

Oddelek za gastroenterologijo



UKC
MARIBOR

Univerzitetni
klinični center
Maribor

6. Mariborski

DAN



ZBORNİK PREDVANJ

24. november 2023

IZUM, Maribor

UREDNIK

Andreja Ocepek, dr. med.

RECENZENT

Andrej Zafošnik, 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 (6 ; 2023 ; Maribor)

6. mariborski dan KVČB [Elektronski vir] : 24. november 2023, Maribor / [urednik Andrej Zafošnik]. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2023

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si7strokovna-srecanja/zborniki>

ISBN 978-961-7196-12-2

1. Zafošnik, Andrej

COBISS.SI-ID 173078531

ORGANIZACIJSKI ODBOR

Andreja Ocepek

Cvetka Pernat Drobež

Andrej Zafošnik

Nejc Bukovnik

Sara Nikolic

Alenka Kramberger

Tina Škerbinc Muzlović

STROKOVNI ODBOR

Andreja Ocepek

Cvetka Pernat Drobež

Andrej Zafošnik

KAZALO

CDST – ali lahko napovemo učinkovitost zdravlil?

Andreja Ocepek 9

5-ASA za zdravljenje Crohnove bolezni: ali sploh?

Andrej Zafošnik, dr. med. 19

Kirurška resekcija kot prva izbira zdravljenja zgodnje Crohnove bolezni

Izr.prof.dr. Bojan Krebs, dr.med., Marko Hazabent, dr.med.,
Urška Gajšek, dr.med. 27

Bolečina pri KVČB: vzroki in zdravljenje

Prim. dr. Cvetka Pernat Drobež, dr. med 35

JAK zaviralci za zdravljenje ulceroznega kolitisa: naše izkušnje

Sara Nikolić 53

Akutni hudi ulcerozni kolitis - priporočila za obravnavo

Nejc Bukovnik, dr. med., spec. gastroenterolog 63

Kožne spremembe pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo

prim. mag. Pij Bogomir Marko, dr. med 73

Imunsko pogojeni kolitis

Doc. dr. David Drobne, dr.med. 81

Duševno zdravje in KVČB

Jure Koprivšek, dr. med., spec. psih. 91

Zdravstvena nega bolnikov s KVČB zdravljenih z biološkimi zdravili

Urška Grilič, dipl.m.s. 97

Kakovost življenja bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo

Alenka Kramberger, dipl. med. sestra 107

8.00-8.30

8.30-8.40 Andreja Ocepek

8.40-9.00 Uroš Potočnik

9.00-9.20 Andreja Ocepek

9.20-9.40 Andrej Zafošnik

9.40-10.00 Tajda Božič Košir

10.00-10.20 Bojan Krebs

10.20-10.50

10.50-11.10 Cvetka Pernat Drobež

11.10-11.40 Sara Nikolić

11.40-12.20 Nejc Bukovnik

12.20-12.40 Pij B. Marko

12.40-13.00 David Drobne

13.00-14.00

14.00-14.20 Jure Koprivšek

14.20-14.40 Urška Grilič

14.40-15.00 Alenka Kramberger

15.00-18.00

1. Tajda Pečko,
Andreja Ocepek
2. Cvetka Pernat Drobež,
Alenka Kramberger,
Urška Grilič
3. Sara Nikolić,
Andrej Zafošnik

18.00

Program srečanja

REGISTRACIJA

OTVORITEV IN UVOD

Genetika pri KVČB

CDST – ali lahko napovemo učinkovitost zdravil?

5-ASA za zdravljenje Crohnove bolezni: ali sploh?

Zdravljenje Crohnove bolezni odraslih z enteralno prehrano

Kirurška resekcija kot prva izbira zdravljenja zgodnje Crohnove bolezni

ODMOR

Bolečina pri KVČB – vzroki in zdravljenje

Naše izkušnje z Jak zaviralci za zdravljenje ulceroznega kolitisa

Akutni hudi ulcerozni kolitis - priporočila za obravnavo in prikaz primerov

Kožne manifestacije KVČB

Imunsko pogojeni kolitis

KOSILO

Duševno zdravje in KVČB

Zdravstvena nega bolnikov s

KVČB zdravljenih z biološkimi zdravili

Kakovost življenja bolnikov s KVČB

DELAVNICE

Prehranska obravnava bolnika s KVČB – primeri

Biološka zdravila za KVČB – pogosta vprašanja in odgovori v klinični praksi

Intestinalni UZ – klinični primeri

ZAKLJUČEK



CDST – ALI LAHKO NAPOVEMO UČINKOVITOST ZDRAVIL?

CDST – CAN WE PREDICT TREATMENT EFFICACY?

Andreja Ocepek

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

POVZETEK

Ob večanju izbora zdravil se gastroenterologi vse pogosteje sprašujemo katero zdravilo, kateremu bolniku in kdaj? Izbira prvega zdravila je izjemno pomembna, saj lahko s pravočasnim učinkovitim zdravljenjem spremenimo naravni potek bolezni, a je določanje vrstnega reda bioloških in tarčnih zdravil pri kronični vnetni črevesni bolezni (KVČB) zahtevno in pogojeno s številnimi dejavniki. Pri odločanju o zdravljenju z vedolizumabom nam je lahko v klinični praksi v pomoč klinično orodje za podporo odločanju.

Ključne besede: *kronična vnetna črevesna bolezen, učinkovitost
zdravil, napovedniki, klinično orodje za podporo odločanju*

ABSTRACT

As selection of drugs increases, gastroenterologists are increasingly asking which drug, for which patient and when? The choice of the first drug is extremely important, because timely and effective treatment can change the natural course of the disease, but determining the order of biological and small molecule therapies in inflammatory bowel disease (IBD) is challenging and influenced by many factors. When deciding on the treatment of IBD with vedolizumab, a clinical decision support tool can be helpful in clinical practice.

Key words: *inflammatory bowel disease, treatment efficacy, predictors, clinical decision support tool*

UVOD

Zdravljenje bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) se je v zadnjih 20 letih spremenilo. V preteklosti smo pri vseh bolnikih s KVČB sledili stopenjskemu pristopu k zdravljenju, začeli z manj potentnimi zdravili in zdravljenje postopoma stopnjevali, pri čemer smo močnejša in potencialno bolj toksična zdravila pridržali za konec (t.i. angl. “step-up” pristop) (1). Sedaj se ob večanju izbora zdravil gastroenterologi vse pogosteje sprašujemo katero zdravilo, kateremu bolniku in kdaj? Rezultati kliničnih raziskav in podatki iz klinične prakse nas učijo, da je izbira prvega zdravila izjemno pomembna, saj lahko s pravočasnim učinkovitim zdravljenjem spremenimo naravni potek bolezni. Določanje vrstnega reda bioloških terapij in terapij z majhnimi molekulami pri KVČB zahteva upoštevanje večih dejavnikov, vključno s fenotipom bolezni, pridruženimi obolenji, dejavniki zdravil, kot je npr. imunogenost, željami bolnika in nenazadnje stroški (2). Zaradi majhne količine podatkov iz neposrednih primerjalnih (t.i. angl. “head-to-head”) raziskav med biološkimi zdravili in težav pri neposrednih primerjavah med obstoječimi raziskavami, ki so različno zasnovane, je odločanje o pozicioniranju teh zdravil zahtevno. Poleg tega je strategija zdravljenja do cilja (angl. “treat-to-target”) povzročila zgodnejšo optimizacijo zdravljenja in prej odločitev o zamenjavi zdravil (2). V pomoč pri odločanju so nam pri vsakodnevnem delu lahko nekatera orodja, kot je npr. klinično orodje za podporo odločanju ali angl. “Clinical decision support tool” oz. z angleško kratico CDST.

NAPOVEDNIKI USPEHA ZDRAVLJENJA

V trenutni klinični praksi napoved poteka bolezni in učinka zdravljenja temelji večidel na kliničnih spremenljivkah, ki so dopolnjene s tradicionalnimi laboratorijskimi pokazatelji, kot sta C-reaktivni protein (CRP) in fekalni kalprotektin. V številnih retrospektivnih analizah

pri bolnikih s Crohnovo boleznijo (CB) in ulceroznim kolitisom (UK) so bili opredeljeni klinični dejavniki povezani s potekom bolezni. Ti vključujejo starost ob pojavu bolezni, trajanje bolezni, obseg in fenotip bolezni, prisotnost izvenčrevesnih manifestacij in/ali drugih imunsko pogojenih bolezni. Tudi rasna in etnična pripadnost, spol ter kajenje so bili povezani z razlikami v poteku obeh bolezni (3). Pri napovedovanju izida zdravljenja rutinsko uporabljamo nekatere laboratorijske teste npr. koncentracijo zdravila ali metabolitov, prisotnost protiteles ter farmakogenomske teste za opredelitev varnosti terapij z zaviralci dejavnika tumorske nekroze (TNF) alfa in tiopurini (3).

Primer poskusa napovedovanja oz. stratifikacije bolnikov z nizkim tveganjem od tistih, pri katerih obstaja večje tveganje za hitro napredovanje zapletov CB, je spletno orodje oz. algoritem CDPATH (prvotno poimenovano PROSPECT), ki ga je razvila ameriška skupina strokovnjakov. Algoritem upošteva klinične spremenljivke spol, starost, lokacijo vnetja in prisotnost perianalne bolezni ter serološki (avtoimunski označevalci) in genetski status ter poda individualno 3-letno tveganje za zaplete CB (4,5). Kanadska skupina je razvila dva ločena modela za napovedovanje tveganja zapletov in tveganja za kirurško zdravljenje CB, ki upoštevata številne spremenljivke kot so starost, spol, lokacija bolezni, Harvey-Bradshaw indeks, pogostost stolic, uporabo različnih protivnetnih zdravil (imunomodulatorjev, 5-aminosalicilatov, kortikosteroidov, zaviralcev TNF alfa) in prisotnost fistule, abscesa ali abdominalne mase. Oba modela sta kompleksna in potrebujeta zunanjo validacijo (6). Prepoznavanja bolnikov s KVČB, pri katerih je verjetneje, da se bodo dobro odzvali na določeno zdravilo še pred začetkom takšnega zdravljenja, bi omogočilo učinkovitejše zdravljenje bolezni, izogibanje neželenim učinkom in potencialno zmanjšalo stroške zdravstvene oskrbe (7).

Validirano orodje, ki ne temelji na zahtevnih in dragih seroloških ter genetskih testih in je namenjeno napovedi izida zdravljenja z biološkim zdravilom vedolizumab, je CDST.

VEDOLIZUMAB ZA ZDRAVLJENJE KVČB

Vedolizumab je anti-integrinska molekula in je učinkovit za indukcijo in vzdrževanje remisije pri UK in CB, bodisi v prvi liniji zdravljenja ali po neuspehu drugih zdravil. Glede na to, da ima vedolizumab placebo primerljiv varnostni profil, ima ugoden terapevtski indeks v primerjavi z nekaterimi drugimi zdravili za zdravljenje KVČB (8).

CDST ZA CROHNOVO BOLEZEN

Leta 2018 so Dulai in sodelavci razvili in validirali sistem točkovanja za prepoznavanje bolnikov s CB, pri katerih je verjetnejši ugoden odziv na 26-tedensko zdravljenje z vedolizumabom. Za razvoj orodja CDST so uporabili podatke iz kohort registracijske raziskave GEMINI 2 in konzorcija VICTORY. Tako so identificirali dejavnike povezane s klinično remisijo brez kortikosteroidov in dolgotrajno remisijo. Bolnike so s pomočjo CDST razdelili v tri verjetnostne skupine glede na pričakovani odziv: skupina z nizko (<25 %), srednjo (25-75 %) in veliko verjetnostjo (>75 %) odziva na zdravljenje. Vsaka spremenljivka je bila ponderirana oz. obtežena v končni enačbi modela napovedi (tabela 1) (9).

Tabela 1: CDST spremenljivke za CB

Brez predhodnega operativnega zdravljenja	+2 točki
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralci TNF alfa	+3 točke
Brez predhodne fistulizirajoče oblike bolezni	+2 točki
Izhodiščna koncentracija serumskega albumina	+0.4 točke na g/L
Izhodiščni CRP	-0.5 točke, če 3.0-10.0 mg/L -3.0 točke, če >10 mg/L

TNF = dejavnik tumorske nekroze, CRP = C-reaktivni protein

Ta napovedni model je bil izpeljan in zunanje validiran za napovedovanje klinične remisije, remisije brez kortikosteroidov, celjenja sluznice in globoke remisije z zdravljenjem z vedolizumabom pri bolnikih s CB. Orodje se lahko uporablja v klinični praksi za usmerjanje optimizacije rezultatov zdravljenja CB. Orodje je bilo preskušeno na različnih kohortah bolnikov s CB, lahko omogoči napoved verjetnosti kirurškega zdravljenja, potrebo po optimizaciji terapije z vedolizumabom ter uporabo zdravstvenih virov (napoved verjetnosti bolnišničnega zdravljenja, stroškov zdravljenja) (10–12). Ker spremenljivke uporabljene v CDST kažejo na resnost CB, ni povsem jasno, ali je CDST napovednik odziva le na vedolizumab ali prognostični označevalec odziva na katero koli zdravilo. V raziskavi francoske skupine so dokazali, da je s CDST moč napovedati verjetnost operacije zaradi CB pri bolnikih zdravljenih z vedolizumabom ali ustekinumabom, remisijo pa le pri bolnikih zdravljenih z vedolizumabom (13). Korejska skupina je pri biološko naivnih bolnikih s CB potrdila primerljivo uporabnost orodja CDST prilagojenega za napoved izida zdravljenja z vedolizumabom ali ustekinumabom. Orodji se nekoliko razlikujeta, v CDST za ustekinumab je namesto CRP kot spremenljivka uporabljen status kajenja, namesto pretekle fistulizirajoče oblike pa aktivnost fistul ob izhodišču (14).

CDST ZA ULCEROZNI KOLITIS

Leta 2020 je ista strokovna skupina Dulai in sodelavcev razvila tudi CDST za zdravljenje z vedolizumabom pri UK. Tudi v pri tem orodju so uporabili podatke iz registracijske raziskave GEMINI 1 in konzorcija VICTORY s podatki iz klinične prakse. Upoštevali so naslednje vključitvene spremenljivke: trajanje bolezni, predhodno izpostavljenost zaviralcem TNF alfa, izhodiščno endoskopsko

aktivnost in izhodiščno koncentracijo serumskega albumina. Izbranim spremenljivkam so pripisali določeno število točk in podobno kot pri CDST za CB razporedili bolnike v tri skupine glede na verjetnost odziva na vedolizumab (tabela 2). Ta napovedni model je bil izpeljan in validiran za napovedovanje razlik v izmerjeni izpostavljenosti zdravlilu (serumski koncentraciji vedolizumaba), začetku delovanja in učinkovitosti zdravljenja z vedolizumabom, kot tudi za prepoznavo bolnikov, ki bi jim skrajšanje intervala med infuzijami vedolizumaba verjetneje koristilo (15).

Tabela 2: CDST spremenljivke za UK

Trajanje bolezni ≥ 2 leti	+ 3 točke
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralci TNF alfa	+ 3 točke
Zmerna endoskopska aktivnost ob izhodišču	+ 2 točki
Izhodiščna koncentracija serumskega albumina	+0.65 točke na g/L

TNF = dejavnik tumorske nekroze

Pri mejni vrednosti 26 točk je bilo orodje občutljivo za prepoznavanje bolnikov, ki se ne bodo odzvali na vedolizumab. Z naraščajočim rezultatom se je povečevalo zaupanje v pričakovano doseganje remisije z vedolizumabom pri UK, pri čemer je največje zaupanje bilo doseženo pri mejni vrednosti 32 točk (15). V post hoc analizi raziskave VARSITY so z uporabo CDST ugotovili, da so s tem orodjem lahko napovedali klinično, endoskopsko in histološko remisijo med zdravljenjem z vedolizumabom, ne pa tudi med zdravljenjem z adalimumabom pri bolnikih z UK. Superiornost vedolizumaba nad adalimumabom so opazili samo pri bolnikih z visoko izhodiščno verjetnostjo odziva na vedolizumab. Stopnji histološko-endoskopskega sluzničnega izboljšanja po 52 tednih zdravljenja pri anti-TNF alfa naivnih bolnikih z UK, ki so bili s CDST razvrščeni v skupino z visoko izhodiščno verjetnostjo odziva, sta bili 33,9 % za vedolizumab in

8,1 % za adalimumab ($p < 0,001$). Ugotovili so tudi, da orodje identificira bolnike, pri katerih obstaja povečano tveganje za neželene dogodke med zdravljenjem z vedolizumabom (16).

ZAKLJUČEK

Modeli klinične napovedi uporabljajo osnovne značilnosti bolezni za oceno učinka terapije oz. izidov zdravljenja pri posameznem bolniku. Preoblikovanje teh modelov v orodja za podporo odločanju olajša njihovo klinično uporabnost. V primeru uporabe CDST pri UK so raziskave pokazale, da se bodo bolniki, ki imajo bolezen dalj časa (> 2 leti), nikoli niso prejeli zaviralca TNF alfa, imajo zmerno izhodiščno endoskopsko aktivnost in normalno koncentracijo serumskega albumina, z največjo verjetnostjo odzvali na zdravljenje z vedolizumabom. Pri CB so stopnje odziva in remisije boljše pri bolnikih brez predhodnega kirurškega zdravljenja, brez zdravljenja z zaviralci TNF alfa, brez fistulizirajoče bolezni, z normalnimi koncentracijami serumskega albumina in z relativno nizkimi vrednostmi CRP. Orodje CDST je lahko uporabno za določanje položaja vedolizumaba znotraj trenutnih algoritmov zdravljenja KVČB.

LITERATURA

1. Hashash JG, Mourad FH. Positioning biologics in the management of moderate to severe Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37:351–6.
2. Honap S, Cunningham G, Tamilaras an AG, Irving PM. Positioning biologics and new therapies in the management of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(4):296–301.
3. Spencer EA, Agrawal M, Jess T. Prognostication in inflammatory bowel disease. *Front Med.* 2022;9:1025375.
4. Siegel CA, Horton H, Siegel LS, Thompson KD, Mackenzie T, Stewart SK, et al. A validated web-based tool to display individualised Crohn's disease predicted outcomes based on clinical, serologic and genetic variables. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:262–71.
5. Siegel CA, Siegel LS, Dubinsky MC, Targan S, Braun J, Landers C, et al. Performance Characteristics of a Clinical Decision Support Tool for Disease Complications in Crohn's Disease. *Crohn's Colitis* 360. 2021;3:1–4.

6. Guizzetti L, Zou G, Khanna R, Dulai PS, Sandborn WJ, Jairath V, et al. Development of Clinical Prediction Models for Surgery and Complications in Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis*. 2018;167–77.
7. Vieujean S, Louis E. Precision medicine and drug optimization in adult inflammatory bowel disease patients. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:1–52.
8. Battat R, Ma C, Jairath V, Khanna R, Feagan BG. Benefit–Risk Assessment of Vedolizumab in the Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Vol. 42, *Drug Safety*. 2019. p. 617–32.
9. Dulai PS, Boland BS, Singh S, Chaudrey K, Koliani-Pace JL, Kochhar G, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Vedolizumab Treatment in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;155(3):687–95.
10. Dulai PS, Amiot A, Peyrin-Biroulet L, Jairath V, Serrero M, Filippi J, et al. A clinical decision support tool may help to optimise vedolizumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:553–64.
11. Dulai PS, Peyrin-Biroulet L, Demuth D, Lasch K, Hahn KA, Lindner D, et al. Early Intervention With Vedolizumab and Longer-term Surgery Rates in Crohn's Disease: Post Hoc Analysis of the GEMINI Phase 3 and Long-term Safety Programmes. *J Crohn's Colitis*. 2021;195–202.
12. Dulai PS, Wan Y, Huang Z, Luo M. Probability of Response as Defined by a Clinical Decision Support Tool Is Associated With Lower Healthcare Resource Utilization in Vedolizumab-Treated Patients With Crohn's Disease. *Crohn's Colitis* 360. 2022;4(4):1–8.
13. Alric H, Amiot A, Kirchgesner J, Treton X, Allez M, Bouhnik Y, et al. Vedolizumab Clinical Decision Support Tool Predicts Efficacy of Vedolizumab But Not Ustekinumab in Refractory Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;28(2):218–25.
14. Kim JE, Won H, Kim Y-H, Kim ER, Hong SN, Chang DK. Specificity of clinical decision support tools for vedolizumab and ustekinumab in biologically naïve patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterology*. 2022;57(4):446–8.
15. Dulai PS, Singh S, Castele N Vande, Meserve J, Winters A, Chablaney S, et al. Development and Validation of Clinical Scoring Tool to Predict Outcomes of Treatment With Vedolizumab in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(13):2952–61.
16. Dulai PS, Wong ECL, Reinisch W, Colombel JF, Marshall JK, Narula N. Decision Support Tool Identifies Ulcerative Colitis Patients Most Likely to Achieve Remission With Vedolizumab vs Adalimumab. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28:1555–64.

5-ASA ZA ZDRAVLJENJE CROHNOVE BOLEZNI: ALI SPLOH?

5-ASA FOR THE TREATMENT OF CROHN'S DISEASE: IF AT ALL?

Andrej Zafošnik, dr. med.

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

POVZETEK

Crohnova bolezen je zelo razširjena oblika kronične vnetne črevesne bolezni, zaradi katere v Sloveniji zbolijo več kot 150 ljudi letno. Za Crohnovo bolezen ni zdravila in mnogi bolniki so še vedno odvisni od zdravil za sprožitev remisije med aktivno boleznijo in za vzdrževanje remisije pred ali po operaciji. 5-aminosalicilati (5-ASA) so razred protivnetnih učinkovin, ki se pogosto uporabljajo v rutinski klinični praksi, saj približno polovica vseh bolnikov s Crohnovo boleznijo prejema to terapijo na neki točki v poteku bolezni. Kljub temu, da je uveljavljena terapija, še vedno poteka razprava o optimalnem mestu v terapiji in ustreznih koristih 5-ASA kot zdravljenja Crohnove bolezni, pri čemer številne smernice priporočajo, da se ne uporablja več pri teh bolnikih.

Ključne besede: *Crohnova bolezen, 5-ASA, zdravljenje*

ABSTRACT

Crohn's disease is a very common form of chronic inflammatory bowel disease, affecting more than 150 people in Slovenia every year.. There is no cure for Crohn's disease, and many patients still depend on medications to induce remission during active disease and to maintain remission before or after surgery. 5-aminosalicylates (5-ASA) are a class of anti-inflammatory agents widely used in routine clinical practice, with approximately half of all Crohn's disease patients receiving this therapy at some point during the course of their disease. Despite its being an established therapy, the optimal place in therapy and the corresponding benefits of 5-ASA as a treatment for Crohn's disease are still debated, with many guidelines recommending against its use in these patients.

Key words: *Crohn's disease, 5-ASA, therapy*

UVOD

Crohnova bolezen (CB) je kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB), ki lahko povzroči progresivno okvaro črevesja in invalidnost (1). CB lahko prizadene posameznike vseh starosti, od otrok do starejših (2,3) in lahko povzroči znatno obolevnost in vpliva na kakovost življenja. Do ena tretjina bolnikov ima ob diagnozi zapleteno obliko bolezni (strikture, fistule ali abscesi) (4). Pri večini bolnikov se sčasoma razvije zaplet, približno 50 % bolnikov potrebuje operacijo v 10 letih od diagnoze (5). Natančna etiologija CB ostaja neznana, kurativna terapija še ni na voljo (6). Za zdravljenje CB je na voljo več zdravil. Medikamentozna terapija vključuje mesalazin (5-ASA), lokalno aktivne steroide (kot je budezonid), sistemske steroide, tiopurine, kot sta azatioprin (AZA) in merkaptopurin (MP), metotreksat (MTX) in biološko terapijo (kot so zaviralci TNF-alfa, antiintegrinska in antiinterlevkinska (IL) 12/23 protitelesa).

