th Congress, 6-9 March 2019, Copenhagen, Denmark. 4. Hanauer SB, et al. J Crohns Colitis. 2020; 14: 23-32. 5. Sands BE, et al. N Eng J Med. 2019; 381: 1201-1214. 6. Sands BE, et al. Abstract LB01 presented at United European Gastroenterology Week (UEGW), 19-23 October 2019, Barcelona, Spain.

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o. Šmartinska cesta 53,
1000 Ljubljana, tel: 01 401 18 00, e-mail: info@janssen-slovenia.si

SPONZORJI

ABBVIE BIOFARMACEVTSKA DRUŽBA d.o.o.

ABBOTT LABORATORIES d.o.o.

AMGEN zdravila d.o.o.

BIOGEN PHARMA d.o.o.

CARSO pharm d.o.o.

DIPROS d.o.o.

JANSSEN, farmacevtski del JOHNSON & JOHNSON d.o.o.

LEK d.d.

MEDIASI d.o.o.

MEDIP d.o.o.

MERCK SHARP & DOHME d.o.o.

OPH OKRAL PHARMA d.o.o.

SOBI - SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM s.r.o.

SWIXX BIOPHARMA d.o.o.

TAKEDA PHARMACEUTICALS