SPLOŠNI PRISTOP K OBVLADOVANJU CROHNOVE BOLEZNI

Ker je CB doživljenjska bolezen, je cilj zdravljenja kratkoročno sprožiti remisijo in dolgoročno ohraniti remisijo. Spoznanje, da kronično in nezdravljeno vnetje (tudi če je asimptomatsko) na koncu povzroči slabe rezultate (7), je privedlo do nedavne spremembe paradigme pri zdravljenju in spremljanju bolezni; dandanes je priznано, da lahko zgodnja intervencija in intenzivno spremljanje preprečita zaplete (8). Stratifikacija bolnikov glede na njihove prognostične dejavnike tveganja in individualizacija terapije sta ključna koraka za optimizacijo vodenja bolnikov, čeprav trenutno ni na voljo visokokakovostnih dokazov, ki bi podprli ta pristop. Na izbiro zdravljenja vpliva veliko dejavnikov. Ti vključujejo lokacijo bolezni, aktivnost in resnost bolezni, prejšnji odziv na terapijo in prisotnost zapletov (tj. perianalne

bolezni ali bolezni s fistulami). Poleg tega je treba upoštevati posamezne dejavnike tveganja za napredovanje in zaplete, značilnosti posameznega bolnika ter stroške in razmerje med koristjo in tveganjem posameznega zdravlila. Ker med kliničnimi simptomi in osnovnim vnetjem pogosto ni povezave, je ključnega pomena spremljanje bolezni in terapije v rednih intervalih na podlagi objektivnih in merljivih označevalcev (endoskopija, C-reaktivni protein (CRP), kalprotektin, slikovne preiskave) (7,8). Takšen pristop bo kliničnemu zdravniku zagotovil možnost prilagoditve terapije, če bo potrebno, s čimer se bo povečala verjetnost za doseganje tesnega nadzora bolezni in vnetja, za katerega se verjame, da je bistvenega pomena za preprečevanje napredovanja bolezni (9). Poleg zdravljenja z zdravili mora vodenje CB vključevati tudi vrsto splošnih ukrepov za ohranjanje zdravja. Bolnike je treba spodbujati, naj prenehajo kaditi, odpraviti prehranske pomanjkljivosti, spremljati neželene učinke, povezane s terapijo (tj. raka in okužbe), ter izvajati ustrezna navodila ali nadzor za cepljenja, osteoporozo in zaščito pred soncem,...

ZDRAVLJENJE CROHNOVE BOLEZNI Z ZDRAVILI

Preparati 5-ASA

INDUKCIJA REMISIJE PRI BLAGI DO ZMERNI BOLEZNI

Izvedli so metaanalizo sedmih primernih randomiziranih kontroliranih študij (RKŠ), kjer so primerjali uporabo peroralnih 5-ASA (pet študij) ali sulfasalazina (dve študiji) s placebom pri bolnikih z aktivno CB. Aplicirani odmerki 5-ASA je bil od 1 g do 3,2 g/dan; vključeni so bili bolniki z blago do zmerno boleznijo s prizadetostjo ileuma, ileokolona ali debelega črevesa. Na splošno ni bilo pomembnega učinka na indukcijo klinične remisije (relativno tveganje (RT): 1,28; 95-odstotni interval zaupanja (IZ): 0,97–1,69). Nedavni Cochrane pregled prav tako ni ugotovil pomembnega splošnega učinka. Metaanaliza je

pokazala, da bolniki dobro prenašajo tako 5-ASA kot sulfasalazin, saj v primerjavi s placebom ni bilo bistvenega povečanja prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov (RT: 1,13; 95 % IZ: 0,73–1,84).

Med petimi študijmi s 5-ASA prav tako ni bilo nobene razlike v primerjavi s placebom za indukcijo klinične remisije (RT: 1,27; 95 % IZ: 0,79–2,03). V preskušanjih, ki so primerjala samo 5-ASA s placebom, niso opazili pomembnega povečanja prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov (RT: 1,0; 95 % IZ: 0,58–1,71). Ena objavljena metaanaliza je opazila majhen statistično pomemben učinek na klinično remisijo med študijskimi kraki, ki so ocenjevali 5-ASA pri dnevnih odmerkih >2,4 g/dan. Vendar druga metaanaliza ni mogla potrditi kakršnega koli takega učinka odmerka. Združena analiza treh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študij pripravka 5-ASA s počasnim sproščanjem je poročala o znatno večjem zmanjšanju indeksa aktivnosti Crohnove bolezni (CDAI) pri 5-ASA v primerjavi s placebom. Vendar velikost učinka (zmanjšanje ocene CDAI za 18 točk pri 5-ASA v primerjavi s placebom) ni bila klinično pomembna.

Dve starejši študiji sta primerjali sulfasalazin s placebom za indukcijo klinične remisije. Združena analiza je pokazala majhen učinek mejne statistične pomembnosti (RT: 1,38; 95 % IZ: 1,00–1,89). Tega ni spremljalo bistveno povečanje prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov (RT: 1,88; 95 % IZ: 0,65–5,47). Analize podskupin v obeh študijah so pokazale, da je bila učinkovitost sulfasalazina omejena na bolnike s CB kolona.

Uporaba topikalne 5-ASA (klistirja ali supozitorija) za zdravljenje CB ni bila raziskana v RKŠ.

Na podlagi opisanega ECCO smernice odsvetujejo uporabo 5-ASA za indukcijo remisije Crohnove bolezni (šibko priporočilo, dokazi srednje kakovosti). Obstaja vrzel v znanju o tem, kako zdraviti blago do zmerno CB, lokalizirano v različnih delih gastrointestinalnega trakta,

razen v ileumu in desnem debelem črevesu, ali pri bolnikih z obsežno boleznijo. Zato je odločitev prepuščena kliniku, ki mora upoštevati bolnikove individualne značilnosti, prognostične dejavnike in razmerje med stroški in koristmi terapij (10, 11).

VZDRŽEVANJE REMISIJE

Peroralni preparati 5-ASA so bili obsežno raziskani za vzdrževanje medicinsko povzročene remisije CB. Dokazana ni bila nobena statistično pomembna korist (RT: 1,03; 95 % IZ: 0,92–1,16). Identificiranih je bilo 11 s placebom kontroliranih študij, ki so ocenjevale zdravljenje z odmerki med 1 in 4 g/dan. Trajanje zdravljenja je trajalo od 4 mesecev do 36 mesecev, pri čemer je večina študij ocenjevala 12-mesečno trajanje terapije. Ni bilo bistvenih razlik v deležu bolnikov, pri katerih se je pojavil neželeni učinek ali ki so prekinili zdravljenje zaradi neželenih učinkov ali resnih neželenih učinkov (RT: 1,93; 95 % IZ: 0,18–21,1). Podatki o varnosti so bili zelo skopi (trije dogodki) in so precej omejili ta zaključek.

Na podlagi opisanega ECCO smernice odsvetujejo uporabo peroralne 5-ASA za vzdrževanje medikamentozno povzročene remisije pri bolnikih s Crohnovo boleznijo (močno priporočilo, dokazi nizke kakovosti).

Za bolnike z blago boleznijo ni na voljo podatkov, ki bi nakazovali kakršno koli posebno strategijo zdravljenja; pri tej populaciji bolnikov v vzdrževalni fazi pride v poštev le natančno spremljanje, brez terapije (10, 11).

ZAKLJUČEK

Ugotovitve kažejo, da 5-ASA ostajajo široko uporabljana, dolgoročna terapija CB. Število hospitalizacij, obiskov pri osebnih zdravnikih in napotitev k specialistu se zmanjša 12 mesecev po uvedbi 5-ASA v primerjavi z 12 meseci pred tem. Čimprejšnja uporaba po diagnozi in optimizacija odmerka sta bila ključna dejavnika, povezana z daljšim trajanjem terapije s 5-ASA.

Sicer pomanjkanje podatkov, ki podpirajo uporabnost 5-ASA kot dodatka k imunosupresiji pri CB, postaja vse bolj očitno. Zbrani podatki ne kažejo jasnih ali doslednih dokazov o dodatni učinkovitosti 5-ASA, kar predstavlja dobro utemeljitev za ukinitiv zdravlila. Obstajajo pa številne druge možne prednosti, ki jih je treba upoštevati. Prvič, medtem ko so 5-ASA poceni v primerjavi z naprednimi terapijami, ki se uporabljajo pri KVČB, kumulativni stroški niso zanemarljivi. V Združenem kraljestvu (UK) pripravki mesalamina stanejo približno £1000 na leto za tiste, ki prejemajo najvišje odmerke. V sistemu zdravstvenega varstva, katerega cilj je zagotoviti stroškovno učinkovito oskrbo, poudarjajo, da je mogoče znatno prihraniti stroške z ukinitvijo 5-ASA. V nekaterih primerih, odvisno od blagovne znamke, se lahko letni strošek mesalazina približa strošku zelo učinkovitih terapij, kot je biološko podobno zdravilo adalimumab. Drugič, ne smemo podcenjevati prevelike obremenitve s tabletami za bolnike, ki lahko privede do slabega jemanja peroralnih terapij, ki imajo večjo potencialno terapevtsko korist. Tretjič, čeprav redko, so bolniki po nepotrebnem izpostavljeni tveganjem za motnje prebavil in manj pogostemu tveganju za pankreatitis in nefrotoksičnost. Nazadnje, uvedba potencialno neučinkovitega zdravlila lahko odloži uvedbo terapij z očitnimi koristmi. Kljub vsemu temu zdravstveni delavci po vsem svetu še naprej predpisujejo 5-ASA za CB.

Ta priporočila povzemajo trenutne dokaze o zdravljenju bolnikov s CB.

Med revizijo in analizo podatkov je bilo ugotovljenih več raziskovalnih vrzeli, ki bi jih morale odpraviti nadaljnje raziskave. Kadar dokazov manjka ali so zelo šibki ni mogoče podati priporočil, ki temeljijo na dokazih. Naj povemo, da so smernice namenjene usmerjanju odločitev klinikov z najboljšimi dokazi, ki so na voljo, vendar mora vsak klinik prilagoditi te smernice lokalnim predpisom ter pacientovim individualnim značilnostim in potrebam.

LITERATURA

1. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389:1741–55.
2. Keyashian K, Dehghan M, Sceats L, et al. Comparative incidence of inflammatory bowel disease in different age groups in the United States. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:1983–1989.
3. Jones GR, Lyons M, Plevris N, et al. IBD prevalence in Lothian, Scotland, derived by capture-recapture methodology. *Gut* 2019;68:1953–60.
4. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244–50.
5. Kruis W, Katalinic A, Klugmann T, et al. Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn's disease: a retrospective analysis. *J Crohns Colitis* 2013;7:e263–70.
6. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L. Early intervention in Crohn's disease: towards disease modification trials. *Gut* 2017;66:2179–87.
7. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:289–97.
8. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. ; ECCO. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3–25.
9. Honap, S., Sharma, E. & Samaan, M.A. 5-ASAs in Crohn's Disease: Time to Stop the Salicylate?. *Dig Dis Sci* 67, 2699–2700 (2022).
10. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 14, Issue 1, January 2020, Pages 4–22.
11. Hart A, Ng SC, Watkins J, Paridaens K, Edwards JO, Fullarton JR, Sonderegger YLY, Ghatnekar O, Ghosh S. The use of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: a retrospective study using the UK Clinical Practice Research Datalink. *Ann Gastroenterol.* 2020 Sep-Oct;33(5):500-507.

KIRURŠKA RESEKCIJA KOT PRVA IZBIRA ZDRAVLJENJA ZGODNJE CROHNOVE BOLEZNI

SURGICAL RESECTION AS THE FIRST CHOICE OF TREATMENT FOR EARLY CROHN'S DISEASE

*Izr.prof.dr. Bojan Krebs, dr.med., Marko Hazabent, dr.med.,
Urška Gajšek, dr.med.*

Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, UKC Maribor

POVZETEK

Crohnova bolezen spada v skupino kroničnih vnetnih črevesnih bolezni in predstavlja velik svetovni problem zaradi naraščajoče pojavnosti in razširjenosti, kar predstavlja izziv za vse zdravstvene sisteme. V zadnjih letih je medikamentozna terapija Crohnove bolezni izjemno napredovala. Na ta način je izgledalo, da kirurška terapija praktično ne bo več potrebna ali pa bo prišla v poštev le pri rezistentnih bolnikih ali težkih zapletih. V nasprotju s to predpostavko je bilo na kasneje na večih retrospektivnih raziskavah ugotovljeno, da obstajajo določene prednosti pri bolnikih z izolirano Crohnovo boleznijo ileocekalnega prehoda, ki so bili primarno operirani in niso pričeli takoj s terapijo z zdravili. Ti bolniki so imeli podaljšan čas do naslednje operacije pa tudi medikamentozna terapija je bila lahko manj invazivna in je manj vplivala na kvaliteto življenja. Dve prospektivni raziskavi sta to le še potrdili. Ugotovimo lahko, da je pri Crohnovi bolezni omejeni na terminalni ileum primarna kirurška resekcija enakovredna in učinkovita alternativa medicinski terapiji ob primerljivi ali po nekaterih raziskavah celo nižji stopnji zapletov.

ABSTRACT

Crohn's disease belongs to the group of chronic inflammatory bowel diseases and represents a significant global issue due to its increasing incidence and prevalence, posing a challenge to all healthcare systems. In recent years, the medical therapy for Crohn's disease has made exceptional progress. It appeared that surgical intervention might no longer be necessary or would be considered only for resistant patients or severe complications. Contrary to this assumption, several later retrospective studies found certain advantages for patients with isolated Crohn's disease of the ileocecal region who underwent primary surgery and did not immediately start therapy. These patients experienced an extended time before the next operation, and the medical therapy could be less invasive, impacting their quality of life to a lesser extent. Two prospective studies further confirmed these findings. It can be concluded that in Crohn's disease limited to the terminal ileum, primary surgical resection is an equivalent and effective alternative to medical therapy with a comparable, or in some studies, even lower rate of complications.

UVOD

Crohnova bolezen spada v skupino kroničnih vnetnih črevesnih bolezni in predstavlja velik problem zaradi naraščajoče pojavnosti in razširjenosti po celem svetu, kar predstavlja izziv za vse zdravstvene sisteme (1). Običajno se Crohnova bolezen (CB) diagnosticira v mladosti in se pokaže kot vnetje sluznice ali celo transmuralno vnetje, včasih pa lahko v črevesni steni najdemo epitelioidne granulome. Najpogostejše je CB lokalizirana v končnem delu ozkega črevesa torej v ileumu ali ileocekalnem prehodu. Vendar pa to ni pravilo in bolezen lahko prizadene vse dele prebavil, od ustne votline do zadnjika (2). Glede na trenutne kriterije lahko CB delimo na lokalizirano ali razširjeno. Lokalizirana bolezen je bolezen, ki prizadene manj kot 30 cm dolžine črevesa in to običajno velja za lokalizacijo v ileocekalni regiji, vendar pa se tak segment lahko nahaja tudi v ostalih črevesnih segmentih bolj proksimalno. Razširjena CB je opredeljena kot prizadetost več kot 100 cm črevesa neodvisno od lokalizacije.

Kljub pomembnosti in razširjenosti CB in naraščajočim znanstvenim prizadevanjem za razumevanje te kompleksne bolezni je njena patofiziologija še vedno nejasna, in do danes ne poznamo nobene dokončne možnosti za ozdravljenje (3). Drugače je seveda pri drugi najbolj poznani obliki kronične vnetne črevesne bolezni, ulceroznem kolitisu. Ta je striktno omejen na debelo črevo in ga je mogoče kirurško pozdraviti z odstranitvijo celotnega debelega črevesa. Trenutna spoznanja s področja patogeneze kažejo na to, da gre pri CB za multifaktorsko patogenezo z genetsko predispozicijo, nenormalnimi imunskimi reakcijami, okoljskimi dejavniki, spremenjeno mikrobioto in spremembami v funkciji črevesne pregrade, ki vsi skupaj prispevajo k nastanku in vzdrževanju bolezni. Ker za CB ni na voljo kurativne terapije, je glavni terapevtski cilj kratkoročno doseči in dolgoročno vzdrževati remisijo, da čim bolj ohranimo kakovost življenja bolnikov.

Bolniki s CB namreč trpijo zaradi bolezni vse življenje, kar običajno privede do dramatičnega splošnega zmanjšanja kakovosti življenja. Trenutne terapijske strategije se v glavnem osredotočajo na nenormalne reakcije v imunskem sistemu z uporabo protivnetnih in imunosupresivnih zdravil. Kljub uvedbi takšnih terapij, pri skoraj polovici bolnikov zdravljenih z imunosupresivi, ne pride do izboljšanja kliničnih simptomov, medtem ko imajo drugi blage do hude stranske učinke, kar privede do zmanjšane kakovosti življenja (4). Pogosti stranski učinki vključujejo utrujenost, bolečine v sklepih, ponavljajoče se okužbe, osteoporozo in večjo verjetnost za posamezne vrste raka (melanom in limfom). V zadnjem času novejša biološka zdravila, kot sta vedolizumab in ustekinumab, kažejo znatno nižje stopnje stranskih učinkov in veljajo za relativno varno možnosti zdravljenja CD ter imajo znatno povečano terapijsko učinkovitost.

MOŽNOSTI KIRURŠKE TERAPIJE PRI CB

Glede na nove terapijske možnosti, še posebno biološka zdravila, so postali kirurški posegi indicirani le še po izčrpanju vseh konzervativnih ukrepov ali pa za zdravljenje zapletov. Vendar pa v zadnjem času kirurgija znova doživlja renesanso in nekateri trdijo, da je v določenih primerih CB bolj učinkovita kot biološka zdravila ter se jo mora obravnavati kot enakovredno terapijsko alternativo (5).

Res je sicer, da so nova zdravila zmanjšala število operacij pri CB, vendar izogib operaciji ne sme biti primarni cilj zdravljenja te bolezni, temveč je potrebno misliti v prvi vrsti na kvaliteto življenja bolnikov. Prav tako je potrebno pripomniti, da ostaja v zadnjih 20 letih delež nujnih operacij pri CB kljub novim terapijam več ali manj enak in znaša od 20 do 35 % v prvih petih letih po postavitvi diagnoze (6).

Postavlja se torej vprašanje ali ne bi bilo zgodnje kirurško zdravljenje v določenih primerih vsaj enakovredno medikamentoznemu

zdravljenju, če ne celo superiorno. Že večkrat je bilo poudarjeno, da se morajo bolniki s CB obravnavati multidisciplinarno na konzilijih, kjer pri odločitvah sodelujejo gastroenterologi, kirurgi in radiologi. V prid zgodnjemu kirurškemu ukrepanju prav gotovo govori dejstvo, da potrebuje manj kot 50 % bolnikov, ki so bili primarno operirani zaradi izolirane ileocekalne CB ponovno operacijo v naslednjih 10 letih (7).

PREGLED LITERATURE

Pomembno težavo pri interpretaciji doslej objavljenih študij predstavlja dejstvo, da kaže CB v svoji klinični pojavnosti veliko heterogenost (lokacija in obseg bolezni, stopnja vnetja, potek bolezni itd.) in s tem se izjemno razlikuje tudi pristop in način zdravljenja vključenih bolnikov. Raziskave v zadnjih 20 letih so v glavnem retrospektivne, nerandomizirane in gre v bistvu le za pregled podatkov. Kljub temu pa te raziskave vendar nakazujejo, da ima lahko kirurgija pomemben vpliv na kvaliteto življenja pri določenih bolnikih s CB. Ena od prvih raziskav je študija Aratarija in sodelavcev iz leta 2007, ki so uspeli dokazati, da lahko zgodnji operativni poseg pri dobro izbrani skupini bolnikov podaljša čas do prvega recidiva v primerjavi z bolniki, ki so bili operirani kasneje. Kirurška terapija sicer ni imela vpliva na naravni potek CB pri teh bolnikih. V skupini operiranih bolnikov so bili sicer samo urgentno operirani bolniki pri katerih je bila diagnoza Crohnove bolezni postavljena šele po operaciji (8).

Do podobnih ugotovitev so prišli tudi Latella in sodelavci, ki so primerjali skupino bolnikov pri katerih je bila dokazana CB pri oziroma po urgentni operaciji s skupino bolnikov kjer je bila diagnoza potrjena na druge načine (9). Operirani bolniki so potrebovali manj zdravil proti CB in čas do ponovne kirurške intervencije je bil signifikantno daljši (10,8 let napram 5,8 let). Do zelo podobnih rezultatov so prišli tudi kolegi iz Avstralije in Belgije.

Do sedaj sta bili objavljeni tudi dve prospektivni študiji, ki sta raziskovali učinek zgodnje operacije pri bolnikih s CB. Prva je raziskava Gerdina in sodelavcev, ki je bila objavljena leta 2016. Primerjali so dve skupini bolnikov z izolirano CB ileocekalnega prehoda. Ena skupino so zdravili medikamentozno, drugo pa s primarno operacijo. Skupini sta bili dokaj majhni, v vsaki je bilo po 18 bolnikov in ugotovili so, da med grupama ni bilo razlike v tako imenovanem bolnišničnem indeksu, kar je bil primarni cilj. Po drugi strani pa so uspeli dokazati, da so imeli bolniki po kirurškem zdravljenju boljšo kvaliteto življenja (10).

Drugo prospektivno raziskavo leta 2017 objavil Ponsionen s sodelavci. Šlo je za tako imenovano LIR!C trial kjer so primerjali bolnike s terminalnim ileitisom. Ena skupina njihovih bolnikov je bila zdravljena z medikamentozno terapijo z Infliximabom pri drugi pa je bila napravljena laparoskopska ileotifilektomia. Dokazali so, da so imeli bolniki po laparoskopski operaciji boljšo kvaliteto življenja pri enaki obolevnosti medtem ko so imeli bolniki v »medikamentozni« skupini krajšo hospitalizacijo. Po drugi strani pa je tudi več kot ena tretjina bolnikov (37 %) v tej skupini na koncu koncev vseeno potrebovala kirurško terapijo (11).

ZAKLJUČEK

Zaključimo lahko, da je pri CB omejeni na terminalni ileum, primarna kirurška resekcija enakovredna in učinkovita alternativa medicinski terapiji, ob primerljivi ali po nekaterih raziskavah celo nižji stopnji zapletov. Primarna odprta ali laparoskopska resekcija vodi v zmanjšano potrebo po nadaljnji medicinski terapiji. Poudariti je potrebno tudi, da mora biti obravnava bolnikov s Crohnovo boleznijo nujno interdisciplinarna.

LITERATURA

1. Kelm M, Germer CT, Schlegel N, Flemming S. The Revival of Surgery in Crohn's Disease—Early Intestinal Resection as a Reasonable Alternative in Localized Ileitis. *Biomedicines* 2021, 9, 1317. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101317>
2. Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: A new therapeutic frontier. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016, 15, 551–567.
3. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 2652–2664.
4. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA* 2021, 325, 69–80.
5. Flemming S, Kim M, Germer CT. Ileitis terminalis Crohn – Ist die primäre Operation die bessere Therapie?. *Chirurg* 92, 16–20 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00104-020-01294-5>
6. Burisch J et al (2019) Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European populationbased inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut* 68(3):423–433
7. Preiss JC et al (2014) Updated German clinical practice guideline on “diagnosis and treatment of Crohn's disease” 2014. *Z Gastroenterol* 52(12):1431–1484
8. Aratari A et al (2007) Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 26(10):1303–1312
9. Latella G et al (2009) Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig Liver Dis* 41(4):269–276
10. Gerdin L et al (2016) The Swedish Crohn trial: a prematurely terminated randomized controlled trial of thiopurines or open surgery for primary treatment of ileocaecal Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 10(1):50–54
11. Ponsioen CY et al (2017) Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, openlabel, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2(11):785–792

BOLEČINA PRI KVČB: VZROKI IN ZDRAVLJENJE

PAIN IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: CAUSES AND TREATMENT

Prim. dr. Cvetka Pernat Drobež, dr. med

UKC Maribor

POVZETEK

Bolečina je pogost simptom, povezan s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB). KVČB bolniki med bolečinami izpostavljajo bolečine v trebuhu, ki izstopajo kot eden najpomembnejših in najmočnejših simptomov, povezanih z boleznijo. Je dolgotrajna težava večine prizadetih bolnikov.

Raziskave kažejo, da je bolečina v trebuhu pogosto neustrezno obravnavana in pomembno vpliva na kakovost bolnikovega življenja. Zdravljenje predstavlja izziv in je pogosto neučinkovito. Za razvoj učinkovitejšega terapevtskega pristopa je bistveno globlje razumevanje simptomov bolečine.

Ključne besede: Kronična vnetna črevesna bolezen, bolečina v trebuhu, zdravljenje.

ABSTRACT:

Pain is a common symptom associated with inflammatory bowel disease (IBD). Among the pains, IBD patients highlight abdominal pain, which stands out as one of the most significant and impactful symptoms linked to the condition. It is a longstanding problem for the majority of the patients affected.

Research indicates that abdominal pain is often inadequately addressed and has a substantial impact on the patient's quality of life. Treatment poses a challenge and is frequently ineffective. A deeper understanding of pain symptoms is essential for developing a more effective therapeutic approach to this clinical problem.

Key words: Inflammatory bowel disease, abdominal pain, treatment

UVOD

Bolečina je pogost simptom, povezan s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB); opisujejo jo in bolniki in s Crohnovo boleznijo (CB) in bolniki z ulceroznim kolitisom (UK).

Bolečine pri KVČB bolnikih so lahko posledica izven-črevesnih manifestacij bolezni, ki jih opazujemo pri cca 40% bolnikov; med njimi so najpogostejše artropatije. Vendar pa KVČB bolniki bolj izpostavljajo bolečine v trebuhu, ki so eden najpomembnejših simptomov, povezanih s KVČB. Opisuje jih vsaj 70% bolnikov ob pričetku in/ali poslabšanju svoje KVČB (1).

Bolečina pomembno vpliva na kakovost življenja (Quality of life, QOL), kar je potrjeno tudi pri KVČB bolnikih. Vodi v pomembno zmanjšanje QOL, v večje uživanje zdravil proti bolečinam in v nastanek novih stanj/bolezni, kot so depresija, anksioznost in odvisnost; napadi bolečin in slabša QOL negativno vplivajo na socialne in delovne navade (2).

Zavedamo se, da za učinkovito zdravljenje bolnikov s KVČB ni dovolj le klinična, laboratorijska in endoskopska/histološka ocena bolnikovega črevesa, pač pa je potrebno tudi razumevaje bolnikovega doživanja simptomov njegove KVČB, vključno z bolečino v trebuhu.

Menim, da je pomembno, da pri naših bolnikih poznamo in razumemo vzroke, značilnosti in možnosti obvladovanja trebušne bolečine.

SPROŽILCI BOLEČINE V TREBUHU PRI KVČB

Številni dejavniki sprožijo ali vplivajo na doživljanje bolečine v trebuhu pri KVČB bolniku.

- Vnetje, povezano s KVČB, velja za primarno gonilo bolečine; sprožilci so citokini in drugi vnetni mediatorji, ki senzibilizirajo primarne aferentne nevrone v črevesju (1). Ocenjuje se, da je pri KVČB bolnikih v remisiji, ki občutijo bolečino v trebuhu, še vedno prisotno blago vnetno dogajanje (3).

- Zapleti KVČB, in sicer strikture z zožitvami prebavne cevi, abscesi in fistule so praviloma povezani z bolečino v trebuhu.
- Zapleti operacij, povezanih s KVČB, kot so adhezije, motnje črevesne motilitete (zaradi po-operativnih zapletov obstruktivnega tipa in/ali prekomernega razrasta bakterij v tankem črevesu), kile in/ali ukleščenje živca v trebušno steno so prav tako sprožilci bolečine v trebuhu (4).
- Kamni v žolčniku, kamni v ledvicah in pankreatitis so izven-črevesne manifestacije KVČB, ki so prav tako sprožilci bolečine v trebuhu.

Vendar pa mnogi bolniki s KVČB v remisiji, in sicer do 33% bolnikov z UK in več kot 60% bolnikov s CB, še vedno opisujejo vztrajno trebušno bolečino, ki je ni mogoče razložiti niti z aktivnim vnetjem niti z anatomskimi zapleti niti s kirurškimi zapleti (5). Pomisliti moramo na druge dejavnike.

- Funkcionalne črevesne motnje, kot je sindrom razdražljivega črevesa (Irritable Bowel Syndrome, IBS), so pogosto povezane z bolečino v trebuhu. Opazujejo jih pri cca četrtini odrasle populacije, pri KVČB bolnikih se pojavljajo vsaj dvakrat pogosteje (6).
- Psihična stanja, ki vplivajo na doživljanje bolečine, so pogostejša pri KVČB bolnikih, kot v splošni populaciji: somatoformne motnje, anksioznost, depresija ali stress lahko sprožijo občutenje trebušne bolečine pri KVČB bolniku, tudi ko je njegova črevesna bolezen v remisiji (5).
- Določena zdravila lahko povečajo tveganje za razvoj trebušne bolečine pri KVČB. Nesteroidna protivnetna zdravila in aspirin povzročajo poškodbe na sluznici prebavil, ki lahko posnemajo ali poslabšajo vnetni proces pri CB in UK (7). Tudi opiodi lahko sprožijo trebušno bolečino; poleg škodljivih vplivov na gibljivost črevesja, ki lahko privedejo do nelagodja v trebuhu, so kronični uporabniki opiodov izpostavljeni tveganju za razvoj sindroma

narkotičnega črevesa, ko gre za razvoj vztrajne ali ponavljajoče se trebušne bolečine, ki se z večanjem odmerkov opioidov samo še poslabšuje (8, 9).

- Nekatera živila lahko sprožijo trebušne bolečine pri KVČB. Fermentabilni oligosaharidi, disaharidi, monosaharidi in polioli (FODMAP) lahko sprožijo simptome podobne IBS. Bolniki s KVČB imajo povečano tveganje za določene vrste prehranskih intoleranc, vključno z laktozno intoleranco, ki je prav tako sprožilec bolečine v trebuhu (10).
- Prirojena ali pridobljena stanja, povezana s perifernim in/ali centralnim živčnim signalnim sistemom, odgovornim za zaznavanje bolečine v trebuhu (10): pri bolnikih s KVČB so spremenjeni nekateri nevroendokrini signalni sistemi, povezani s črevesjem, ki lahko vplivajo na doživljanje bolečine; pri bolnikih z neaktivno KVČB s trdovratno bolečino v trebuhu so spremenjeni tudi nociceptivni nevroni, povezani s črevesjem (nevroni, ki so odgovorni za zaznavanje škodljivih dražljajev, povezanih z bolečino in za prenos informacij nazaj v osrednji živčni sistem); bolniki s KVČB s kronično bolečino v trebuhu v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami in s CB brez bolečin različno izražajo nekatere nevrotransmitterje, vključno z glutamatom; obstajajo tudi dokazi, da so pri KVČB bolnikih signalne spremembe povezane s spremembami v volumnu sive substance.
- Akutni ali kronični bolezenski pojavi v trebuhu, ki niso povezani s KVČB: pri opredeljevanju bolečine v trebuhu ne pozabimo, da KVČB bolniki lahko sočasno z njihovo KVČB zbolijo tudi z apendicitisom, divertikulitisom, endometriozo, mezenterično ishemijo ali ishemičnim kolitisom, mezenteričnim panikulitisom, solitarnim rektalnim ulkusom; lahko razvijejo benigne in maligne tumorje, povezane s KVČB ali pa tudi ne, vključno z gastrointestinalnimi, jetrnimi, urogenitalnimi in drugimi intraabdominalnimi tumorji.

ZNAČILNOSTI BOLEČINE V TREBUHU PRI KVČB

Pri oceni bolečine v trebuhu moramo upoštevati več vidikov bolnikovega doživljanja le-te. Ključnega pomena je pridobiti občutek o njenem značaju, jakosti, pogostosti, kroničnosti ter o dejavnikih, ki jo poslabšajo ali izboljšajo. Vsak od teh dejavnikov daje namige o možni etiologiji. Večinoma nam že natančna anamneza omogoči dokaj dobro oceno.

Mogoče je uporabiti tudi bolj formalizirane pristope. Do danes ni znanih specifičnih orodij za oceno bolečine v trebuhu pri bolnikih s KVČB. Vendar pa z oceno resnosti KVČB ocenjujemo tudi bolečino v trebuhu. Primera sta indeks aktivnosti Crohnove bolezni (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) in kratek klinični indeks kolitisa (Short Colitis Clinical Index, SCCAI), od katerih vsak uporablja 4-točkovno Likertovo lestvico jakosti bolečine. Bolečino lahko ocenjujemo tudi z indeksi za merjenje kakovosti življenja, vključno z vprašalnikom o kakovosti življenja pri KVČB (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) in skrajšanim tovrstnim vprašalnikom (SIBDQ), ki merijo jakost bolečine z uporabo 7-stopenjske Likertove lestvice. Opisana orodja za ocenjevanje bolečine so razmeroma enostavna za uporabo, vendar so omejena glede trajanja in kvalitativnega opisa bolečine.

OPREDELITEV VZROKOV BOLEČINE V TREBUHU PRI KVČB

Z ozirom na nešteto oblik bolečine v trebuhu, ki jih opisujejo KVČB bolniki, je za obvladovanje le-te pomembna in prepoznavna in razumevanje sprožilcev bolečine. Ker je vnetje, povezano s KVČB, najpogostejši povzročitelj bolečine v trebuhu (1), je bistvenega pomena pridobiti natančno oceno trenutnega in nedavnega zdravstvenega stanja bolnika, oceniti aktivnosti KVČB ter oceniti prisotnost zapletov KVČB, in sicer striktur, fistul in abscesov. Deloma bomo podatke pridobili že z natančno anamnezo. Vendar pa ne pozabimo, da zdravnikova globalna ocena zagotavlja subjektivne informacije o splošnem bolnikovem stanju in pogosto ne identificira posameznikov z aktivnim vnetjem (11). Zato se za oceno aktivnosti KVČB priporoča raba standardiziranih orodij, kot sta CDAI in Harvey–Bradshawov indeks (HBI) za CB ter Truelove & Witt indeks resnosti in indeks klinične aktivnosti (Clinical Activity Index, CAI) ali SCCAI za UK. Poslužujemo se tudi dodatnih objektivnih meritev: kazalci vnetja v serumu (C-reaktivni protein, hitrost sedimentacije), kalprotektin v blatu, radiološka slikanja (ultrazvok, računalniška tomografija, slikanje z magnetno resonanco) in endoskopske ocene (ezofagogastroduodenoskopija, kolonoskopija, kapsulna endoskopija). Vendar pa tudi z vso opisano diagnostiko ne ujamemo vseh bolnikov, posebno če gre za CB v tankem črevesu. In ker vemo, da ni noben diagnostični pristop popolnoma zanesljiv za izključitev/potrditev aktivnega vnetja pri KVČB bolniku, se za čim bolj natančno oceno aktivnosti KVČB poslužujemo kombinacije anamneze, seroloških, radioloških in endoskopskih preiskav.

Če z vsemi preiskavami ne potrdimo aktivnega vnetja, bolnik s KVČB pa še vedno toži za bolečino v trebuhu, pomislimo na druge sprožilce le-te: raba zdravil? Prehranske navade? Psihično stanje bolnika? Razmislimo tudi o formalni oceni s strani psihologa ali psihiatra.

ZDRAVLJENJE BOLEČINE V TREBUHU PRI KVČB

Optimizacija zdravljenja KVČB z zdravili

Ključ do učinkovitega obvladovanja bolečin v trebuhu pri KVČB je prepoznava sprožilcev bolečine.

Če smo pri bolniku potrdili aktivno KVČB, je izbor zdravljenja primerno protivnetno zdravilo. Potreben je učinkovit nadzor vnetnega procesa, saj so tudi blažje oblike vnetja lahko povezane z bolečinami v trebuhu pri KVČB (3, 5). Vsako zdravljenje, ki vpliva na vnetno aktivnost pri KVČB, umirja tudi bolečine v trebuhu pri teh bolnikih.

Kirurgija in bolečine v trebuhu pri KVČB

Zapleti, povezani s KVČB (strikture, intra-abdominalne fistule, abscesi, novotvorbe) lahko povzročijo bolečine v trebuhu z ali neodvisno od vnetne aktivnosti v črevesju. Praviloma je zdravljenje teh zapletov kirurško.

Vendar je operacija zapletov KVČB pogosto sprožilec novih bolečin v trebuhu. Razvijejo se lahko številni po-operativni zapleti: kronična mio-fascialna bolečina v trebušni steni; lahko se pojavi bolečina povezana z incizijsko in/ali parastomalno kilo; kronična bolečina v trebušni steni se lahko razvije kot posledica nevro-muskularnega poslabšanja znotraj stene kile; bolniki lahko razvijejo ukleščanje živca ali nevrome v trebušni steni na ali blizu zaceljenih reznih mest, ki lahko povzročijo kronično, hudo, lokalizirano bolečino, ki se pogosto poslabša z gibanjem prizadetih mišic (12).

Z operacijo ali brez nje lahko bolniki razvijejo tudi napetost mišic trebušne stene. Običajno gre za samo-omejene poškodbe, ki se odpravijo v nekaj dneh ali tednih po operaciji (12). Pri večini teh bolnikov je mogoče težave odpraviti s podporno terapijo, to je s kombinacijo počitka, grelnih blazin in/ali vaj za krepitev mišic z ali brez

fizikalne terapije (12). Pri bolnikih s trdovratno mio-fascialno bolečino v trebušni steni injekcije anestetika na sprožilni točki, brazgotinskem nevromu in/ali okoliškem mehkem tkivu zagotovijo začasno olajšanje, ki izboljša sodelovanje pri fizikalni terapiji.

Nefarmakološko zdravljenje

V odsotnosti vnetja in/ali zapletov, povezanih s KVČB, lahko bolniki še vedno poročajo o akutnih ali kroničnih bolečinah v trebuhu, kar ima vpliv na zaznavanje nadzora nad njihovo boleznijo in slabša kakovost njihovega življenja. Pri teh bolnikih se v zdravljenju poslužujemo farmakoloških in ne-farmakoloških ukrepov; večina znanstveno dokazanih ukrepov sodi med ne-farmakološke (13, 14).

- **Prehrana (10)**

Več raziskav potrjuje, da sta spremljanje in spreminjanje prehranskega vnosa lahko učinkovita pri odpravljanju bolečin v trebuhu pri KVČB. Najbolj učinkovita je dieta z nizko vsebnostjo FODMAP. Domneva se, da te sestavine spodbujajo bolečine v trebuhu zaradi nastajanja plinov in driske.

Ocenjen je bil tudi vpliv prehranskih vlaknin pri KVČB. V odsotnosti fibro-stenotičnih zapletov se priporoča uživanje hrane, bogate z vlakninami; večji vnos vlaknin je povezan z boljšim potekom in CB in UK, vključno z zmanjšanjem bolečine v trebuhu. Vendar pa podatki posredovani od bolnikov kažejo, da je lahko prehrana z veliko vlakninami povezana s povečanim tveganjem za bolečine v trebuhu in za druge gastrointestinalne simptome. Glede na zapletenost različnih oblik prehranskih vlaknin in njihovih različnih učinkov na človeško gastrointestinalno fiziologijo je ta tema postala področje nadaljnjih razprav.

Za oceno vpliva na simptome, vključno z bolečinami v trebuhu so bile proučevane tudi druge diete, kot so sredozemska dieta, posebna dieta

z ogljikovimi hidrati, protivnetna dieta, brez-glutenska in paleolitska dieta. Vendar pa so dokazi o njihovem vplivu na bolečine v trebuhu relativno omejeni, nasprotujoči si in/ali jih je težko razlagati.

- **Stimulacija možganov in/ali živcev**

Tehnike, namenjene neposrednemu vplivanju na možgansko aktivnost, kot je transkranijska stimulacija z enosmernim tokom (transcranial Direct Current Stimulation, tDCS) in stimulacije živcev so pokazale potencial za obvladovanje bolečin v trebuhu. Vendar pa majhni vzorci, spremenljivi načrti raziskav in meritve izidov otežujejo interpretacijo teh ugotovitev.

- **Psihoterapevtske in vedenjske terapije (10)**

Kognitivno-vedenjska terapija: široko uporabljena oblika psihoterapije, namenjena obravnavanju negativnih misli in vedenja, ki lahko negativno vplivajo na kakovost življenja in izkušnjo simptomov bolezni. Do danes ni dokazov, da pomembno vpliva na aktivnost KVČB ali telesne simptome, vključno z bolečinami v trebuhu

Hipno-terapija: uporablja se za pomoč pri odpravljanju bolečin in drugih simptomov pri različnih boleznih. Črevesno usmerjena hipnoterapija (Gut Directed Hypnotherapy, GDH) cilja na post-hipnotične sugestije o zdravju prebavil in obvladovanju simptomov. Vendar raziskave, ki ocenjujejo vpliv GDH na bolečine v trebuhu in/ali povezane simptome pri KVČB, niso pokazale pomembne učinkovitosti tega zdravljenja.

Kognitivno-vedenjska terapija, ki temelji na čuječnosti (Mindfulness Based Cognitive behavioral therapy, MBCBT): oblika psihoterapije, zasnovana za pomoč pri obvladovanju simptomov, povezanih s stresom in depresijo. Do sedaj ni bila izvedena nobena raziskava, ki bi natančno ocenila vpliv MBCBT na bolečine v trebuhu pri KVČB.

Alternativnimi programi za obvladovanje stresa, meditacija in

optimizacijo higiene spanja: obljubljaajo izboljšanje rezultatov, povezanih s simptomi KVČB. Vendar pa te tehnike pri obvladovanju bolečine v trebuhu do sedaj niso bile ovrednotene.

- **Gibanje in fizične aktivnosti** (10)

Obstajajo dokazi, da so programi strukturirane telesne dejavnosti, namenjeni izboljšanju telesne pripravljenosti pri KVČB povezani s številnimi pozitivnimi rezultati, vključno z izboljšanjem aktivnosti bolezni in zmanjšanjem nekaterih simptomov, npr. utrujenost. Potrjen je tudi pozitiven vpliv joge na bolečine v trebuhu pri KVČB. Fizikalna terapija lahko pomaga pri trebušni bolečin pri KVČB po operaciji, in sicer pri mišični napetosti in ukleščenem živcu (12). Sicer pa znanstvena ocena vpliva fizioterapije na bolečine v trebuhu pri KVČB še ni bila izvedena.

- **Akupunktura** (10)

Za ovrednotenje akupunkture pri KVČB je bilo opravljenih več raziskav, nedavna, opravljeno na Kitajskem je potrdila pozitiven učinek na klinično remisijo. Vendar pa so dokončne ocene zaradi omejitev kakovosti posameznih raziskav, različnih rezultatov in različnih metodoloških pristopov omejene.

Farmakološko zdravljenje

Kot je bilo podrobno opisano v 2 sistematičnih pregledih Cochranove datoteke, nobeno analgetično zdravilo ni potrdilo učinkovitosti pri izboljšanju bolečine v trebuhu pri KVČB (13, 14). Ne glede na to obstaja veliko farmakoloških učinkovin, ki so bile raziskane in obetajo v te namene.

• Protivnetna zdravila za KVČB

Cilj zdravljenja KVČB je nadzorovati vnetni proces. Pri večini bolnikov z nadzorom vnetja zdravimo tudi bolečino v trebuhu. Večina zdravil za KVČB, ki so učinkovita za zdravljenje vnetja, pozitivno vpliva tudi na bolečine v trebuhu. Opisani so pozitivni učinki upadacitiniba na bolečine v trebuhu pri bolnikih z UK in pozitivni učinki risankizumaba na bolečino v trebuhu pri bolnikih s CB (raziskavi ADVANCE in MOTIVATE). Pazimo, tudi blage oblike vnetne aktivnosti, ki so z naše strani ocenjene kot remisija KVČB, so lahko povezane z bolečino v trebuhu (3, 5).

Vendar pa ne smemo pozabiti, da so nekatera zdravila za zdravljenje KVČB lahko sprožilec bolečine v trebuhu. Opisani so mesalamin, azatioprin, in vedolizumab, redkeje so poročali o metotreksatu, infliksimabu, adalimumabu, certolizumabu, golimumabu, ustekinumabu in tofacitinibu (10). Vemo tudi, da glukokortikoidi povzročijo bolečine v trebuhu preko različnih neposrednih in posrednih mehanizmov in tako prispevajo k razvoju gastritisa, peptične razjede, adrenokortikalne insuficience, pankreatitisa in celo perforacije črevesa.

• Analgetiki

Za obvladovanje bolečine v trebuhu pri KVČB uporabljamo široko paleto namenskih ali naključnih analgetikov.

- **Paracetamol**

Paracetamol je eden najpogostejše predpisanih in/ali samooporabljanih analgetikov za KVČB. Pogosto je analgetik prve izbire in je običajno namenjen obvladovanju blagih do zmernih trebušnih (ali drugih) bolečin. Klinične raziskave in izkušnje iz prakse potrjujejo, da je razmeroma varen pri KVČB. Vendar pa je vsaj ena metaanaliza pokazala, da je raba paracetamola povezana s povečanim tveganjem za izbruh CB (15). V izogib neželenim dogodkom so upravičene dodatne raziskave za bolj natančno preučevanje te povezave.

- **Nesteroidna protivnetna zdravila**

Nesteroidna protivnetna zdravila (NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID), vključno z aspirinom, se pogosto predpisujejo pri KVČB za zdravljenje izven-črevesnih manifestacij KVČB, posebno spondiloartritisov. Vendar so ta zdravila povezana z različnimi škodljivimi vplivi na prebavila, vključno z vnetjem sluznice prebavne cevi, razjedami in krvavitvami, zaradi česar lahko bolniki s KVČB občutijo bolečine v trebuhu. Vemo, da raba neselektivnih NSAID izpostavlja bolnike s KVČB tudi večjemu tveganju za razvoj izbruhov bolezni, kar pa ne velja za selektivne NSAID (15). KVČB bolniki naj ne uživajo neselektivnih NSAID, posebno še naj jih ne uživajo kronično.

- **Opioidi**

Opioidni analgetiki (kodein, tramadol, hidrokodeon, oksikodon, morfin, hidromorfon in fentanil) se pogosto uporabljajo za obvladovanje bolečine pri KVČB tako v ambulantnem kot bolnišničnem okolju. Raziskave, ki so neposredno ocenjevale vpliv opioidov na bolečino, zlasti bolečine v trebuhu, niso potrdile pozitivnih učinkov (9). Je pa raba opioidov tesno povezana s številnimi neželenimi učinki: psihična in fizična odvisnost, več gastrointestinalnih zapletov, kot so zaprtje, slabost, bruhanje in sindrom narkotičnega črevesja, pri KVČB povečano tveganje za okužbe, poslabšanje aktivnosti bolezni

in smrt (8). Ob upoštevanju stranskih učinkov je pri KVČB bolnikih raba opioidov za zdravljenje bolečine v trebuhu kontraindicirana. Če bolnik vendarle potrebuje opioid za obvladovanje kronične bolečine v trebuhu je pomembno, da v zdravljenje vključimo specialista za obvladovanje bolečine in skupaj določimo jasne smernice in omejitve za njihovo uporabo.

- **Spazmolitiki**

Do sedaj nobena raziskava ni potrdila koristi spazmolitikov za zmanjševanje bolečine v trebuhu pri KVČB. V rabi so za umirjanje gastrointestinalnih krčev in na ta način umirjajo funkcionalno bolečino v trebuhu, vključno z IBS in dispepsijo. Pri KVČB bolnikih jih je mogoče uporabiti za pomoč pri obvladovanju bolečin, ki so posledica kroničnega vnetja, zožitve črevesne svetline in čezmernega nastajanja črevesnih plinov. Moramo pa bolnike opozoriti na neželene učinke zdravljenja, in sicer suha usta, zastajanje urina, zamegljeni vid, tahikardija in zaspanost.

- **Antikonvulzivi**

Antikonvulzivi (antiepileptična zdravila), vključno z gabapentinom in pregabalinom, so preučevali tudi kot možne visceralne analgetike. Dokazana je učinkovitost v obvladovanju funkcionalne trebušne bolečine, kot je IBS. Do sedaj ni bila izvedena nobena raziskava, ki bi ocenila analgetično učinkovitost teh učinkovin pri KVČB.

- **Antidepresivi**

Antidepresivi obetajo tudi v vlogi visceralnih analgetikov za bolnike s KVČB. Strokovne smernice predlagajo razmislek zdravnikov o uporabi antidepresivov pri bolnikih s KVČB, ki doživljajo funkcionalne bolečine v trebuhu. Vendar pa do sedaj ni objavljenih raziskav, ki bi ocenile njihov vpliv na nadzor bolečine v trebuhu pri bolnikih s KVČB.

- **Konoplja in konopljeni derivati**

Konoplja in njeni derivati prenašajo svoje učinke preko interakcij z endokanabinoidnimi receptorji (kanabinoidni receptorji tipa 1 in kanabinoidni receptorji tipa 2) in ne-endokanabinoidnimi receptorji, ki jih najdemo v celotnem telesu. Ocenjuje se, da je učinkovit analgetik za lajšanje bolečin v trebuhu pri KVČB in da jo bolniki pogosto uporabljajo (16). Ostaja pa zaskrbljenost glede možnega vpliva na razvoj in delovanje možganov.

Zanimanje je tudi za protivnetni potencial konoplje pri KVČB. Dosedanje raziskave z nizkimi in z visokimi odmerki niso potrdile pomembnega učinka na vnetno aktivnost.

OBVLADOVANJE BOLEČINE V TREBUHU PRI KVČB BOLNIKU V KLINIČNI PRAKSI

Bolečina v trebuhu je eden najpogostejših razlogov, da bolniki s KVČB poiščejo zdravniško pomoč. Običajno je bolnike zastrašujoč, moteč simptom, ki lahko vodi v znatno tesnobo predvsem zato, ker bolniki ne prepoznajo, kaj jo sproži in poganja in kako jo odpraviti.

V zdravljenju je poleg usmerjene uporabe zgoraj opisanih zdravil pomembna vključitev nekaj razmeroma preprostih organizacijskih ukrepov.

- Najpreprostejši in morda najpomembnejši ukrep se nanaša na izobraževanje bolnikov. Izjemnega pomena je, da bolniku jasno in učinkovito sporočamo, koliko poznamo njegovo KVČB in simptome njegove bolezni, vključno z bolečino. Pomagamo mu pri razumevanju procesov, ki so odgovorni za bolečino. Ponudimo mu trenutno razpoložljivo diagnostiko in terapevtske pristope, ki so najbolj primerni za opredelitev in umiritev njegovih težav. Opozarjamo ga na rabo tistih zdravil, ki lahko povzročijo večjo škodo od koristi (npr. NSAID, opioidi).

- Pomembno je, da se zdravstveni delavci, ki vodimo bolnike s KVČB, skozi celo svojo kariero izobražujemo in o KVČB in o prepoznavanju in obvladovanju bolečine v trebuhu. Koristili bi nam namenski protokoli z jasnimi smernicami oskrbe, ki bi poenostavili prepoznavanje sprožilcev bolečine v trebuhu ter omogočili odpravo pogostejših dejavnikov tveganja za njen razvoj in ukinitvev/izogib potencialno toksičnim analgetikom (NSAID, opiodi).
- Izjemen izziv je prepoznavanje in merjenje kakršne koli bolečine. Čeprav je na voljo veliko raziskovalnih orodij za ocenjevanje bolečine v trebuhu, nobeno ni bilo posebej zasnovano ali potrjeno za uporabo pri KVČB. Očitno so potrebne raziskave za potrditev in standardizacijo metod za karakterizacijo bolečine v trebuhu pri KVČB. Na razpolago prav tako ni testov, ki bi lahko objektivno ocenili bolnikovo izkušnjo bolečine v trebuhu, zato se zanašamo na nedosledna in/ali netočna sredstva za ocenjevanje intenzivnosti bolečine in potreb bolnika po zdravlilih. Želimo si ne-invazivne možnosti testiranja. Obeta sicer testiranja prevodnosti kože in mogoče je, da bi to metodo lahko uporabili za oceno bolečine v trebuhu pri KVČB. Potrebne so nadaljnje raziskave o teh in drugih tehnikah, namenjenih ocenjevanju potencialnih biomarkerjev bolečine.
- Glede na številne in raznolike izzive, s katerimi se zdravstveni delavci vsakodnevno srečujemo, sledenje najboljšim praksam glede obvladovanja bolečine v trebuhu pri KVČB bolnikih verjetno ni mogoče za vsakogar. Je pa pomembno, da so bolniki napoteni v usmerjeni KVČB center s strokovnim znanjem o teh stanjih, in sicer čim prej po nastopu bolečin. KVČB centri so praviloma zasnovani tako, da zagotavljajo multidisciplinarne pristope za bolnišnično in ambulantno oskrbo, kar olajša, predvsem pa optimizira zdravljenje KVČB bolnikov.

ZAKLJUČEK

Bolečina v trebuhu je pogost, pomemben in še vedno slabo razumljen simptom KVČB: njeno obvladovanje je pogosto dolgotrajno, testi glede ugotavljanja sprožilcev so omejeni, razpoložljivi analgetiki so pogosto toksični in/ali neučinkoviti. Preučujejo se nove metode in tehnologije za obvladovanje bolečine v trebuhu pri KVČB, vendar se moramo še veliko naučiti o patofiziologiji in zdravljenju visceralne bolečine.

V prihodnje si želimo boljših metod za opredelitev populacije teh bolnikov in možnost bolj učinkovitega in bolj varnega zdravljenja. Vse bolj očitno postaja, da je, tako kot pri večini vidikov zdravljenja KVČB, tudi pri obvladovanju bolečine potreben multidisciplinarni pristop. In ne pozabimo, bolniki morajo biti sestavni del procesa odločanja v zvezi z obvladovanjem simptomov, kot je bolečina v trebuhu. Ne le, da so najprimernejši za prepoznavanje in opis lastne bolečine v trebuhu, ampak so edini, ki lahko ocenijo učinkovitost njim predpisanega zdravljenja.

LITERATURA

1. Bielefeldt K, Davis B, Binion DG. Pain and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 778–88.
2. Blondel-Kucharski F, Chircop C, Marquis P, Cortot A, Baron F, Gendre JP, et al. Health-related quality of life in Crohn's disease: a prospective longitudinal study in 231 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2915–20.
3. Keohane J, O'Mahony C, O'Mahony L, O'Mahony S, Quigley EM, Shanahan F. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1789–94.
4. Barber GE, Hendler S, Okafor P, Limsui D, Limketkai BN. Rising incidence of intestinal infections in inflammatory bowel disease: a nationwide analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24:1849–56.
5. Coates MD, Johri A, Gorrepati VS, et al. Abdominal pain in quiescent inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2021; 36: 93–102.
6. Fairbrass KM, Lovatt J, Barberio B, Yuan Y, Gracie DJ, Ford AC. Bidirectional brain–gut axis effects influence mood and prognosis in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2021; 71: 1773–80.

7. Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Anton K, Sandler RS. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in exacerbations of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50:152–6.
8. Camilleri M, Lembo A, Katzka DA. Opioids in gastroenterology: treating adverse effects and creating therapeutic benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1338–49.
9. Coates MD, Seth N, Clarke K, et al. Opioid analgesics do not improve abdominal pain or quality of life in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 2379–87.
10. Coates MD, Clarke K, Williams E, Jeganathan N, Yadav S et al. Abdominal Pain in Inflammatory Bowel Disease: An Evidence-Based, Multidisciplinary Review. *Crohn's & Colitis* 360, 2023; 5: 1-8.
11. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014; 63: 88–95.
12. Shian B, Larson ST. Abdominal wall pain: clinical evaluation, differential diagnosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2018; 98: 429–36.
13. Sinopoulou V, Gordon M, Akobeng AK, Gasparetto M, SammaanM, et al. Interventions for the management of abdominal pain in Crohn's disease and inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 11: CD013531.
14. Sinopoulou V, Gordon M, Dovey TM, Akobeng AK. Interventions for the management of abdominal pain in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 7: CD013589.
15. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, Khalili H. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47: 1428–39.
16. Bogale K, Raup-Konsavage W, Dalessio S, Vrana K, Coates MD. Cannabis and cannabis derivatives for abdominal pain management in inflammatory bowel disease. *Med Cannabis Cannabinoids* 2021; 4: 97–106.

JAK ZAVIRALCI ZA ZDRAVLJENJE ULCEROZNEGA KOLITISA: NAŠE IZKUŠNJE

JAK INHIBITORS FOR TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS: OUR EXPERIENCE

Sara Nikolić

POVZETEK

Da bi premagali omejitve zdravljenja z biološkimi zdravili (parenteralna oblika, imunogenost, primarnaneodzivnost, sekundarna izguba odgovora), se je razvoj zdravil v zadnjem desetletju fokusiral na male molekule. Vsi JAK zaviralci, ki so v Sloveniji na voljo, so bolj učinkoviti v indukciji in vzdrževanju klinične, endoskopske in histološke remisije v primerjavi s placebom. Pan-JAK zaviralec, tofacitinib, je z nami najdlje časa in smo z njim pridobili večizkušenj, druga dva, filgotibin in upadacitinib, po mehanizmu delovanja bolj selektivna, morda lahko zagotovita boljši varnostni profil, vendar so potrebni dolgoročni podatki. Vsi trije JAK zaviralci so povezani z istim in eželenimi učinki, med katerimi najbolj izstopajo okužbe, posebej pasovec, hiperholesterolemija, tveganje za venske trombembolije, neželene kardiovaskularne dogodke in malignome, protokol ob uvajanju je za vse enak. Stratifikacija tveganja za neželene dogodke pri razporejanju terapij je ključnega pomena.

Ključne besede: ulcerozni kolitis, JAK zaviralci, tofacitinib, filgotinib, upadacitinib, varnost

ABSTRACT

In order to overcome the limitations of biologic therapy (parenteral formulation, immunogenicity, primary non-response, secondary loss of response), drug development in the last decade has focused on small molecules. All JAK inhibitors available in Slovenia are more effective in inducing and maintaining clinical, endoscopic and histological remission compared to placebo. The pan-JAK inhibitor, tofacitinib, has been with us the longest and with it we have gained most experience, while the other two, filgotinib and upadacitinib, more selective in their mechanism of action, potentially offer a better safety profile, but long-term data are needed.. All three JAK inhibitors are associated with side effects, the most common being infections, especially varicella zoster, hypercholesterolaemia, venous thromboembolisms, adverse cardiovascular events and malignancies. The protocol at the time of introduction is the same for all of them. Stratifying risks for adverse events when positioning therapies is critical.

Key words: ulcerative colitis, JAK inhibitors, tofacitinib, filgotinib, upadacitinib, safety

UVOD

V zadnjih letih se je arsenal za zdravljenje zmerne do hude oblike ulceroznega kolitisa (UK) precej razširil. Da bi premagali omejitve zdravljenja z biološkimi zdravili (parenteralna oblika, imunogenost, primarna neodzivnost, sekundarna izguba odgovora), se je razvoj zdravil v zadnjem desetletju fokusiral na male molekule (1). Tofacitinib, pan-zaviralec Janusove kinaze (JAK), je bil prvo zdravilo, mala molekula, registrirana pri nas 2018/2019. Letos sta druga dva JAK zaviralca prispela v Slovenijo, filgotinib in upadacitinib. Zaradi vse večjih terapevtskih opcij in pomanjkanja neposrednih primerjav, je razvrščanje zdravil klinični izziv (2). Namen tega prispevka je povzeti podatke registracijskih raziskav in dokaze iz klinične prakse o zdravljenju UK z JAK zaviralci ter prikazati izide zdravljenja z njimi pri naših pacientih.

JAK ZAVIRALCI IN RAZLIKE MED NJIMI

Janusove kinaze so znotrajcelične ne-receptorske tirozinske kinaze. Družino JAK sestavljajo štirje člani, in sicer JAK1, JAK2, JAK3 in TYK2.

Vežejo se na transmembranske citokinske receptorje ter fosforilirajo STAT v signalni poti JAK-STAT (3).

Zaviralce JAK lahko razdelimo v dve generaciji. Prva generacija vključuje majhne molekule, kot je tofacitinib, ki delujejo kot neselektivni zaviralci JAK. Po drugi strani pa imajo zdravila druge generacije, kot sta filgotinib in upadacitinib, selektivno zaviralno delovanje proti JAK. Filgotinib in upadacitinib sta večinoma JAK1 zaviralca, medtem ko je tofacitinib zaviralec JAK1, JAK2 in JAK3 (3). Ta razlika v selektivnosti obeh generacij je povezana z nekaterimi razlikami v njihovi varnosti in učinkovitosti. Dokazi kažejo, da je JAK1 pot tista, ki je najbolj vpletena v prirojene in pridobljene imunske

odzive. Po drugi strani je JAK2 povezana z eritropoezo in trombopoezo, JAK3 s proliferacijo limfocitov in imunsko homeostazo, TYK2 pa s protivirusnimi odzivi (4). Razlike v farmakokinetiki določajo režim doziranja. Razpolovni čas filgotiniba in upadacitiniba je dolg, in se odmerjata enkrat na dan za razliko od tofacitiniba, ki ima razpolovni čas 3h in se odmerja dvakrat dnevno (3).

UČINKOVITOST JAK ZAVIRALCEV: KAJ PRAVIJO ŠTUDIJE?

Pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim UK je bil tofacitinib za namen indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja učinkovitejši od placeba. Ena izmed registracijskih študij je OCTAVE Sustain, v kateri je primarni rezultat klinična remisija po 52 tednih. Remisijo je doseglo 34,3 % bolnikov v skupini s 5 mg odmerkom tofacitiniba in 40,6 % v skupini z 10 mg odmerkom tofacitiniba v primerjavi z 11,1 % v skupini s placebom ($p < 0,001$ v obeh primerjavah s placebom). Celjenje sluznice pa je doseglo 37,4% bolnikov v skupini s 5 mg tofacitiniba (5) Ker so bolniki v randomiziranih kontrolnih študijah zelo striktno izbrani ne odražajo bolnikov v klinični praksi, zato so zelo pomembni rezultati opazovalnih študij. Meta-analiza vseh študij o zdravljenju UK s tofacitinibom je pokazala, da je remisija bila dosežena pri 34,7 % bolnikov v 8. tednu in pri 47 % v 12. do 16. tednu. V 6. mesecu je bilo v klinični remisiji 38,3 % bolnikov, po enem letu pa 41,4 % bolnikov. Celitev sluznice je bila dosežena pri 41,9 % bolnikov v 8. tednu 35,1 % bolnikov do 16. tedna (6). Filgotinib je v svoji registracijski raziskavi SUSTAIN učinkovitejši od placeba v indukcijski in v vzdrževalni fazi pri TNF alfa izkušenih in ne-izkušenih bolnikih. V vzdrževalni študiji je do klinične remisije prišlo v bistveno večjem deležu v skupinah zdravljenim s filgotinibom 200 mg in 100 mg kot v skupinah s placebom in sicer 37,2 % in 23,8 % proti 11,2 % in 13,5 % ($p < 0,025$

za obe primerjavi). Filgotinib 200 mg je bil v primerjavi s placebom povezan s pomembno višjim deležem endoskopske (15,6 % proti 6,1 %, $p < 0,025$) in histološke (38,2 % proti 13,3 %, $p < 0,025$) remisije (7). Doslej objavljenih študij iz klinične prakse še ni, je pa protokol ene observacijske študije registriran (FilgoColitis Study) (8).

Kar se tiče upadacitiniba, v dveh ponovljenih indukcijskih študijah (U-ACHIEVE in U-ACCOMPLISH) je bistveno večji delež bolnikov, ki so prejeli upadacitinib 45 mg enkrat na dan v sklopu indukcijskega zdravljenja, dosegel klinično remisijo v 8. tednu v primerjavi s placebom (26% oz.33% proti 5% oz.4%). V vzdrževalni študiji je bistveno večji delež bolnikov, ki so prejeli upadacitinib 15 mg ali 30 mg dosegel klinično remisijo (52%) v 52. tednu kot tisti, ki so prejeli placebo (12%). Ob koncu 52. tedna je 62 % bolnikov, ki so prejeli upadacitinib 30 mg, imelo endoskopsko izboljšanje, opredeljeno kot endoskopska ocena Mayo 1 brez ranljivosti sluznice, 62 % bolnikov je ohranilo endoskopsko izboljšanje doseženo med indukcijo, 24 % bolnikov pa je imelo endoskopsko remisijo, ocenjeno kot endoskopska ocena Mayo 0. Celjenje sluznice, opredeljeno kot endoskopska remisija + histopatološki Goebes točkovnik < 2 , je doseglo 19 % bolnikov (9). V observacijski študiji iz klinične prakse o učinkovitosti upadacitiniba pri zdravljenju UK in Crohnove bolezni, so bile stopnje kliničnega odgovora in klinične remisije (81,5 % za UK) višje od osrednje študije faze 3 za upadacitinib pri UK, kljub temu, da so praviloma bolniki v klinični praksi bolj zahtevni (10).

VARNOST JAK ZAVIRALCEV

Ena največjih ovir za začetek imunosupresivnega zdravljenja so pomisleki glede varnosti. V procesu skupnega odločanja pri izbiri terapije v sodelovanju z bolnikom je ključnega pomena pogovor o varnostnem profilu vsakega zdravila, tveganjih in koristih ter ozaveščanje o posledicah teh terapij. Vsi trije JAK zaviralci so povezani s številnimi neželenimi učinki, najbolj izstopajo okužbe, posebej pasovec, hiperholesterolemija, venske trombembolije, večji neželeni kardiovaskularni dogodki in maligna obolenja. Največ izkušenj imamo s tofacitinibom, prav tako največ podatkov o varnosti iz klinične prakse. Po pričakovanjih je bilo večje tveganje za tromboembolične dogodke pri bolnikih z anamnezo malignega obolenja, pri starejših od 50 let in tistih z ≥ 1 dejavnikom tveganja za vensko trombozo. Pri bolnikih, zdravljenih s filgotinibom v študiji SELECTION niso ugotovili venske tromboze ali pljučne embolije, pojavnost herpesa zostra pa je bila zelo nizka ($< 1\%$)(11, 12). Raziskave s tofacitinibom pri bolnikih z UK so pokazale večje tveganje za kardiovaskularne (KV) dogodke v primerjavi s placebom na podlagi štirih primerov (miokardni infarkt, akutni koronarni sindrom, disekcija aorte in hemoragična možganska kap). V kohortah pacientov zdravljenih z upadacitinibom in filgotinibom imamo le študije na pacientih z revmatoidnim artritisa in incidenca KV dogodkov se ni razlikovala od placeba (12).

V preskušanjih s tofacitinibom pri UK se je koncentracija holesterola LDL in HDL povečala po 8 tednih zdravljenja, lipide v serumu je zato treba spremljati v 2 mesecih po začetku zdravljenja s tofacitinibom(13). V populaciji bolnikov z UK vključenih v klinične raziskave s tofacitinibom je imelo 22 bolnikov maligna obolenja, od katerih se je pri 11 razvil ne-melanomski kožni rak, ki pa je bil pri šestih prisoten že v preteklosti. V vzdrževalni fazi študije z upadacitinibom so poročali o dveh malignomih: Hodgkinovem limfomu in maligni

neoplazmi timusa,– oba bolnika sta bila izpostavljena številnim imunosupresivnim in biološkim zdravilom v preteklosti(9, 12). V preskušanjih s filgotinibom niso poročali o malignomih, dolgoročne študije niso pokazale povečane pojavnosti malignomov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli filgotinib (12, 14). Ob uvedbi JAK inhibitorjev je potrebno kontrolirati krvno sliko in diferencialno krvno sliko zaradi možne levkopenije in/ali pancitopenije, jetrne teste zaradi hepatopatije, oboje pa je reverzibilno po ukinitvi zdravil. Obstajajo opisi primerov s perforacijo prebavil pri bolnikih, ki so prejeli JAK zaviralce, ki je odvisna od odmerka(12).

NAŠE IZKUŠNJE

V naši kohorti bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) je do novembra 2023 23 bolnikov, ki se zdravijo ali so se zdravili z zaviralci JAK. 78% je moškega spola, mediano trajanje bolezni je 11 let, mediana starost ob uvedbi terapije je bila 40 let. UK ima 91,3% bolnikov, izvenčrevesne manifestacije kot so artritis, nodozni eritem, uveitis, primarni sklerozirajoči holangitis pa ima 7 (30,4%) bolnikov. 13 (56,5%) bolnikov ima pankolitis in 82,6% bolnikov je biološko izkušenih. Uvedli smo tofacitinib 15 (65,2%) bolnikom, filgotinib 6 (26.1%) bolnikom in upadacitinib 2 (8,7 %) bolnikoma. Poglavitni razlog za prekinitev zdravljenja je bilo pomanjkanje učinka po indukciji, pri enem bolniku ponavljajoče se klostridijske driske, pri enem pa dishidrotični ekcem. Mediani čas trajanja zdravljenja s tofacitinibom pri 9 (60,0%) bolnikih, ki ne prejema več zdravila, je bil 6 mesecev. Čas zdravljenja s tofacitinibom pri še aktivno zdravljenih je 49 mesecev. Vsi bolniki, ki jim je uveden filgotinib, še prejema zdravilo, čas zdravljenja je 7 mesecev. Bolnik, ki prejema upadacitinib, je zdravljen 2 meseca.

ZAKLJUČEK

Zaviralci JAK lahko predstavljajo razvoj hitrega in učinkovitega peroralnega zdravljenja z izboljšanim varnostnim profilom. Vedno večje število razpoložljivih zdravil poudarja potrebo po študijah, ki neposredno primerjajo učinkovitost in varnost dveh različnih molekul, da bi pojasnili, katera je najboljša možnost za bolnika. Posledično bodo terapevtske odločitve postopoma personalizirane in prilagojene bolniku na podlagi njegovih kliničnih značilnosti. Tudi kombinacija več molekul, ki delujejo na različne vnetne poti, bi lahko postala pogostejša (4). Stratifikacija tveganja za neželene dogodke pri razporejanju terapij je ključnega pomena. Mlajši bolniki brez srčno-žilnih dejavnikov tveganja so dobri kandidati za zaviralce JAK. Glede na to, da so neželeni učinki pri zaviralcih JAK odvisni od odmerka, je treba za vzdrževalno zdravljenje uporabljati najmanjši učinkoviti odmerek. Bolj selektivni zaviralci JAK potencialno ponujajo boljši varnostni profil, a so potrebni dolgoročni podatki.

LITERATURA

1. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(2):161-70.
2. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2021.
3. Shawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, Abdelazeem AH, Gouda AM. A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors. *Pharmaceutics*. 2022;14(5).
4. D'Amico F, Magro F, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Positioning Filgotinib in the Treatment Algorithm of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2022;16(5):835-44.
5. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1723-36.
6. Taxonera C, Olivares D, Alba C. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review With Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(1):32-40.
7. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372-84.
8. Plachta-Danielzik S, Grasskemper L, Schmidt K, Schreiber S, Bokemeyer B. Health Status, Quality of Life, Psychosocial Well-being, and Wearables Data of Patients With Active Ulcerative Colitis Receiving Filgotinib Therapy (FilgoColitis Study): Protocol for a Real-world Observational Study. *JMIR Res Protoc*. 2023;12:e42574.
9. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffladeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *The Lancet*. 2022;399(10341):2113-28.
10. Friedberg S, Choi D, Hunold T, Choi NK, Garcia NM, Picker EA, et al. Upadacitinib Is Effective and Safe in Both Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Prospective Real-World Experience. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023;21(7):1913-23.e2.
11. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1554-73.e12.
12. Núñez P, Quera R, Yarur AJ. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Diseases. *Drugs*. 2023;83(4):299-314.
13. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Mosciariello M, et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1541-50.
14. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbachner T, Hebuterne X, Roblin X, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):266-75.

AKUTNI HUDI ULCEROZNI KOLITIS - PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO

ACUTE SEVERE ULCERATIVE COLITIS – RECOMMENDATIONS FOR TREATMENT

Nejc Bukovnik, dr. med., spec. gastroenterolog

*Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinika za interno medicino,
Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

POVZETEK

Akutni hudi ulcerozni kolitis kljub napredku v zdravljenju kronične vnetne črevesne bolezni v zadnjih 20 letih še vedno predstavlja velik izziv. Za dobro obravnavo je potreben multidisciplinarni pristop z zgodnjo vključitvijo kirurške ekipe. S hitrim prepoznavanjem bolezni, učinkovitimi podpornimi ukrepi, hitro uvedbo kortikosteroidne terapije in pravočasno, v kolikor je indicirano, tudi infliksimaba, lahko bolniku omogočimo dober izhod zdravljenja. V primerih, ko terapija ni učinkovita se moramo poslužiti operativnega zdravljenja.

Ključne besede: *kronična vnetna črevesna bolezen, ulcerozni kolitis, kolektomija, biološka zdravila*

ABSTRACT

Acute severe ulcerative colitis, despite advances in the treatment of chronic inflammatory bowel disease in the last 20 years, still poses a significant challenge. Successful management requires a multidisciplinary approach with early involvement of the surgical team. Through rapid disease recognition, effective supportive measures, prompt initiation of corticosteroid therapy, and timely, if indicated, administration of infliximab, we can offer the patient a favourable treatment outcome. In cases where the therapy is not effective, we must resort to surgical treatment.

Key words: *inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, colectomy, biologics*

UVOD

Ulcerozni kolitis je relativno pogosta vnetna bolezen črevesja, ki najverjetneje nastane zaradi pretiranega imunskega odziva na intraluminalne antigene pri genetsko dovzetnih osebah. Ocenjuje se, da ima približno 20 % bolnikov z ulceroznim kolitisom vsaj en težji zagon v življenju, ki potrebuje hospitalno obravnavo. (1) Navkljub napredku pri zdravljenju kronične vnetne črevesne bolezni se incidenca pojava akutnega hudega ulceroznega kolitisa (ASUC) ni zmanjšala. Zmanjšal se je delež kolektomij, čeprav je delež še vedno visok – približno 30 %. (2)

POSTAVITEV DIAGNOZE

Definicija (ASUC) je lahko različna glede na uporabljen točkovnik. V klinični praksi se najbolj uporabljajo prilagojeni kriteriji Trulove in Witts(3):

1. 6 ali več krvavih odvajanj in
2. vsaj eden od znakov sistemskega vnetja:
 - Povišana telesna temperatura $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$
 - Tahikardija ≥ 90 / min
 - Anemija – vrednost hemoglobina < 105 g/l
 - Povišani markerji vnetja – CRP > 30 mg/dl

Kljub temu, da so omenjeni kriteriji stari že skorajda 70 let, so še vedno najbolj senzitivni, kar jih imamo za ASUC, seveda pa moramo ob tem upoštevati tudi druge bolezenske dejavnike, kateri lahko vplivajo na zgoraj navedene znake. (2)

Bolnika, pri katerem potrdimo ASUC, obravnavamo hospitalno. Pri manjši skupini teh bolnikov lahko pride do fluminantnega UK, za katerega je značilno ≥ 10 krvavih odvajanj dnevno z urgentnimi pozivi, navadno je pridružena še bolečina v trebuhu in distenzija. Takšen bolnik mora biti intenzivno spremljan. (4)

OCENA STANJA IN ZAČETNE PREISKAVE

Pri vseh pacientih, ki imajo klinične znake ASUC, je potrebno opredeliti pridružena obolenja ter ugotoviti razširjenost bolezni.

Od laboratorijskih preiskav se priporoča odvzem hemograma, retente in elektrolite vključno z magnezijem ter jetrne teste, CRP, albumine in lipidogram. Preveriti je smiselno tudi mikroacidobazno ravnovesje, laktat, beta HCG pri ženskah ter kompletni urin. Povišana vrednost CRP nad 50 mg/l ter znižani albumini $< 30\text{g/l}$ so slab prognostični faktor.

Pri povišani telesni temperaturi in povišani vrednosti levkocitov se svetuje tudi odvzem hemokultur. V kolikor je mogoče se še pred začetkom zdravljenja odvzame Quantiferonski test, markerje hepatitisa B in C ter HIV.

Odvzeti je potrebno koprokulture vključno s *Clostridij difficile* toksinom, po nekaterih podatkih se svetuje tudi specifično testiranje za *E. coli* O157:H7 – Enterohemoragična *E. Coli* (EHEC).

Ob sprejemu se priporoča opraviti rentgensko slikanje trebuha za oceno dilatacije kolona, ki se ga tekom hospitalizacije tudi ponavlja v primeru slabšanja kliničnega stanja. Slikanje s CT se svetuje v primerih suma na zaplete, npr. difuzni peritonitis ob perforaciji črevesa.

Pri vseh hospitaliziranih bolnikih zaradi ASUC opravimo rektoskopijo zaradi endoskopske ocene vnetja ter odvzema vzorcev za izključitev citomegalovirusne infekcije. Preiskavo opravimo »na nečisto črevo«, pri preiskavi naj se uporabi insulflacija s CO_2 .(5)

TERAPIJA

Cilje terapije lahko razdelimo na kratkoročne in dolgoročne. Kratkoročni so hemodinamska stabilizacija, zmanjšanje simptomov ter preprečitev napredovanja bolezni, medtem ko so dolgoročni doseganje klinične remisije. Takega bolnika je potrebno obravnavati multidisciplinarno, čimprej se mora vključiti kirurg.

SPLOŠNI UKREPI

Pomembna je klinična ocena bolnika vključno s spremljanjem vitalnih znakov, periodični pregledi s poudarkom na abdomnu in beleženje števila odvajanj. Skozi celotni čas hospitalizacije so potrebni podporni ukrepi, vključno z infuzijami tekočin, nadomeščanjem elektrolitov – predvsem kalija in magnezija ter krvnih pripravkov. Priporoča se profilaktična terapija z nizkomolekularnim heparinom (NMH) zaradi povečanega tveganja za venske trombembolizme, razen v primeru hujših krvavitev. Če pacienti prenašajo enteralno hrano, z njo nadaljujemo. Parenteralno hranjenje je potrebno pri zmerni do hudi bolečini po hranjenju oz. nezadostnemu vnosu hranil. Priporoča se posvet s kliničnim dietetikom. Enteralna prehrana je kontraindicirana pri sumu na toksični megakolon.

Empirično antibiotično terapijo rutinsko ne uvajamo, potrebna je pri povišani telesni temperaturi, ki vztraja kljub zadostni rehidraciji ter ob dilataciji kolona. Antibiotična terapija izbire je kombinacija ciprofloksacina in metronidazola.

Izogibamo se uporabi vseh zdravil, ki delujejo antimitotično, opioidom ter antiholinergikom zaradi možnosti poslabšanja ileusne simptomatike. Prav tako se izogibamo nesteroidnim antirevmatikom, saj so znan sprožilec poslabšanja. Jasnih dokazov za učinkovitost mesalazina ni, zaenkrat so priporočila, da se z njim nadaljuje, zavedati pa se tudi moramo, da so lahko mesalazinski preparati sprožilec poslabšanja UK. (6)

TERAPIJA PRVEGA REDA

Od prvih objavljenih študij je glavni steber zdravljenja terapija s kortikosteroidi. Priporoča se metilprednizolon v odmerku 60 mg / 24 ur, alternativa je lahko hidrokortizon 100 mg / 6 ur. Višje doze nimajo dokazane učinkovitosti. Priporoča se tudi topikalna kortikosteroidna terapija, ki sicer nima vpliva na izhod zdravljenja, zmanjšajo pa lahko subjektivne klinične težave. (3, 7)

Bolnikov odziv na zdravljenje moramo nato dnevno spremljati. Potrebna je vsakodnevna klinična in laboratorijska ocena, glede na klinično sliko tudi nativni rentgenogram trebuha. V primeru poslabšanja je priporočena konzultacija s kirurgom.

Obstaja več točkovnikov, ki podajo oceno neodzivnosti na kortikosteroidno terapijo, med najbolj uporabljenimi so Oxfordski kriteriji. Ti ob več kot 8 odvajanjih ali vrednostjo CRP nad 45 mg/dl na tretji dan govorijo v prid veliki verjetnosti za kolektomijo (85 %). Kljub temu pa so novejša študije prej navedene navedbe zavrnila, odstotek je ob trenutnih terapevtskih možnostih manjši in sicer okrog 36 %.(8)

V kolikor ni ustreznega odziva na tretji do maksimalno peti dan je potrebna uvedba terapije drugega reda.

TERAPIJA DRUGEGA REDA

Drugi red terapije uvajamo pri bolnikih, ki niso razvili ustreznega odziva na terapijo s kortikosteroidi. Kot reševalna terapija se v večini primerov uporabi infliksimab. ECCO smernice dopuščajo tudi uporabo ciklosporina, kar se večinoma uporablja v državah s slabšo dostopnostjo bioloških zdravil oz. v primeru kontraindikacij na infliksimab.

Glede na ECCO smernice je priporočen reševalni odmerek infliksimaba 5 mg/kg telesne teže. Vse več je dokazov, da naj konvencionalno

odmerjanje infliksimaba nebi bilo zadostno, saj hudo vnetje prebavil povzroča tako izgubo albuminov kot tudi očistek infliksimaba v blatu. Vse več študij dokazuje učinkovitost intenzivirane sheme aplikacije (prvi trije odmerki v treh tednih) oz. višjo indukcijsko dozo infliksimaba (10 mg/kg), saj so bili povezani z manjšim razmerjem kolektomij. Vse več KVČB centrov se odloča za slednji odmerek. (2, 9)

V možni reševalni terapiji je zaenkrat še najbolje opisan tofacitinib, kjer v posameznih serijah primerov dokazujejo učinkovitost pri bolnikih predhodno neodzivnih na infliksimab. (10)

Preostala biološka zdravila oziroma male molekule zaenkrat pri zdravljenju ASUC niso raziskane.

V primeru neodziva tretji dan po aplikaciji reševalnega odmerka infliksimaba je potrebna kolektomija.(7)

ZAPLETI

Oskrba **fluminantenga ulceroznega kolitisa** je podobna kot pri ASUC z razliko, da tak bolnik potrebuje zdravljenje na intenzivnem oddelku s še pogostejšimi kliničnimi in laboratorijskimi ocenami. Te bolnike ne hranimo enteralno, prejemajo širokospektralne antibiotike. Bolnikom, ki so neodzivni na kortikosteroidno terapijo tretji dan uvedemo terapijo drugega reda.

Toksični megaokolon je potencialno smrtna komplikacija ulceroznega kolitisa za katero je značilna:

- Neobstruktivna dilatacija debelega črevesa v širino več kot 6 cm
- Vsaj trije kriteriji:
 - Vročina $>38^{\circ}\text{C}$
 - Pulz $>120/\text{min}$
 - Nevtrofilna levkocitoza $>10,5 \times 10^9$
 - Anemija

- Vsaj eden od kriterijev:
 - Dehidracija
 - Zamračenost
 - Elektrolitski disbalans
 - Hipotenzija

Zdravljenje je sprva lahko konzervativno, vendar v približno 50 % vodi v kolektomijo. Paciente je potrebno skrbno spremljati in čimprej vključiti kirurški posvet.

Perforacija kolona je redek zaplet ASUC, na katerega pa moramo biti ob obravnavi bolnika vseskozi pozorni. Zdravljenje je kirurško.

ZAKLJUČEK

Kljub napredku pri zdravljenju kronične vnetne črevesne bolezni ostaja akutni hudi ulcerozni kolitis velik izziv. Pri zdravljenju je potreben multidisciplinarni pristop, dobra podporna terapija in skrbno sledenje bolnika. Aktivno je potrebno iskati zaplete bolezni in spremljati odziv bolnika na terapijo. V prihodnosti bo nadaljnje raziskovanje in razvoj novih terapevtskih pristopov ključno izboljšal obravnavo bolnikov z ASUC. Z uporabo najnovejših dognanj bomo lahko optimizirali terapevtske strategije ter omogočili boljše izhode zdravljenja in posledično izboljšali kakovost življenja bolnikom.

LITERATURA

1. Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016;13(11):654-64.
2. Holvoet T, Lobaton T, Hindryckx P. Optimal Management of Acute Severe Ulcerative Colitis (ASUC): Challenges and Solutions. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2021;14:71-81.
3. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal*. 1955;2(4947):1041-8.
4. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *The American journal of gastroenterology*. 2019;114(3):384-413.
5. Waterman M, Knight J, Dinani A, Xu W, Stempak JM, Croitoru K, et al. Predictors of Outcome in Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(9):2097-105.
6. Rosiou K, Selinger CP. Acute severe ulcerative colitis: management advice for internal medicine and emergency physicians. *Internal and emergency medicine*. 2021;16(6):1433-42.
7. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(7):769-84.
8. Moore AC, Bressler B. Acute Severe Ulcerative Colitis: The Oxford Criteria No Longer Predict In-Hospital Colectomy Rates. *Digestive diseases and sciences*. 2020;65(2):576-80.
9. Nalagatla N, Falloon K, Tran G, Borren NZ, Avalos D, Luther J, et al. Effect of Accelerated Infliximab Induction on Short- and Long-term Outcomes of Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Study and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2019;17(3):502-9.e1.
10. Berinstein JA, Steiner CA, Regal RE, Allen JI, Kinnucan JAR, Stidham RW, et al. Efficacy of Induction Therapy With High-Intensity Tofacitinib in 4 Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2019;17(5):988-90.e1.

KOŽNE SPREMEMBE PRI BOLNIKIH S KRONIČNO VNETNO ČREVESNO BOLEZNIJO

prim. mag. Pij Bogomir Marko, dr. med

*Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor*

POVZETEK

Vnetni proces pri kronični vnetni črevesni bolezni (KVČB) ne prizadene samo sluznice prebavne cevi, temveč predstavlja sistemsko bolezen, pri kateri se vnetni proces lahko odvija tudi v drugih organih, pogosto je prizadeta tudi koža.

Podatki o prevalenci kožnih sprememb pri bolnikih s KVČB so omejeni, ocenjeno je, da ima kožne spremembe okoli 15% bolnikov s KVČB, pogostejše bolniki s Chronovo boleznijo.

V prispevku avtor predstavi najpogostejše kožne spremembe, ki se lahko razvijejo pri bolnikih s KVČB.

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, kožne spremembe

ABSTRACT

The inflammatory process of chronic inflammatory bowel disease (IBD) affects not only the mucosa of the digestive tube, but it presents a systemic disease in which the inflammatory process can occur in other organs, often the skin is affected.

The prevalence of extraintestinal manifestations in patients with IBD has not been extensively studied. Up to 15% of patients have a cutaneous manifestation of IBD and may be more likely to occur in patients with Chron disease.

In the paper, the author present the most common skin changes that can develop in patients with IBD.

Key words: chronic inflammatory bowel disease, skin changes

UVOD

Vnetni proces pri kronični vnetni črevesni bolezni (KVČB) ne prizadene samo sluznice prebavne cevi, temveč predstavlja sistemsko bolezen, pri kateri se vnetni proces lahko odvija tudi v drugih organih, pogosto je prizadeta tudi koža. Podatki o prevalenci kožnih sprememb pri bolnikih s KVČB so omejeni, ocenjeno je, da ima kožne spremembe okoli 15% bolnikov s KVČB, pogosteje bolniki s Chronovo boleznijo (1,2). V zadnjih letih so v mednarodni literaturi prizadetost drugih organov v sklopu KVČB začeli imenovati »imunsko pogojene vnetne bolezni«, v preteklosti so uporabljali izraz »izvenčrevesne manifestacije« (3). Najpogosteje prizadenejo sklepe (vnetje perifernih sklepov, spondiloartritis), kožo (nodozni eritem, gangrenozna pioderma, akutna febrilna neutrofilna dermatitoza – Sindrom Sweet, aftozni stomatitis), jetra in žolčna izvodila (sklerozantni holangitis) in oko (episkleritis, uveitis) (4). Kožne spremembe predstavljajo najpogostejše izvenčrevesne manifestacije KVČB. Najpogostejši dermatološki manifestaciji KVČB sta nodozni eritem in gangrenozna pioderma. Nekatere od naštetih kožnih sprememb so povezane z aktivnostjo črevesne bolezni (npr. nodozni eritem, Sweet sindrom), druga pa so od nje neodvisna (npr. gangrenozna pioderma). Včasih se kožne spremembe lahko pojavijo tudi pred pričetkom črevesne bolezni. Patogeneza kožnih sprememb, kljub intenzivnim raziskovalnim naporom ni docela pojasnjena, predvideva se, da vnetno spremenjena sluznica črevesa sproži imunske odzive na izvenčrevesnih področjih zaradi podobnosti v epitopih (črevesne bakterije in sinovija) (1).

V prispevku avtor predstavi najpogostejše kožne spremembe, ki se lahko razvijejo pri bolnikih s KVČB.

NODOZNI ERITEM

Nodozni eritem je najpogostejša kožna sprememba, ki se pojavlja pri 3-8% bolnikov s KVČB (5). Nodozni eritem se običajno pojavi sočasno s poslabšanjem KVČB, redkeje pred prvim pojavom KVČB. Za bolezen je značilen pojav rdečih, na potip bolečih nodusov, velikosti 1-5 cm v premeru, ki so razporejeni predvsem na izteznih delih kože goleni, redkeje na stegnih in podlahteh. Bolezen pogosto spremljajo bolečine in otekline v sklepih, splošno slabo počutje in zvišana telesna temperatura. Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike, za biopsijo kože in histopatološko potrditev panikulitisa se odločimo le v primeru netipičnih kožnih sprememb (odsotnost kožnih sprememb na golenih, vztrajanje sprememb več kot osem tednov, nastanek kožne razjede na mestih sprememb). Za zdravljenje svetujemo uporabo topikalnih kortikosteroidnih mazil in povijanje z elastičnimi povoji, kar se v praksi ni izkazalo za posebej učinkovito, pomaga predvsem počitek in sočasno ustrezno zdravljenje KVČB, včasih je za umiritev lokalnega in sistemskega vnetja potrebno prehodno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi.

GANGRENOZNA PIODERMA

Gangrenozna pioderma je druga najpogostejša kožna sprememba, ki se pojavlja pri približno 0,75% bolnikov s KVČB (5). Je redka dermatoza, ki se običajno kaže v obliki boleče razjede kože z gnojenjem in zamolklo obrobno rdečino. Pogosto spremlja sistemske imunske posredovane vnetne bolezni in limfoproliferativne bolezni. Etiologija bolezni ni povsem pojasnjena, domnevno je vzrok disfunkcija imunske posredovanih mehanizmov, predvsem nepravilno delovanje nevtrofilnih levkocitov ob pridruženih genetski predispoziciji, zato jo uvrščamo med nevtrofilne dermatoze. Diagnoza se običajno postavi na osnovi značilne klinične slike in podatkov o pridruženih boleznih,

neuspešnem protimikrobnem zdravljenju in z dodatnim poslabšanjem po kirurškem zdravljenju. V primeru značilne klinične slike biopsija ni potrebna, saj je izvid histopatološke preiskave velikokrat neznačilen in privede do zakasnitve pričetka zdravljenja ter pogosto tudi dodo poslabšanja stanja ali sprožitve dodatne ali celo nove aktivnosti vnetja na mestu biopsije. Gangrenozno piodermo pri bolnikih z aktivno KVČB, lahko zelo uspešno zdravimo s sodobnimi biološkimi zdravili indiciranimi za zdravljenje KVČB, lokalno zdravimo s topikalnimi kortikosteroidi in imunomodulatorji, značilno je hitro izboljšanje klinične slike in umiritev bolečin po pričetku zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi.

HIDRADENITIS SUPPURATIVA

Hidradenitis suppurativa (HS) je kronična vnetna bolezen, za katero so značilne boleče vnetne zatrdline v pazdušnih in dimeljskih predelih kože in podkožja ter občasno v širši anogenitalni regiji in prsih. V nadaljnjem poteku bolezni se nodusi zmeščajo in odprejo, gnojna vsebina se izcedi na površino kože ali v podkožje, kjer povzroči nastanek fistul in obsežnih brazgotinskih sprememb. Ločimo blago, zmerno in hudo obliko bolezni. Številne raziskave kažejo na povezavo HS s KVČB, še posebej s Chronovo boleznijo in ženskim spolom (6). Zdravljenje poteka stopenjsko, začetnemu lokalnemu protimikrobnemu zdravljenju sledi sistemsko protimikrobno zdravljenje, pri srednje hudi in hudi obliki je indicirano zdravljenje z biološkimi zdravili, predvsem zaviralci TNF alfa.

SINDROM SWEET

Za akutno febrilno nevtrofilno dermatozo je značilna visoka in trajno povišana telesna temperatura in nenaden pojav zamolklo rdečih, bolečih, čvrstih eritematoznih plakov in vozličev predvsem na zgornjih udih, obrazu, vratu in koži ramenskega obroča. Laboratorijsko izstopa pospešena sedimentacija eritrocitov in nevtrofilija. Bolezen običajno spremlja akutno fazo KVČB, pri 20% bolnikov s KVČB se pojavi pred prvimi znaki in simptomi črevesne bolezni. Biopsija kože pokaže goste infiltrate nevtrofilnih levkocitov, brez znakov vaskulitisa. Zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi je izjemno učinkovito (3).

PRIDOB LJENA BULOZNA EPIDERMOLIZA

Pridobljena bulozna epidermoliza je redka subepidermalna bulozna dermatosa, ki je lahko povezana s Chronovo boleznijo. Zanj so značilni linearni depoziti IgG in komplemeta vzdolž bazalne membrane epidermisa. Tarčni antigen je kolagen VII, ki je glavna sestavina sidrnih vlaken in predstavlja skupen epitop, ki si ga delita koža in črevesna sluznica (7). 30% bolnikov s pridobljeno bulozno epidermolizo ima tudi Chronovo bolezen. Za bolezen je značilen pojav mehurjev na nepordeli koži, ki po predrtju in počasnem celjenju erozij zapuščajo kronično atrofično in brazgotinsko spremenjeno kožo. Spremembe so najizrazitejše na mestih največjega mehanskega pritiska (roke, noge). Zdravljenje s topikalnimi in sistemskimi kortikosteroidi je pogosto neučinkovito, zato običajno kot zdravilo prve izbire uporabljamo dapson, kot zdravili druge izbire pa ciklosporin ali mikofenolat mofetil.

LUSKAVICA

Luskavica je kronična imunsko pogojena kožna bolezen in je najpogostejša kožna bolezen pri bolnikih s KVČB (8). Luskavica je prisotna pri približno 10% bolnikov s KVČB, najpogostejša oblika

bolezni je kronična, v obliki plošč na tipičnih predilekcijskih mestih (lasišče, komolci, kolena, spodnji del hrbta, zadnjica). Sodobno zdravljenje srednje hude in hude oblike luskavice z biološkimi zdravili, se izjemno prepleta s sodobnim zdravljenjem KVČB, saj lahko za obe bolezni učinkovito in varno zdravimo s široko skupino bioloških zdravil indiciranih za zdravljenje obeh bolezni. Previdnost je potrebna le pri zdravljenju z zaviralci IL-17A, ki so kontraindicirani za zdravljenje luskavice pri bolnikih s sočasno KVČB, saj lahko pri njih izzovejo ali poslabšajo črevesno bolezen.

REDKEJŠE OBLIKE KOŽNIH SPREMOMB PRI BOLNIKI S KVČB

Druge, redkejše oblike kožnih sprememb in sindromov, ki so lahko pridruženi bolnikom s KVČB predstavljajo: Sindrom aseptičnih abscesov, Sindrom dermatoze-artritisa v povezavi s črevesno boleznijo, vaskulitis kože in metastatska oblika Chronove bolezni.

KOŽNE SPREMEMBE ZARADI ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE KVČB

Makulopapulozni medikamentozni eksantem, urtikarija, lokalne reakcije na mestih aplikacije zdravil v kožo in psoriaziformni pustulozni eksantem na koži dlani in stopal, so najpogostejše spremembe na koži, ki jih opažamo kot posledico uporabe različnih zdravil za zdravljenje KVČB. Večina reakcij na koži je blagih in praviloma izzvenijo po prenehanju uporabe osumljenega zdravila. Hude oblike neželenih reakcij na zdravila so redke in nepredvidljive, zato je zelo pomembno, da jih pravočasno spoznamo in pravilno ukrepamo.

ZAKLJUČEK

Kožne spremembe predstavljajo najpogostejše izvenčrevesne manifestacije KVČB. Pogosteje se pojavljajo pri bolnikih s Chronovo boleznijo. Najpogostejši dermatološki manifestaciji KVČB sta nodozni eritem in gangrenozna pioderma. Pojav kožnih sprememb s pridruženimi simptomi in znaki sistemskega vnetja pri bolniku s KVČB, nas mora usmeriti v hitre in dobro načrtovane diagnostične postopke. Ob izključitvi okužbe je potrebno dovolj zgodaj upoštevati možnost kožnih manifestacij KVČB, ki jih je potrebno začeti čimprej ustrezno zdraviti.

LITERATURA

1. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2011; 7(4):235-241.
2. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015; 21(8):1982-1992.
3. Skok P, Skok K. Acute febrile neutrophilic dermatosis in a patient with Crohn's disease: case report and review of the literature. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2018;27(3):161-163.
4. Ferkolj I, Hocevar A, Golouh R, Dolenc Voljc M. Infliximab for treatment of resistant pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat* 2006;15(4):173-7.
5. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, Aractingi S, Khosrotehrani K. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(5):281.
6. Chen WT, Chi CC. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(9):1022.
7. Chen M, O'Toole EA, Sanghavi J, Mahmud N, Kelleher D, Weir D, Fairley JA, Woodley DT. The epidermolysis bullosa acquisita antigen (type VII collagen) is present in human colon and patients with crohn's disease have autoantibodies to type VII collagen. *J Invest Dermatol*. 2002 Jun;118(6):1059-64.
8. Global Prevalence and Bidirectional Association Between Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease-A Systematic Review and Meta-analysis. Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. *J Crohns Colitis*. 2020;14(3):351.

IMUNSKO POGOJENI KOLITIS

COLITIS DUE TO IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

Doc. dr. David Drobne^{1,2}, dr.med.

¹ *Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

² *Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

POVZETEK

Zaviralci imunskih nadzornih točk so tarčna zdravila za zdravljenje raka. Delujejo tako, da odpravijo zavoro T limfocitov preko CTLA-4, PD-1, PD-L1 receptorjev. Tako aktivirani limfociti T nato uspešno uničujejo tumorske celice in so zato zelo uspešni pri zdravljenju več vrst raka (melanom, rak pljuč, raki sečil, trojno negativni rak dojke in drugi). Žal pa imajo zaviralci imunskih nadzornih točk pri pomembnem deležu bolnikov stranske učinke, ki so posledica prekomerne aktivacije T limfocitov. Driska in kolitis se pojavita pri vsakem petem bolniku, hepatitis pa pri vsakem desetem bolniku. Za uspešno nadaljevanje zdravljenja je potrebno zgodaj prepoznati zaplete in jih proaktivno zdraviti. Osnovno zdravljenje kolitisa in hepatitisa je imunosupresija s sistemskimi kortikosteroidi. Kadar to ni uspešno lahko pri rezistentnih kolitisih uporabimo zaviralec TNF-alfa infliximab ali antiintegrinsko protitelo vedolizumab.

Ključne besede: kolitis, biološko zdravljenje, infliksimab, vedolizumab.

ABSTARCT

Immune check-point inhibitors are monoclonal antibodies for treatment of cancer. These drugs block inhibitory receptors (CTLA-4, PD-1, PD-L1) of T lymphocytes. Activated lymphocytes destroy tumour cells and are thus highly successful in treatment of many types of cancers (malignant melanoma, lung cancer, urinary cancers, triple negative breast cancer and others). However, treatment with immune check-point inhibitors can be associated with significant side effects. Side effects result from excessive activation of T lymphocytes. Diarrhoea with colitis and hepatitis affect 20 % and 10 % of patients, respectively. It is essential to recognize side effects early and treat these proactively. Cornerstone of treatment are systemic corticosteroids. In case of corticosteroid resistance TNF inhibitor infliximab or anti-integrin antibody vedolizumab is indicated.

Key words: colitis, biological treatment, infliximab, vedolizumab.

UVOD

Zaviralci imunskih nadzornih točk so nova generacija zdravil, ki so povzročila revolucijo na področju zdravljenja številnih rakavih bolezni. Eden boljših primerov je metastatski maligni melanom, bolezen, ki je bila do pred nekaj leti usodna za večino bolnikov. Danes lahko zdravljenje teh bolnikov z zaviralci imunskih nadzornih točk privede do dolgoletne remisije bolezni. Poleg malignega melanoma zdravimo s temi zdravili še številne druge rake (pljuča, urološki raki, trojno negativni rak dojke itd.), indikacije pa se skozi leta širijo. Žal pa imajo zaviralci imunski nadzornih točk lahko tudi resne stranske učinke na številne organe, med drugim tudi na prebavila.

MEHANIZEM POŠKODBE PREBAVIL IN POGOSTOST

Imunski sistem ima pomembno vlogo pri prepoznavanju in odstranjevanju tumorskih celic. Tumorske celice na svoji površini izražajo t.i. tumorske antigene (ang. tumor-associated antigens), ki jih ne najdemo na zdravih celicah. Imunski sistem prepozna te tumorske antigene in tako z aktivacijo T limfocitov te celici uniči in tako zavira razvoj raka. Vendar pa nekateri raki najdejo način in obidejo ta varnostni mehanizem ter zavirajo T limfocite, ki prepoznavajo tumorske antigene. V ta proces so udeleženi trije ključni receptorji T limfocitov (CTLA-4 receptor, PD-1 receptor, PD-L1). Zaviralci imunskih nadzornih točk odstranijo tumorsko povzročeno zavoro T limfocitov. Ti lahko potem opravijo svojo nalogo in učinkovito odstranjujejo rakave celice.

Ostranitev zavore T limfocitov pa žal ni specifična samo za tumorske celice, ampak lahko povzroči okvaro številnih zdravih tkiv: kože, prebavil, pljuč, ščitnice, nadledvične žleze, hipofize, endokrinega dela trebušne slinavke, sklepov, mišic, ledvic, živčevja, krvi, srca, oči.

Glede na mehanizem delovanja različni zaviralci imunskih nadzornih

točk različno pogosto povzročijo okvaro črevesa (kolitis) ali jeter (hepatitis) (Tabela 1).

Tabela 1: Pogostost prizadetosti prebavil z zaviralci imunskih nadzornih točk

mehanizem delovanja	zdravilo	driska (>4 stolice/dan)	kolitis (bolečina v trebuhu, kri na blatu, perforacija)	hepatitis (povišanje transaminaz, zlatenica)
Anti CTLA-4	ipilimumab tremelimumab	31 %-49 %	7 %-11.6 %	3 %-9 %
Anti PD-1	nivolumab pembrolizumab	2.9 %-11.5 %	1.3 %-2.9 %	1.8 %-7.1 %
Anti PD-L1	atezolizumab durvalumab avelumab	11.6 %-23 %	0.7 %-19.7 %	0.9 %-4.0 %

DRISKA IN KOLITIS, POVZROČENA Z ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

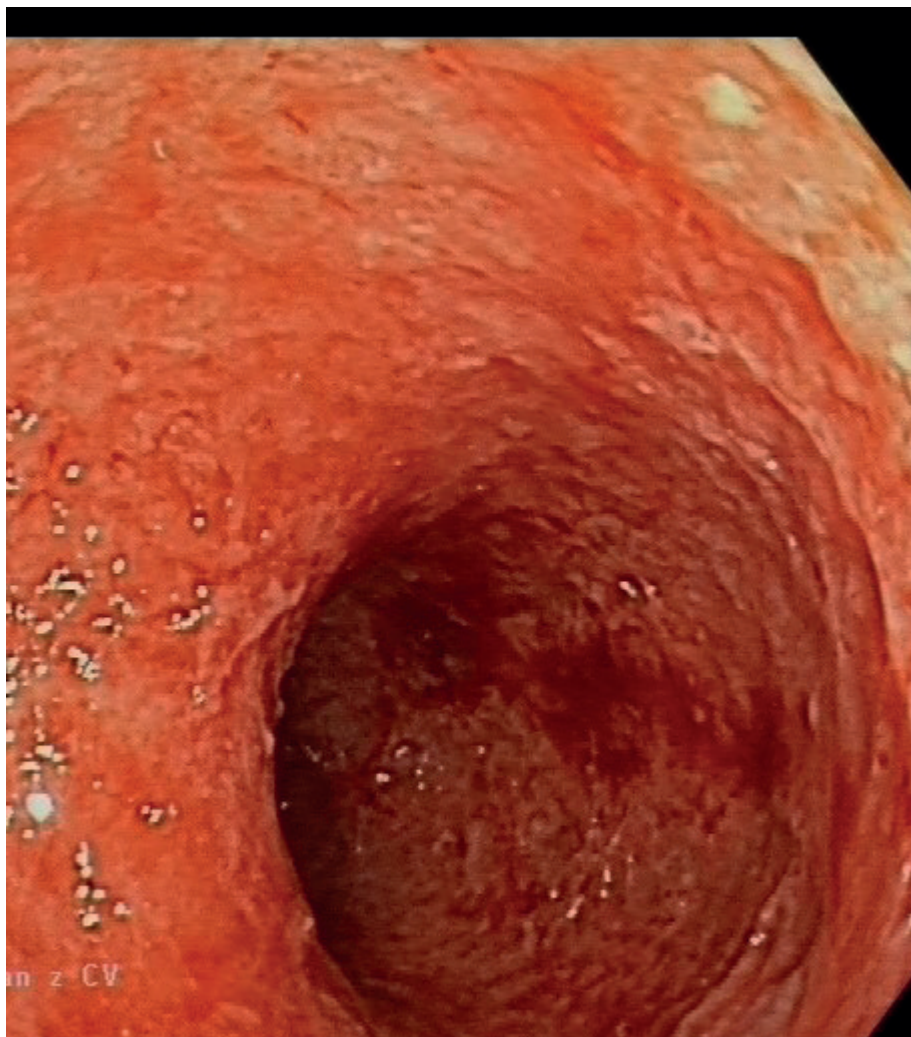
Pristop k bolniku z drisko/kolitisom, povzročenima z zaviralci imunskih nadzornih točk, je odvisen od izraženosti simptomov in znakov. Prvi korak je izključevanje okužbe prebavil (koprokultura, Clostridium difficile kultura in toksin, molekularno testiranje na enterične patogene). Ko je okužba izključena, se glede na resnost simptomov in stanje onkološke bolezni onkolog odloči, ali bo zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk nadaljeval, začasno prekinil ali pa trajno prekinil.

Pri blagih simptomih (gradus 1) (<4 tekoče stolice dnevno, dobro počutje) se zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk nadaljuje, bolniku pa priporoči dobro hidracijo, loperamid ter izogibanje vlakninam in laktozi. Tem bolnikom priporočajo mesalazin v obliki granul ali budezonid MMX (zdravili za zdravljenje kronične vnetne

črevesne bolezni brez sistemske absorpcije).

Pri zmernih simptomih (gradus 2)(4–6 tekočih stolic dnevno, bolečine v trebuhu, kri na blatu) se zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk začasno prekine. Uvedejo se sistemski kortikosteroidi, običajni odmerek je 40 mg peroralno. Vzporedno se bolnika napoti na kolonoskopijo za oceno prizadetosti sluznice črevesa. Pomembno je, da gastroenterolog odvzame biopsije sluznice tudi ob makroskopsko normalni sluznici (pomembna komunikacija med onkologom in gastroenterologom), saj je histološka prisotnost kolitisa tudi ob endoskopsko normalni sluznici pomembno vodilo pri izbiri zdravljenja.

Pri hudih simptomih (gradus 3/4) (> 6 tekočih/krvavih stolic dnevno) se zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk prekine, potrebna je hospitalizacija z intravenskim zdravljenjem s sistemskimi kortikosteroidi. Nujna je kolonoskopija za oceno prizadetosti sluznice. V primeru, da bolnik ne odgovori v 48–72 urah na sistemske steroide ali pa so prisotne hude endoskopske spremembe (difuzno vnetje, ulkusi, spontane krvavitve) (Slika 1), je indicirana uvedba biološkega zdravila infliximab. Infliximab je zaviralec receptorjev TNF-alfa in povzroči apoptozo prekomerno aktiviranih limfocitov v sluznici prebavil. Običajno so potrebni 2–3 odmerki infliximaba v roku 1–2 mesecev. Druga možnost (v fazi raziskovanja) je vedolizumab, ki je antiintegrinsko monoklonsko protitelo. To zdravilo zavira vstop limfocitov v črevesno sluznico. V kolikor se kolitisa z zdravili ne da obvladati ali pa če pride do perforacije, je indicirano kirurško zdravljenje (kolektomija s formacijo stome).



Slika 1. Kolitis povzročen z zaviralci imunskih nadzornih točk. V tem primeru gre za zdravilo pembrolizumab, ki ga je bolnik prejel zaradi metastatskega adenokarcinoma pljuč. Videti je popolno izginotje normalne strukture črevesne sluznice. Ni videti submukoznega žilja, sluznica je difuzno vnetá, spontano krvavi. Prisotni so plitki ulkusi. Patohistološko je sluznica prežeta z limfoplazmocitnim vnetnim infiltratom. Povečano je tudi število nevtrofilcev v kriptah, ki kripte uničujejo in povzročajo kriptne abscese.

HEPATITIS, POVZROČEN Z ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

Zdravljenje hepatitisa, povzročenega z zaviralci imunskih nadzornih točk, je stopenjsko in odvisno od stopnje jetrne okvare. Vedno je potrebno izključiti jetrno okvaro druge etiologije (na primer zasevke jeter, obstrukcija žolčevodov, virusni hepatitis, alkohol, dekompenzacija jetrne ciroze). Zelo pomembno je z anamnezo ugotoviti, ali je bolnik začel uživati kakšne alternativne, nemedicinske pripravke, ki so lahko zelo hepatotoksični in lahko zdravnika zavedejo (povišanje jetrnih testov napačno interpretira kot stranski učinek zdravljenja). Ukrepanje je odvisno od stopnje okvare:

Gradus 1 (povišanje transaminaz do 3x nad normalo): terapija z zaviralci imunskih nadzornih točk se ne prekinja, kontrola vrednosti v kratkih intervalih.

Gradus 2 (povišanje transaminaz do 3x-5x nad normalo): začasna prekinitev terapije z zaviralci imunskih nadzornih točk. Ob naraščanju vrednosti zdravljenje s peroralnim metilprednisolonom.

Gradus 3 (povišanje transaminaz 5x-20x nad normalo): prekinitev terapije z zaviralci imunskih nadzornih točk. Zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi (ob znakih okrnjenega delovanja jeter intravensko, sicer peroralno).

Gradus 4 (povišanje transaminaz več kot 20x nad normalo): trajna prekinitev terapije z zaviralci imunskih nadzornih točk. Zdravljenje z intravenskimi sistemskimi kortikosteroidi v visokem odmerku.

PRIMER BOLNIKA S KOLITISOM PO PEMBROLIZUMABU

64-letni bolnik z adenokarcinomom pljuč z zasevki v pljučih ter mediastinalnih in vratnih bezgavkah (T4N3M1b) je prejel tri odmerke pembrolizumaba. Sledila je popolna regresija bolezni. Tri tedne po zadnji aplikaciji pembrolizumaba je bil sprejet v bolnišnico zaradi kolitisa. Imel je bolečine v trebuhu, odvajal je 20-30 krat dnevno tekoče, krvavo blato. Kolonoskopija ter patohistološki pregled biopsij sluznice sta potrdila kolitis povzročen z zaviralci imunskih nadzornih točk. Po izključitvi infekcijskih vzrokov je prejel sistemske kortikosteroide, vendar je prišlo samo do delnega odgovora (po 4 dneh terapije še vedno > 12 stolic/dnevno). Zaradi rezistence na kortikosteroide je tako prejel infliximab (monoklonski zaviralec TNF-alfa) v odmerku 5 mg/kg iv. Po tem je v 2 dneh prišlo do popolne normalizacije števila stolic, kri je izginila iz blata. Odpuščen je bil iz bolnišnice. Po treh tednih so se težave ponovile s številnimi krvavimi driskami. Tokrat je bil iz blata izoliran *Clostridium difficile*, pozitiven je bil tudi toksin A. Kljub enotedenskem zdravljenju s peroralnim vankomicinom se klinično stanje ni izboljšalo. Ponovna kolonoskopija je pokazala močno vneto sluznico črevesa, spontane krvavitve in plitke ulkuse (Slika 1) – izgled značilen za kolitis povzročen z zaviralci imunskih nadzornih točk. Endoskopska slika je govorila proti psevdomembranoznemu kolitisu, ki ga povzroči *Clostridium difficile*, tam namreč vidimo posamezna privzdignjena področja sluznice, ki so pokrita z belkasto membrano. Enako je potrdila tudi patohistološka preiskava: torej predvsem elementi kolitisa zaradi zaviralcev imunskih nadzornih točk, ne pa zaradi razrasta *Clostridium Difficile*. Tako je bolnik ponovno prejel infliksimab, tokrat v višjem odmerku (8 mg/kg) in dva zaporedna odmerka v razmaku dveh tednov. Sledila je popolna remisija črevesnih simptomov, izginila je kri iz blata, število stolic se je normaliziralo.

Glede na popolno remisijo raka in zaplete je bil pembrolizumab ukinjen. Po 1 letu sledenja pri bolniku ni ponovitve raka, niti kolitisa.

LITERATURA

1. Som A, Mandalia R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J. Clin. Cases.* 2019; 7(4): 405–18.
2. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J. Hepatol.* 2019; 70(6): 1222–61.
3. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers.* 2020; 12(3): 738.
4. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2018; 36(17): 1714–68.
5. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2017; 28: 119–42.
6. Chen JH, Pezhouh MK, Lauwers GY, Masia R. Histopathologic Features of Colitis Due to Immunotherapy With Anti-PD-1 Antibodies. *Am J Surg Pathol.* 2017; 41(5): 643–654.

DUŠEVNO ZDRAVJE IN KVČB

Jure Koprivšek, dr. med., spec. psih.

Oddelek za psihiatrijo, UKC Maribor

POVZETEK

Prispevek prikaže podatke o aktualnem vedenju o epidemiologiji, možnih etioloških vzrokih komorbidnosti, in vplivu različnih oblik terapije na potek KVČB in pridruženih simptomov duševnih motenj.

Ključne besede: duševne motnje, depresija, anksioznost, kronična vnetna črevesna bolezen

ABSTRACT

The article presents information on current knowledge on the possible aetiological causes of comorbidity, the epidemiology and the impact of different therapies on the course of the IBD and associated symptoms of mental disorders.

Key words: mental disorders, depression, anxiety, chronic inflammatory bowel disease

UVOD

Glede na trend višanje deleža bolnikov z KVČB v splošni populaciji, opazovanem skozi zadnja desetletja, ki se primerjalno povečuje najbolj v novo industrializiranih državah (kot posledica westernizacije) in zaradi velikokrat neugodnega poteka bolezni, je pričakovati, da ima KVČB lahko nezanemarljiv vpliv na duševno zdravje obolelih. Epidemiološke raziskave kažejo višjo prisotnost anksioznosti in depresivnih motenj pri bolnikih z KVČB. Prispevek prikaže podatke o aktualnem vedenju o možnih etioloških vzrokih komorbidnosti, epidemiologiji in vplivu različnih oblik terapije na potek bolezni in pridruženih simptomov duševnih motenj.

EPIDEMIOLOGIJA PSIHIČNIH/PSIHIATRIČNIH SIMPTOMOV PRI KVČB

Med duševnimi motnjami, ki se po epidemioloških raziskavah najpogosteje pojavljajo pri bolnikih s KVČB, so najpogostejše anksiozne motnje in depresija (1).

Primerjava bolnikov z KVČB v primerjavi s kontrolnimi osebami brez KVČB 10 let pred postavitvijo diagnoze KVČB, ni pokazala razlik v pojavnosti depresije, kasneje pa so pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, 9 let pred pričetkom gastrointestinalnih simptomov, ugotavljali višjo prevalenco depresije kot v kontrolni posamezniki, bolniki s Crohnovo boleznijo pa so imeli višjo prevalenco depresije pred kontrolno skupino 7 let pred pojavom simptomov (gnezdna študija primerov in kontrol) (2). Skupna razširjenost simptomov depresije (več raziskav) je pokazala pojavnost te med 21 % in 25,2 % bolnikov in simptomov anksioznosti med 19,1 % in 35,1 % (3). Raziskava, kjer so preiskovali delež komorbidnosti z diagnozo depresije in anksioznih motenj (in torej ne samo simptomov depresivnosti in anksioznosti) je ugotovila pojavnost depresije v 15,2 % in razširjenost anksioznosti pri 20,7 %

bolnikov s KVČB (4). Vendar pa nekateri avtorji opozarjajo, da je pojavnost navajanih diagnoz, predvsem zaradi relativno majhnega števila raziskav, lahko odvisna tudi od nagnjenosti zdravstvenih delavcev, da ob diagnozi KVČB diagnosticirajo tudi pojavnost depresije/anksioznosti (3).

VPLIV STRESA NA KVČB

Vloga stresa pri nastanku in poteku bolezni IBD žal še vedno ni natančno pojasnjena. Rezultati večine raziskav kažejo določeno povezavo, vendar brez jasnih odgovorov o možni vzročnosti nastanka KVČB odvisni od stresa, kakor tudi o vplivu le-tega na potek same bolezni. Dokazano dejstvo, da kronični stres ali stres v zgodnjem življenjskem obdobju vsekakor povečuje ranljivost za psihiatrične motnje, vključno z depresijo in anksioznostjo (5), bi lahko v prihodnje bilo pomembno vodilo pri ugotavljanju dejstev glede so pojavnosti KVČB in duševnih motenj in vplivu stresa na komorbidnost. Bisgaard in Tania s sodelavci tako priporočajo, da se bodoče raziskave o teh vplivih izvajajo prospektivno, z natančnimi meritvami stresa (3). Glede na visoko stopnjo depresije in anksioznosti pri bolnikih z KVČB bi poznavanje možnih mehanizmov omogočili boljše razumevanje možne skupne patofiziologije (3, 5).

ETIOLOGIJA SOPOJAVNOSTI KVČB IN DUŠEVNIH MOTENJ

Povezava med KVČB duševno motnjo (anksioznost, depresija) je zelo verjetno posledica več dejavnikov, ki obojesmerno vplivajo na pričetek in potek soobolevnosti. Tako so opisani mehanizmi, vključno s povečanimi ravnmi provnetnih citokinov in posledično intracerebralno sintezo prostaglandinov in dušikovega oksida, spremenjeno signalizacijo vagalnega živčevja, spremembami v

možganski signalizaciji in morfologiji možganov in črevesno disbiozo (3, 6). Ti dejavniki se lahko medsebojno prepletajo, nanje pa lahko vplivajo osnovne genetske predispozicije.

ZDRAVLJENJE KOMORBIDNIH PSIHIATRIČNIH SIMPTOMOV/MOTENJ

Večina študij o delovanju antidepresivov pri bolnikih z KVČB (in na modelih glodavcev z induciranim kolitisom), je pokazala izboljšanje simptomov KVČB in hkrati simptomov duševnih motenj (anksioznost in depresija) pri bolnikih, ki so tovrstno terapijo prejeli (7). Vpliv na izboljšanje simptomov KVČB je bil ugotovljen tudi v skupini bolnikov, ki sicer niso imeli prisotnih simptomov anksioznosti ali depresije (7), vendar gre za raziskave s premajhnih številom vključenih bolnikov (ali raziskave, kjer metodologija raziskav ni bila povsem primerljiva), tako da avtorji sami opozarjajo, da rezultatov ne gre generalizirati na vso populacijo s KVČB (7,8).

Psihoterapevtska obravnava (predvsem vedenjsko-kognitivna terapija) pri komorbidnosti lahko izboljša tako stres in stisko bolnikov z KVČB kot tudi omili gastrointestinalne simptome (8). Kljub velikem številu raziskav glede učinkovitosti različnih oblik zdravljenja (psihofarmakoterapija, psihoterapija) pa zaenkrat, ob odsotnosti jasnih smernic prevladuje mnenje, da je izbira načina zdravljenja komorbidnosti individualizirana, odločitev o njej pa sprejeta s pacientom ob multidisciplinarnem sodelovanju. Raziskovalci tako v zadnjih letih vse bolj napotujejo na pospešitev ustreznih študij, ki bi natančneje dognale mehanizme dvosmerne povezave sopoavnosti in nato predlagale jasne smernice za obravnavo (3).

ZAKLJUČEK

Zavedanje zdravnikov o pojavnosti komorbidnosti KVČB, predvsem z anksioznostjo in depresijo, ustrezna diagnostika sopojavnih duševnih motenj in nato individualizirana obravnava bolnikov lahko zagotovi optimalnejši izid poteka bolezni.

LITERATURA:

1. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, Macpherson A, Neurath M.F, Ali R.A.R., Vavricka SR, Fiocchi C. Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15:39–49.
2. Blackwell J. et al. Depression in individuals who subsequently develop inflammatory bowel disease: a population- based nested case - control study. *Gut* 2020; 70: 1642–1648.
3. Tania H. Bisgaard TH, Allin KH, Keefer L, Ananthakrishnan AN, Jess T. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nature Reviews, Gastroenterology & Hepatology* 2022; 19: 717-726.
4. Neuendorf R, Harding A, Stello N, Hanes D, Wahbeh H. Depression and anxiety in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *J. Psychosom* 2016; 87: 70–80.
5. Cruz- Pereira JS. et al. Depression's unholy trinity: dysregulated stress, immunity, and the microbiome. *Annu. Rev. Physiol.* 2020;71:49–78.
6. D'Mello, C. & Swain, M. G. Immune- to-brain communication pathways in inflammation- associated sickness and depression. *Curr. Top. Behav. Neurosci.*
7. Frolkis AD. et al. Depression increases the risk of inflammatory bowel disease, which may be mitigated by the use of antidepressants in the treatment of depression. *Gut* 2019; 68:1606–1612.
8. McCombie A, Gearry R, Andrews J, et al. Does computerized cognitive Behavioral therapy help people with inflammatory bowel disease? A randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:171–81.

ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKOV S KVČB ZDRAVLJENIH Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI

HEALTH CARE OF PATIENTS WITH IBD TREATED WITH BIOLOGIC AGENTS

Urška Grilič, dipl.m.s.

Univerzitetni klinični center Maribor, KIM, Oddelek za gastroenterologijo

POVZETEK

Zdravstvena nega pacienta z KVČB je zelo pomembna, saj ima bolezen številne simptome in zaplete. Potreben je multidisciplinaren pristop, pri čemer ima vlogo tudi medicinska sestra. Le dobro poučen in voden pacient je lahko adherenten in prevzema odgovornost za svoje zdravje. Cilj zdravljenja je izboljšati kakovost življenja pacientov, zmanjšati pacientovo negotovost in stres. To storimo z zdravstveno vzgojnim izobraževanjem, ki lahko poteka individualno ali skupinsko.

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, stranski učinki zdravil, cepljenje, samoaplikacija, lokalna kožna reakcija, potovanje, pacienti.

ABSTRACT

The nursing care of a patient with IBD is very important, as the disease has many symptoms and complications. A multidisciplinary approach is needed, with the nurse also playing a role. Only a well-educated and guided patient can be adherent and take responsibility for his or her health. The aim of treatment is to improve the quality of life of patients, reducing patient uncertainty and stress. This is done through health education, which can take place individually or in groups.

Key words: IBD, drug side effects, vaccination, self-application, local skin reaction, travel, patients.

UVOD

Pacienti s KVČB imajo v primerjavi s splošno populacijo slabšo kakovost življenja. Poročajo o povečani stopnji tesnobe in depresije (1). Za KVČB je značilen kroničen in nepredvidljiv potek bolezni. S to boleznijo trpi več kot dva milijona Evropejcev. Klinično se bolezen kaže z različnimi simptomi in zapleti, ki pogosto prizadenejo tudi druge sisteme in organe, kar pomembno vpliva na potek in prognozo bolezni (2). Obvladovanje bolezni zahteva multidisciplinarni pristop z interakcijo med zdravniki, medicinskimi sestrami, kirurgi, dietetiki, socialnimi delavci in drugimi (3).

PREGLED IN ANALIZA LITERATURE

KVČB pogosto negativno vpliva na pacientovo čustveno in družabno življenje. Pacienti izgubijo nadzor nad doživljanjem samega sebe, imajo občutek neprijetnega telesnega vonja, opisujejo težave na delavnem mestu in v spolnih odnosih. Pogosto se pojavlja tudi utrujenost, ki vpliva na zmožnost dela in druženja. Brezposelnost in zdravniška odsotnost je pri pacientih s KVČB večja. Za to bolezen je značilno obdobje remisije in ponovitve bolezni (1). Zato je potreben multidisciplinaren pristop (3). Biološka zdravila za zdravljenje KVČB so monoklonska protitelesa, ki so prilagojena za usmerjanje proteinov, povezanih s črevesnim vnetjem. V rabi so biološka zdravila iz treh razredov, vsa se uporabljajo za zdravljenje tako CB kot UK (4).

Pred začetkom zdravljenja z biološkimi zdravili je vsem pacientom potrebno opraviti rentgensko slikanje pljuč (5), jih pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe in testirati na okužbo HBV, saj lahko zdravljenje s biološkim zdravilom sproži reaktivacijo hepatitisa B (6).

NAJPOGOSTEJŠI STRANSKI UČINKI ZDRAVIL

Zaradi izboljšanja sledljivosti vseh bioloških zdravil, mora biti jasno zabeleženo lastniško ime in številka serije uporabljenega zdravila (7). Pacienti, ki uporabljajo biološko terapijo so bolj dovzetni za okužbe. Če se pri pacientu pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. Povišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in pljučni infiltrati oziroma druge resne sistemske bolezni, je potrebno biološko zdravljenje prekiniti. Ob pojavu le teh je potrebno pacienta natančno nadzirati in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje. Kot zelo pogoste stranske učinke zdravil se navaja okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela). Redko biološko zdravljenje privede do motenj osrednjega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo, optičnim nevritisom in periferno demielinizirajočo boleznijo. V kliničnih študijah so bile opisane redke resne alergijske reakcije, povezane z biološkim zdravilom. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je potrebno uporabo zdravila nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (6). Pri zdravljenju z biološkimi zdravili je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi (7). Lahko se pojavijo tudi benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe, kot so karcinom kože, ki ne vključuje malignega melanoma. Ob pojavu kožnih sprememb, zlasti na predelih, ki so izpostavljeni soncu, ali če jih spremlja artralgijska, se mora pacient takoj posvetovati z zdravnikom (8). Vse paciente je potrebno informirati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo biološkega zdravila pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Zelo pogosto pride tudi do povišanja lipidov, levkopenije in trombocitopenije (6). Pri pacientih, ki imajo blago srčno popuščanje je pri uvajanju biološke terapije

potrebna previdnost. Če imajo zmerno ali hudo srčno popuščanje so biološka zdravila kontraindicirana (6). Biološka zdravila imajo majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Lahko se pojavita poslabšanje vida (6) in omotica (7). Kot zelo pogoste stranske učinke zdravil se navaja okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela). Lahko se pojavijo tudi benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe, kot so karcinom kože, ki ne vključuje malignega melanoma, benigni tumorji in limfomi. Ob pojavu kožnih sprememb, zlasti na predelih, ki so izpostavljeni soncu, ali če jih spremlja artralgija, se mora pacient takoj posvetovati z zdravnikom (8). Zelo pogosto pride tudi do povišanja lipidov, levkopenije in trombocitopenije (6).

CEPLJENJE

Pacienti, ki prejemajo biološka zdravila, lahko sočasno dobijo vsa cepiva, razen živih (7). Priporočljivo je, da živih virusnih ali živih bakterijskih cepiv (na primer cepiva z *Bacillusom Calmette-Guérin* - BCG) ne prejmejo v času zdravljenja z biološkimi zdravili. Pred cepljenjem z živimi virusnimi ali živimi bakterijskimi cepivi je potrebno zdravljenje z biološkim zdravilom prekiniti za najmanj 15 tednov po zadnjem odmerku in ga lahko ponovno uvedemo najmanj 2 tedna po cepljenju (8).

Živa, oslabljena (atenuirana) cepiva vsebujejo oslABLJENE mikrobe (bakterije, viruse), kultivirane ali obdelane (selekcioniRANE, genotipsko spremenjene) na način, da izgubijo virulenco, a obdržijo zmožnost razmnoževanja v gostitelju. Živa cepiva se v organizmu razmnožujejo enako kot patogeni mikrobi, zato spodbudijo nastanek dolgotrajnega in močnega imunskega odziva. Pri atenuiranih cepivih navadno zadostuje za dolgotrajno imunost samo en odmerek (9).

Mrtva (inaktivirana) cepiva vsebujejo patogene mikrobe (bakterije, viruse), ki se jih inaktivira z vročino ali s kemičnimi snovmi (npr. formaldehidom, β -propiolaktonom). Mikroorganizme se lahko inaktivira tudi z ustreznim detergentom, ki povzroča njegovo razgraditev. Mrtva cepiva je potrebno običajno dajati v večkratnih odmerkih, da se vzdržuje imunost (9).

Pacienti na biološki terapiji se lahko cepijo s cepivi proti oslovskemu kašlju, davici, tetanusu, otroški paralizi, hepatitisu B in A, klopnemu meningoencefalitisu, gripi, pnevmokoknim okužbam, steklini in drugimi mrtvimi cepivi (9).

Pod živa cepiva uvrščamo cepivo proti ošpicam, mumpsu, rdečkam, noricam, opičjim kozam, rotavirusnim okužbam in rumeni mrzlici (9).

ZDRAVSTVENA NEGA PACIENTA PRI SAMOAPLIKACIJI BIOLOŠKEGA ZDRAVILA

Biološka zdravila je potrebno shranjevati izven dosega otrok (6) v hladilniku med 2 °C do 8 °C. Zdravila ne smejo zamrzniti (10). Nekatera biološka zdravila lahko shranjujemo pri sobni temperaturi do 30°C največ 30 dni (8), spet druga največ pri temperaturi do 25 °C za obdobje do 14 dni (6), v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo (9). Na škatlo je potrebno zapisati datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga prvič vzeta iz hladilnika in datum, kdaj biološko zdravilo zavržemo. Biološkega zdravila, ki so bila shranjena pri sobni temperaturi se ne sme dati nazaj v hladilnik. Če se je ne porabi, je potrebno biološko zdravilo zavreči. Prav tako, če med tem časom preteče rok uporabnosti (8). Poškodovan injekcijski peresnik se ne sme uporabiti. Biološko zdravilo 15 do 30 minut pred aplikacijo vzamemo iz hladilnika (10). Zdravil se ne sme segrevati na kateri koli drug način kot npr. v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi. Pred aplikacijo se preveri rok uporabnosti (EXP). Zabeleži se številka serije

uporabljenega zdravila (7). Na očiščeno, ravno površino položimo napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo, alkoholni zloženec in zabojnik za ostre predmete. Roke si je potrebno predhodno umiti in posušiti. Izberemo mesto injiciranja običajno na sprednji strani stegen ali trebuhu, najmanj 5 cm oddaljeno od popka. Vbodna mesta menjavamo (najmanj 3 cm oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja). Mesto injiciranja obrišemo z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi. Biološkega zdravila se ne sme injicirati skozi oblačila. Koža v predelu injiciranja ne sme biti ranjena, obtolčena, rdeča, zatrdela, brazgotinasta, s strijami prav tako se izogibamo predelov, kjer je prisotna luskavica v plakih. Pomembno je preveriti kontrolno okence. Skozi okence se vidi enega ali več zračnih mehurčkov. Tekočina mora biti bistra in brezbarvna. Biološkega zdravila se ne sme uporabiti, kadar je tekočina motna ali vsebuje delce. Kožo na mestu injiciranja stisnite z drugo roko, tako da se površina dvigne, in jo držite čvrsto, dokler injiciranje ni končano. Peresnik se na mesto injiciranja položi pokončno pod kotom 90° . Med aplikacijo je ves čas apliciranja potrebno opazovati kontrolno okence. Uporabljen napolnjen injekcijski peresnik se zavrže v za to namenjen kontejner (6).

LOKALNA REAKCIJA OB APLIKACIJI BIOLOŠKEGA ZDRAVILA

Lokalna reakcija je najpogostejši neželeni učinek bioloških zdravil. Pojavi se na mestu vboda in se kaže kot rdečina, pekoč občutek, manjša podplutba, oteklina in bolečina. Največkrat se razvije v prvih štirih tednih zdravljenja in traja največ teden dni, zaceli se brez brazgotine. Lokalna reakcija na mestu vboda je le redko vzrok za prenehanje zdravljenja (5).

POTOVANJA MORAJO BITI SKRBNO NAČRTOVANA

Na potovanjih smo izpostavljeni drugačnim naravnim, klimatskim, higienskim, prometnim in zdravstvenim razmeram kot doma, zato je potrebno potovanje skrbno načrtovati in poskrbeti za zaščito svojega zdravja že pred potovanjem, na potovanju in po vrnitvi s potovanja. Priporočila vključujejo napotke o splošnih higienskih ukrepih ter skrbni izbiri hrane in pijače. Pomembno je pogostejše umivanje rok s toplo vodo in milom. Kjer ni na voljo čiste vode, se svetuje uporaba mokrih higienskih oz. alkoholnih robčkov. Pri izboru hrane moramo biti pozorni, da je dobro pečena, kuhana ali ocvrta in pravkar pripravljena. Varno je tudi uživanje suhe hrane (krekerji, kruh). Sadje in zelenjava mora biti termično obdelana ali se uporabi tisto, ki se jo lahko olup, razbije ali razreže s čistim nožem in čistimi rokami. Izogibati se je potrebno uživanju mlačne prehrane, neprekuhanega mleka, mlečnim izdelkom, slaščicam, sladoledom ter raznim omakam, prelivom, narezkom, ki stojijo na sobni temperaturi. Prav tako se ne priporoča uživati surovih rib ali morskih sadežev. Upoštevati se mora pravilo: »Skuhaj, speci, olup ali ne jej« (11).

ZAKLJUČEK

Pri zdravljenju pacientov s KVČB je vse bolj pomemben individualiziran pristop k pacientu (4). Bolezen vpliva na psihično stanje posameznika, tudi ko je le ta v remisiji. Na splošno dokazi kažejo, da subjektivno doživljanje slabega zdravja, ni vedno povezano s klinično aktivnostjo bolezni. Pacienti pogosteje poročajo o tesnobi in depresiji. Predvsem nerazumevanje drugih, predvsem družinskih članov poveča občutek jeze in razočaranja (1). Veliko pacientov s KVČB je mladih, v obdobju zaposlitve, kar prispeva k velikemu negativnemu vplivu in poslabšanju kakovosti življenja posameznika (3). Zato pogosto potrebujejo psihološko in psihosocialno podporo in pomoč pri urejanju ekonomskega statusa (4).

LITERATURA

1. Kemp, K., Griffiths, J. & Lovell, K., 2012. Understanding the health and social care needs of people living with IBD: a meta-synthesis of the evidence. *World Journal of Gastroenterology*, 18(43), pp. 6240-6249.
2. Mahadea, D., Adamczewska, E., Ratajczak, A. E. & Rychter, A. M., 2021. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases-A Narrative Review. *Nutrients*, Volume 13, pp. 1-14.
3. Torrejón, A. et al., 2013. Development of quality standards in inflammatory bowel disease management and design of an evaluation tool of nursing care. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*, 105(5), pp. 262-271.
4. Tomšič, M. et al., 2022. *Bolnik v prepletu imunske pogojenih vnetnih bolezni*. Ljubljana: Janssen.
5. Dragoš, M., Germovnik, T. & Abazović, M., 2013. *O pravilni in varni uporabi zdravil; biološka zdravila*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, Sekcija farmacevtov javnih lekarn.
6. European Medicines Agency, 2023. *Humira, INN-adalimumab*. [Online] Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/humira-epar-medicine-overview_sl.pdf [Accessed 16. 11. 2023].
7. European Medicines Agency, 2022. *Remicade, INN-infliximab*. [Online] Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_sl.pdf [Accessed 16. 11. 2023].
8. European Medicines Agency, 2021. *Stelara, INN-ustekinumab*. [Online] Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_sl.pdf [Accessed 16. 11. 2023].
9. Kraigher, A., Ihan, A. & Avčin, T., 2011. *Cepljenje in cepiva - dobre prakse varnega cepljenja*. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD, Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD, Inštitut za varovanje zdravja RS.
10. European Medicines Agency, 2017. *Imraldi, INN-adalimumab*. [Online] Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imraldi-epar-product-information_sl.pdf [Accessed 16. 11. 2023].
11. NIJZ, 2019. *Nasveti za zaščito zdravja na potovanju*. [Online] Available at: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/potovalna-medicina/nasveti-za-zascito-zdravja-na-potovanju/> [Accessed 16. 11. 2023].

KAKOVOST ŽIVLJENJA BOLNIKOV S KRONIČNO VNETNO ČREVESNO BOLEZNIJO

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Alenka Kramberger, dipl. med. sestra

UKC Maribor, KIM, Oddelek za gastroenterologijo,

POVZETEK

Kakovost življenja je pojem, ki se nanaša na različne vidike življenja posameznika. Obstaja veliko različnih definicij o tem, kaj je kakovost življenja. Po mnenju Eurostata na kakovost življenja vplivajo naslednji dejavniki: materialni pogoji bivanja, službena aktivnost, zdravje, izobrazba, prosti čas in socialno življenje, ekonomska in fizična varnost, človeške pravice, naravno in bivalno okolje ter splošno doživetje življenja. Kakovost življenja posameznika je odvisna od treh glavnih dejavnikov: psiho-fizično počutje, urejeno socialno življenje in materialno blagostanje.

Zdravje je velik pokazatelj kakovosti življenja. Kakovost življenja bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo, predvsem tistih z akutno obliko bolezni, je močno okrnjena, saj jih bolezen prizadene tako na fizični kot duševni ravni, simptomi pa jih pogosto spremljajo do konca življenja.

Ključne besede: kakovost življenja, bolnik, kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB)

ABSTRACT

Quality of life is a concept that refers to various aspects of an individual's life. There are many different definitions of what quality of life is. According to Eurostat, the following factors influence the quality of life: material living conditions, work activity, health, education, free time and social life, economic and physical security, human rights, and of course the living environment and general experience of life. The quality of an individual's life depends on three main factors: psychophysical well-being, well-ordered social life and material well-being.

Health is a great indicator of quality of life. The quality of life of IBD patients, especially those with an acute form of the disease, is greatly reduced, as the disease affects them both physically and mentally, and the symptoms often accompany them for the rest of their lives.

Key words: quality of life, patient, inflammatory bowel disease (IBD)

UVOD

KVČB se lahko pojavi pri ljudeh vseh starosti, od otrok do starostnikov, vendar se najpogosteje pojavi pri mladih odraslih, z vrhom pojavnosti v starosti med 20 in 30 let.

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB), v katero uvrščamo ulcerozni kolitis in Crohnovo bolezen, je kronično stanje za katero so značilni akutni zagoni in obdobja remisije in zahteva doživljenjsko zdravljenje. (7). V kolikor pa ne moremo potrditi ene izmed oblik, stanje opredelimo kot indeterminiran ali neklasificiran kolitis. Kljub nejasni patogenezi so prepoznana različna tveganja in sprožilni dejavniki, kot so genetika, imunska disregulacija in spremembe črevesne mikrobiote (9). Bolezen vpliva na normalno delovanje prebavil, kar ima za posledico simptome, kot so krvava driska, bruhanje, hude bolečine in podhranjenost (10). Poleg tega KVČB povezujemo z zunajčrevesnimi manifestacijami, ki prizadenejo sklepe, oči, kožo, kosti in druge organe (6).

ZDRAVJE IN ŽIVLJENJSKI SLOG

KVČB izrazito vpliva na kakovost življenja in življenjski slog prizadetih bolnikov (9). Svetovna zdravstvena organizacija opredeljuje kakovost življenja kot posameznikovo dožemanje svojega položaja v življenju v kontekstu kulture in vrednostnih sistemov, v katerih živi, ter glede na svoje cilje, pričakovanja, standarde in skrbi (12). Z zdravjem povezana kakovost življenja obsega pacientovo fizično zdravje (vključno z boleznijo), psihološko stanje, stopnjo neodvisnosti, družbene odnose, osebna prepričanja in odnos do okolja (2). Merjenje kakovosti življenja je posebej pomembno pri kronični vnetni črevesni bolezni, ker je to bolezen, ki se običajno pojavi v zgodnji odrasli dobi in tako prizadene bolnike na vseh življenjskih področjih, in sicer fizično, socialno in psihološko (7).

SIMPTOMI BOLEZNI

Glavni dejavniki, ki vplivajo na kakovost življenja bolnikov so prisotnost simptomov, resnost bolezni, utrujenost in čustvene motnje (8). Simptomi KVČB vplivajo na medosebne odnose, dnevne aktivnosti, sodelovanje v družbi in duševno dobro počutje (5), kar ima za posledico manjšo delovno zmožnost, večjo verjetnost brezposelnosti in zmanjšano ekonomsko sposobnost (9). Vsi bolniki so zaskrbljeni zaradi recidivov, prihodnjih zdravstvenih težav, zdravstvenih pregledov in zdravljenja, ter vpliva njihove bolezni na njihove družine (4). Nepredvidljivost, negotovost in kronični potek bolezni povzročijo dodatne posledice za bolnika, kot so socialna izolacija, stigmatizacija, sramovanje zaradi svojega stanja, nezadovoljstvo s podobo svojega telesa, občutek slabe telesne higiene in spolne neustreznosti ter strah pred razvojem raka ali potreba po operaciji (9).

Več razisav je pokazalo, da je utrujenost prevladujoč simptom KVČB (11). Razširjenost utrujenosti se giblje od 22 % do 41 %, ko je bolezen v remisiji in do 86 %, ko je bolezen aktivna (3). Ugotovljeno je bilo, da je utrujenost pri bolnikih s KVČB primerljiva z utrujenostjo pri bolnikih z rakom. Utrujenost vpliva na sposobnost dela in socializacijo, kar potrjuje invalidnost, povezana s KVČB (6).

ČUSTVENO IN SOCIALNO ŽIVLJENJE

Bolezen pogosto negativno vpliva na bolnikovo čustveno in socialno življenje. Nujni pozivi na odvajanje in strah pred inkontinenco sta dejavnika, ki vplivata na kakovost življenja. Prisotnost strahu in strategije obvladovanja bolezni, kot so izogibanje javnim mestom, nošenje podlog ali plenice, spreminjanje delovnega urnika razkrivajo dejanski vpliv KVČB na posameznika. Inkontinenca in nepredvidljiva narava bolezni lahko pustita posameznika socialno izoliranega in odmaknjenega od pomembnih življenjskih dogodkov (6).

Brezposelnost in bolniška odsotnost sta pogostejša pri bolnikih s KVČB v primerjavi s splošno populacijo (6). Raziskave so pokazale, da je kakovost življenja znatno zmanjšana zaradi delovne nezmožnosti. Delež invalidnosti pri bolnikih s KVČB se giblje med 1,3 % in 34 %. Pogosti izbruhi bolezni, ki zahtevajo hospitalizacijo ali kirurški poseg, pogosto povzročijo bolniško odsotnost in invalidnost, kar je lahko glavni razlog za manjšo poklicno izpolnitev pri bolnikih s KVČB (7).

Med bolniki s KVČB je velika razširjenost pridruženih psihiatričnih bolezni, zlasti anksioznosti in depresije. Približno 20-30 % bolnikov s KVČB ima motnje razpoloženja in/ali simptome anksioznosti. Poleg tega je bilo ugotovljeno, da se razširjenost duševnih bolezni poveča pri bolnikih z aktivno črevesno boleznijo (1).

ZAKLJUČEK

Velikokrat slišimo, da ima zdrav človek tisoč skrbi, bolan pa samo eno. Kakovost življenja bolnikov s kroničnimi boleznimi, kot je KVČB je pomembna tema tako v zdravstveni, kot v širši skupnosti. Kronične bolezni lahko vplivajo na posameznikovo kakovost življenja, zato je pomembno, da se bolniki osredotočijo na vzdrževanje uravnoveženega življenjskega sloga, skrbijo za redno jemanje predpisane terapije, redno prihajajo na naročene preglede in preiskave ter prevzamejo aktivno vlogo pri spremljanju in urejanju svoje kronične bolezni.

LITERATURA

1. Bartocci, B. i dr., 2023. Mental illnesses in inflammatory bowel diseases: mens sana in corpore sano. *Medicina*, 59(4), p. 682.
2. Chen, X.-L. i dr., 2017. Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties. *Health and Quality of Life Outcomes*, 15(1), p. 177.
3. Czuber-Dochan, W., Ream, E. & Norton, C., 2013. Review article: description and management of fatigue in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 37(5), pp. 505-516.
4. Engelmann, G. i dr., 2015. Health-related quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease depends on disease activity and psychiatric comorbidity. *Child Psychiatry and Human Development*, 46(2), pp. 300-307.
5. Huppertz-Hauss, G. i dr., 2015. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease in a European-wide population-based cohort 10 years after diagnosis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(2), pp. 337-344.
6. Kemp, K., Griffiths, J. & Lovell, K., 2012. Understanding the health and social care needs of people living with IBD: a meta-synthesis of the evidence. *World Journal of Gastroenterology*, 18(43), pp. 6240-6249.
7. Magalhaes, J. et al., 2014. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease: importance of clinical, demographic and psychosocial factors. *Arquivos de Gastroenterologia*, 51(3), pp. 192-197.
8. Mitropoulou, M. A. i dr., 2022. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease: importance of psychological symptoms. *Cureus*, 14(8), p. 28502.
9. Panara, A. J. i dr., 2014. The incidence and risk factors for developing depression after being diagnosed with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 39(8), pp. 802-810.
10. Schoultz, M., Atherton, I. M., Hubbard, G. & Watson, A. J., 2013. The use of mindfulness-based cognitive therapy for improving quality of life for inflammatory bowel disease patients: study protocol for a pilot randomised controlled trial with embedded process evaluation. *Trials*, 14(12), p. 431.
11. van Langenberg, D. R. & Gibson, P. R., 2010. Systematic review: fatigue in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 32(2), pp. 131-143.
12. World Health Organization, 2012. *The world health organization quality of life*. [Na mreži] Available at: <https://www.who.int/tools/whoqol> [Zadnji pristop 19. 11. 2023].

SPONZORJI SREČANJA

MEDIP D.O.O.

PFIZER, PODRUŽNICA LJUBLJANA

DIPROS D.O.O.

OPH OKTAL PHARMA D.O.O.

ABBVIE D.O.O.

ELI LILLY FARMACEVTSKA DRUŽBA, D.O.O.

EWOPHARMA D.O.O.

AMGEN ZDRAVILA D.O.O.

ABBOTT LABORATORIES D.O.O.

BIOGEN PHARMA D.O.O.

TAKEDA PHARMACEUTICALS D.O.O.

JOHNSON & JOHNSON D.O.O.

SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM S.R.O.

MERCK SHARP & DOHME, D.O.O.

OMVOH®

omvoh®
mirikizumab

PRVI ZAVIRALEC IL-23p19 ODOBREN

za zdravljenje odraslih
bolnikov z zmerno do hudo
aktivnim ulceroznim
kolitisom^{1, 2}



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ 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. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

Omvoh 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Omvoh 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brigi

Omvoh 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

SESTAVA: Ena viala vsebuje 300 mg mirikizumaba v 15 ml raztopine (20 mg/ml). Ena napolnjena injekcijska brizga/En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg mirikizumaba v 1 ml raztopini. **Terapevtska indikacija:** Zdravilo Omvoh je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno ali biološko zdravilo, so se prenehali odzivati nanj ali ga niso prenašali.

Odmerjanje in način uporabe: To zdravilo je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje pri diagnostiki in zdravljenju ulceroznega kolitisa. Zdravilo Omvoh 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje se sme uporabljati samo za indukcijski odmerek. Zdravilo Omvoh 100 mg raztopino za injiciranje se sme uporabljati samo za subkutane vzdrževalne odmerke. **Odmerjanje; Indukcijski odmerek:** Indukcijski odmerek je 300 mg v obliki intravenske infuzije v trajanju vsaj 30 minut, in sicer na začetku ter v 4, in 8. tednu. **Vzdrževalni odmerek:** Vzdrževalni odmerek je 200 mg (tj. dve napolnjeni injekcijski brizi ali dva napolnjena injekcijska peresnika) v obliki subkutane injekcije vsake 4 tedne po koncu indukcijskega odmerjanja. Bolnike je treba oceniti po 12-tedenskem indukcijskem odmerjanju in ob ustreznem terapevtskem odzivu preiti na vzdrževalno odmerjanje. Bolniki, ki po 12 tednih indukcijskega odmerjanja ne dosežejo ustrezne terapevtske koristi, se lahko še naprej zdravijo z mirikizumabom 300 mg v obliki intravenske infuzije v 12., 16. in 20. tednu (podaljšano indukcijsko zdravljenje). Če se z dodatnim intravenskim zdravljenjem doseže terapevtska korist, bolniki lahko začnejo subkutano vzdrževalno odmerjanje mirikizumaba (200 mg) vsake 4 tedne, z začetkom v 24. tednu. Zdravljenje z mirikizumabom je treba ukiniti pri bolnikih, ki do 24. tedna ob podaljšanem indukcijskem zdravljenju ne izkazujejo terapevtske koristi. **Način uporabe:** Zdravilo Omvoh 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje je namenjeno samo za intravensko uporabo. Ena viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Zdravilo Omvoh 100 mg je namenjeno samo za subkutano injiciranje. Bolnikom je treba naročiti, naj si zdravilo vsakič injicirajo na drugo mesto. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Klinično pomembne aktivne okužbe (aktivna tuberkuloza). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Če se pojavi resna preobčutljiva reakcija, vključno z anafilaksijo, je treba dajanje mirikizumaba nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravljenje z mirikizumabom se ne sme uvesti pri bolnikih s klinično pomembno aktivno okužbo, dokler okužba ne mine oziroma se ustrezno ne zdravi. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike oceniti glede okužbe s tuberkulozo (TB). Bolnike, ki prejemajo mirikizumab, je treba med zdravljenjem in po njem spremljati glede znakov in simptomov aktivne TB. Pri bolnikih, ki so prejeli mirikizumab v kliničnih preskušanjih, so poročali o primerih poškodbe jeter zaradi zdravila (vključno z enim primerom, ki je ustrezal merilom Hyjevega zakona). Ob izhodišču in vsak mesec med indukcijo (vključno s podaljšanim obdobjem indukcije, če je primerno) je treba opraviti preiskave jetrnih encimov in bilirubina. Nato je treba jetrne encime in bilirubin spremljati (vsake 1–4 mesece) skladno s klinično prakso za obravnavo bolnikov in kot je klinično indicirano. Ob povišanih vrednostih alanin aminotransferaze (ALT) ali aspartat aminotransferaze (AST) in ob sumu na poškodbo jeter zaradi zdravila je treba zdravljenje z mirikizumabom prekiniti do izključitve diagnoze. Pri bolnikih, zdravljenih z mirikizumabom, se izogibajte uporabi živih cepiv. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** V študijah pri ulceroznem kolitisu sočasna uporaba kortikosteroidov ali peroralnih imunomodulatorjev ni vplivala na varnost mirikizumaba. Populacijske analize farmakokinetičnih podatkov so pokazale, da sočasno dajanje 5-ASA (5-aminosalicilne kisline), kortikosteroidov ali peroralnih imunomodulatorjev (azatioprina, merkaptopurina, tiogvanina in metotreksata) pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ni vplivalo na očistek mirikizumaba. **Neželeni učinki:** Pogosti: okužbe zgornjih dihal, artalgija, glavobol, izpuščaj, reakcije na mestu injiciranja. **Občasni:** herpes zoster, z infuzijo povezane preobčutljivostne reakcije, reakcije na mestu infundiranja, povišana vrednost alanin aminotransferaze, povišana vrednost aspartat aminotransferaze. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska.

Datum zadnje revizije besedila: 26.5.2023 **Režim izdaje:** Omvoh 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje; ZZ - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost. **Omvoh 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnik specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Referenci: 1. Zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Omvoh. 2. Keam, Susan (2023). Mirikizumab: First Approval. Adis Journals. Online resource. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.23354510.v1>.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05
PP-MR-SI-0005, 16.10.2023, datum, Samo za strokovno javnost.

Lilly

ZDRAVILO STELARA[®]

V OBLIKI NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

**KMALU
NA VOLJO***



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ime zdravila: STELARA 45/90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi/STELARA 45/90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku/STELARA 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Kakovostna in količinska sestava: *STELARA 45/90 mg raztopina za injiciranje:* 45 mg ustekinumaba/0,5 ml oziroma 90 mg ustekinumaba/1,0 ml; *STELARA 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje:* 130 mg ustekinumaba v 26 ml raztopine (5 mg/ml); pomožne snovi: saharoza, L-histidin, L-histidinjev klorid monohidrat, polisorbit 80, voda za injicije. **Indikacije:** *STELARA 45/90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi/napolnjenem injekcijskem peresniku:* zmerna do huda psoriza s plaki pri odraslih, ki se niso odzvali na drugo sistemsko zdravljenje, vključno z zdravljenjem s ciklosporinom, MTX ali PUVA, pri katerih je le-to kontraindicirano ali ga ne prenašajo; zdravljenje aktivnega psoriatičnega artrisa kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z MTX pri odraslih, če je bil odziv na predhodno zdravljenje z DMARD nezadosten; zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z zaviralci TNFa oziroma je takšno zdravljenje kontraindicirano; zmerno do močno aktivni ulcerozni kolitis pri odraslih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkimi zdravili oziroma je takšno zdravljenje kontraindicirano. *STELARA 45/90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:* zmerna do huda psoriza s plaki pri otrocih in mladostnikih, starih 6 let in več, pri katerih bolezen z drugimi sistemskimi zdravili ali fototerapijami ni zadostno nadzorovana, ali jih ne prenašajo. *STELARA 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje:* zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z zaviralci TNFa oziroma je takšno zdravljenje kontraindicirano; zmerno do močno aktivni ulcerozni kolitis pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkimi zdravili oziroma je takšno zdravljenje kontraindicirano. **Odmerjanje:** *Zdravilo STELARA 45 mg in 90 mg v napolnjeni injekcijski brizgi in v napolnjenem injekcijskem peresniku je namenjeno samo s.c. injiciranju, zdravilo STELARA 130 mg koncentrat pa le i.v. injiciranju.* *Psoriza s plaki:* priporočeni začetni odmerek zdravila STELARA je 45 mg s.c., ki mu sledi 45 mg odmerka čez 4 tedne in nato na vsakih 12 tednov. Pri bolnikih s telesno maso > 100 kg je odmerek 90 mg. *Psoriatični artritis:* priporočeni začetni odmerek zdravila STELARA je 45 mg s.c., ki mu sledi 45 mg odmerka čez 4 tedne in nato na vsakih 12 tednov. Pri bolnikih s telesno maso > 100 kg je odmerek lahko 90 mg. Pri pediatričnih bolnikih s psorizo s plaki (starih 6 let ali več) se zdravilo odmerja glede na telesno maso. Uporaba napolnjenega injekcijskega peresnika pri pediatrični populaciji ni priporočljiva. Za odmerjanje in način uporabe pri pediatričnih bolnikih s psorizo, starih 6 let in več, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila STELARA raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi. *Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis:* zdravljenje je treba začeti z enkratnim i.v. odmerkom. Infuzijska raztopina se pripravi iz števila vial, glede na bolnikovo telesno maso. Zdravilo STELARA 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje se uporablja samo kot uvajalni intravenski odmerek. Prvi s.c. odmerek zdravila STELARA v napolnjeni injekcijski brizgi ali napolnjenem injekcijskem peresniku je treba injicirati 8 tednov po i.v. odmerku. Za priporočeno odmerjanje začetnih in vseh naslednjih s.c. odmerkov glejte preglednice v povzetku glavnih značilnosti zdravila STELARA raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ali napolnjenem injekcijskem peresniku. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov; klinično pomembna, aktivna okužba. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in število serije uporabljene zdravila. Ustekinumab lahko poveča tveganje za okužbe in vodi do reaktivacije latentnih okužb, poročali so tudi o oportunističnih okužbah, kar vključuje reaktivacijo tuberkuloze, druge oportunistične bakterijske okužbe (med drugim atipično mikobakterijsko okužbo, listeriji meningitis, legionele pljučnico in nokardiozo), oportunistične glivične okužbe, oportunistične virusne okužbe (med drugim encefalitis, ki ga povzroča virus herpesa kompleksa tipa 2) in parazitske okužbe (med drugim očesno toksoplazmozo). Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze, ker se zdravila ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo. Zdravljenje latentne tuberkulozne okužbe je treba začeti še pred uporabo zdravila STELARA. Pred začetkom zdravljenja je treba zdravilce tuberkuloze uvesti tudi pri bolnikih, z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi in pri katerih ni mogoče potrditi, da so opravili ustrezen cikel zdravljenja. Bolnike, ki prejmayo zdravilo STELARA, je treba natančno spremljati, da bi pri njih lahko ugotovili znake in simptome aktivne tuberkuloze. Imunosupresivi lahko povečajo tveganje za nastanek malignomov. Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah. Ob pojavu anafilaktične ali druge resne preobčutljivostne reakcije, je treba zdravljenje takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. V kliničnih preskušanjih so opazili primere infuzijskih reakcij (30 mg koncentrat za raztopino za infundiranje). Če pride do resne ali življenjsko nevarne reakcije, je treba bolniku uvesti primerno zdravljenje in prekiniti zdravljenje z ustekinumabom. Poročali so tudi o primerih alergijskega alveolitisa in eozinofilne pljučnice, resni izidi so vključevali odpoved dihanja in podaljšanje hospitalizacije. Pri bolnikih s psorizo, ki so bili izpostavljeni zdravilu, so opazili pojavljanje kardiovaskularnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom in cerebrovaskularnimi zapleti. V času zdravljenja je treba redno ocenjevati prisotnost dejavnikov tveganja za kardiovaskularne bolezni. Pokrovec za iglo napolnjene injekcijske brizge in pokrovec igle znotraj spodnjega pokrovača napolnjenega injekcijskega peresnika vsebujeta lateks, ki lahko povzroči alergijske reakcije pri posameznih bolnikih s preobčutljivostjo na lateks. Živih virusnih ali bakterijskih cepiv ne dajeje v času zdravljenja. Varnost in učinkovitost zdravila v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, biološkimi zdravili ali fototerapijo, nista bili ovrednoteni. Med spremljanjem bolnika s psorizo mora biti zdravnik pozoren na simptome eritrodermične psorize ali ekfoliativnega dermatitisa. Če se ti simptomi pojavijo, je treba uvesti ustrezno zdravljenje. Če obstaja sum reakcije na okužbo, je treba zdravljenje ukiniti. Poročali so tudi o primerih lupusnih bolezni, med drugim o kožnem eritematoznem lupusu in lupusu podobnem sindromu. Če se pojavijo kožne spremembe, zlasti na predelih izpostavljenih soncu, ali če jih spremlja artralgija, naj se bolnik takoj posvetuje z zdravnikom. Če je diagnoza lupusne bolezni potrjena, je treba zdravljenje z ustekinumabom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Pri starejših je potrebna previdnost zaradi zvečane pojavnosti okužb. Učinkovitosti in varnosti zdravila pri otrocih s psorizo, mlajših od 12 let, ali pri otrocih s psoriatičnim artritisom oz. Crohnovo boleznijo, mlajših od 18 let, niso ugotovili. Zdravilo STELARA 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerka, kar v bistvu pomeni "brez natrija" in se redči z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. **Interakcije:** Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom ali Crohnovo boleznijo sočasna uporaba MTX, NSAID, 6-merkaptopurina, azatioprina in peroralnih kortikosteroidov ali predhodna izpostavljenost zaviralcem TNFa ni vplivala na farmakokinetiko ustekinumaba. V študijah Crohnove bolezni sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost in učinkovitost zdravila. **Nosečnost, dojenje in plodnost:** Med nosečnostjo se je boljše izogibati uporabi zdravila STELARA. Ustekinumab prehaja skozi posteljico in so ga zaznali v serumu dojenčkov, rojenih bolnicam, ki so prejemale ustekinumab med nosečnostjo. Pri njih je tveganje za okužbo po rojstvu lahko povečano, zato jih ni priporočljivo cepiti z živimi cepili v prvih 6 mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznave. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 15 tednov po njem uporabljati učinkovito in varno kontracepcijsko metodo. Zaradi morebitnih neželenih učinkov pri dojenčkih se je treba odločiti, ali naj mati med zdravljenjem in do 15 tednov po njem preneha dojiti ali naj se preneha zdraviti z zdravilom STELARA. Vpliva ustekinumaba na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili. **Neželeni učinki:** resne okužbe, preobčutljivostne reakcije, malignomi, rinofaringitis, okužbe zob, zgornjih dihal, celulitis, virusne okužbe zgornjih dihal, herpes zoster, okužbe zgornjih dihal, vulvovaginalne glivične okužbe, sinusitis, depresija, omotica, glavobol, paraliza obraznega živca, bolečine v ustih in žrelu, oteklota nosne sluznice, alergijski alveolitis, eozinofilna pljučnica, navzea, bruhanje, driska, pruritus, pustularna psoriza, luščenje kože, akne, ekfoliativni dermatitis, preobčutljivostni vaskulitis, boluzni pemfigoid, kožni eritematozni lupus, organizirajoča pljučnica, artralgija, bolečine v hrbtu, migralja, lupusu podoben sindrom, utrujenost, eritem, bolečina, reakcije na mesto injiciranja, protitelesa proti ustekinumabu (vsi NU so opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila). **Imetnik DZP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beers, Belgija **Predstavništvo imetnika DZP v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana **Način in režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Datum zadnje revizije besedila:** 25. maj 2023

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

* Injekcijski peresnik zdravila Stelara® se ni razvrščen na seznam zdravil, ki se lahko predpisujejo v breme zdravstvenega zavarovanja.

CP-415000 | Datum priprave: oktober 2023 | SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST