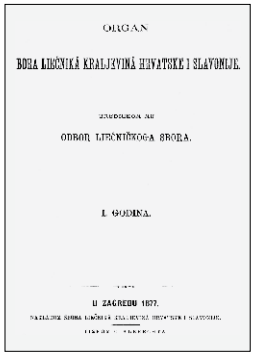
# LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik



ORGAN
BORA LIJEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
ODBOR LIJEČNIČKOGA SBORA.
I. GODINA.
U ZAGREBU 1877.


UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik citiraju: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CROSSREF

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik online izdanje ISSN 1894-2177

**Osnivač i izdavač**
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
**Za izdavača**
ŽELJKO KRZNARIĆ
**Glavni i odgovorni urednik**
BRANIMIR ANIĆ
**Tajnik uredničkog odbora**
Željko Ferenčić
**Tajnica redakcije**
Draženka Kontek
**Lektorica za hrvatski jezik**
Silvija Brkić Midžić
**Lektorica za engleski jezik**
Mirjana Marečić
**Deskriptori**
Anamarija Laboš
**Naslovnica**
KONTRAST
**Tehnički urednik**
Josip Vlahović
**Slog**
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska
**Tisak**
PRINTERA grupa – Franje Tuđmana 14, Sveta Nedelja, Hrvatska
**Web stranica**
Alen Babacanli
**Naklada**
1000 primjeraka



**SAVJET**

**Predsjednik**
Mladen Belicza

**Tajnik**
Miroslav Hromadko

**Članovi**
Nada Čikeš (Zagreb) – **Hedviga Hricak** (New York) – **Miroslav Hromadko** (Zagreb) – **Mirko Jung** (Zürich) – **Ivica Kostović** (Zagreb) – **Ante Padjen** (Montreal) – **Marko Pećina** (Zagreb) – **Dinko Podrug** (New York) – **Miljenko Pukanić** (Sydney) – **Smiljan Puljić** (Upper Saddle River, New Jersey) – **Berislav Tomac** (Hagen) – **Marko Turina** (Zürich)

**UREDNIČKI ODBOR**

**Branimir Anić** (Zagreb) – **Anko Antabak** (Zagreb) – **Branka Aukst Margetić** (Zagreb) – **Alen Babacanli** (Zagreb) – **Ivan Bojanić** (Zagreb) – **Boris Brkljačić** (Zagreb) – **Venija Cerovečki** (Zagreb) – **Mislav Čavka** (Zagreb) – **Željko Ferenčić** (Zagreb) – **Božo Krušlin** (Zagreb) – **Martin Kuhar** (Zagreb) – **Julije Meštrović** (Split) – **Mislav Planinc** (Zagreb) – **Dražen Pulanić** (Zagreb) – **Duje Rako** (Zagreb) – **Željko Reiner** (Zagreb) – **Zdenko Sonicki** (Zagreb) – **Davor Štimac** (Rijeka) – **Adriana Vince** (Zagreb) – **Miroslav Župčić** (Rijeka)

**MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR**

**Jurgen Deckert** (Würzburg, Njemačka) – **Patrick Erik Eppenberger** (Zürich, Švicarska) – **Michael Fuchsjäger** (Graz, Austrija) – **Primož Gradišek** (Ljubljana, Slovenija) – **Andrej Grajn** (Manchester, UK) – **Emir Q. Haxhija** (Graz, Austrija) – **Tomas Jovaisa** (Kaunas, Litva) – **Jamin Kashwa** (London, Engleska) – **Živko Steven Pavletić** (Bethesda, SAD) – **Semir Vranic** (Doha, Katar)



**Zagreb 2021.**


## Opis

*Liječnički vjesnik* je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini. U *Liječničkom vjesniku* objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-pošta: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku*; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna + PDV.


Tiskano u Hrvatskoj



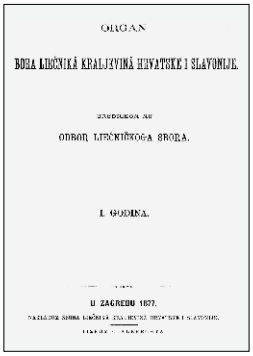
Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju radove i podijele ih s drugima sve dok vam priznaju, ali ih ne mogu ni na koji način promijeniti ili komercijalno koristiti. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

# LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik



UDK 61(061.231)=862=20

Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CrossRef

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

**Founder and Publisher**
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

**For Publisher**
ŽELJKO KRZNARIĆ

**Editor-in-Chief**
BRANIMIR ANIĆ

**Secretary of the Editorial Board**
Željko Ferenčić

**Secretary of the Editorial Office**
Draženka Kontek

**Croatian Language Revision**
Silvija Brkić Midžić

**English Language Revision**
Mirjana Marečić

**Descriptors**
Anamarija Laboš

**Front Page**
KONTRAST

**Technical Board**
Josip Vlahović

**Typesetting**
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

**Printed by**
PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia

**Web page**
Alen Babacanli

**Edition**
1000 copies



**ADVISORY BOARD**

**President**
Mladen Belicza

**Secretary**
Miroslav Hromadko

**Members**
Nada Čikeš (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich)

**EDITORIAL BOARD**
Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

**INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD**
Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) – Michael Fuchsjäger (Graz, Austria) – Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenia) – Andrej Grajn (Manchester, UK) – Emir Q. Haxhija (Graz, Austria) – Tomas Jovaisa (Kaunas, Lithuania) – Jamin Kashwa (London, UK) – Živko Steven Pavletić (Bethesda, USA) – Semir Vranic (Doha, Qatar)



Zagreb 2021


**Description**

The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički Vjesnik* in 1877. *Liječnički Vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički Vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički Vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process.

All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of Liječnički Vjesnik, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 200,00 HRK. The membership fee for the family member is 100,00 HRK. Subscription fee for *Liječnički vjesnik* is 315,00 HRK (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of Liječnički Vjesnik about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 187,50 HRK + VAT.


Printed in Croatia



Author's. Published by: Croatian Medical Association.

All articles are freely available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

# SADRŽAJ / CONTENT


## SMJERNICE | *GUIDELINES*

*Anastazija Aleksandrova Stanojević, Vanda Paradžik Pašalić, Kristina Katić, Herman Haller,Višnja Matković, Goran Vujić, Ani Mihaljević Ferari, Branka Petrić Miše, Tihana Boraska Jelavić, Ana Fröbe, Blanka Jakšić, Ingrid Belac Lovasić, Ante Ćorušić, Deni Karelović, Danijela Vrdoljak Mozetić, Ana Maria Alduk, Ivana Canjko, Snježana Tomić, Senija Eminović, Eduard Vrdoljak*

Kliničke smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka vrata maternice
*Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with cervical cancer* . . . . . 395

*Ana Fröbe, Blanka Jakšić, Višnja Matković, Herman Haller, Branka Petrić Miše, Dražan Butorac, Goran Vujić, Marina Kos, Tihana Boraska Jelavić, Snježana Tomić, Vanda Paradžik Pašalić, Ante Ćorušić, Ani Mihaljević Ferari, Ivana Canjko, Angela Prgomet Sečan, Danijela Vrdoljak Mozetić, Tanja Leniček, Gordana Lovrenčić-Prpić, Anastazija Aleksandrova Stanojević, Eduard Vrdoljak*

Kliničke smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od zloćudnih tumora tijela maternice
*Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with malignant tumors of uterine corpus* . . . . . 404

*Branka Petrić Miše, Višnja Matković, Ingrid Belac Lovasić, Ana Fröbe, Tihana Boraska Jelavić, Kristina Katić, Ivana Canjko, Snježana Tomić, Ante Ćorušić, Damir Babić, Herman Haller, Deni Karelović, Mari Perić, Dinka Šundov, Goran Vujić, Blanka Jakšić, Eduard Vrdoljak*

Kliničke smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka jajnika, jajovoda i potrbušnice
*Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with ovarian cancer, Fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer* . . . . . 416

*Silvio Bašić, Željka Petelin Gadže, Igor Prpić, Zdravka Poljaković, Maša Malenica, Romana Gjergja Juraški, Ivana Marković, Ivana Šušak Sporiš, Jelena Šarić Jurić, Radna skupina Hrvatske lige protiv epilepsije, Hrvatskoga neurološkog društva HLZ-a, Hrvatskog društva za dječju neurologiju HLZ-a, Hrvatske udruge za epilepsiju, Hrvatskog društva za EEG i kliničku neurofiziologiju HLZ-a, Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju, Referentnog centra Ministarstva zdravstva za predoperativnu obradu bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom i Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju i konvulzivne bolesti razvojne dobi*

Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije
*Guidelines for pharmacological treatment of epilepsy* . . . . . 429

## IZVORNI RAD | *ORIGINAL ARTICLE*

*Lejla Čalkić, Lejla Bajramović-Omeragić, Alis Kozica*

Zoonoze u Zeničko-dobojskoj županiji i Federaciji Bosne i Hercegovine
*Zoonoses in Zenica-Doboj County and Federation of Bosnia and Herzegovina* . . . . . 451

## KLINIČKO ZAPAŽANJE | *CLINICAL OBSERVATION*

*Luka Đudarić, Nataša Katavić, Renata Huzjan Korunić, Boris Brkljačić*

Ruptura apscesa jetre s posljedicom plinske embolije u sustavu portalne vene
*Hepatic-portal venous gas embolism due to liver abscess rupture* . . . . . 457

## LIJEKOVI I METODE | *DRUGS AND PROCEDURES*

*Dražan Butorac, Tatjana Nemeth Blažić, Ana Meyra Potkonjak, Adriana Bokulić, Ivana Stojanović*

Kolposkopija u dijagnostici premalignih i malignih promjena vrata maternice
*Colposcopy for diagnosis of premalignant and malignant cervical lesions* . . . . . 463

**PREGLED | *REVIEW***

*Marisa Klančnik, Petar Ivanišević, Nikola Kolja Poljak, Petar Drviš*
Audiovestibularni simptomi infekcije COVID-19
*Audiovestibular symptoms of COVID-19 infection* . . . . . 470

*Sead Žiga, Dejan Andrić, Sanja Jurić Banai, Kristina Franjić, Dragan Vujović, Eva Pleško, Dživo Ljubičić, Nevenka Piskač Živković, Marko Banić*
Uloga hiperbarične oksigenoterapije (HBOT) u liječenju oboljelih od COVID-19
*The role of hyperbaric oxygenotherapy (HBOT) in the treatment of COVID-19 patients* . . . . . 473

**ZDRAVSTVENA ZAŠTITA | *HEALTH CARE***

*Goran Arbanas, Sunčana Roksandić*
Ni med cvetjem ni pravice: sličnosti i razlike Zakona o zaštiti osoba s duševnim smetnjama i Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti
*– treba li nam Zakon o zaštiti osoba sa zaraznim bolestima?*
*Ain't no justice in a flowerbed: Similarities and differences between the Law on the protection of persons with mental disabilities and the Law on the protection of the population from infectious diseases – do we need the Law on the protection of persons with infectious diseases?* . . . . . 478

**IN MEMORIAM | *OBITUARIES***
Dr. Marijan (Zlatko) Magdić, Duško Matas . . . . . 490

**PRIKAZ KNJIGE | *BOOK REVIEW*** . . . . . 450

CC BY NC ND

*Poštovane kolegice i kolege, članovi Hrvatskoga liječničkog zbora,*

Prosinac kao da je bio jučer, Advent se došuljao bez najave. Još jedna neobična i zahtjevna godina pri samom je kraju. Izazovi ne posustaju, kao da ih je sve više iz dana u dan. Struka koju živimo i naše poslanje pod budnim su okom svekolike javnosti. Prošlo je doba pljeska s balkona, sada kao da su svi postali znalci, a kritike i nerazumijevanje naviru sa svih strana. Ipak, bez obzira na sve izazove Hrvatski liječnički zbor i svekoliko liječništvo ne prestaju s aktivnostima, ne posustaje usavršavanje na stručnim i znanstvenim poljima, štitimo staleške interese i nastojimo ne zaboraviti cilj našega liječničkog poslanja – zaštitu zdravlja naroda.

Ulazimo u, vjerujem, svima nama najljepše razdoblje u godini. Adventsko doba uvijek je prožeto osjećajima topline, iščekivanja, nježnosti i veselja, bez obzira na sve što mu je prethodilo.

Kao što se svi i predobro sjećamo, koncem prošle godine stanovnike Sisačko-moslavačke županije pogodio je razorni potres, a koji je uslijedio nakon serije snažnih potresa koji su već uzrokovali značajnu materijalnu štetu. Hrvatski liječnički zbor pokrenuo je odmah akciju prikupljanja sredstava za pomoć pogođenim područjima. Sredstva su se prikupljala na žiroračunu HLZ-a, podračunu Podružnice Sisak HLZ-a tijekom ove godine. Ponosan sam što je prikupljeno ukupno 523.950,00 kn. Iako je akcija prvenstveno bila usmjerena na stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora, ponosni smo istaknuti da je postignut značajno veći odjek. U akciji prikupljanja sredstava sudjelovalo je 40 stručnih društava HLZ-a, 6 podružnica HLZ-a, 2 sekcije HLZ-a, 7 specijalističkih ordinacija te 22 fizičke osobe. Sredstva se u cijelosti nalaze na podračunu podružnice Sisak HLZ-a te će sama Podružnica donijeti odluku u koju će potrebitu svrhu biti usmjerena. U ime Izvršnog odbora HLZ-a zahvaljujemo svima na hvalevrijednom angažmanu i nesebičnoj pomoći. Svjesni smo činjenice da u ovim izazovnim vremenima pandemije, kada su resursi značajno ograničeni, nije bilo lako uključiti se. Zato ovaj prilog ima posebnu vrijednost i težinu i na tome Vam još jednom svima hvala. Kolege iz podružnice istinski su zahvalni na svakoj pomoći i podršci, a njihovu zahvalu najbolje opisuje izjava dr. Vlatke Bedeniković, predsjednice Podružnice Sisak HLZ-a: „*U ovim teškim vremenima ono što nas drži jest saznanje da imamo drage ljude koji su uz nas ne samo deklarativno, nego i djelima.*“

Hrvatski liječnički zbor osnovan je 26. veljače 1874. godine. Taj dan u RH obilježava se kao Hrvatski dan liječnika. Od daleke 1874. godine Hrvatski liječnički zbor nosi povijesno pamćenje brojnih društvenih i zdravstvenih izazova, sukoba i ratova, a prirodne katastrofe i epidemije samo su dio iskustva povijesnog bića našeg staleža. Od samih početaka svih aktivnosti Zbora cilj je bio isti, skrb o staležu i zaštita zdravlja naroda.

Uza sve emocije koje nas preplavljuju, pa i one ne tako lijepe, nastojmo mladim naraštajima uvijek prenijeti prave vrijednosti te nova znanja i iskustva u duhu tradicije koju ne smijemo zaboraviti. Tradicija je važna, daje nam osjećaj stalnosti u ovom promjenjivom svijetu i prolaznosti vremena.

Hrvatski liječnički zbor, s ponosom ističem, tradicionalna je strukovna udruga doktora medicine i doktora dentalne medicine. Opstajemo i djelujemo već 147. godinu neprekidno štiteći interese svojih članova i zalažući se za njihovu dobrobit u hrvatskom zdravstvu i društvu. Biti članom Hrvatskoga liječničkog zbora za svakog od nas osobita je čast. Brojne stručno-znanstvene kongrese, simpozije, tečajeve i razne edukacije organizirate baš Vi, u sklopu podružnica, stručnih društava i sekcija. Od pojave pandemije COVID-19 u Hrvatskoj početkom ožujka 2020. godine podružnice i stručna društva neizmjerno se trude pronaći modalitet za stručno usavršavanje, razmjenu ideja i mišljenja. Iako smo svi već pomalo zasićeni virtualnim svijetom, molim Vas, nastavite i dalje. Na tome smo neizmjerno zahvalni, jer upravo Vi ste Hrvatski liječnički zbor.

Hrvatski liječnički zbor se zalaže za unaprjeđenje znanstvenoistraživačkog rada, u kojemu aktivno sudjeluje u suradnji s brojnim znanstvenim institucijama i društvima. Članovi stručnih društava HLZ-a imaju mogućnost predlaganja i izrade smjernica za dijagnostiku i liječenje pojedinih bolesti iz njihova djelokruga. Da je rad članova Hrvatskoga liječničkog zbora plodan dokazuje i činjenica da smo od 2004. godine do danas izradili više od stotinu dijagnostičko-terapijskih smjernica. Sve smjernice su visokostručne i kvalitetne, a Hrvatski liječnički zbor je pokazao da može ponuditi kvalitetne dijagnostičko-terapijske smjernice temeljene na relevantnim znanstvenim dokazima.

Časopis *Liječnički vjesnik* upravo je simbol rada marljivih kolega, kako glavnog urednika i Uredničkog odbora tako i brojnih kolegica i kolega. Vrijedni stručni i znanstveni radovi te nacionalni postupnici za dijagnostiku i liječenje brojnih bolesti objavljeni su po prvi put upravo ovdje, u stručno-znanstvenom časopisu Hrvatskoga liječničkog zbora. Kolege su i u pandemiji pokazali spremnost i zajedništvo. Iako je većina smjernica vezanih uz COVID-19 izašla tijekom 2020. godine, nastavlja se i dalje njihovo publiciranje i nastojanje kolega da jedni drugima pomognu u liječenju brojnih bolesti, ali i u zaštiti svih ranjivijih skupina.

Hrvatski liječnički zbor svake godine dodjeljuje i određeni broj priznanja i odličja svojim vrijednim i zaslužnim članovima. Na taj način nastojimo iskazati zahvalnost za ustrajan i marljiv rad na razvoju medicinske znanosti i svoje struke. Dugogodišnji članovi HLZ-a mogu za svoj rad biti odlikovani nagradama Hrvatskoga liječničkog zbora – zahvalnicom, diplomom, odličjem Ladislav Rakovac, odličjem Začasni član, posebnom zahvalnicom i/ili spomen-zahvalnicom. Ove godine održali smo tradicionalnu svečanost dodjele odličja za prethodne dvije godine kako bismo odali počast dragim kolegicama i kolegama. Među ostalima odličnicima, Hrvatski liječnički zbor uručio je odličje Hrvatskom epidemiološkom društvu te Hrvatskome društvu za infektivne bolesti HLZ-a za uložen trud i napor u suzbijanju bolesti COVID-19. Isto tako, odlikovani su i pojedinci koji su svoj doprinos dali u borbi protiv pandemije.

Hrvatski liječnički zbor i ove je godine nastavio aktivnu i uspješnu suradnju i s drugim institucijama u sustavu zdravstva. Hrvatski liječnički zbor, zajedno s Medicinskim fakultetom u Zagrebu, dobitnik je Povelje Hrvatske liječničke komore za posebne zasluge u obnovi rada Komore. Navedeno priznanje je uručeno u povodu obilježavanja 25. obljetnice obnove rada Hrvatske liječničke komore.

Ove godine izaslanstvo Hrvatskoga liječničkog zbora sudjelovalo je na sastanku kod predsjednika Republike Hrvatske Zorana Milanovića. Predstavnici HLZ-a upoznali su predsjednika Milanovića s djelovanjem Hrvatskoga liječničkog zbora, o izazovima pred

kojima je danas hrvatsko zdravstvo, a to su prije svega pandemija COVID-19 i cijepljenje građana.

Kao aktivnim članovima Hrvatskoga liječničkog zbora na adrese naših dugogodišnjih članova u mirovini stiže časopis *Liječnički vjesnik*. Podsjećam da je Glavni odbor HLZ-a na 15. sjednici održanoj 25. rujna 2020. jednoglasno donio odluku da se časopis *Liječnički vjesnik*, zbog nastale financijske situacije izazvane pandemijom COVID-19, privremeno neće tiskati u punoj nakladi, već isključivo za potrebe arhiviranja i indeksiranja te potrebe naših umirovljenih članova. Sadržaj časopisa *Liječnički vjesnik* od broja 9–10 / 2020. pa sve do daljnjeg dostupan je na mrežnim stranicama *Liječničkog vjesnika*. Tijekom 2021. godine aktivno smo radili na postupnom prelasku na elektroničko (*online*) izdanje. Ponekad su vremena krize ujedno i vremena velikih prilika koje svakako treba iskoristiti.

Upravo u službenom glasilu Hrvatskoga liječničkog zbora objavljeni su brojni stručni i znanstveni radovi, edukativne i popularne publikacije. Pozivam sve mlade kolege da nam se pridruže u tome i daju svoj doprinos kvaliteti. *Liječnički vjesnik* je dio baza *DOAJ*, *Scopus, EBSCO, EMBASE, CrossRef, Index Medicus i Hrčak*. Osim za pisanje znanstvenih i stručnih radova za časopis *Liječnički vjesnik*, mladi su kolege dobrodošli angažirati se unutar uredničkog odbora časopisa te na taj način biti dijelom njegove aktivnosti.

Uz aktivan rad i zalaganje, članstvom u HLZ-u unutar stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora moguće je s vremenom postati dijelom upravnih struktura i biti izravno odgovoran za unaprjeđenje struke u svojem području. Također, poštovane kolegice i kolege kao predstavnici Hrvatskoga liječničkog zbora sudjeluju u tijelima zdravstvene uprave i izvršne vlasti. Vaša mišljenja, drage kolegice i kolege članovi Hrvatskoga liječničkog zbora, izrazito su uvažena pri donošenju zakona i odluka o organizaciji zdravstvene zaštite i zdravstvene službe te ostalim javnozdravstvenim problemima. Hrvatski liječnički zbor ponovno sudjeluje kao dionik radne skupine u izradi Nacrta Zakona o zdravstvenoj zaštiti pri Ministarstvu zdravstva.

Ove godine nažalost nismo održali tradicionalni, humanitarni Liječnički bal Hrvatskoga liječničkog zbora. No vjerujem kako će u sljedećem razdoblju biti prilike za zajedničko druženje i ples u duhu humanitarnog djelovanja.

Dana 25. veljače 2021. održana je redovna izborna Skupština Hrvatskoga liječničkog zbora gdje ste meni osobno, ali i članovima Izvršnog odbora još jednom ukazali povjerenje i svojim glasovima gotovo plebiscitarno povjerili treći mandat. Našoj kandidaturi u vrijeme epidemije prethodila je potpora Glavnog odbora HLZ-a u želji da se unatoč svim nedaćama osigura kontinuitet rada Zbora te obnova potresom oštećenih prostora Središnjice. Na ukazanom povjerenju iskreno zahvaljujem! Održavanju Skupštine prethodili su razgovori o epidemiološkoj situaciji i projekcijama za veljaču/ožujak 2021. godine te mogućnosti organiziranja izborne Skupštine u takvim izvanrednim uvjetima, virtualnim putem. Kontaktirali smo Gradski ured za opću upravu Grada Zagreba – Sektor za udruge s upitom o odgodi izborne Skupštine i produljenju mandata na šest mjeseci do godine dana kako bismo osigurali održavanje izbora u redovnom okruženju. Odgovoreno je da Gradski ured nije nadležan za donošenje odluke o produljenju mandata, već da HLZ mora održati izbornu skupštinu i nakon toga podnijeti izvješće ovom Gradskom uredu. Ukazali su nam na činjenicu da u Statutu HLZ postoji mogućnost elektroničkog održavanja svih tijela HLZ-a, uključivo i Skupštinu u iznimnim situacijama, što ova u situaciji pandemije COVID-19 svakako jest, te nas uputili da izbornu Skupštinu HLZ-a po prvi put u povijesti održimo na taj način. Koncem svibnja 2021. održali smo još izvještajnu Skupštinu HLZ-a kako bismo usvojili izvješće neovisnog revizora za 2020. godinu te financijski plan za 2022. godinu.

Uložili smo maksimalne napore u održanju svih zborskih aktivnosti, dio skupova održan je uživo u periodima kada je to pandemija dozvoljavala. Nastavit ćemo i u sljedećem

razdoblju predanim radom i zalaganjem usmjeravati aktivnosti Hrvatskoga liječničkog zbora, gorljivo raspravljati i boriti se za napredak i boljitak te s ponosom slaviti važne obljetnice i događaje.

Drage kolegice i kolege, od prvog trenutka pojave COVID-19 u Republici Hrvatskoj ulažemo svu svoju energiju kako bismo pružili adekvatnu skrb oboljelima. Osim rada na terenu, brojni kolege svakodnevno aktivno i požrtvovno sudjeluju u ostvarenju brojnih aktivnosti širom domovine, ali isto tako i u ulozi eksperata pri Ministarstvu zdravstva, ali i na lokalnim razinama s ciljem podrške cjelokupnoj struci u njezinim naporima u suzbijanju pandemije COVID-19. Nastavlja se trajna i uspješna suradnja s Hrvatskom liječničkom komorom i Hrvatskim liječničkim sindikatom te ostalim udrugama u zdravstvu.

Apeliramo na sve kolegice i kolege da u ovim neizvjesnim vremenima nastave iskazivati snažno zajedništvo u ostvarivanju ciljeva koji su od izuzetne važnosti za sve zdravstvene djelatnike, pacijente, ali i za širu zajednicu.

Ima trenutaka na lenti vremena koji su ispunjeni neočekivanim izazovima, mijenjaju svekoliki pogled na našu svakodnevnicu i trajanje, a ostavljaju trag dubok poput bolnog ožiljka. Virus SARS-CoV-2 i epidemija COVID-19 te potresi u Zagrebu i na Banovini upravo su takav usud. Nedavno je završena sanacija potresom oštećenoga stubišnog kraka u zgradi Hrvatskoga liječničkog doma te je time, nadam se, završeno bolno sjećanje na taj veliki zagrebački potres.

Epidemija, pandemija, SARS-CoV-2 i COVID-19 te potresi ušli su duboko u naš život mijenjajući brojne planove i rušeći snove mnogima od nas. Broj bolesnih dovodi zdravstveni sustav do ruba, broj umrlih otvorio je složena pitanja, a stalež proživljava herojsko doba, od izazova do frustracija, od lutanja do inata. Ne izostaju ni vrhunski dosezi, stručni i znanstveni, ali i ljudski. Kolegice i kolege kao i naši bližnji koji su nas napustili u ovoj godini ostavili su dubok trag u našim životima.

Ipak, u nevolji smo najjači, ojačalo je zajedništvo unutar staleža s jednim jedinim ciljem: pomoći građanima uz sva moguća odricanja. Zahtjevna vremena traže odlučne aktivnosti, ponovno se pokazuje fleksibilnost sustava i kvaliteta svih naših zdravstvenih djelatnika.

Upravo stoga, drage kolegice i kolege, potaknite mlade naraštaje, sadašnje i buduće liječnike, da budu dio našeg tima te svojom aktivnošću i zalaganjem pomognu štiti interese hrvatskih liječnika i pacijenata.

Ljubav, sreća, toplina i potreba za bližnjima osobito nam je važna u vrijeme blagdana. Neka Vas taj osjećaj prati i kroz cijelu godinu! Drage kolegice i kolege, prijatelji i suradnici, iskoristit ću ovu priliku i poželjeti Vam obilje zdravlja, ljubav i radost, blagost i mir, sreću i blagostanje, osmijeh i toplinu u novoj godini, ali i u svim godinama koje slijede.

Sretan Vam Božić i uspješna nova 2022. godina!

Iskreno Vaš,

*prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.*
predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora

# UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## O ČASOPISU

*Liječnički vjesnik* (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. Časopis izlazi šest (6) puta godišnje.

Sadržaj iz časopisa *Liječnički vjesnik* smije se bez naknade koristiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača.

## PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Svi prilozi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. (telefon +385 1 46 93 310)

LV se pridržava i upućuje autore na preporuke za pripremu rukopisa objavljene u tekstu Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE; http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) i Svjetske udruge medicinskih urednika (*World Association of Medical Editors* – WAME; http://www.wame.org). Etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics* – COPE; https://publicationethics.org/resources) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors* – CSE; https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).

Čitav rukopis, uključujući sve priloge, treba poslati u jednom tiskanom primjerku te na mail: (lijecnicki-vjesnik@hlz.hr). Mora se rabiti dvostruki prored, veličine slova 11 točaka, na jednoj strani lista. Svaki dio rukopisa treba započeti na novoj stranici. Uz rukopis je obavezno priložiti popratne dokumete koje možete naći na: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

1. podsjetnik autorima;
2. izjave o sukobu interesa;
3. izjave o autorstvu i prijenosa autorskih prava.

Rukopisi upućeni bez priloženih dokumenata neće biti razmatrani.

Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispijeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali pošiljateljima se ne vraćaju.

## AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju se kvalificirati za autorstvo. Sukladno preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE) uz rukopis autori trebaju priložiti pisanu izjavu da su znatno sudjelovali u koncepciji ili nacrtu rada ili u prikupljanju, analizi i interpretaciji podataka i napisali prvu verziju rada ili su ga kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja i odobrili završnu verziju rada te su se složili da su odgovorni za sve značajke rada i jamče da će se pitanja koja se odnose na točnost i integritet bilo kojeg dijela rada prikladno istražiti i riješiti. (engl. *Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND Final approval of the version to be published; AND Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved*). Osobe koje nisu zadovoljile kriterije za autorstvo poput osoba koje su pružile intelektualnu pomoć (engl. *intellectual assistance*), tehničku pomoć (engl. *technical help*) ili osigurale specijalnu opremu i materijale (engl. *provided special equipment or materials*) treba navesti u dijelu Zahvale.

Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

## PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

Svi se radovi provjeravaju na originalnost i plagiranje, umnažanje, dupliciranje i prekomjernu prijavu/publikacije i teksta i slikovnih prikaza iz drugih izvora (s pomoću, na primjer, programa Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagirani ili na bilo koji drugi neetički način objavljeni radovi bit će povučeni u skladu s COPE-ovim Uputama o povlačenju radova (COPE – *Retraction Guidelines;* https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).

Uredništvo preporučuje autorima da se registriraju kod ORCID-a (https://orcid.org) i prilikom prijave rada dostave ORCID-ov identifikacijski broj (ID), koji će radi bolje vidljivosti autorstva i publiciranja biti naveden prije Literature.

Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori trebaju biti spomenuti u Zahvali.

## KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

*Liječnički vjesnik* objavljuje ove vrste radova kod kojih je potrebna recenzija (engl. *peer-reviewed articles*): uvodnike, originalne znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, preliminarna izvješća, pregledne radove i dobro dokumentirane prikaze bolesnika.

Uvodnik *(Editorial):* maksimalno 1200 riječi; do 1 slike ili tablice; do 20 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi (ako je primjenjivo).

Izvorni rad *(Original Research Article):* maksimalno 6000 riječi; do 6 slika i 6 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).

Stručni rad *(Professional Article):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika i 5 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).

Kratko priopćenje *(Short Communication, Brief Report):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.

Prethodno priopćenje *(Preliminary Communication):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.

Prikaz bolesnika (s pregledom literature) *(Case Report (with Review of the Literature)):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika ili tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi.

Pismo uredniku *(Letter to the Editor):* maksimalno 1000 riječi; do 7 referencija.

Ispravak *(Erratum):* omogućuje korekciju pogrješaka koje su se pojavile kod pisanja, printanja ili u procesu publikacije članaka.

Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

## PRIPREMA RADA / RUKOPISA

**Rukopis mora imati ovaj sadržaj:**

1. ***Naslovnu stranicu*** s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima i prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i nazive ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi. Potrebno je posebno navesti adresu autora s kojime se Uredнički odbor može dopisivati. Na dnu stranice potrebno je predložiti skraćeni naslov članka koji će se tiskati kao tekući naslov.
2. ***Sažetak i ključne riječi***

Druga stranica treba sadržavati strukturirani sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije/istraživanja, materijal (ispitanici) i metode, rezultati i zaključci.

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) Indexa Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

3. ***Uvod***

U uvodu se navodi svrha rada i razlog provođenja studije ili opservacije. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, bez podataka ili zaključaka iz rada.

4. ***Postupci (metode)***

Navodi se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje su studirane ili opservirane. Za lijekove i kemikalije moraju se rabiti generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SI jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez.

Postupci poznati iz literature opisuju se okvirno uz navođenje literaturnog podatka. Uređaje je potrebno imenovati, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Statističke postupke potrebno je objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj iz izvornih rezultata mogao sam izračunati navedene vjerojatnosti. Ako je korištena računalna obrada podataka mora se navesti statistički program koji je korišten. Za istraživanje na ljudima potrebno je navesti sukladnost s etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine. Isto tako treba navesti je li i koje etičko povjerenstvo dalo pristanak za provođenje istraživanja. Ne smiju se navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika.

## ABOUT THE JOURNAL

*Liječnički vjesnik* (LV), the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association, publishes editorials, professional and research articles, review articles, case reports, drugs and methods reviews, preliminary scientific and professional communications, commentaries, letters to the editor, book reviews, and other contributions, provided they have not been published in the same format in another journal or book. The journal is published six times a year.

The contents of *Liječnički vjesnik* may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited without express permission by the publisher.

## PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

All contributions should be mailed to: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia. (telephone +385 1 46 93 310)

LV follows the instructions for the manuscript preparation published by the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE (http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) and the *World Association of Medical Editors* – WAME (http://www.wame.org), and recommends the same to authors. Ethical standards comply with those of the *Committee on Publication Ethics* – COPE (https://publicationethics.org/resources) and the *Council of Science Editors* – CSE (https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).

The complete manuscript, including all the supplements, should be sent in one printed copy, and submitted electronically to: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. The text should be double-spaced, typed in 11-point font, printed on one side. Each section of the manuscript should begin on a new page. It is required to include with the manuscript the following documents (to be found at: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr):

1. Checklist for Authors;
2. Conflict of Interest Statement;
3. Statement of Authorship and Copyright Transfer.

Manuscripts submitted without the above attachments will not be considered.

Manuscripts are not published in the order in which they are received by the editorial board. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

## AUTHORSHIP

Individuals designated as authors must meet the criteria for authorship. Following the recommendations of the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE, authors are required to include with the manuscript a written statement indicating that they have made substantial contributions to the conception or design of the work, or to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; that they have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; that they give final approval of the version to be published; and that they agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Individuals who do not meet the criteria for authorship, e.g. persons who have provided intellectual assistance, technical help, or special equipment or materials, should be listed under Acknowledgements.

It is required to include with the manuscript a written statement indicating that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication in another journal, that all the authors have read it and approved, and the statement that there is no financial or any other conflict of interest. Also, it is required to include with the manuscript a statement that the authors of the paper agree to transfer their copyright to the journal.

## PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

All papers are screened for originality and plagiarism, copying, the duplicate and redundant submission/publication of texts and images from other sources (with checker tools such as Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagiarized papers or papers unethically published in any other way will be retracted following COPE's Retraction Guidelines (https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).

The editorial board recommends authors to register with ORCID (https://orcid.org) and, when submitting a paper, to provide their ORCID ID number that will be shown at the end of the paper and before the References to provide access to information on authorship and publications and to ensure better visibility.

All individuals who have participated in the paper and who are not authors should be mentioned under Acknowledgements.

## CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

*Liječnički vjesnik* publishes the following peer-reviewed articles: editorials, original research articles, professional articles, short communications/brief reports, preliminary communications, review articles and well-documented case reports.

Editorial: 1200 words maximum; up to 1 figure or table; up to 20 references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words (if applicable).

Original Research Article: 6,000 words maximum; up to 6 figures and 6 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).

Professional Article: 5,000 words maximum; up to 5 figures and 5 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).

Short Communication, Brief Report: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.

Preliminary Communication: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.

Case Report (with Review of the Literature): 5,000 words maximum; up to 5 figures or tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words.

Letter to the Editor: 1,000 words maximum; up to 7 references.

Erratum: enables correction of errors made in writing, printing or in the process of publication of an article. To be sent to: *Liječnički vjesnik,* Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia, or via email: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

## ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

**The manuscript should include:**

1. ***Title page*** with the title in Croatian and in English, and the names and surnames of the author(s). Below should follow the name of the author's/authors' affiliation(s), and the name of the institution(s) where the work was performed. The name and surname of each author should be repeated, with his/her academic degree, and the name of the institution where he/she works. It is required to include the address of the corresponding author whom the editorial board can contact. A short title of the article, that will be printed as current title, should be suggested at the bottom of the page.
2. ***Abstract and Keywords***

The second page should include a structured summary in Croatian and in English (up to 300 words), with the aim of the study/research, the material (participants) and methods, results and conclusions.

New and important aspects of the study or observation should be emphasized in the abstract. Below should be given four to six keywords or short terms in Croatian and in English, to assist in indexing the article and to be published with the abstract. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of Index Medicus should be used for keywords. General, plural and multi-word concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided. The abstract should not include references.

3. ***Introduction***

The introduction provides the purpose and rationale for conducting the study or the research. It is recommended to cite only relevant references, without any data or conclusions.

4. ***Procedures (methods)***

The selection and all the important characteristics of the participants or laboratory animals studied or observed should be listed. Generic names should be used for drugs and chemicals. All measurements should be given in SI units. In Croatian language texts, a decimal comma should be used.

Procedures familiar from the literature should be described in general outline, providing full reference details. Devices should be identified, including the manufacturer's name and address in parentheses. Statistical procedures should be described in detail to enable the reader to calculate the stated probabilities from the original results. In the case of computer data processing, the statistical software used should be specified. Papers dealing with research involving human subjects should state that the research was conducted following the ethical standards as given in the Declaration of Helsinki of 2000, as amended in 2002 and 2004. The name of any ethical committee that has approved the conduct of the research should also be stated. Participants' names, initials or ID numbers should not be included.

5. ***Results***

Relevance of data should be statistically corroborated. SI units should be used. Statistical methods should be described in detail, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty.

5. ***Rezultati***

Značajnost rezultata potrebno je statistički potkrijepiti. Treba se služiti SI jedinicama. Treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogrješke ili odstupanja od mjerenja.

Rezultati se izlažu logičnim slijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. U tekstu se ne ponavljaju svi podatci iz tablica ili ilustracija, već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja.

6. ***Rasprava***

Treba naglasiti nove i bitne aspekte studije te zaključke koji proistječu iz nje. Ne preporučuje se detaljno ponavljati podatke ni bilo koje druge materijale koji su navedeni u uvodnom dijelu ili u dijelu s rezultatima. U dijelu za raspravu treba objasniti važnost dobivenih rezultata i njihova ograničenja, uključujući i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali uz izbjegavanje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podatcima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

7. ***Zaključci***

Zaključci se izvode na osnovi vlastitih rezultata, odvojeno nakon rasprave.

8. ***Statistička obrada***

U poglavlju „Metode" treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogrješke ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti korišteni računalni program.

9. ***Etika i etički standardi***

U radovima koji se bave istraživanjima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima.

U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

U slučaju sumnje na plagijat Uredнički odbor će nakon vlasite procjene problema materijal uputiti nadležnom etičkom povjerenstvu ili povjerenstvu za akademski integritet.

10. ***Kratice***

Treba rabiti samo standardne kratice. Puni pojam za koji se rabi kratica mora biti naveden pri prvom korištenju kratice u tekstu, osim ako je riječ o standardnim kraticama mjernih jedinica. Kratice treba izbjegavati u naslovu rada.

11. ***Simboli***

U tekstu se simboli moraju objasniti. U dodatku se može navesti iscrpan popis simbola.

12. ***Tablice***

Naslovi tablica, tekstualni dio tablica moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Tablice se pišu na posebnoj stranici. Ne smiju se slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Legende tablica trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr., u slici). Tablice preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihovih izdavača/autora.

Poželjno je da se tablice ne dostavljaju kao slike, nego se integriraju u tekst. Preporučuje se oblikovati tablice što je jednostavnije moguće.

13. ***Slike***

Opisi slika i tekstualni dio slike moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Sve slike trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitki i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka slika mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti dovoljno kvalitetno izrađeni za objavu u tisku. Fotokopije slika ili fotografija nisu pogodne za reprodukciju. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji (ili skrbnika) ili osoba mora biti neprepoznatljiva (prekrivanje očiju, lica i sl.). Slike preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihova izdavača/autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Slike/ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene samo uz prethodni dogovor s uredništvom. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti slike/ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

- Slike (fotografije, grafove, figure . . .) autori moraju dostavljati zasebno u što boljoj kvaliteti i što višoj rezoluciji (.tif, .png). Svaka slika u tekstu mora imati svoj generički naziv (slika 1.) uz svoj vlastiti naziv. Generički naziv treba sadržavati redni broj zapisan arapskim znamenkama po redu pojavljivanja u tekstu. Naziv slike i opis se smatraju sastavnim dijelom teksta, a ne slike, stoga se navode u tekstu, a ne na slici. (preporuke za oblikovanje rada prilikom pisanja kako bi se kasnije iz postojećeg teksta što lakše kreirao XML)

14. ***Popis literature***

LV u potpunosti prihvaća upute za citiranje literature prema *Vancouverskom načinu (International committee of medical journal editors Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical jornals: Sample references* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu (prva referencija nosi broj 1). Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prvih šest i dodati: i sur. Časopise treba prikazivati kraticom koju rabi *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov).

Primjeri citiranja literature:

*Članak u časopisu*

Golubić D, Rapić D, Breintenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn 1985;107:11-4.

*Suplement časopisa:*

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85(Suppl 2):53-60.

Knjige i monografije

*Autor(i) pojedinci*

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

*Urednik*

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12-8.

*Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457-72.

*Članak na internetu*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [pristupljeno 2002 Aug 12];102(6):[oko 3 str.]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Popratno pismo***, mora sadržavati ime, adresu i telefonski broj (fiksni/mobilni) autora koji će komunicirati sa Uredničkim odborom LV-a te preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene. U pismu je potrebno navesti mišljenje o kojoj se vrsti članka radi. Uz pismo potrebno je priložiti ispunjeni podsjetnik, izjavu o autorstvu te izjavu o sukobu interesa (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Bez ovih priloga rukopisi se neće niti razmatrati.

16. ***Zahvala***

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku podršku pomoć pri pisanju ili opću podršku. Financijska i materijalna potpora također treba biti navedena.

## PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procijenjuje uredнički odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata anonimno. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o prijmu rada i njegovu broju. Autori su se dužni tim ID brojem koristiti u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali za korespondenciju djeluje u ime ostalih u procesu vezanom za publikaciju rada. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.

Nakon što uredнički odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.

Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskoga liječničkog zbora. Sadržaj *Liječničkog vjesnika* može se reproducirati uz navod „preuzeto iz Liječničkog vjesnika".

Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI *(Digital Object Identifier)* koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju *Liječničkog vjesnika*.

Results should be presented in a logical sequence in the text, tables, and illustrations. All the data in the tables or illustrations should not be repeated in the text, but rather only the most important observations should be emphasized or summarized.

6. ***Discussion***

New and important aspects of the study, and its results, should be emphasized.. It is not recommended to repeat in detail data or any other material given in the Introduction or in the Results section. It is important to explain the significance of the results obtained, their limitations, and implications for future research, avoiding, however, making statements and drawing conclusions not completely confirmed by the obtained data. Observations from the study should be compared with other relevant studies. When necessary, new hypotheses may be given, but clearly labelled as such.

7. ***Conclusions***

The main conclusions are drawn based on the author's or authors' own results, separately after the discussion.

8. ***Statistics***

Statistical methods should be described in detail in the Methods section, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty. The statistical software used should be specified.

9. ***Ethics and ethical standards***

Papers dealing with experiments involving human subjects should clearly state that the procedures were conducted following the ethical standards of an institutional or national committee responsible for experiments involving human subjects, and in accordance with the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 1983. Participants' names and/or surnames should not be published, particularly in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should state that an institutional or national standard for the care and use of laboratory animals was followed.

If in doubt about plagiarism, and having assessed the problem, the editorial board will refer the material to a responsible ethics committee or to an academic integrity committee.

10. ***Abbreviations***

Only standard abbreviations should be used. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parentheses should be used at the first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement. Abbreviations should be avoided in the manuscript title.

11. ***Symbols***

Symbols used in the text should be explained. A detailed list of symbols may be given in an appendix.

12. ***Tables***

Table titles and text in tables should be bilingual, in Croatian and in English.

Tables should be presented on a separate page. They should not be submitted as photographs. Each table should have a title and be numbered consecutively in the order it appears in the text. Tables should be self-explanatory and simple. Table legends should be given below the table, and may include a reference to data in the table indicated by a superscript figure or letter. Results presented elsewhere in the article (e.g. in an illustration), should not be repeated in the table. If a table originating from other sources is used, permission for such publication should be obtained from the respective publisher/author.

- It is desirable that tables are not submitted as images, but integrated in the text. It is recommended to design tables as simply as possible.

13. ***Figures***

Figure descriptions and text in figures should be bilingual, in Croatian and in English.

All figures should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols on figures should be clear enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Each figure should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, have the author's name and a clear mark showing which is the upper side of the figure. Each illustration should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, and a clear mark showing which is the upper side of the illustration. Illustrations should be made in a quality appropriate for print publication. Photocopied images or photographs are not suitable for reproduction. Photographs of individuals will be published only with the written consent of the person photographed (or his/her guardian), or the individual should be rendered unrecognizable (concealing the eyes, face, etc.). If a figure is taken from other sources, permission for such reproduction obtained from the respective editor/author should be submitted.

If submitted in electronic format, figures/illustrations should be in a high resolution TIFF or JPEG file format, a minimum of 1,500 pixels wide. Figures/illustrations submitted in other formats may be accepted only with the prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish any figures/illustrations that fail to meet the above requirements.

- Figures (photographs, graphs, images. . .) should be submitted separately, in as high a quality and resolution as possible (.tif, .png). Each figure in the text, in addition to its own title, should have a generic title (Figure 1). The generic title should include an ordinal number expressed as an Arabic numeral, numbered consecutively according to the order in which it appears in the text. Figure titles and descriptions are considered to be a part of the text, and not part of the figure/illustration. Therefore they should be included in the text, and not in the figure.
  (recommendations for formatting a manuscript to enable easier XML creation from the text)

14. ***References***

LV strictly follows the Vancouver citation style *(International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals: Sample references at*: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). References are cited in ordinal numbers, according to the order in which it appears in the text (the first reference cited is number 1). In manuscripts with six or less authors, all the authors should be listed; if there are seven authors, or more, the first six should be listed, followed by "i sur.". Journals should be cited with abbreviations as used by *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov).

Citing references – examples:

*Journal article*

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi [Some clinical, diagnostic and therapeutic observations on human trichinellosis]. Liječ Vjesn 1985;107:11–4. Croatian.

*Journal supplement*

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85(Suppl 2):53–60.

*Books and monographs*

*Individual author(s)*

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974, p. 406.

*Editor*

Dausset J, Colombani J, editor. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, pp. 12–8.

*Chapter in a book*

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jr, Sodeman WA, editor. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, pp. 457–72.

*Article on the Internet*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about p. 3]. Available from: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Letter of submission***

The letter of submission should include the name, address and telephone number (landline and mobile) of the corresponding author who will communicate with the LV editorial board, and will be responsible for arranging the necessary amendments with other authors. The type of article should be stated in the letter. The filled-in Checklist for Authors, the Statement of Authorship, and the Conflict of Interest Statement must be enclosed with the letter (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Manuscripts submitted without these enclosures will not be considered.

16. ***Acknowledgements***

All contributors who do not meet the criteria for authorship, such as persons who have provided technical help, or support in general, should be listed under Acknowledgements. Financial and material support should also be listed.

## REVIEW PROCESS

Each manuscript is treated as highly confidential material, and the review process is performed anonymously. The submitted manuscripts are firstly assessed by the editorial board, and then sent to a minimum of two reviewers for a double-blind peer review. Each submitted manuscript is assigned a number and an ID. The authors are informed that the manuscript has been received and a number assigned. The authors are obliged to use such an ID number in all correspondence. A corresponding author acts on behalf of the others in the process related to the manuscript's publication. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

After all the submitted reviews have been considered by the editorial board, they are returned to the author(s) for checking and amendment. The amended manuscript may be resent for another revision to the same reviewers, depending on the nature of the reviewers' comments. Accepted manuscripts are not necessarily published in the order in which they are received. The views expressed are those of the author.

Manuscripts are not returned, and all printed contributions are owned by the Croatian Medical Association. The contents of *Liječnički vjesnik* may be reproduced providing the source is acknowledged in the form: "taken from Liječnički vjesnik".

Each published article is assigned a DOI (Digital Object Identifier), a unique identifier for every article published in *Liječnički vjesnik*. The editorial board provides one copy of *Liječnički vjesnik* for each author (or for a corresponding author, if the manuscript was submitted by a group of authors).

Liječ Vjesn 2021;143:395–403
https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-1

Smjernice | Guidelines

# Kliničke smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka vrata maternice

## Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with cervical cancer

Anastazija Aleksandrova Stanojević[1]✉, Vanda Paradžik Pašalić[1], Kristina Katić[1], Herman Haller[2], Višnja Matković[1], Goran Vujić[1], Ani Mihaljević Ferari[6], Branka Petrić Miše[3], Tihana Boraska Jelavić[3,7], Ana Fröbe[4,8], Blanka Jakšić[4], Ingrid Belac Lovasić[3], Ante Ćorušić[1], Deni Karelović[9], Danijela Vrdoljak Mozetić[10], Ana Maria Alduk[11], Ivana Canjko[5], Snježana Tomić[12], Senija Eminović[10], Eduard Vrdoljak[3]

[1] Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[2] Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[3] Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split
[4] Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[5] Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek
[6] Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[7] Odjel za zdravstvene studije Sveučilišta u Splitu, Split
[8] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[9] Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split
[10] Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[11] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[12] Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

**Deskriptori**
TUMORI VRATA MATERNICE – dijagnoza, patologija, liječenje; GINEKOLOŠKI KIRURŠKI ZAHVATI; OČUVANJE PLODNOSTI; PRAĆENJE BOLESNIKA; SMJERNICE – standardi; HRVATSKA

**SAŽETAK.** Rak vrata maternice, u odnosu na novotvorine drugih ginekoloških sijela, bolest je žena mlađe životne dobi koja se može prevenirati zdravstvenim odgojem i cijepljenjem adolescentske populacije te preventivnim i redovitim ginekološkim pregledima, a u ranim stadijima bolesti i učinkovito liječiti. Metode liječenja uključuju kirurgiju, radioterapiju i sistemnu terapiju, ovisno o stadiju bolesti i općem stanju bolesnica. Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim u koji trebaju biti uključeni ginekolozi, radiolozi, klinički onkolozi, patolozi, citolozi i po potrebi kirurzi i urolozi. Uspjeh liječenja uvelike ovisi o njihovoj međusobnoj suradnji i kvalitetnoj komunikaciji u razmjeni iskustava i nalaza. S obzirom na važnost ove bolesti i posljedice koje ostavlja na obitelj i društvo potrebno je definirati i provoditi standardizirani pristup u dijagnostici, liječenju i praćenju ovih bolesnica. U tekstu koji slijedi iznesene su obnovljene i nadopunjene kliničke smjernice s ciljem implementacije standardiziranih postupaka u radu s bolesnicama s rakom vrata maternice u Republici Hrvatskoj.

**Descriptors**
UTERINE CERVICAL NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; GYNECOLOGIC SURGICAL PROCEDURES; FERTILITY PRESERVATION; AFTERCARE; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC – standards, CROATIA

**SUMMARY.** Cervical cancer, in comparison with other gynecological malignancies, mainly affects younger women. It can be prevented through educational programs, vaccination, screening and early detection. In early stages it can also be effectively treated. Treatment modalities include surgery, radiotherapy and systemic therapy according to stage of the disease and patient condition. Treatment decisions should be made through multidisciplinary team meetings that consist of gynecologists, radiologists, clinical oncologists, pathologists, cytologists and if necessary surgeons and urologists. The success rate of the treatment depends significantly on their good and thorough communication and cooperation. Due to the significance and impact of this disease it is important to define and implement a standardized algorithm and approach for diagnostics, treatment and monitoring. The following text presents up-dated and supplemented clinical guidelines for the standardization of the diagnostic criteria, management, treatment and monitoring of patients with uterine cervical cancer in the Republic of Croatia.

Ove smjernice, njihovo drugo izdanje, napisane su za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u dijagnosticiranju, liječenju i praćenju bolesnica oboljelih od zloćudnih tumora vrata maternice. Plan liječenja bolesnica oboljelih od raka vrata maternice određuje multidisciplinarni tim koji čine: ginekolozi uže specijalizacije ginekološke onkologije, klinički onkolozi, internistički onkolozi, patolozi, citolozi, radiolozi, neurolozi i abdominalni kirurzi. Prikazane smjernice obuhvaćaju principe dijagnostike, liječenja i praćenja najčešćih tipova tumora vrata maternice: pločastih karcinoma, adenokarcinoma i adenoskvamoznih karcinoma. Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo izuzetno i to u hitnim stanjima. Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Anastazija Aleksandrova Stanojević, dr. med., Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Petrova 13, 10000 Zagreb; e-pošta: anastazija.aleksandrova@yahoo.com

*Primljeno 22. listopada 2020., prihvaćeno 17. svibnja 2021.*

## Učestalost i smrtnost

Gruba stopa incidencija raka vrata maternice u Hrvatskoj jest 14,3 na 100.000 žena godišnje. U 2017. godini u Hrvatskoj je od raka vrata maternice oboljelo 305 žena.

Mortalitet od raka vrata maternice u Hrvatskoj je 5,1 (dobno standardizirane stope smrtnosti na 100.000 stanovnika) naspram 3,5 u EU.[2]

## Patologija

Tri su osnovne kategorije invazivnih karcinoma cerviksa: karcinomi pločastog epitela (75–90%), adenokarcinomi i adenoskvamozni karcinomi (10–25%), dok su ostali maligni epitelni tumori (adenoid bazalni, adenoid cistični, nediferencirani i neuroendokrini) rijetki (<5%). Znatno su rjeđi tumori vrata maternice različiti mezenhimalni, epitelno-mezenhimalni tumori te izuzetno rijetki primarni melanomi cerviksa, limfoidni i hematopoetski tumori, tumori stanica germinativnog epitela i sekundarni tumori.[3]

## Prognostički pokazatelji

Multidisciplinarni tim obvezan je dokumentirati sve važne prognostičke pokazatelje prije odluke o načinu liječenja: TNM i FIGO stadij bolesti – stupanj lokalne proširenosti tumora procijenjen sveobuhvatnim kliničkim pregledom ginekologa/onkologa, upotpunjen radiološkom obradom (MR-om zdjelice, transvaginalnim UZV-om), cistoskopijom i rektoskopijom ukoliko je indicirano; radiološka obrada u cilju procjene udaljene diseminacije bolesti (PET/CT-om ili ako isti nije dostupan MSCT-om prsišta, trbuha i zdjelice); patohistološke značajke tumora.

## Stupanj proširenosti bolesti

Stupanj proširenosti bolesti određuje se primarno na osnovi klasifikacije TNM koja sadrži podatke o: T – veličini tumora, N – broju i statusu limfnih čvorova, M – udaljenim presadnicama. Stupnjevanje TNM određuje multidisciplinarni tim na osnovi kliničkih, radioloških i patohistoloških nalaza. Uz klasifikaciju TNM potrebno je navesti i klasifikaciju FIGO (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*). Klasifikacija FIGO revidirana je i upotpunjena 2018. godine uključenjem radiološke obrade i patohistološkog nalaza. (tablica 1)[4]

## Dijagnoza

Dijagnoza raka vrata maternice postavlja se isključivo patohistološkom analizom uzorka tkiva dobivenog nekim od kirurških postupaka: biopsijom, ekscizijom, konizacijom, jednostavnom ili radikalnom histerektomijom. Patohistološki nalaz mora biti standardiziran za sve oboljele od raka vrata maternice i uključivati dolje navedene značajke.

Patohistološki nalaz za bioptički uzorak ili konizaciju mora sadržavati: tip uzorka (biopsija, ekskohleat, konizat, LEETZ), broj i veličinu uzoraka, histološki tip i stupanj diferencijacije tumora, veličinu tumora: horizontalna dimenzija i dubina invazije, status resekcijskih rubova (endocervikalni, egzocervikalni, radijalni) kod konizata i LEETZ-a, prisutnost vaskularne invazije, nalaze dodatnih imunohistokemijskih analiza.

Patohistološki nalaz nakon operativnog liječenja treba sadržavati sljedeće informacije: tip operativnog zahvata, veličina tumora, dubina invazije strome, histološki tip i stupanj diferencijacije tumora, prisutnost vaskularne invazije, tip invazije, udaljenost tumora od svih kirurških resekcijskih rubova, lokalizacija i broj pregledanih limfnih čvorova i broj limfnih čvorova zahvaćenih tumorom i veličina najvećeg metastatskog depozita, zahvaćenost parametrija, zahvaćenost drugih tkiva i organa, prisutnost udaljenih presadnica, nalazi dodatnih imunohistokemijskih analiza.[5]

## Određivanje stupnja proširenosti bolesti

### *Lokalna proširenost*

Ginekološkim pregledom utvrđuje se: veličina tumora, način rasta tumora (endofitični, ulcerativni, egzofitični) i eventualno širenje tumora na rodnicu. Digitorektalnim pregledom procjenjuje se veličina tumora (endocervikalni „*bulky*" tumori), stupanj zahvaćenosti parametrija te u rjeđim slučajevima prisutnost zdjelične limfadenopatije.

Magnetna rezonancija (MR) zdjelice je zlatni standard u procjeni veličine tumora, invazije istmusa uterusa, parametrija, rodnice i parakolpija te odnosa tumora prema okolnim organima i tkivima (rektum, mokraćni mjehur, mokraćovodi, velike krvne žile). MR zdjelice također nam daje informacije o veličini i izgledu limfnih čvorova zdjelice **(B)** (Razina dokaza I stupanj preporuke – Dodatak 1). Endovaginalni i transrektalni ultrazvuk indicirani su za procjenu veličine tumora i procjenu lokalnog širenja.[6] Kompjuterizirana tomografija (CT) nije metoda izbora za procjenu lokalne proširenosti bolesti u zdjelici.

### *Procjena proširenosti bolesti na limfne čvorove ili udaljene organe*

Pozitronska emisijska tomografija (PET/CT) jest preferencijalna metoda procjene stupnja proširenosti bolesti u raku vrata maternice stadija IB1 i višeg. U slučaju da PET/CT nije dostupan indicirana je kompjuterizirana tomografija (CT) trbuha, zdjelice i prsišta. MR trbuha također je korisna dijagnostička pretraga za procjenu proširenosti bolesti na limfne čvorove ili udaljene organe u trbuhu. Kirurški *staging* zdjeličnih i/

Tablica 1. TNM i FIGO klasifikacija tumora vrata maternice (FIGO Cancer Report 2018)
Table 1. TNM and FIGO Classifications for Cervical Cancer

| TNM kategorije / TNM category | FIGO stadiji / FIGO stage | Kirurško-patološki nalazi / Surgical-Pathologic Findings |
|---|---|---|
| TX | | Prisutnost primarnog tumora se ne može procijeniti / Primary tumor cannot be assessed |
| T0 | | Nema dokaza primarnog tumora / No evidence of primary tumor |
| Tis | | Ca *in situ* (preinvazivni karcinom) / Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma) |
| T1 | I | Invazivni rak vrata maternice ograničen na vrat maternice (širenje na tijelo maternice treba zanemariti) / Cervical carcinoma confined to the cervix (disregard extension to the corpus) |
| T1a | IA | Invazivni karcinom dijagnosticiran mikroskopski s invazijom strome u dubini <5 mm / Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy; stromal invasion with a maximum depth of < 5.0 mm, measured from the base of the epithelium; vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification |
| T1a1 | IA1 | Invazija strome <3 mm u dubini / Measured stromal invasion < 3.0 mm in depth |
| T1a2 | IA2 | Invazija strome ≥3 mm i <5 mm u dubini / Measured stromal invasion ≥ 3.0 mm and < 5.0 mm |
| T1b | IB | Invazivni karcinom s dubinom invazije strome ≥ 5 mm (većom od stadija IA) / Invasive carcinoma with measured deepest invasion ≥ 5 mm (greater than stage IA), lesion limited to the cervix |
| T1b1 | IB1 | Invazivni karcinom s dubinom invazije strome ≥ 5 mm, < 2 cm u najvećoj protežnosti / Invasive carcinoma with ≥ 5 mm depth of stromal invasion and < 2 cm in greatest dimension |
| T1b2 | IB2 | Invazivni karcinom ≥ 2 cm i <4 cm u najvećoj protežnosti / Invasive carcinoma ≥ 2 cm to < 4 cm in greatest dimension |
| T1b3 | IB3 | Invazivni karcinom ≥4 cm u najvećoj protežnosti / Invasive carcinoma, ≥ 4 cm in greatest dimension |
| T2 | II | Tumor vrata maternice koji se širi izvan maternice, ali ne do zidova zdjelice ili u donju trećinu rodnice / Cervical carcinoma invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of vagina |
| T2a | IIA | Tumor se širi na gornje dvije trećine rodnice bez infiltracije parametrija / Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina, without parametrial invasion |
| T2a1 | IIA1 | Invazivni karcinom <4 cm u najvećoj protežnosti / Invasive carcinoma < 4 cm in greatest dimension |
| T2a2 | IIA2 | Klinički vidljiva lezija ≥ 4 cm u najvećoj protežnosti / Invasive carcinoma ≥ 4 cm in greatest dimension |
| T2b | IIB | Tumor se širi na parametrije, ali ne do zidova zdjelice / Tumor with parametrial invasion but not up to the pelvic wall |
| T3 | III | Tumor vrata maternice širi se do zidova zdjelice i/ili u donju trećinu rodnice, i/ili uzrokuje hidronefrozu ili zatajenje bubrega, i/ili zahvaća zdjelične i/ili paraaortalne limfne čvorove / Carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes |
| T3a | IIIA | Tumor se širi na donju trećinu rodnice, ali ne do zidova zdjelice / Tumor involves lower third of vagina, with no extension to pelvic wall |
| T3b | IIIB | Tumor se širi do zidova zdjelice i/ili uzrokuje hidronefrozu i/ili zatajenje bubrega (osim ako je uzrok neke druge prirode) / Tumor extends to pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctional kidney |
| T3c | IIIC | Zahvaćenost zdjeličnih i/ili paraaortalnih limfnih čvorova nevezano za veličinu tumora i proširenost (preporuka dodavanja r – radiološki ili p – patološki uz stadij ovisno o načinu utvrđivanja stadija) / Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes, irrespective of tumor size and extent (with r [imaging] and p [pathology] notations) |
| T3c1 | IIIC1 | Zahvaćenost samo zdjeličnih limfnih čvorova / Pelvic lymph node metastasis only |
| T3c2 | IIIC2 | Zahvaćenost paraaortalnih limfnih čvorova / Para-aortic lymph node metastasis |
| T4 | IV | Tumor se širi izvan zdjelice ili zahvaća (uz patohistološki dokaz) sluznicu mokraćnog mjehura i/ili rektuma (bulozni edem sluznice ne kategorizira bolest u stadij IV) / The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum (A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to stage IV.) |
| T4a | IVA | Širenje u susjedne organe / Spread to adjacent pelvic organs |
| T4b | IVB | Širenje u udaljene organe / Spread to distant organs |

ili paraaortalnih limfnih čvorova u lokalno uznapredovaloj bolesti alternativna je procedura radiološkoj obradi u određivanju kirurško-patološkog stupnja bolesti.[7] Kod ultrazvučne ili radiološki postavljene sumnje na infiltraciju stijenke mjehura ili rektuma potrebno je učiniti cistoskopiju i/ili rektoskopiju uz biopsiju suspektnih lezija.

## Ostali dijagnostički postupci pri postavljanju dijagnoze invazivnog raka vrata maternice

Ostali dijagnostički postupci koji su potrebni pri postavljanju dijagnoze invazivnog raka maternice jesu: kompletna krvna slika/diferencijalna krvna slika, kompletne biokemijske pretrage krvi, sediment urina, glomerularna filtracija.

## Liječenje tumora vrata maternice po stadijima

### *Principi kirurškog liječenja raka vrata maternice*

#### TNM (T1a1)
#### FIGO IA1

**Rizični čimbenici:** vaskularna invazija i status resekcijskih rubova

Optimalno liječenje je kirurški zahvat, koji je potrebno prilagoditi dobi bolesnice, želji za održanjem plodnosti i prisutnosti vaskularne invazije (limfne ili venozne). Kirurško liječenje podrazumijeva konizaciju koja predstavlja dijagnostičku i terapijsku metodu liječenja. Konizat mora biti orijentiran kako bi patolog mogao procijeniti točnu lokalizaciju tumora. Plohe i rubovi konusa moraju biti slobodni od invazivne i/ili preinvazivne lezije (osim prisutnosti preinvazivne lezije ektocerviksa) **(C)**. Ukoliko je nakon konizacije prisutan pozitivan rub (osim prisutnosti preinvazivne lezije ektocerviksa) preporučuje se napraviti rekonizaciju ili trahelektomiju. Kirurško stupnjevanje limfnih čvorova nije indicirano u stadiju T1a1 ako nema vaskularne invazije **(B)**. U slučaju prisutnosti vaskularne invazije može se razmotriti zdjelična limfadenektomija ili biopsija limfnog čvora čuvara, ali nije obvezna.[8]

#### TNM (T1a2)
#### FIGO IA2

**Rizični čimbenici:** vaskularna invazija i zahvaćeni resekcijski rubovi

Dijagnoza se postavlja na osnovi patohistološkog pregleda kao i u stadiju T1a1. Liječenje se provodi konizacijom, trahelektomijom ili jednostavnom histerektomijom **(C)**. U slučaju nepostojanja vaskularne invazije prvi izbor liječenja je konizacija. U obzir dolazi i jednostavna trahelektomija. Zdjelična limfadenektomija i/ili biopsija limfnog čvora čuvara može se razmotriti, ali nije obvezna. Prvi izbor kirurškog liječenja kod pozitivne vaskularne invazije jest radikalna trahelektomija (tip A) ili modificirana radikalna histerektomija (tip B). Kod ove skupine pacijentica obvezna je biopsija limfnog čvora čuvara ili zdjelična limfadenektomija.[9] Ukoliko su rubovi preparata nakon histerektomije nezahvaćeni i ne nalazi se vaskularna invazija nije indicirano dodatno liječenje. Resekcija parametrija nije indicirana i predstavlja prekomjerno, neopravdano liječenje.[10] U cilju očuvanja plodnosti može biti indicirana i jednostavna trahelektomija ili radikalna trahelektomija (tip A) ovisno o patohistološkim rizičnim čimbenicima.[11] Pacijentice kod kojih je kontraindicirano kirurško liječenje mogu se liječiti primarnom radioterapijom, najčešće kombinacijom zdjelične radioterapije i brahiterapije.

### *Kirurške metode liječenja raka vrata maternice u cilju očuvanja plodnosti*

Kirurški postupak očuvanja plodnosti *Fertility sparing kirurgija* (FST) može se provoditi samo u specijaliziranim centrima za ginekološku onkologiju. Određivanje kliničkog stadija bolesti, prijeoperativna obrada i prognostički faktori ne razlikuju se u odnosu na standardnu skupinu pacijentica oboljelih od raka vrata maternice.

Uvjeti koje je potrebno zadovoljiti: fertilna dob (< 42 godine), motivacija za trudnoćom, patohistološki nalaz karcinoma pločastih stanica ili podtipova adenokarcinoma koji su povezani s HPV-infekcijom (nisu uključeni: svijetlostanični, mezonefrički i gastrični tip adenokarcinoma), tumor manji ili jednak 2 cm.

Limfadenektomija i/ili biopsija limfnog čvora čuvara obvezna je i primarna procedura u cilju otkrivanja mikropresadnica ili manjih makropresadnica prije konačnog zahvata na vratu maternice. Kirurško stupnjevanje limfnih čvorova nije indicirano isključivo kod stadija bolesti T1a1 bez vaskularne invazije **(B)**. U slučaju intraoperativne patohistološke potvrde diseminirane bolesti u limfnim čvorovima zahvat je potrebno prekinuti te nakon oporavka uputiti pacijenticu na kemoiradijacijsko liječenje bez obzira na veličinu i broj presadnica u limfnim čvorovima. Vrsta operativnog zahvata ovisi o patohistološkom nalazu: konizacija ili jednostavna trahelektomija za tumore T1a1 i T1a2 (vaskularna invazija neg.) **(I, B)**, radikalna trahelektomija (tipA) za tumore T1a1 i T1a2 (vaskularna invazija poz.; konizacija, jednostavna trahelektomija – opcija) **(I, B)**, radikalna trahelektomija (tip B) za tumore T1b1 (< 2 cm; vaskuklarna invazija +/–) **(I,B)**. Intraoperativno postavljanje cirkularnog šava indicirano je kod jednostavne i radikalne trahelektomije. Trudnoća je nakon trahelektomije visokorizična, indiciran je dovršetak poroda carskim rezom. Histerektomija nakon ostvarenja plodnosti nije indicirana.[12,13,14,15]

### T1b1/T2a1
### FIGO IB1, IB2, IB3 i IIA1

**Rizični čimbenici:** veličina primarnog tumora, dubina stromalne invazije, vaskularna invazija, stupanj diferencijacije tumora, status resekcijskih rubova

Kirurško i radioterapijsko/kemoterapijsko liječenje jednako su učinkovite metode u ovom kliničko-patološkom stadiju bolesti. Konačni cilj liječenja jest ne kombinirati ova dva modaliteta zbog pojave značajno veće učestalosti komorbiditeta i smanjenja kvalitete života bez utjecaja na konačno preživljenje.[16,17,18]

#### *Kirurško liječenje*

Standardan kirurški zahvat podrazumijeva radikalnu histerektomiju sa zdjeličnom limfadenektomijom. Odluka o radikalitetu operacije (širina resekcije parametrija, tip A-C2), donosi se na temelju prognostičkih čimbenika (dubina invazije strome, vaskularna invazija, veličina tumora). Preporučuje se minimalno invazivni pristup individualiziran za svaku pojedinu pacijenticu.[19] U svrhu određivanja stadija bolesti (zahvaćenost limfnih čvorova) potrebno je učiniti sistematsku zdjeličnu limfadenektomiju. Samo biopsija limfnog čvora čuvara nije dostatan zahvat u ovoj skupini pacijentica i može se provoditi samo u sklopu kontroliranih kliničkih studija.

Paraaortalna limfadenektomija može se razmotriti u cilju postavljanja kliničko-patološkog stadija bolesti. U slučaju nalaza intraoperativno pozitivnoga limfnog čvora (stadij FIGO IIIC1/C2) odustaje se od daljnjeg operativnog zahvata i bolesnica se liječi kemoiradijacijom. Kod premenopauzalnih žena moguća je pošteda i transpozicija jajnika. Salpingektomija se može razmotriti. Kod mlađih žena s manjim tumorom dobre prognoze (promjer tumora manji od 2 cm, bez vaskularne invazije i zahvaćanja regionalnih limfnih čvorova), koje žele zadržati fertilitet, može se napraviti i radikalna trahelektomija sa zdjeličnom limfadenektomijom.[20]

#### *Radioterapija*

Adjuvantna zdjelična radioterapija indicirana je kod pacijentica koje imaju barem dva loša prognostička čimbenika: duboku stromalnu invaziju, vaskularnu invaziju ili veliki promjer tumora. Adjuvantna konkomitantna kemoradioterapija indicirana je kod pozitivnog ruba, a u slučaju da je pozitivan rub prema rodnici preporučuje se i brahiterapija zaraslice rodnice.[21] Primarna konkomitantna kemoradioterapija i brahiterapija primjenjuju se prema radioterapijskim smjernicama.

### FIGO stadiji IB2, IIA2-IIIB, IIIC i IVA

**Rizični čimbenici:** veličina primarnog tumora, vaskularna invazija, stupanj diferencijacije tumora, status resekcijskih rubova, zahvaćenost parametrija, zahvaćenost limfnih čvorova.

Standard liječenja je primjena primarne konkomitantne kemoradioterapije i brahiterapije prema radioterapijskim smjernicama. Stadiji IB2, IIA2 i IIB mogu se liječiti i primarno kirurški ukoliko se preoperativno mogu isključiti rizični čimbenici (kombinacija čimbenika: veličina tumora, prisutnost limfovaskularne invazije i prodor veći od 1/3 strome). Ako je operativni zahvat metoda izbora za pacijenticu, radikalitet se odlučuje prema rizicima: za niskorizične (tumor manji od 2 cm, bez limfovaskularne invazije, s prodorom do 1/3 strome) preporučuje se tip B1 radikalne histerektomije, a za visokorizične pacijentice (tumor veći ili jednak 2 cm s prisutnom limfovaskularnom invazijom i bilo kojim prodorom u stromu) C1 tip radikalne histerektomije prema klasifikaciji Querleu-Morrow.[22] U stadiju IVA kirurški pristup je u vidu prednje, stražnje ili totalne zdjelične egzenteracije sa zdjeličnom i paraaortalnom limfadenektomijom, a savjetuje se isključivo u slučaju kontraindiciranosti konkomitantne kemoradioterapije i kod bolesnica koje su u dobrom općem stanju.

#### *Principi liječenja primarnom kemoradioterapijom i brahiterapijom prema radioterapijskim smjernicama*

Konkomitantna kemoradioterapija uključuje kombinaciju radioterapije vanjskim snopom na akceleratorskim uređajima uz primjenu minimalno 3D konformalne tehnike planiranja te uz tjednu aplikaciju kemoterapije (cisplatina).[23] Nakon toga u nastavku liječenja primjenjuje se intrakavitarna/intersticijska brahiterapija. Cjelokupno liječenje optimalno bi trebalo trajati manje od 7–8 tjedana, jer se sa svakim danom produljenja liječenja smanjuje lokalna kontrola i ukupno preživljenje za oko 1%.[24] Radioterapijom vanjskim snopom (*External beam radiotherapy*, EBRT) uobičajeno se isporučuje tumorska doza od 45–50 Gy na primarni tumor i regionalne limfne čvorove, u frakcijama od 180–200 cGy na dan. Za ostatne, povećane limfne čvorove preporučuje se dodatno *boost* zračenje vanjskim snopom (55–60 Gy).[25] Uobičajena je kemosenzibilizacija tijekom zračenja cisplatinom u dozi od 40 mg/m$^2$, maksimalno do 70 mg dnevno, jednom tjedno do ukupno 5–6 aplikacija tijekom zračenja.[26] Prema novom standardu za planiranje unutarnjeg zračenja preporučena tumorska doza za slikom vođenu adaptivnu brahiterapiju (*Image guided adaptive brachytherapy*, IGABT) planira se na volumen pod visokim rizikom: vrat maternice, parametrija i rezidualni tumor kojima se ocrtaju konture na slikovnom prikazu CT ili MR.[27] Preporučena doza na visokorizični volumen jest 85–90 Gy EQD2 (izoefektivna doza). Za centre bez mogućnosti IGABT planiranja unutarnjeg zračenja i

dalje stoje preporuke planiranja u točki A (točka na 2 cm od vanjskog ušća vrata maternice i 2 cm lateralno) koja bi trebala biti jednaka ili veća od 75 Gy (EQD2) za visokorizični volumen širine do 3 cm, a veća za visokorizični volumen širine veće od 4 cm. Također se preporučuje uvijek izvještavati dozu isporučenu na maksimalnu širinu ciljanog volumena. Kod takvog planiranja unutarnjeg zračenja preporučuju se restrikcijske doze u ICRU točkama uz 3D volumne restrikcije za organe od rizika (rektum, sigmu, tanko crijevo i mjehur) ondje gdje je to dostupno izraziti.[28] U brahiterapiji se s podjednakim uspjehom mogu koristiti radioaktivni izvori LDR ili HDR (niske ili visoke brzine doze), najčešće cezij ili iridij. Učinkovitost primjene adjuvantne, konsolidacijske kemoterapije nakon provedene konkomitantne kemoradioterapije nije do kraja potvrđena, iako postoje istraživanja koja pokazuju pozitivne rezultate ovakvog pristupa.[29,30,31] Liječenje konkomitantnom kemobrahiterapijom praćenom konsolidacijskom kemoterapijom u istraživanju faze II pokazalo je odlične rezultate (petogodišnje preživljenje do progresije bolesti i ukupno preživljenje više od 80%) uz prihvatljivu toksičnost.[32,33,34,35,36] Konkomitantna kemoradioterapija ima značajnu akutnu toksičnost u odnosu na samu radioterapiju, prvenstveno gastrointestinalne i hematološke nuspojave, te je potrebna adekvatna i intenzivna potporna skrb. Primjena neoadjuvantne kemoterapije zasad ne predstavlja standard liječenja ovih bolesnica.[37,38] Neoadjuvantna kemoterapija primjenjena u kraćem vremenskom razdoblju (tjedna aplikacija kroz 6 tjedana), pogotovo kod pacijentica FIGO IIIC1 i IIIC2 stadija bolesti, uz standardnu kemoiradijaciju i brahiterapiju pokazuje obećavajuće rezultate.[39]

## FIGO stadij IVB

### *Metastatska bolest*

Kod bolesnica s inicijalno metastatskom bolesti treba učiniti potpunu dijagnostičku obradu kako bi se utvrdio stupanj proširenosti bolesti, podobnost za aktivno liječenje te definirao cilj i strategija liječenja uključujući i ranu ordinaciju najbolje suportivno-simptomatske terapije. Bolesnice u ovom stadiju bolesti primarno se liječe kemoterapijom temeljenom na platini, no na terapijski pristup utječu opće stanje bolesnice, funkcija bubrega, prethodno provedeno liječenje, akutni simptomi, komorbiditeti i slično. Ako je bolesnica dobrog općeg stanja i podobna za sistemnu terapiju, kliničke studije pokazale su bolju stopu odgovora, poboljšanje preživljenja bez znakova bolesti i poboljšanje kvalitete života kod primjene kombinacije citostatika u odnosu na monoterapiju cisplatinom **(II, B)**.[40,41] Preferirani protokol u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti jest cisplatin/paklitaksel/bevacizumab ili topotecan/paklitaksel/bevacizumab kod bolesnica koje ne mogu primati platinu **(I, A).** Dodatak bevacizumaba kombinaciji kemoterapije cisplatin/paklitaksel ili topotekan/paklitaksel u prvoj liniji liječenja bolesnica s metastatskom, perzistentnom ili recidivirajućom bolesti dovodi do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja bolesnica. Toksičnost je nešto veća (npr. hipertenzija, tromboembolijski događaji, fistule), ali ne dovodi do statistički značajnog smanjenja kvalitete života.[42,43] U pacijentica prethodno liječenih cisplatinom, karboplatina u kombinaciji s paklitakselom predstavlja jednako vrijednu terapijsku opciju.[44,45] Kod bolesnica kod kojih nije moguće primijeniti polikemoterapiju primjenjuje se monoterapija. Cisplatin je najučinkovitiji citostatik u liječenju metastatskog raka vrata maternice sa stopom odgovora u monoterapiji od 20–30%.[46] U prvoj liniji liječenja može se primijeniti i monokemoterapija karboplatinom i ifosfamidom.[47,48] Druga linija liječenja ima palijativni učinak, a obuhvaća različite citostatike s dokazanom aktivnošću u ovoj indikaciji (ifosfamid, paklitaksel, docetaksel, 5-fluorouracil, gemcitabin, mitomicin, topotekan), najčešće u monoterapiji.[49] Individualna primjena palijativne radioterapije provodi se najčešće u svrhu zaustavljanja krvarenja, kontrole boli i neuroloških ispada te prevencije prijeloma konzumiranog skeleta.[50] Potrebno je razmotriti korištenje steroeotaksijske tjelesne radioterapije u liječenju oligometastatske bolesti. Simptomatsko-potporna terapija opcija je liječenja bolesnica slabijega općeg stanja.

### *Recidivirajuća bolest*

Liječenje recidiva ovisi o lokaciji recidiva i prethodno primijenjenim modalitetima liječenja.[51] Pristup liječenju recidiva s namjerom izlječenja zahtijeva centralizaciju, liječenje u visokospecijaliziranim ustanovama i multidisciplinarnost (ginekološki onkolog, klinički onkolog, radiolog, patolog, citolog, urolog, plastični kirurg). Kod bolesnica s centralnim zdjeličnim recidivom nakon primarnoga operativnog zahvata preporučuje se kemoiradijacija zdjelice uz brahiterapiju.[52] Centralni zdjelični recidivi kod prethodno zračenih bolesnica mogu se pokušati operirati; tada je najčešće indicirana zdjelična egzenteracija.[53,54,55,56] Izolirani recidivi u paraaortalnim limfnim čvorovima mogu biti liječeni konkomitantnom kemoradioterapijom.[57] Potrebno je razmotriti korištenje steroeotaksijske tjelesne radioterapije u liječenju oligometastatske bolesti, poglavito kod bolesnica s lokalnom kontrolom i dužim periodom bez bolesti nakon ordinacije primarne terapije. U slučaju udaljeno recidivirajuće bolesti kemoterapija uz bevacizumab najčešća je opcija liječenja.

## Praćenje pacijentica nakon završenog liječenja

Primarni cilj praćenja uključuje ranu detekciju povrata bolesti te edukaciju i rehabilitaciju bolesnica u

svrhu prevencije i smanjenja psihosocijalnih i egzistencijalnih posljedica bolesti i provedenog liječenja, kao i optimizaciju kvalitete života.[58] Kontrolni pregled uključuje: anamnezu, opći klinički pregled s ginekološkim pregledom (pregled u spekulima vrata maternice ili vaginalne zaraslice te bimanualni pregled zdjelice) i savjetovanje u svrhu prevencije nuspojava bolesti i provedenog liječenja. Kontrolni pregled se radi svaka tri mjeseca tijekom prve dvije godine praćenja, potom svakih šest mjeseci sljedeće tri godine i nakon toga jedanput godišnje.[59] Papa test treba napraviti najmanje jedanput godišnje. U stadijima II–IV preporučuje se PET/CT ili CT prsišta, trbuha i zdjelice 3–6 mjeseci nakon završetka primarnog liječenja **(III, C)**.[49] Ostale dijagnostičke procedure rade se prema kliničkoj indikaciji.

## Dodatak 1 / Appendix 1

### *Razina dokaza / Levels of evidence*

I. Dokazi iz barem jednoga velikog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (niski potencijal za pristranost) ili metaanaliza dobro provedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti. / Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity.

II. Mala randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristranost (niska metodološka kvaliteta) ili metaanaliza takvih pokusa ili ispitivanja s pokazanom heterogenosti. / Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity.

III. Prospektivne kohortne studije. / Prospective cohort studies.

IV. Retrospektivne kohortne studije. / Retrospective cohort studies or case-control studies.

V. Studije bez kontrolne skupine, izvješća o slučaju, mišljenja stručnjaka. / Studies without control group, case reports, expert opinions.

### *Stupanj preporuke / Grades of recommendation*

A. Snažan dokaz o djelotvornosti sa značajnom kliničkom koristi, snažna preporuka. / Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.

B. Snažan ili umjeren dokaz za učinkovitost, ali s ograničenom kliničkom koristi, općenita preporuka. / Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.

C. Nedostatni dokazi o učinkovitosti ili koristi ne nadilaze rizik od nedostataka (nuspojave, troškovi...), po izboru. / Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc), optional.

D. Umjereni dokazi protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, općenito se ne preporučuje. / Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended.

E. Snažan dokaz protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, nikada se ne preporučuje. / Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.

## LITERATURA


1. *Vrdoljak E, Haller H, Ćorušić A, Boraska Jelavić T, Matković V, Strinić T i sur.* Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka vrata maternice. Liječ Vjesn. 2013;135:225–9.
2. *Incidencija raka u Hrvatskoj 2016.* Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten br. 41. 2019.
3. *Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH, ur.* WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs. Geneva: WHO Press; 2014, str. 307.
4. *Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R.* Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstetr. 2018;143 Suppl 2:22–36.
5. *McCluggage WG, Judge MJ, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Horn LC, Hui P I sur.* Data Set for the Reporting of Carcinomas of the Cervix: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Int J Gynecol Pathol. 2018;37(3):205–28.
6. *Fischerova D, Cibula D, Stenhova H, Vondrichova H, Calda P, Zikan M i sur.* Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(4):766–72.
7. *Moore DH.* Surgical Staging and Cervical Cancer: after 30 years, have we reached a conclusion? Cancer 2008;112:1874–1876.
8. *Haller H, Krašćević M, Mamula O, Brnčić-Fischer A, Eminović S, Manestar M.* Treatment and outcome of stage Ia1 squa-

mous cell carcinoma of the uterine cervix. Int J Gynaecol Obstetr. 2011;113(1):72–5.

9. *Hou J, Goldberg GL, Qualls CR, Kuo DY, Forman A, Smith HO.* Risk factors for poor prognosis in microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix (IA1 and IA2): a pooled analysis. Gynecol Oncol. 2011;121(1):135–42.
10. *Bisseling KC, Bekkers RL, Rome RM, Quinn MA.* Treatment of microinvasive adenoca of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature. Gynecol Oncol. 2007;107 (3):424–30.
11. *Wright JD, Nathavithrana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM i sur.* Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. Obstet Gynecol. 2010;115(3):585–90.
12. *Sevin BU, Nadji M, Averette HE, Hilsenbeck S, Smith D, Lampe B i sur.* Microinvasive carcinoma of the cervix. Cancer. 1992; 70(8):2121–8.
13. *Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Landoni F, Zola P, Cosio P i sur.* The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(6): 513–6.
14. *Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E i sur.* Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. J Clin Oncol. 2011;29(13): 1686–91.
15. *Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrigou M, Martin-Hirsch P, Makrydimas G, Paraskevadis E.* Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. Gynecol Oncol. 2004;93(2):469–73.
16. *Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P i sur.* Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib–IIa cervical cancer. Lancet. 1997;350(9077): 535–40.
17. *Small W Jr, Strauss JB, Jhingran A, Yashar CM, Cardenes HR, Erickson-Wittmann BA i sur.* ACR Appropriateness Criteria® definitive therapy for early-stage cervical cancer. Am J Clin Oncol. 2012;35:399–405.
18. *Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C.* Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. J Gynecol Oncol. 2017;28(3):e34.
19. *Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ.* A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 1999;73(2):177–83.
20. *Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, Zivanovic D, Brown CL, Chi DS i sur.* Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 2008;111:255–260.
21. *Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Leutz SS, Muderspach LI i sur.* A phase III randomised trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical cancer with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(1):169–76.
22. *Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR.* 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol. 2017;24(11):3406–12.
23. *Meng XY, Liao Y, Liu XP, Li S, Shi MJ, Zeng XT.* Concurrent cisplatin-based chemoradiotherapy versus exclusive radiotherapy in high-risk cervical cancer: a meta-analysis. Oncol Targets Ther. 2016;9:1875–88.
24. *Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randrianarivello H i sur.* Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;27(5):1051–6.
25. *ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements.* Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated Radiation therapy (IMRT)", ICRU Report 83.J.ICR 2010.
26. *Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA i sur.* Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340(15):1144–53.
27. *Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J i sur.* Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol. 2005;74(3):235–45.
28. *Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J i sur.* Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. Radiother Oncol. 2006;78(1):67–77.
29. *Gonzales Duenas A, Zarba JJ, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, Pattaranutaporn P i sur.* Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinomaof the cervix**.** J Clin Oncol. 2011;29 (13):1678–85.
30. *Wong LC, Ngan HYS, Cheung ANY, Cheng DKL, Ng Y, Choy DTK.* Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer. J Clin Oncol. 1999;17(7):2055.
31. *Tangjitgamol S, Tharavichitkul E, Tovanabutra C, Rongsriyam K, Asakij T, Paengchit K i sur.* A randomized controlled trial comparing concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer patients: ACTLACC trial. J Gynecol Oncol. 2019;30:e82.
32. *Vrdoljak E, Omrčen T, Saratlija-Novaković Ž, Boraska Jelavić T, Prskalo T, Hrepić D i sur.* Concomitant chemobrahyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy for women with locally advanced carcinoma of the uterine cervix – Final results of a prospective phase-II study. Gynecol Oncol. 2006;103:494–499.
33. *Vrdoljak E, Prskalo T, Omrčen T, Šitum K, Boraska T, Frleta Ilić N i sur.* Concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: results of a phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(3):824–9.
34. *Vrdoljak E, Omrčen T, Novaković ZS, Jelavić TB, Prskalo T, Hrepić D i sur.* Concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy for women with locally advanced carcinoma of the uterine cervix--final results of a prospective phase II-study. Gynecol Oncol. 2006;103(2):494–9.

35. *Petrić Miše B, Boraska Jelavić T, Strikic A, Hrepić D, Tomić K, Hamm W i sur.* Long follow-up of patients with locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemobrachyradiotherapy with cisplatin and ifosfamide followed by consolidation chemotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2015; 25(2):315–9.
36. *Jelavić TB, Miše BP, Strikic A, Ban M, Vrdoljak E.* Adjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer After Treatment with Concomitant Chemoradiotherapy--Room for Improvement? Anticancer Res. 2015;35(7):4161–5.
37. *Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration.* Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. Eur J Cancer. 2003;39(17):2470–86.
38. *Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, Spirtos NM, Mannel RS, Hannigan E i sur.* Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. Gynecol Oncol. 2007;106:362–369.
39. *McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, Hall-Craggs MA, Symonds RP, Warwick V i sur.* A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. Br J Cancer. 2013;108 (12): 2464–9.
40. *Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J i sur.* Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2004;22(15):3113–9.
41. *Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J i sur.* Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2005; 23(21):4626–33.
42. *Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM i sur.* Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet. 2017;390(10103):1654–63.
43. *Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long HJ 3rd i sur.* Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). Lancet Oncol. 2015;16(3):301–11.
44. *Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T i sur.* Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol. 2015;33(19):2129–35.
45. *Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, Raspagliesi F, Barni S.* A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. Gynecol Oncol. 2014;133(1):117–23.
46. *Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Laggasse L, Blessing J.* Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix.: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Cancer. 1981;48:899–903.
47. *Weiss GR, Green S, Hannigan EV, Boutselis JG, Surwit EA, Wallace DL i sur.* A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1990;39 (3):332–6.
48. *Sutton GP, Blessing JA, McGuire WP, Patton T, Look KY.* Phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent squamous carcinoma of the cervix who had never received chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. Am J Obstet Gynecol 1993;168:805–7.
49. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Cervical Cancer. Version 5. 2019. Dostupno na: www.nccn.org. Pristupljeno: 1. lipnja 2020.
50. *Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, Konski AA.* A review oh hypofractionated palliative radiotherapy. Cancer. 2007;109: 1462–70.
51. *Gadducci A, Tana R, Cosio S, Cionini L.* Treatment options in recurrent cervical cancer. Oncology Lett. 2010;1(1):3–11.
52. *Chung YL, Jian JJ, Cheng SH, Hsieh CI, Tan TD, Chang HJ i sur.* Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy with concurrent and adjuvant cisplatin-based chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a phase I/II study. Gynecol Oncol. 2005;97(1):126–35.
53. *Marnitz S, Dowdy S, Lanowska M, Schneider A, Podratz K, Köhler C.* Exenterations 60 years after first description: results of a survey among US and German Gynecologic Oncology Centers. Int J Gynecol Cancer. 2009;19(5):974–7.
54. *Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF.* Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. Gynecol Oncol. 2005;99:153–159.
55. *Goldberg GL, Sukumvanich P, Einstein MH, Smith HO, Anderson PS, Fields AL.* Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003). Gynecol Oncol. 2006;101(2):261–8.
56. *Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW, Schnuerch HG, Ackermann R, Grimm MO i sur.* Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. J Surg Oncol. 2007;95(6):476–84.
57. *Kim JS, Kim SY, Kim KH, Cho MJ.* Hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for para-aortic lymphnode recurrence in carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55:1247–1253.
58. *Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M; The Gynecology Cancer Disease Site Group.* Follow-up for women after treatment for cervical cancer: A systematic review. Gynecol Oncol. 2009;114:528–535.
59. *Vrdoljak E, Boraska Jelavić T, Petrić Miše B, Omrčen T.* Optimal follow-up of cervical cancer patients. Mag Eur Medi Oncol, memo 2015;8:66–70. doi: 10.1007/s12254-015-0203-y, ISSN 1865-5041.

**Liječ Vjesn** 2021;143:404–415
https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-2

**Smjernice | Guidelines**

# Kliničke smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od zloćudnih tumora tijela maternice

## Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with malignant tumors of uterine corpus

Ana Fröbe[1,12]✉, Blanka Jakšić[1], Višnja Matković[2], Herman Haller[3,14], Branka Petrić Miše[4,15], Dražan Butorac[5,14,16], Goran Vujić[2,13], Marina Kos[6,13], Tihana Boraska Jelavić[4,17], Snježana Tomić[7,15], Vanda Paradžik Pašalić[2], Ante Ćorušić[2,13], Ani Mihaljević Ferari[8], Ivana Canjko[9], Angela Prgomet Sečan[1], Danijela Vrdoljak Mozetić[10,14], Tanja Leniček[6,13], Gordana Lovrenčić-Prpić[11], Anastazija Aleksandrova Stanojević[2], Eduard Vrdoljak[4,15]

[1] Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Klinika za ženske bolesti i porode, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[3] Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[4] Klinika za onkologiju i radioterapiju, Klinički bolnički centar Split, Split
[5] Klinika za ženske bolesti i porodništvo, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[6] Klinički zavod za patologiju i citologiju "Ljudevit Jurak", Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[7] Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Klinički bolnički centar Split, Split
[8] Klinika za radioterapiju i onkologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[9] Zavod za onkologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek
[10] Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[11] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[12] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[13] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[14] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka
[15] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split
[16] Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb
[17] Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu, Split

**Deskriptori**
TUMORI ENDOMETRIJA – dijagnoza, patologija, liječenje; SARKOM – dijagnoza, patologija, liječenje; STROMALNI SARKOM ENDOMETRIJA – dijagnoza, patologija, liječenje; TUMORI MATERNICE – dijagnoza, patologija, liječenje; PRAĆENJE BOLESNIKA; SMJERNICE – standardi; HRVATSKA

**SAŽETAK.** Rak tijela maternice, prema zadnjim podatcima Registra za rak iz 2017. godine u Republici Hrvatskoj, nalazi se na četvrtom mjestu po učestalosti, a na osmom mjestu po smrtnosti. Najčešće se dijagnosticira u postmenopauzalnih žena, većinom u dobi od 50. do 79. godine života. Dijagnoza karcinoma endometrija utvrđuje se patohistološkom analizom kiretmana ili bioptata sluznice maternice, a stupanj proširenosti bolesti primjenom slikovnih metoda. U većine bolesnica bolest se otkriva u lokaliziranom stadiju te se uspješno liječi operativno, a ovisno o patohistološkom nalazu i primjenom odgovarajuće adjuvantne terapije. Lokalno uznapredovala bolest najčešće se liječi operativno uz adjuvantnu terapiju, a metastatska primjenom kemoterapije ili hormonske terapije. Mezenhimalni tumori tijela maternice liječe se operativno uz dodatak sistemske terapije adjuvantno ili samo sistemskom terapijom u slučaju diseminirane bolesti. Ove kliničke upute pisane su u cilju postizanja najviših standarda i ujednačenja postupaka u dijagnosticiranju, liječenju i praćenju bolesnica sa zloćudnim tumorima tijela maternice u Republici Hrvatskoj.

**Descriptors**
ENDOMETRIAL NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; SARCOMA – diagnosis, pathology, therapy; SARCOMA, ENDOMETRIAL STROMAL – diagnosis, pathology, therapy; UTERINE NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; AFTERCARE; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC – standards; CROATIA

**SUMMARY.** Uterine cancer, according to the latest data from the 2017 Croatian Cancer Registry, is the fourth most common cancer in women in Croatia and ranking eighth in mortality. Most commonly, it is diagnosed in postmenopausal women at the age 50–79. Endometrial cancer diagnosis is determined by pathohistological analysis of curettage or biopsy and the stage of the disease by radiological imaging. In most patients, the disease is diagnosed in the localized stage and is successfully treated surgically; depending on the pathohistological finding, appropriate adjuvant therapy could be applied. Locally advanced disease is most commonly treated surgically with adjuvant therapy, and metastatic with chemotherapy or hormone therapy. Mesenchymal tumors of the uterine body are treated surgically with the addition of systemic adjuvant therapy, or only systemic therapy in the case of metastatic disease. The following manuscript presents clinical guidelines to standardise procedures for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with malignant tumors of the uterus in the Republic of Croatia.

Ove smjernice, njihovo drugo izdanje, napisane su za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u dijagnosticiranju, liječenju i praćenju bolesnica oboljelih od zloćudnih tumora tijela maternice.

Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Ana Fröbe, https://orcid.org/0000-0002-5834-9841
Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb,
e-pošta: afrobe@irb.hr

*Primljeno 22. listopada 2020., prihvaćeno 17. svibnja 2021.*

Inicijalni plan liječenja bolesnica sa zloćudnim tumorima tijela maternice treba donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: užeg specijalista ginekološke onkologije, onkologa, patologa i radiologa te prema potrebi i specijalista druge specijalnosti.

Liječenje se može započeti bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

### *Pojavnost i smrtnost*

Godine 2017. u Republici Hrvatskoj zabilježeno je 717 novodijagnosticiranih slučajeva raka tijela maternice s dobno standardiziranom incidencijom 16,5 na 100.000 žena. Rak tijela maternice čini 6% svih novodijagnosticiranih slučajeva raka u žena u Republici Hrvatskoj. Godine 2017. zabilježeno je 113 smrtnih slučajeva od raka tijela maternice uz omjer mortaliteta i incidencije 0,157.[2]

## RAK ENDOMETRIJA

### *Dijagnoza*

Dijagnoza raka endometrija postavlja se patohistološkim pregledom tkiva dobivenog frakcioniranom kiretažom, biopsijom sluznice maternice uzete tijekom histeroskopije ili operacijom.[3]

### *Patologija*

Patohistološki opis nakon kiretaže ili biopsije sluznice maternice mora sadržavati histološki tip i stupanj diferencijacije (gradus) tumora.

Patohistološki opis nakon operativnog zahvata mora biti strukturiran i sadržavati: tip kirurškog zahvata, cjelovitost uzorka, smještaj i veličinu tumora, histološki tip tumora, stupanj diferencijacije (primjenjuje se samo za endometrioidni i mucinozni histološki podtip), debljinu endometrija i dubinu invazije (u mm), zahvaćanje seroze, zahvaćanje strome cerviksa, zahvaćanje drugih tkiva i organa (jajnici, jajovodi, druga tkiva i organi upućeni na analizu), nalaz vaskularne invazije, status limfnih čvorova: lokacija, broj pregledanih limfnih čvorova i broj limfnih čvorova s presadnicama (definirati nalaze li se makrometastaze, mikrometastaze ili izolirane tumorske stanice).[4,5,6] Također, u slučaju lokoregionalno uznapredovalih, inoperabilnih ili diseminiranih tumora patohistološki nalaz treba imati izvješće o statusu mikrosatelitne stabilnosti, status hormonskih receptora (ER i PR) te BRCA 1 i 2 status kod seroznog karcinoma.[7]

Najčešći histološki tip raka endometrija jest endometrioidni karcinom, a znatno rjeđi su: svijetlostanični karcinom, serozni karcinom, nediferencirani/dediferencirani karcinom i karcinosarkom.[8]

### *Dijagnostička obrada*

Početna dijagnostička obrada uključuje anamnezu, klinički i ginekološki pregled, transvaginalni ultrazvuk te laboratorijske pretrage (kompletna i diferencijalna krvna slika, biokemijske pretrage krvi) **(V, A)** (Razina dokaza i stupanj preporuke – Dodatak 1).

Daljnja dijagnostička obrada ovisi o planiranom kirurškom zahvatu:[9]

1. RTG srca i pluća – u slučaju patološkog nalaza CT-a toraksa;
2. MR zdjelice – za utvrđivanje ishodišta tumora (endometrij vs endocerviks), za utvrđivanje lokalne proširenosti bolesti **(IV, A)**;[10,11]
3. CT toraksa, abdomena i zdjelice – za karcinome visokog gradusa, evaluacija postojanja metastatske bolesti **(IV, C)**;[12]
4. FDG PET/CT – evaluacija postojanja metastatske bolesti u slučaju nejasnog nalaza CT pretraga **(IV, C)**.

Razmotriti druge dijagnostičke pretrage ovisno o simptomatologiji i kliničkoj slici[13] (Tablica 1 i 2).

### Terapijske opcije

### *Kirurško liječenje*

Totalna abdominalna histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom, s limfadenektomijom ili bez nje, čini primarno liječenje lokaliziranog karcinoma endometrija **(IV, A)**. U bolesnica s diseminiranom bolešću dolazi u obzir palijativna histerektomija ili maksimalna redukcija tumora, poglavito kod bolesnica sa simptomatskom bolešću.[14]

Kirurški zahvat može biti učinjen: abdominalnim putem (laparotomija), laparoskopski, vaginalno ili robotskom kirurgijom **(I, A)**.[15,16,17]

Limfadenektomija zdjeličnih limfnih čvorova, s disekcijom ili bez disekcije paraaortalnih limfnih čvorova, preporučuje se radi utvrđivanja točnog stadija bolesti iako rezultati provedenih randomiziranih kliničkih istraživanja nisu pokazali dobit u ukupnom preživljenju ili preživljenju bez povrata bolesti.[18,19] Retrospektivni podatci ukazuju na dobit u ukupnom preživljenju u bolesnica u kojih je učinjena limfadenektomija, uglavnom za tumore visokog gradusa.[20,21] Ukoliko je limfadenektomija indicirana, treba uključiti zdjelične limfne čvorove i paraaortalne limfne čvorove do razine bubrežnih krvnih žila jer su presadnice u paraaortalnim limfnim čvorovima moguće i bez presadnica u zdjeličnim limfnim čvorovima **(IV, B)**.[22,23,24,25] Više od 10 limfnih čvorova mora biti odstranjeno kako bi se limfadenektomija smatrala adekvatnom.[20,26]

Mapiranje limfnih čvorova čuvara (*Sentinel Lymph Node Mapping*), u usporedbi sa sustavnom limfadenektomijom, povećava stupanj otkrivanja presadnica

Tablica 1. TNM i FIGO klasifikacija karcinoma maternice i karcinosarkoma[65,68]
Table 1. TNM and FIGO classification for uterine carcinomas and carcinosarcomas

| TNM kategorije / TNM category | FIGO stadiji / FIGO stage | |
|---|---|---|
| TX | | Prisutnost primarnog tumora ne može se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed |
| T0 | | Nema dokaza primarnog tumora / No evidence of primary tumor |
| T1 | I | Tumor ograničen na tijelo maternice, uključujući zahvaćanje endocervikalnih žlijezda / Tumor confined to the corpus uteri, including endocervical glandular involvement |
| T1a | IA | Tumor ograničen na endometrij ili koji zahvaća manje od polovine miometrija / Tumor limited to the endometrium or invading less than helf the myometrium |
| T1b | IB | Tumor koji zahvaća pola ili više od pola miometrija / Tumor invading one half of the myometrium |
| T2 | II | Tumor zahvaća stromu* vrata maternice, ali se ne širi izvan maternice. *Ne uključuje zahvaćanje površine niti endocervikalnih kripti. / Tumor invading the stromal connective tissue of the cervix but not extending beyond the uterus. Does not include endocervial glandular involvement. |
| T3 | III | Tumor zahvaća serozu, adneksa, rodnicu ili parametrije / Tumor involving serosa, adnexa, vagina, or parametrium |
| T3a | IIIA | Tumor zahvaća serozu i/ili adneksa (izravno širenje ili presadnice) / Tumor involving the serosa and/or adnexa (direct extension or metastasis) |
| T3b | IIIB | Tumor zahvaća rodnicu (izravno širenje ili presadnice) ili parametrije / Vaginal involvement (direct extension or metastasis) or parametrial involvement |
| T4 | IVA | Tumor zahvaća sluznicu mokraćnog mjehura i/ili sluznicu crijeva (bulozni edem nije dovoljan za klasificiranje tumora kao T4) / Tumor invades bladder mucosa and/or bowel mucosa (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4) |
| **Regionalni limfni čvorovi / Regional lymph nodes** | | |
| NX | | Regionalne limfne čvorove ne može se procijeniti / Regional lymph nodes cannot be assesed |
| N0 | | Nema presadnica u regionalnim limfnim čvorovima / No metastatses in regional lymph nodes |
| N0(i+) | | Pojedinačne tumorske stanice u regionalnom/im limfnom/im čvoru/ovima ≤0,2 mm / Isolated tumor cells in regional lypmph nodes no greater than 0.2 mm |
| N1 | IIIC1 | Presadnice u zdjeličnim limfnim čvorovima / Regional lymoh node metastasis to pelvic lymoh nodes |
| N1mi | IIIC1 | Presadnice u zdjelične limfne čvorove veće od 0,2 mm, ali ne veće od 2 mm u promjeru / Regional lymph nodes metastases (greater than 0.2 mm but not greater than 2 mm in diameter to pelvic lymph nodes |
| N1a | IIIC1 | Presadnice u zdjelične limfne čvorove veće od 2 mm u promjeru / Regional lymph nodes metastaseis (greater than 0.2 mm but not greater than 2 mm in diameter to pelvic lympoh nodes) |
| N2 | IIIC2 | Presadnice u paraaortalne limfne čvorove, s presadnicama u zdjeličnim limfnim čvorovima ili bez njih /Regional lymph nodes metastases to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes |
| N2mi | IIIC2 | Presadnice u paraaortalne limfne čvorove, s presadnicama u zdjeličnim limfnim čvorovima ili bez njih, veće od 0,2 mm u promjeru, ali ne veće od 2 mm u promjeru / Regional lymph nodes metastases (greater than 0.2 mm but not greater than 2 mm in diameter) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes) |
| N2a | IIIC2 | Presadnice u paraaortalne limfne čvorove, s presadnicama u zdjeličnim limfnim čvorovima ili bez njih, veće od 2 mm u promjeru / Regional lymph node metastases (greater than 2 mm in diameter) to paraaortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes |
| **Udaljene presadnice / Distant metastases** | | |
| M0 | | Nema udaljenih presadnica / No distant metastasis |
| M1 | IVB | Prisutne udaljene presadnice (uključuje presadnice u ingvinalne limfne čvorove, potrbušnicu, pluća, jetru ili kosti; isključuje presadnice u zdjelične ili paraaortalne limfne čvorove, rodnicu, serozu maternice ili adneksa) / Distant metastases (includes metastases to inguinal lymph nodes, intraperitoneal disease, lung, liver or bone; it excludes metastases to pelvic or para aortic lymph nodes, vagina, uterine serosa, or adnexa) |

Tablica 2. AJCC stadiji karcinoma maternice i karcinosarkoma[68]
Table 2. AJCC staging of uterine carcinoma and carcinosarcoma

| | T | N | M |
|---|---|---|---|
| Stadij I (Stage I) | T1 | N0 | M0 |
| Stadij IA (Stage IA) | T1a | N0 | M0 |
| Stadij IB (Stage IB) | T1b | N0 | M0 |
| Stadij II (Stage II) | T2 | N0 | M0 |
| Stadij III (Stage III) | T3 | N0 | M0 |
| Stadij IIIA (Stage IIIA) | T3a | N0 | M0 |
| Stadij IIIB (Stage IIIB) | T3b | N0 | M0 |
| Stadij IIIC1 (Stage IIIC1) | T1-T3 | N1/N1mi/N1a | M0 |
| Stadij IIIC2 (Stage IIIC2) | T1-T3 | N2/N2mi/N2a | M0 |
| Stadij IVA (Stage IVA) | T4 | bilo koji N / any N | M0 |
| Stadij IVB (Stage IVB) | bilo koji T | bilo koji N / any N | M1 |

u limfnim čvorovima s niskom stopom lažno negativnih limfnih čvorova, prema rezultatima prospektivnih i retrospektivnih kliničkih studija.[27] U bolesnica s endometrioidnim karcinomom ograničenim na maternicu može se razmotriti mapiranje limfnih čvorova čuvara mada se još uvijek smatra eksperimentalnim **(IV, D)**.[28]

Tijekom kirurškog zahvata potrebna je vizualna evaluacija potrbušnice, ošita i seroznih površina uz biopsiju suspektnih lezija, kako bi se isključilo/potvrdilo postojanje bolesti izvan maternice.

U slučaju seroznog karcinoma endometrija ili karcinosarkoma, može se razmotriti omentektomija.[13,29,30]

## *Radioterapija*

### Brahiterapija

Brahiterapiju rodnice optimalno je započeti 6–8 tjedana nakon operacije, ne kasnije od 12 tjedana nakon operacije. Zrači se područje zaraslice i gornja 1/3 do 1/2 rodnice (ne više od gornje 2/3 rodnice). Doza se definira na površinu rodnice ili na 0,5 cm od površine rodnice. Brahiterapija velike brzine doze (HDR BT) kao monoterapija: 5 x 6 Gy ili 3 x 7 Gy; uz radioterapiju vanjskim snopom (*boost*): 2–3 x 4–6 Gy. Brahiterapija male brzine doze (LDR BT) kao monoterapija: do 60 Gy; uz radioterapiju vanjskim snopom (*boost*): 30 Gy.[31]

### Radioterapija vanjskim snopom

Primjenjuje se 3D konformalna radioterapija temeljena na CT planiranju. Može se razmotriti primjena intenzitetno modulirajuće radioterapije (IMRT) uz svakodnevno slikovno navođenje (IGRT). Klinički ciljni volumen kod zdjelične radioterapije čine: donji zajednički ilijačni limfni čvorovi, vanjski ilijačni limfni čvorovi, unutarnji ilijačni limfni čvorovi, opturatorni limfni čvorovi, parametriji, gornji dio rodnice, okolno tkivo rodnice i presakralni limfni čvorovi u slučaju širenja bolesti na vrat maternice. Radioterapija proširenim poljem uključuje zdjeličnu radioterapiju, zajedničke ilijačne limfne čvorove u cijelosti i paraaortalne limfne čvorove. Gornja granica polja trebala bi biti barem 1–2 cm iznad razine renalnih krvnih žila. Optimalna doza adjuvantne radioterapije vanjskim snopom iznosi 45–50 Gy (za kontrolu mikroskopske bolesti). U slučaju postojanja makroskopske rezidualne bolesti nakon operacije, indicirana je dodatna doza na ostatno tkivo (*boost*) do ukupne doze od 60–70 Gy. Kod neoadjuvantne radioterapije primjenjuje se radioterapija vanjskim snopom u dozi od 45–50 Gy te 1–2 aplikacije brahiterapije velike brzine doze, do ukupne doze od 75–80 Gy.[31]

## *Sustavno liječenje*

Preferirani kemoterapijski protokol u adjuvantnom liječenju te za liječenje recidivirajuće ili metastatske bolesti jest paklitaksel/karboplatin.[32]

Ostali preporučeni kemoterapijski protokoli jesu: docetaksel/karboplatin, cisplatin/doksorubicin, cisplatin/doksorubicin/paklitaksel, ifosfamid/paklitaksel (kategorija 1 za karcinosarkom), cisplatin/ifosfamid (za karcinosarkom), monokemoterapija cisplatinom, karboplatinom, doksorubicinom, paklitakselom, docetakselom, ifosfamidom (za karcinosarkom).[33,34]

Preferirani protokoli hormonske terapije jesu: medroksiprogesteron acetat/tamoksifen (naizmjenično), megestrol acetat/tamoksifen (naizmjenično), medroksiprogesteron acetat, megestrol acetat, intrauterini sustav s levonorgestrelom (liječenje uz očuvanje plodnosti), inhibitori aromataze, tamoksifen.[35,36,37]

## Liječenje stadija I endometrioidnog karcinoma endometrija

Identificirano je više rizičnih čimbenika za pojavu recidiva u ranom stadiju karcinoma endometrija: histološki podtip, gradus 3, invazija polovice ili više od polovice miometrija, invazija vaskularnih prostora, presadnice u limfnim čvorovima i promjer tumora veći od 2 cm.[38,39,40]

Prvi stadij bolesti dijeli se u tri kategorije rizika:
- nizak rizik: stadij IA, endometrioidni tip, gradus 1 i 2;
- srednji rizik: stadij IA, endometrioidni tip, gradus 3 ili stadij IB, endometrioidni tip, gradus 1 i 2;
- visok rizik: stadij IB, endometrioidni tip, gradus 3 ili bilo koji stadij neendometrioidnog tipa.

Dodatni čimbenici koji utječu na rizik povrata bolesti jesu dob bolesnice (dob iznad 60 godina jest čimbenik visokog rizika) te zahvaćenost donjeg segmenta maternice.

### *Kirurško liječenje*

Totalna abdominalna histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom, s limfadenektomijom ili bez nje, čini primarno liječenje.[14]

Limfadenektomija zdjeličnih limfnih čvorova, s disekcijom ili bez disekcije paraaortalnih limfnih čvorova, preporučuje se u bolesnica stadija I srednjeg i visokog rizika.

U bolesnica s endometrioidnim karcinomom endometrija ograničenim na maternicu može se razmotriti mapiranje limfnih čvorova čuvara.[27]

### *Adjuvantno liječenje*

U bolesnica stadija IA endometrioidnog adenokarcinoma endometrija gradusa 1 i 2 nije potrebno adjuvantno onkološko liječenje **(I, A)**.[41] Ukoliko je prisutan jedan rizični čimbenik može se razmotriti brahiterapija rodnice. Ukoliko su prisutna dva rizična čimbenika preporučuje se brahiterapija rodnice **(I, B)**.[42]

U bolesnica stadija IA endometrioidnog adenokarcinoma endometrija gradusa 3 indicirana je adjuvantna brahiterapija rodnice **(III, B)**.[42] Opservacija je moguća ukoliko nema invazije miometrija niti limfovaskularne invazije.

U bolesnica stadija IB endometrioidnog adenokarcinoma endometrija gradusa 1 i 2 indicirana je adjuvantna brahiterapija rodnice **(I, B)**.[42,43,44,45]

U bolesnica stadija IB endometrioidnog adenokarcinoma endometrija gradusa 3 indicirana je adjuvantna radioterapija vanjskim snopom **(I, B)**.[46,47] Može se razmotriti primjena adjuvantne brahiterapije rodnice kako bi se smanjila incidencija recidiva u rodnici **(III, B)**. Također se može razmotriti i primjena adjuvantne sistemske terapije ovisno o prisutnim rizičnim čimbenicima **(II, B)**.[48]

### *Terapija za očuvanje plodnosti*

U odabranih bolesnica stadija IA endometrioidnog karcinoma endometrija gradusa 1 koje žele očuvati plodnost može se razmotriti kontinuirana terapija temeljena na progestinima (megestrol acetat, medroksiprogesteron, intrauterini sustav s levonorgestrelom), uz redovito uzorkovanje endometrija (biopsijom ili kiretažom) svakih 3–6 mjeseci **(IV, B)**.[49] Totalnu histerektomiju s bilateralnom salpingo-ooforektomijom treba učiniti: nakon završetka rađanja, ukoliko se biopsijom dokaže progresija bolesti ili ako je karcinom endometrija prisutan nakon 6–12 mjeseci terapije temeljene na progestinima **(IV, B)**.[50,51]

## Liječenje stadija II endometrioidnog karcinoma endometrija

### *Kirurško liječenje*

Radikalna histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom i zdjeličnom limfadenektomijom, s paraaortalnom limfadenektomijom ili bez nje, čini primarno liječenje.[52]

### *Adjuvantno liječenje*

U bolesnica stadija II endometrioidnog adenokarcinoma endometrija gradusa 1 i 2 indicirana je adjuvantna brahiterapija rodnice **(III, B)**. Ako je učinjena jednostavna histerektomija ili ukoliko je prisutna limfovaskularna invazija, indicirana je radioterapija vanjskim snopom (III, B).[53]

U bolesnica stadija II endometrioidnog adenokarcinoma endometrija gradusa 3 indicirana je adjuvantna radioterapija vanjskim snopom s adjuvantnom brahiterapijom rodnice ili bez nje.[51,54] Savjetuje se primjena konkomitantne ili sekvencijske adjuvantne kemoterapije temeljene na platini **(II, B)**.[55,47]

## Liječenje stadija III-IV endometrioidnog karcinoma endometrija

### *Kirurško liječenje*

Maksimalna redukcija tumora indicirana je u bolesnica dobroga općeg stanja s resektabilnim tumorima. U bolesnica s metastatskom bolešću, dobrog općeg stanja, može se razmotriti palijativna kirurgija.

### *Adjuvantno liječenje*

U bolesnica stadija IIIA – IIIC preporučuje se primjena kemoterapije temeljene na platini, konkomitantno ili sekvencijski s radioterapijom vanjskim snopom s brahiterapijom rodnice ili bez nje, ovisno o pozitivnosti resekcijskog ruba na zaraslici rodnice **(I, A)**.[47,48,56,57]

U bolesnica stadija IVA – IVB osnovu adjuvantnog liječenja čini kemoterapija. Dolazi u obzir i primjena radioterapije vanjskim snopom s brahiterapijom rodnice ili bez nje.[58]

### *Primarno liječenje*

U bolesnica u kojih nije moguće učiniti operativni zahvat zbog neresektabilne bolesti ili medicinskih kontraindikacija indicirana je primarna radioterapija vanjskim snopom s intrakavitarnom brahiterapijom ili bez nje.[59]

U bolesnica s metastatskom bolešću indicirano je liječenje kemoterapijom ili hormonskom terapijom. U bolesnica lošijeg općeg stanja ili s komorbiditetima zbog kojih ne mogu primati kemoterapiju, indicirano je provođenje hormonske terapije. U svakom slučaju,

preporučljiva je rana ordinacija suportivno-simptomatske terapije.

### Lokoregionalni povrat bolesti

Liječenje lokoregionalnog povrata bolesti ovisi o prethodno provedenoj terapiji, vremenu proteklom od provođenja adjuvantne terapije ili operacije, dobi i općem stanju bolesnice.

Recidiv u rodnici kod bolesnica u kojih prethodno nije provedena radioterapija liječi se primjenom radioterapije vanjskim snopom uz brahiterapiju rodnice **(III, A)**.[43,60] Dolazi u obzir i kirurško liječenje. Ukoliko je do recidiva u rodnici došlo u bolesnice prethodno liječene zračenjem, indicirano je kirurško liječenje.[61,62] Ukoliko uz recidiv u rodnici postoji i udaljeni rasap bolesti, indicirano je provođenje kemoterapije ili hormonske terapije.

### Liječenje ostalih histoloških tipova karcinoma endometrija

Ostali histološki tipovi karcinoma endometrija jesu: svijetlostanični karcinom, serozni karcinom, nediferencirani/dediferencirani karcinom, miješani karcinom i karcinosarkom.

Primarno liječenje je kirurški zahvat, totalna abdominalna histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom, zdjeličnom i paraaortalnom limfadenektomijom. Kod seroznog karcinoma endometrija i karcinosarkoma može se razmotriti omentektomija i multiple biopsije peritoneuma.[13] Ukoliko se radi o velikoj tumorskoj masi, treba razmotriti mogućnost maksimalne tumorske redukcije.

U bolesnica stadija IA bez invazije miometrija i bez limfovaskularne invazije (bolest nađena u kiretmanu, bez rezidualne bolesti u maternici nakon histerektomije) indicirana je adjuvantna brahiterapija rodnice bez kemoterapije **(IV, C)**.

U bolesnica stadija IA s invazijom miometrija indicirana je kemoterapija s brahiterapijom rodnice. Dolazi u obzir i provođenje radioterapije vanjskim snopom s brahiterapijom rodnice ili bez nje s konkomitantnom i sekvencijskom kemoterapijom **(II,B)**.[47]

U bolesnica stadija IB, II, III i IV, indicirana je adjuvantna kemoterapija s radioterapijom ili bez nje vanjskim snopom i/ili brahiterapijom rodnice.[47,63,64,65]

U bolesnica koje nisu podobne za kirurško liječenje, primarno liječenje čini kemoterapija s ciljanom radioterapijom vanjskim snopom ili bez nje, s intrakavitarnom brahiterapijom ili bez nje.

### *Praćenje bolesnica*

Tijekom prve dvije do tri godine praćenja indiciran je klinički pregled s uzimanjem anamneze uključujući ginekološki pregled svaka tri mjeseca, a potom svakih šest mjeseci do pet godina praćenja.[66] Jednom godišnje potrebno je uzeti bris sa zaraslice i iz rodnice za citološku analizu.

Ukoliko je bolesnica liječena s ciljem očuvanja plodnosti, potrebno je učiniti kontrolnu MR zdjelice nakon 6 mjeseci liječenja. Rutinska radiološka dijagnostika, osim u slučaju praćenja odgovora na terapiju u M+ bolesti, ne preporučuje se u praćenju karcinoma endometrija.

Ukoliko postoji sumnja na povrat ili rasap bolesti preporučuje se učiniti CT toraksa, abdomena i zdjelice, ovisno o simptomatologiji. U bolesnica koje su kandidati za lokoregionalnu terapiju, preporučuje se učiniti PET/CT s ciljem isključivanja postojanja udaljenog rasapa bolesti. Ukoliko u bolesnice nije prethodno učinjena histerektomija, a sumnja se na povrat bolesti, indicirano je učiniti MR zdjelice.[67]

## SARKOMI MATERNICE

### *Dijagnoza*

Dijagnoza uterinog sarkoma postavlja se nakon totalne histerektomije ili supracervikalne histerektomije s bilateralnom salpingo-ooforektomijom ili bez nje.[68,69] Moguće je postavljanje dijagnoze i nakon miomektomije kao slučajan nalaz. Kod sumnje na sarkom ne preporučuje se ni biopsija niti fragmentacija odnosno morcelacija tumora.[70]

### *Patologija*

Patohistološki opis mora biti strukturiran i sadržavati: tip kirurškog zahvata, cjelovitost uzorka, veličinu tumora, histološki tip tumora, histološki gradus i dubinu invazije miometrija (samo za adenosarkom), zahvaćanje drugih tkiva i organa (jajnici, jajovodi, vagina, parametriji, druga tkiva i organi), status resekcijskih rubova (udaljenost tumora od resekcijskih rubova u mm), nalaz vaskularne invazije, status limfnih čvorova: lokacija, broj pregledanih limfnih čvorova i broj limfnih čvorova s presadnicama (makrometastaze, mikrometastaze, izolirane tumorske stanice).

Najčešći histološki tipovi sarkoma uterusa jesu: leiomiosarkom, endometralni stromalni sarkom niskog gradusa, endometralni stromalni sarkom visokog gradusa, nediferencirani sarkom.[4,71] Rijetki podtipovi sarkoma uterusa jesu: adenosarkom, PECom, rabdomiosarkom, UTROSCT i PNET.[4,72]

### *Dijagnostička obrada*

Početna dijagnostička obrada uključuje anamnezu, klinički i ginekološki pregled, transvaginalni ultrazvuk te laboratorijske pretrage (kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, biokemijske pretrage krvi).

Daljnja dijagnostička obrada ovisi o planiranom odnosno učinjenom kirurškom zahvatu:

Tablica 3. TNM i FIGO klasifikacija sarkoma maternice[68]
Table 3. TNM and FIGO classification of uterine sarcoma

| TNM kategorije / TNM category | FIGO stadiji / FIGO stage | |
|---|---|---|
| TX | | Prisutnost primarnog tumora ne može se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed |
| T0 | | Nema dokaza primarnog tumora / No evidence of primary tumor |
| T1 | I | Tumor ograničen na maternicu / Tumor confined to the uterus |
| T1a | IA | Tumor najveće protežnosti 5 cm ili manje / Tumor 5 cm or less in greatest dimension |
| T1b | IB | Tumor veći od 5 cm / Tumor more than 5 cm |
| T2 | II | Tumor se širi izvan maternice, unutar zdjelice / Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis |
| T2a | IIA | Tumor zahvaća adneksa / Tumor involves adnexa |
| T2b | IIB | Tumor zahvaća ostala tkiva zdjelice / Tumor involves other pelvic tissues |
| T3 | III | Tumor infiltrira abdominalna tkiva / Tumor infiltrates abdominal tissues |
| T3a | IIIA | Jedno sijelo / One site |
| T3b | IIIB | Više od jednog sijela / More than one site |
| T4 | IVA | Tumor zahvaća mokraćni mjehur ili crijevo / Tumor invades bladder or rectum |
| **Regionalni limfni čvorovi / Regional lymph nodes** | | |
| NX | | Regionalne limfne čvorove ne može se procijeniti / Regional lymph nodes cannot be assesed |
| N0 | | Nema presadnica u regionalnim limfnim čvorovima / No metastasis in regional lymph nodes |
| N0(i+) | | Pojedinačne tumorske stanice u regionalnom/im limfnom/im čvoru/ovima ≤0,2 mm / Isolated tumor cells in regional lympph nodes no greater than 0,2 mm |
| N1 | IIIC | Presadnice u regionalnim limfnim čvorovima / Lymph nodes metastases |
| **Udaljene presadnice / Distant metastases** | | |
| M0 | | Nema udaljenih presadnica / No distant metastases |
| M1 | IVB | Prisutne udaljene presadnice (isključuje adneksa, zdjelična i abdominalna tkiva) / Distant metastases (excluding adnexa, pelvic and abdominal tissues) |

1. CT toraksa, abdomena i zdjelice – evaluacija postojanja metastatske bolesti **(IV, C)**[14,73]
2. MR zdjelice – za evaluaciju lokalne proširenosti bolesti ili ostatnog tkiva u slučaju nepotpune resekcije uterusa ili adneksa (supracervikalna histerektomija, miomektomija, fragmentacija tumora, intraperitonealna fragmentacija) **(IV, A)**[14,73]
3. FDG PET/CT – evaluacija postojanja metastatske bolesti odnosno razjašnjavanje nejasnih nalaza CT-a/MR-a **(IV, C)**[14,73]
4. ostale dijagnostičke pretrage, ovisno o simptomima[14,73,74] (Tablica 3 i 4).

## *Kirurško liječenje*

Totalna abdominalna histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom i *en block* resekcijom tumora te citološkom analizom ispiraka potrbušnice čini dio multimodalnog liječenja sarkoma.[75] Ovisno o intraoperativnom nalazu indicirani su ostali kirurški

Tablica 4. AJCC stadiji sarkoma maternice[68]
Table 4. AJCC staging of uterine sarcoma

| | T | N | M |
|---|---|---|---|
| Stadij I (Stage I) | T1 | N0 | M0 |
| Stadij IA (Stage IA) | T1a | N0 | M0 |
| Stadij IB (Stage IB) | T1b | N0 | M0 |
| Stadij IC (Stage IC) | T1c | N0 | M0 |
| Stadij II (Stage II) | T2 | N0 | M0 |
| Stadij III (Stage III) | T3 | N0 | M0 |
| Stadij IIIA (Stage IIIA) | T3a | N0 | M0 |
| Stadij IIIB (Stage IIIB) | T3b | N0 | M0 |
| Stadij IIIC (Stage IIIC) | T1-T3 | N1 | M0 |
| Stadij IVA (Stage IVA) | T4 | bilo koji N / any N | M0 |
| Stadij IVB (Stage IVB) | bilo koji T / any T | bilo koji N / any N | M1 |

postupci. U bolesnica s uznapredovalom bolešću dolazi u obzir maksimalna redukcija tumora (*debulking surgery*).

Limfadenektomija nije obvezan dio primarnoga kirurškog zahvata jer sarkomi primarno diseminiraju hematogeno, a ne limfogeno.[76]

### *Sustavno liječenje*

Preferirani kemoterapijski protokoli za liječenje sarkoma visokog gradusa su monoterapija doksorubicinom i kemoterapija gemcitabinom i docetakselom.[77,78] Ostali preporučeni protokoli su: doksorubicin/ifosfamid, doksorubicin/dakarbazin, gemcitabin/dakarbazin i gemcitabin/vinorelbin.[79] Preporučeni lijekovi u monoterapiji su: dakarbazin, gemcitabin, epirubicin, ifosfamid, pazopanib (za leiomiosarkome), trabektedin (za leiomiosarkome nakon prethodnog liječenja protokolom koji sadrži antraciklin) (II, A).[72,80]

U bolesnica s endometralnim stromalnim sarkomom ili leiomiosarkomom uterusa s pozitivnim hormonskim receptorima (ER/PR) preferirana je terapija aromataznim inhibitorima.[81] Ostali preporučeni lijekovi su: megestrol acetat, medroksiprogesteron acetat.

### *Adjuvantno liječenje*

#### Endometralni stromalni sarkom niskog gradusa

U bolesnica stadija I indicirana je bilateralna salpingo-ooforektomija, ukoliko nije inicijalno učinjena. Potom slijedi praćenje.

U bolesnica stadija II, III i IVA indicirana je hormonska terapija. Može se razmotriti radioterapija vanjskim snopom **(II, B)**.[72]

U bolesnica stadija IVB indicirana je hormonska terapija s palijativnom radioterapijom vanjskim snopom ili bez nje **(V, B)**.[73,82]

#### Endometralni stromalni sarkom visokog gradusa, leiomiosarkom, nediferencirani sarkom

U bolesnica stadija I indicirano je praćenje. Može se razmotriti primjena sistemske terapije (II, B). U slučaju pozitivnih ER, indicirana je hormonska terapija.

U bolesnica stadija II i III indicirana je sistemska terapija s radioterapijom vanjskim snopom ili bez nje **(IV, C – V, C)**.[73,82,83]

U stadiju IVA indicirana je kemoterapija s radioterapijom vanjskim snopom ili bez nje.[72,73]

U stadiju IVB indicirana je sistemska terapija s palijativnom radioterapijom vanjskim snopom ili bez nje **(IV, B – V, C)**.[73]

### *Liječenje povrata bolesti*

#### Loko-regionalni povrat bolesti (izolirani recidiv rodnice i/ili zdjelični recidiv)

Ukoliko u bolesnice prethodno nije provedena radioterapija, indicirana je kirurška eksploracija s resekcijom ili radioterapija vanjskim snopom s brahiterapijom rodnice i sistemskom terapijom ili bez nje. Prije kirurške resekcije može se razmotriti primjena predoperativne radioterapije vanjskim snopom sa sistemskom terapijom ili bez nje.

Ukoliko je prethodno provedena radioterapija, indicirana je kirurška eksploracija s resekcijom ili sistemska terapija. Iznimno, u odabranih bolesnica indicirana je reiradijacija vanjskim snopom i/ili brahiterapija.

#### Izolirane presadnice

Ukoliko su presadnice resektabilne, indicirana je resekcija ili lokalna ablativna terapija. Nakon resekcije treba razmotriti sistemsku terapiju i radioterapiju vanjskim snopom.

Ako su presadnice neresektabilne, indicirana je sistemska terapija s lokalnom terapijom ili bez nje (lokalna ablativna terapija ili radioterapija vanjskim snopom). Nakon provedene terapije indicirana je resekcija ukoliko je došlo do zadovoljavajuće regresije bolesti.

#### Diseminirana bolest

U bolesnica u kojih je nakon adjuvantnog liječenja došlo do udaljenog rasapa bolesti, indicirano je provođenje sistemske terapije s palijativnom radioterapijom ili bez nje.[84]

### *Praćenje bolesnica*

Tijekom prve 2–3 godine praćenja indiciran je klinički pregled s uzimanjem anamneze uključujući ginekološki pregled svaka 3–4 mjeseca, a potom svakih 6–12 mjeseci do pet godina praćenja.

Tijekom prve tri godine praćenja indiciran je CT toraksa, abdomena i zdjelice svakih 3–6 mjeseci, a potom svakih 6–12 mjeseci sljedeće dvije godine, do pet godina praćenja. Tijekom sljedećih 5 godina, do ukupno 10 godina praćenja, preporučuje se kontrolni CT svake 1–2 godine, ovisno o histološkom gradusu i inicijalnom stadiju bolesti.[85]

Razmotriti PET/CT kod sumnje na rasap bolesti.

**Sve preporuke za sarkome su kategorije II, A osim ako je drugačije naznačeno.**

## Dodatak 1 / Appendix 1

### *Razina dokaza / Levels of evidence*

I. Dokazi iz barem jednoga velikog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (niski potencijal za pristranost) ili metaanaliza dobro provedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti. / Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity.

II. Mala randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristranost (niska metodološka kvaliteta) ili metaanaliza takvih pokusa ili ispitivanja s pokazanom heterogenosti. / Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity.

III. Prospektivne kohortne studije. / Prospective cohort studies.

IV. Retrospektivne kohortne studije. / Retrospective cohort studies or case-control studies.

V. Studije bez kontrolne skupine, izvješća o slučaju, mišljenja stručnjaka. / Studies without control group, case reports, expert opinions.

### *Stupanj preporuke / Grades of recommendation*

A. Snažan dokaz o djelotvornosti sa značajnom kliničkom koristi, snažna preporuka. / Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.

B. Snažan ili umjeren dokaz za učinkovitost, ali s ograničenom kliničkom koristi, općenita preporuka. / Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.

C. Nedostatni dokazi o učinkovitosti ili koristi ne nadilaze rizik od nedostataka (nuspojave, troškovi...), po izboru. / Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc), optional.

D. Umjereni dokazi protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, općenito se ne preporučuje. / Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended.

E. Snažan dokaz protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, nikada se ne preporučuje. / Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.

## LITERATURA


1. *Karnjuš-Begonja R, Vrdoljak E, Ćorušić A, Haller H, Boraska Jelavić T, Matković V i sur.* Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka maternice hrvatskoga onkološkog društva i hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju hrvatskoga liječnikog zbora te hrvatskoga ginekoloonkološkog društva. Liječ Vjesn. 2013;135: 230–234.
2. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske.* Incidencija raka u Hrvatskoj 2016. Bilten 41. Zagreb; 2019.
3. *Krishnamurti U, Movahedi-Lankarani S, Birdsong GG, Chapman CN Jr, Djordjevic B, Klepeis V i sur.* Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma and carcinosarcoma of the endometrium. Northfield: College of American Pathologists; 2020.
4. *Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH, ur.* WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs. World Health Organization Classification of Tumors. 4. izd. Geneva: WHO Press; 2014.
5. *Hoang LN, Kinloch MA, Leo JM, Grondin K, Lee CH, Ewanowich C i sur.* Interobserver agreement in endometrial carcinoma histotype diagnosis varies depending on the Cancer Genome Atlas (TCGA) – based molecular subgroup. Am J Surg Pathol. 2017;41(2):245–52.
6. *Thomas S, Hussein Y, Bandyopadhyay S, Cote M, Hassan O, Abdulfatah E i sur.* Interobserver variability in the diagnosis of uterine high-grade endometrioid carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2016;140:836–43.
7. *Longacre TA, Broaddus R, Chuang LT, Cohen MB, Jarboe EA, Mutter GL i sur.* Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Endometrium. Arch Pathol Lab Med. 2017;141(11):1508-12.
8. *Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E.* Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60(5):277–300.
9. *Haldorsen IS, Salvesen HB.* What is the best preoperative imaging for endometrial cancer? Curr Oncol Rep. 2016;18(4):25.
10. *Vargas HA, Akin O, Zheng J, Moskowitz C, Soslow R, Abu-Rustum N i sur.* The value of MR imaging when the site of uterine cancer origin is uncertain. Radiology. 2011;258(3): 785–92.
11. *Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C.* The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist neeeds to know. Radiology. 2013;266(3):717–40.
12. *Lakhman Y, Katz SS, Goldman DA, Yakar D, Vargas HA, Sosa RE i sur.* Diagnostic performance of computed tomography for preoperative staging of patients with non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus. Ann Surg Oncol. 2016;23 (4):1271–8.

13. *Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J i sur.* ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO--ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(1): 16–41.
14. *American College of Obstetricians and Gynecologists.* ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. Obstetr Gynecol. 2005;106:413–25.
15. *Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS i sur.* Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. J Clin Oncol. 2009;27(32):5331–6.
16. *Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD.* Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(9):CD006655.
17. *Scalici J, Laughlin BB, Finan MA, Wang B, Rocconi RP.* The trend towards minimally invasive surgery (MIS) for endometrial cancer: an ACS-NSQIP evaluation of surgical outcomes. Gynecol Oncol. 2015;136(3):512–5.
18. *Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G i sur.* Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008; 100:1707–16.
19. *ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK.* Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet. 2009 Jan 10;373(9658):125–36.
20. *Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd i sur.* Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. Gynecol Oncol. 1995;56:29–33.
21. *Trimble EL, Kosary C, Park RC.* Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 1998;71: 430–3.
22. *Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB.* Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer. 1987;60(8 Suppl):2035–41.
23. *Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM Jr i sur.* The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. Gynecol Oncol. 2009;115:236–8.
24. *Dowdy SC, Aletti G, Cliby WA, Podratz KC, Mariani A.* Extraperitoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy-a prospective cohort study of 293 patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2008;111:418–24.
25. *Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO i sur.* Prospective assesssment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. Gynecol Oncol. 2008;109:11–8.
26. *Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT i sur.* Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apperent early-stage endometrial cancer. J Clin Oncol. 2005;23:3668–75.
27. *Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H i sur.* Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). Lancet Oncol. 2011;12:469–76.
28. *Abu-Rustum NR.* Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12:469–76.
29. *Vandenput I, Trovik J, Vergote I, Moerman P, Leunen K, Berteloot P i sur.* The role of adjuvant chemotherapy in surgical stages I–II serous and clear cell carcinomas of the endometrium: a collaborative study. Int J Gynecol Cancer. 2011; 21:332–6.
30. *Gokce ZK, Turan T, Karalok A, Tasci T, Ureyen I, Ozkaya E i sur.* Clinical outcomes of uterine carcinosarcoma: results of 94 patients. Int J Gynecol Cancer. 2015;25:279–87.
31. *Klopp A, Smith BD, Alektiar K, Cabrera A, Damato AL, Erickson B i sur.* The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an american society for radiation oncology evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol. 2014;4:137–44.
32. *Miller D, Filiaci V, Fleming G, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T i sur.* Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study (abstract). Gynecol Oncol. 2012;125:771.
33. *Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spirtos NM i sur.* A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2009;112:543–52.
34. *Homesley HD, Filiaci V, Markman M, Bitterman P, Eaton L, Kilgore LC i sur.* Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2007;25:526–31.
35. *Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W.* Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004; 92:10–14.
36. *Altman AD, Thompson J, Nelson G, Chu P, Nation J, Ghatage P.* Use of aromatase inhibitors as first- and second-line medical therapy inpatients with endometrial adenocarcinoma: a retrospective study. J Obstet Gynaecol Can. 2012;34:664–72.
37. *Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK.* Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2007; 106:325–33.
38. *Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, Lutgens LC, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ i sur.* Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;91:530–9.
39. *Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, Di Donato V, Marchetti C, Perniola G i sur.* Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. Am J Obstetr Gynecol. 2014;210:363 e361–363 e310.
40. *Doll KM, Tseng J, Denslow SA, Fader AN, Gehrig PA.* High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of the tumor size and location on outcomes. Gynecol Oncol. 2014;132: 44–49.

41. *Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD i sur.* Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1991;40:55–65.
42. *Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC i sur.* Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2010;375:816–23.
43. *Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC i sur.* Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet. 2000;355:1404–11.
44. *Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M.* Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. Obstet Gynecol. 1980;56:419–27.
45. *Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H i sur.* Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009;373:137–46.
46. *Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, Yashar CM, Mannel R, Salani R i sur.* A Phase 3 Trial of Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Cuff Brachytherapy Followed by Paclitaxel/Carboplatin Chemotherapy in Patients with High-risk Early-stage Endometrial Cancer. A Gynecology Oncology Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017.
47. *de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C i sur.* Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Sep;20(9):1273–85.
48. *Hogberg T, Signorelli, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B i sur.* Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer-results from two randomised studies. Eur J Cancer. 2010;46:2422–31.
49. *Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE.* Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. Gynecol Oncol. 2012;125:477–82.
50. *Hubbs JL, Saig RM, Abaid LN, Bae-Jump VL, Gehrig PA.* Systemic and local hormone therapy for endometrial hyperplasia and early adenocarcinoma. Obstetr Gynecol. 2013;121:1172–80.
51. *Mehasseb MK, Latimer JA.* Controversies in the management of endometrial carcinoma: an update. Obstetr Gynecol Int. 2012;2012:676032.
52. *Wright JD, Fiorelli J, Kansler AL, Burke WM, Schiff PB, Cohen CJ i sur.* Optimizing the management of stage II endometrial cancer: the role of radical hysterectomy and radiation. Am J Obstet Gynecol. 2009;200:419.
53. *Klopp A, Smith BD, Alektiar K, Cabrera A, Damato AL, Erickson B i sur.* The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol. 2014;4:137–44.
54. *Crosby MA, Tward JD, Szabo A, Lee CM, Gaffney DK.* Does brachytherapy improve survival in addition to external beam radiation therapy in patients with high risk stage I and II endometrial carcinoma? Am J Clin Oncol. 2010;33:364–9.
55. *Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesci J, Cooper J, Burke T; Radiation Therapy Oncology Group.* Preliminary analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59:168–73.
56. *Secord AA, Geller MA, Broadwater G, Holloway R, Shuler K, Dao NY i sur.* A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected IIIC endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2013;128:65–70.
57. *Lee LJ, Viswanathan AN.* Combined chemotherapy and radiation improves survival for node-positive endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2012;127:32–37.
58. *Mundt AJ, McBride R, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Connell PP.* Significant pelvic recurrence in high-risk pathologic stage I–IV endometrial carcinoma patients after adjuvant chemotherapy alone: implications for adjuvant radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50:1145–53.
59. *van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E, Coens C, Casado A, Herrera FG i sur.* Systemic review: Radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. Eur J Cancer. 2016;65:172–81.
60. *Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ.* Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after histerectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56:1366–72.
61. *Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW, Schnuerch HG, Ackermann R, Grimm MO i sur.* Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. J Surg Oncol. 2007;95:476–84.
62. *Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, Venkatraman ES, Curtin JP.* Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol. 1999;75:99–9102.
63. *Sagae S, Susumu N, Viswanathan AN, Aoki D, Backes FJ, Provencher DM i sur.* Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine serous carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9 Suppl 3):S83–S89.
64. *Hasegawa K, Nagao S, Yasuda M, Millan D, Viswanathan AN, Glasspool RM i sur.* Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the uterine corpus and cervix. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9 Suppl 3):S90–S95.
65. *Clayton Smith D, Kenneth Macdonald O, Gaffney DK.* The impact of adjuvant radiation therapy on survival in women with uterine carcinosarcoma. Radiother Oncol. 2008;88:227–32.
66. *Vrdoljak E, Jelavić TB, Miše BP.* Optimal follow-up of endometrial cancer patients. MEMO 2015, DOI 10.1007/s12254-015-0202-z
67. *Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM i sur.* An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. Gynecol Oncol. 2017;163:3–10.
68. *Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK i sur.* AJCC Cancer Staging Manual 8th edition. New York: Springer; 2017.
69. *Prat J.* FIGO staging for uterine sarcoma. Int J Gynaecol Obstetr. 2009;104:177–8.

70. *Bogani G, Cliby WA, Aletti GD.* Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2015;137:167–72.
71. *Trope CG, Abeler VM, Kristensen GB.* Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. Acta Oncol. 2012; 51:694–705.
72. *Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I.* Clinical management of uterine sarcomas. Lancet Oncol. 2009;10:1188–98.
73. *Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S i sur.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv51–iv67.
74. *Group EESNW.* Soft tissue and visceral sarcomas; ESMO Clinical Practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 (Suppl 7):vii 92–99.
75. *Rauh-Hain JA, del Carmen MG.* Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. Obstetr Gynecol. 2013;122:676–83.
76. *Signorelli M, Fruscio R, Dell' Anna T, Buda A, Giuliani D, Ceppi L i sur.* Lymphadenectomy in uterine low-grade endometrial stromal sarcoma; an analysis of 19 cases and a literature review. Int J Gynecol Cancer. 2010;20:1363–6.
77. *Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, Araujo DM, Sutton G, Priebat DA i sur.* Adjuvant therapy for high-grade uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). Cancer. 2013;119:1555–61.
78. *Hensley ML, Ishill N, Soslow R, Larkin J, Abu-Rustum N, Sabbatini P i sur.* Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I–IV high-grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. Gynecol Oncol. 2009; 112:563–7.
79. *Hensley ML.* Role of chemotherapy and biomolecular therapy in the treatment of uterine sarcomas. Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol. 2011;25:773–82.
80. *Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A i sur.* Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. J Clin Oncol. 2016; 34(8):786–93.
81. *George S, Feng Y, Manola J, Nucci MR, Butrynski JE, Morgan JA i sur.* Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. Cancer. 2014;120(5):738–43.
82. *Thanopoulon E, Judson I.* Hormonal therapy in gynecological sarcomas. Expert Rev Anticancer Ther. 2012;12:885–94.
83. *Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S i sur.* Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II; an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). Eur J Cancer. 2008;44(6): 808–18.
84. *Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, Al-Muderis O, Fisher C, Judson I i sur.* Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. Cancer. 2008;112(7):1585–91.
85. *Mc Cabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC, Mc Cabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC i sur.* American Society of Clinical Oncology Statement: achieving high-quality cancer survivorship care. J Clin Oncol. 2013;31(5):631–40.

Liječ Vjesn 2021;143:416–428
https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-3

Smjernice | Guidelines

# Kliničke smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka jajnika, jajovoda i potrbušnice

## Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with ovarian cancer, Fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer

Branka Petrić Miše[1]✉, Višnja Matković[2], Ingrid Belac Lovasić[3], Ana Fröbe[4,6], Tihana Boraska Jelavić[1,7], Kristina Katić[2], Ivana Canjko[5], Snježana Tomić[8], Ante Ćorušić[2], Damir Babić[9], Herman Haller[10], Deni Karelović[11], Mari Perić[12], Dinka Šundov[8], Goran Vujić[2], Blanka Jakšić[4], Eduard Vrdoljak[1]

[1] Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split
[2] Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[3] Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[4] Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[5] Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek
[6] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[7] Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Sveučilište u Splitu, Split
[8] Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split
[9] Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zabreb, Zagreb
[10] Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[11] Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split
[12] Zavod za intervencijsku i dijagnostičku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

**Deskriptori**
EPITELNI KARCINOM JAJNIKA – dijagnoza, patologija, liječenje; TUMORI JAJNIKA – dijagnoza, patologija, liječenje; TUMORI JAJOVODA – dijagnoza, patologija, liječenje; TUMORI POTRBUŠNICE – dijagnoza, patologija, liječenje; PRAĆENJE BOLESNIKA; SMJERNICE – standardi; HRVATSKA

**SAŽETAK.** Rak jajnika i jajovoda, odnosno adneksa, i primarni rak potrbušnice jest šesta po učestalosti zloćudna bolest žena i najsmrtonosniji ginekološki tumor u Hrvatskoj. Histološki je rak jajnika, jajovoda i potrbušnice najčešće epitelnog podrijetla, i to seroznog podtipa. Rjeđi su različiti neepitelni tumori jajnika kao i presadnice u jajnike. Posebnu skupinu čine karcinomi niskog zloćudnog potencijala označeni neinvazivnošću, klinički indolentnim tijekom i dobrom prognozom. Klinički su karcinomi u ranim stadijima razvoja uglavnom asimptomatski, tako da se najčešće dijagnosticiraju u kasnijim, uznapredovalim stadijima bolesti. Dijagnoza se potvrđuje patohistološkim nalazom, a iznimno nalazom citološkog bloka nakon provedene dijagnostičke obrade. O liječenju i praćenju bolesnica odlučuje multidisciplinarni tim uzimajući u obzir osobitosti bolesnice (dob, opće stanje i komorbiditete) kao i obilježja samog tumora (stadij bolesti, histološki tip i stupanj zloćudnosti tumora, status homologne rekombinacije, odnosno gena BRCA 1 i 2 kao i odgovor na prethodno liječenje i popratnu toksičnost ako se radi o povratu bolesti). Liječenje primarnog raka jajnika, jajovoda i potrbušnice temelji se na kirurškom liječenju, sistemskoj primjeni kemoterapije, imunoterapije, ciljane terapije i hormonske terapije kao i suportivno-simptomatskih mjera tijekom cijelog liječenja. Terapijski pristup se razlikuje kod rjeđih neepitelnih histoloških tipova ovih tumora jer se češće dijagnosticiraju u ranim stadijima bolesti, imaju indolentniji tijek, drugačiju biologiju bolesti kao i osjetljivost na sistemsko liječenje. U tekstu koji slijedi predstavljene su obnovljene i nadopunjene kliničke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja te praćenja bolesnica s rakom jajnika, jajovoda i potrbušnice u Hrvatskoj. Prvo izdanje smjernica za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica s rakom jajnika objavljeno je 2013. godine.[1]

**Descriptors**
CARCINOMA, OVARIAN EPITHELIAL – diagnosis, pathology, therapy; OVARIAN NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; FALLOPIAN TUBE NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; PERITONEAL NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; AFTERCARE; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC – standards; CROATIA

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. prim. dr. sc. Branka Petrić Miše,
https://orcid.org/0000-0001-6922-4019
Klinika za onkologiju i radioterapiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split,
Spinčićeva ulica 1, 21000 Split,
e-pošta: brapemi@gmail.com

*Primljeno 22. listopada 2020.,*
*prihvaćeno 17. svibnja 2021.*

**SUMMARY.** Ovarian and fallopian tube cancer, i.e., adnexal tumours, and primary peritoneal cancer is the sixth most common female cancer and the deadliest gynecologic tumor in Croatia. Hystologically, these tumors are most commonly of epithelial origin, a serous subtype. Less common are various non-epithelial ovarian malignancies, as well as ovarian metastases. A special group consists of epithelial carcinomas of low malignant potential characterized by non-invasiveness, clinically indolent course, and good prognosis. Clinically, these cancers are generally asymptomatic in early stages, and therefore usually diagnosed in later, advanced stages. The diagnosis is confirmed by pathological examination, or exceptionally by cell block cytology finding after the completion of diagnostic procedures. Multidisciplinary team makes treatment and follow-up decisions, taking into account patients' (age, general condition, and comorbidities) and tumor characteristics (stage of disease, histological type and grade, homologous recombination status or BRCA gene 1 and 2 status, as well as the response and toxicity to previous treatment in case of relapse). The treatment of primary ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer is based on surgical procedures, systemic administration of chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy and hormone therapy, as well as symptomatic-supportive measures throughout the whole treatment. Treatment approach differs in less frequent non-epithelial histological types of these tumors because they are commonly diagnosed in early stages of the disease, have a more indolent course, different disease biology and sensitivity to systemic treatment. The following text presents the updated and supplemented clinical guidelines in order to

standardize procedures and criteria for diagnosis, management, treatment and monitoring of patients with ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer in Croatia. The first edition of the guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with ovarian cancer was published in 2013.[1]

## Incidencija

Incidencija raka jajnika i jajovoda 2017. godine u Hrvatskoj iznosila je 21, a drugih nespecificiranih ginekoloških sijela 3,2 na 100.000 žena.[2] Te godine oboljelo je 449 žena, a umrlo 330 žena od raka jajnika i jajovoda odnosno adneksa u Hrvatskoj.[2] Rak jajnika i jajovoda odnosno adneksa na 6. je mjestu po učestalosti zloćudnih bolesti u žena u Hrvatskoj (4%) te prvi po smrtnosti od ginekoloških tumora.[2]

## Dijagnoza

Postavlja se na temelju patohistološke potvrde bolesti najčešće tijekom dijagnostičko-terapijskog operativnog zahvata (laparotomija, laparoskopija).[3] Dijagnoza raka jajnika, jajovoda i potrbušnice može se postaviti na temelju biopsije tumora pod kontrolom UZV-a (ultrazvuka) / MSCT-a (višeslojne kompjutorizirane tomografije) širokom iglom, citološke dijagnoze (citološka analiza ascitesa/pleuralnog izljeva u vidu citološkog bloka, citološka analiza materijala dobivenog aspiracijom limfnog čvora tankom iglom) kada su u suglasju s tom dijagnozom nalazi kliničke, biokemijske (tumorski biljezi) i radiološke obrade, odnosno kada se zbog proširenosti bolesti (stadij IV) i općeg stanja bolesnice (prema procjeni MDT-a da bolesnica nije kandidat za operativno temeljenu dijagnostiku) takav način dijagnostike definira kao optimalan.[3]

## Patologija

Većinu, oko 90% primarnih zloćudnih tumora jajnika, jajovoda i potrbušnice čine tumori podrijetla pokrovnog epitela – karcinomi. Riječ je o heterogenoj bolesti koja se razlikuje po epidemiologiji, genetskim čimbenicima rizika, prekursorskim lezijama, molekularnim osobitostima, osjetljivosti na sistemsko liječenje i prognozi. Dijagnostički postupci, način liječenja i praćenja navedenih karcinoma razlikuju se od neepitelnih tumora podrijetla zametnih stanica i stanica strome spolnog tračka koji čine manje od 10% tumora jajnika.[4,5] Najčešći podtip karcinoma jajnika jest serozni karcinom jajnika visokog gradusa. Rjeđi su serozni karcinom jajnika niskog gradusa, mucinozni, endometrioidni i karcinom svijetlih stanica, te vrlo rijetki karcinosarkomi i seromucinozni karcinomi.[4,5] Oko 50% bolesnica sa seroznim karcinomom jajnika, jajovoda i potrbušnice visokog stupnja zloćudnosti ima defekt homologne rekombinacije. Najčešći razlog tomu su mutacije gena BRCA *(Breast Cancer)* 1 i/ili 2.[6,7] Oko 20% bolesnica sa seroznim karcinomom jajnika, jajovoda i potrbušnice visokog stupnja zloćudnosti ima mutaciju gena BRCA 1 i/ili 2, i zbog toga izrazitu osjetljivost na spojeve platine i inhibitore PARP, tako da bi bolesnice s tim podtipom karcinoma trebalo testirati na spomenute gene **(I, A)**.[6,7] Granično maligni tumori jajnika (*borderline* tumori) jesu tumori niskog zloćudnog potencijala, karakterizirani proliferacijom epitela s blažim citološkim atipijama, bez stromalne invazije pa ih označava klinički indolentan tijek i dobra prognoza.[4,5]

Postoperativni patološki nalaz treba biti strukturirano napisan i sadržavati informacije o: tipu kirurškog zahvata, integritetu uzorka, smještaju tumora, kapsuli jajnika (intaktna, rupturirana) i serozi jajovoda, nalazu tumora na površini jajnika i/ili jajovoda, veličini tumora, histološkom tipu tumora, histološkom gradusu tumora, postojanju implantata (vrijedi samo za serozne i seromucinozne *borderline* tumore), zahvaćenosti drugih tkiva i/ili organa (specificirati lokaciju i veličinu peritonealnih tumorskih depozita), odgovoru tumora na neoadjuvantno liječenje zasnovanom na pregledu omentuma (primjenjivo za serozne karcinome visokoga gradusa), statusu limfnih čvorova (lokacija, broj s presadnicama/broj izoliranih, navesti veličinu najvećeg tumorskog depozita), statusu hormonskih receptora (ER) **(III, B)** (Razina dokaza i stupanj preporuke – Dodatak 1), statusu BRCA 1 i 2 **(I, A)** te statusu homologne rekombinacije **(III, A)** kod bolesnica sa seroznim tumorima visokog stupnja zloćudnosti stadija III–IV te statusu MSI kod endometrioidnih i svijetlostaničnih karcinoma jajnika.[8,9] Patološki nalaz treba dopuniti citološkom analizom ascitesa ili ispirka potrbušnice.

## Dijagnostički postupci u bolesnica s rakom jajnika, jajovoda i potrbušnice

Dijagnostički postupci koji su potrebni za postavljanje dijagnoze i stadija bolesti jesu: anamneza i fizikalni pregled, ginekološki pregled, transvaginalni / transabdominalni ultrazvuk[10], kompletna krvna slika (KKS), diferencijalna krvna slika (DKS), biokemijske pretrage krvi, tumorski biljezi: karcinomski antigen 125 (CA

Inicijalni plan, cilj i strategiju liječenja bolesnica oboljelih od raka jajnika, jajovoda i potrbušnice mora donijeti multidisciplinarni tim (MDT) koji se sastoji od ginekologa, patologa, radiologa, onkologa i medicinske sestre, po potrebi urologa i abdominalnog kirurga. Bilo bi poželjno da u MDT-u sudjeluju molekularni biolozi, citolozi, fizijatri, psiholozi, nutricionisti i socijalni radnici.
Liječenje se može započeti i bez sastanka MDT-a isključivo u hitnim stanjima.
Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

Tablica 1. Klasifikacija raka jajnika, jajovoda i potrbušnice TNM i FIGO
Table 1. TNM and FIGO classification for cancer of ovary, fallopian tube, and peritoneum

| TNM kategorije / TNM category | FIGO stadiji / FIGO stage | |
|---|---|---|
| **TX** | | Prisutnost primarnog tumora se ne može procijeniti / Primary tumor cannot be assessed |
| **T0** | | Nema dokaza postojanja primarnog tumora / No evidence of primary tumor |
| **T1** | **I** | Tumor ograničen na jajnik/e ili jajovod/e / Tumor limited to the ovaries (one or both) or fallopian tubes |
| T1a | IA | Tumor ograničen na jedan jajnik (kapsula intaktna) ili jajovod; bez tumora na površini jajnika ili jajovoda, bez zloćudnih stanica u ascitesu ili ispirku potrbušnice / Tumor limited to one ovary; capsule intact, no tumor on ovarian surface; no malignant cells in ascites or peritoneal washings |
| T1b | IB | Tumor ograničen na oba jajnika (kapsula intaktna) ili jajovoda; bez tumora na površini jajnika ili jajovoda; bez zloćudnih stanica u ascitesu ili ispirku potrbušnice / Tumor limited to both ovaries; capsules intact, no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in ascites or peritoneal washings |
| T1c | IC<br><br>IC1<br>IC2<br><br>IC3 | Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika, s jednom od sljedećih osobitosti: / Tumor limited to one or both ovaries with any of the subcategories below:<br>Kirurški rasap / Surgical spill<br>Ruptura kapsule prije operacije ili tumor na površini jajnika ili jajovoda / Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface<br>Zloćudne stanice u ascitesu ili ispirku potrbušnice / Malignant cells in ascites or peritoneal washings |
| **T2** | **II** | Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika ili jajovoda sa širenjem na tkivo zdjelice ili primarni karcinom potrbušnice / Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension below pelvic brim or primary peritoneal cancer |
| T2a | IIA | Širenje i/ili implantati u/na maternicu i/ili jajovod/e i/ili jajnike / Extension and/or implants on the uterus and/or tubes and/or ovaries |
| T2b | IIB | Širenje i/ili implantati na drugo tkivo zdjelice / Extension to and/or implants in other pelvic tissues |
| **T3** | **III** | Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika ili jajovoda ili primarni karcinom potrbušnice, s mikroskopski potvrđenim presadnicama potrbušnice izvan zdjelice i/ili presadnicama u retroperitonealnim (zdjeličnim i/ili paraaortalnim) limfnim čvorovima / Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with microscopically confirmed peritoneal metastases outside the pelvis and/or retroperitoneal lymph node involvement |
| T3a | IIIA2 | Mikroskopske izvanzdjelične presadnice potrbušnice s presadnicama u retroperitonealne limfne čvorove ili bez njih / Microscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis with or without positive retroperitoneal lymph nodes |

125), beta humani korionski gonadotropin (β-hCG), alfa fetoprotein (AFP), laktat dehidrogenaza (LDH), inhibin[10,11,12], UZV i MSCT trbuha i zdjelice[13,14], radiološka snimka (RTG) torakalnih organa, odnosno MSCT torakalnih organa u slučaju suspektnog RTG-nalaza ili kliničke simptomatologije. Magnetska rezonancija (MR) zdjelice ili pozitronska emisijska tomografija (PET) nisu rutinske dijagnostičke pretrage. Koriste se ako prethodno navedena slikovna dijagnostika nije dostatna, odnosno dovoljno jasna **(V, B)**.[15] U dijagnostičke postupke spadaju citološka punkcija patološki povećanih i/ili UZ suspektnih perifernih limfnih čvorova, ascitesa, pleuralnog izljeva, kao i kirurško definiranje stadija bolesti (stupnja proširenosti, stupnjevanje) u skladu sa stupnjevanjem FIGO (franc. *Federation Internationale de Gynecologie et d´Obstetrique*) koje detaljno utvrđuje proširenost bolesti (tablica 1).[16]

Kirurška procjena stupnja proširenosti bolesti zahtijeva laparotomiju i pažljiv pregled cijele trbušne šupljine **(V, B)**.[17] Također, procjena stupnja proširenosti bolesti može se napraviti i laparoskopski (optimalan pristup kod bolesti kojima je slikovnom dijagnostikom definiran granično operabilan tumor), s ciljem definicije mogućnosti provođenja primarne citoredukcije

| TNM kategorije / TNM category | FIGO stadiji / FIGO stage | |
|---|---|---|
| T3b | IIIB | Makroskopske presadnice potrbušnice izvan zdjelice 2 cm i manje u najvećoj protežnosti s presadnicama u retroperitonealne limfne čvorove ili bez njih / Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvis 2 cm or less in greatest dimension with or without positive retroperitoneal lymph nodes |
| T3c | IIIC | Makroskopske presadnice potrbušnice izvan zdjelice veće od 2 cm u najvećoj protežnosti s presadnicama u retroperitonealne limfne čvorove ili bez njih (uključuje širenje tumora na kapsulu jetre ili slezene bez parenhimnog zahvaćanja jetre i/ili slezene) / Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvis >2 cm in greatest dimension including extension to liver capsule or spleen without parenchymal involvement of those organs and with or without positive retroperitoneal lymph nodes |
| **Udaljene presadnice (M) / Distant metastases** | | |
| M0 | | Bez udaljenih presadnica / No distant metastasis |
| M1 | IV | Udaljene presadnice, uključujući citološki pozitivan pleuralni izljev, presadnice u organe izvan trbuha (uključujući preponske limfne čvorove i limfne čvorove izvan trbušne šupljine) i transmuralno zahvaćanje crijeva / Distant metastases including cytology-positive pleural effusion; liver or splenic parenchymal involvement; extra-abdominal organ involvement including inguinal lymph nodes; transmural intestinal involvement |
| M1a | IVA | Citološki pozitivan pleuralni izljev / Pleural effusion with positive cytology |
| M1b | IVB | Parenhimne presadnice jetre i/ili slezene, presadnice u organe izvan trbuha (uključujući preponske limfne čvorove i limfne čvorove izvan trbušne šupljine), transmuralno zahvaćanje crijeva / Liver or splenic parenchymal metastases; metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside the abdominal cavity); transmural involvement of intestine |
| **Regionalni limfni čvorovi (N) / Regional lymph nodes** | | |
| NX | | Status limfnih čvorova ne može se procijeniti / Regional lymph nodes cannot be assessed |
| N0 | | Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni / No regional lymph node metastasis |
| | **N0(i+)** | Izolirane tumorske stanice u regionalnom limfnom čvoru/čvorovima ne veće od 0,2 mm / Isolated tumor cells in regional lymph node(s) ≤0.2 mm |
| N1 | IIIA1 | Histološki potvrđene presadnice samo u retroperitonealnim limfnim čvorovima (zdjelični i/ili paraaortalni) / Positive (histologically confirmed) retroperitoneal lymph nodes |
| N1a | IIIAIi | Presadnice ≤10 mm u najvećoj protežnosti / Metastases ≤10 mm in greatest dimension |
| N1b | IIIAIii | Presadnice > 10 mm u najvećoj protežnosti / Metastases more than 10 mm in greatest dimension |

pri incijalnoj prezentaciji bolesti, odnosno definiranja potrebe za neoadjuvantnim liječenjem. Sastoji se od totalne abdominalne histerektomije (TAH) i bilateralne salpingo-ooforektomije (BSO), biopsije potrbušnice, ošita, parakoličnih prostora, zdjelične potrbušnice, kompletne ili selektivne zdjelične i paraaortalne limfadenektomije, infrakolične omentektomije, ispirka trbušne šupljine s određenih regija (područja ošita, desne i lijeve strane trbušne šupljine i zdjelice), te apendektomije kod mucinoznih tumora.[17,18] S ciljem optimalne kirurške citoredukcije u obzir dolaze i radikalniji postupci: radikalna disekcija organa zdjelice, resekcija crijeva, splenektomija, resekcija jetre, kolecistektomija, parcijalna gastrektomija i cistektomija, distalna pankreatektomija te drugi zahvati po procjeni operatera.[17] Kompletna disekcija klinički urednih retroperitonealnih limfnih čvorova u sklopu kirurškog stupnjevanja bolesti kod uznapredovalog karcinoma jajnika (FIGO stadiji III, IV), kod kojih je postignuta optimalna citoredukcija, nije pokazala dobit u preživljenju, a povećala je postoperativni morbiditet, pa se u navedenim okolnostima može izbjeći **(V, B)**.[19] Kirurški stupnjevanje neepitelnih tumora jajnika ne zahtijeva rutinsku kompletnu limfadenektomiju, već samo di-

sekciju povećanih limfnih čvorova.[20,21] U izabranih bolesnica mlađe životne dobi s ranim stadijem karcinoma jajnika, a koje žele zadržati fertilitet, može se napraviti i unilateralna salpingo-ooforektomija bez histerektomije, ali je i dalje nužno kompletno kirurško stupnjevanje; nakon poroda se može napraviti abdominalna histerektomija i kontralateralna salpingo-ooforektomija **(IV, B)**.[22,23] Mladim bolesnicama, posebno adolescenticama s tumorima zametnih stanica i stromalnim tumorima spolnog tračka jajnika koje žele zadržati plodnost, a tumor je ograničen samo na jedan jajnik, savjetuje se učiniti unilateralnu ooforektomiju, bez histerektomije i rutinskih biopsija kontralateralnog jajnika ukoliko je on makroskopski uredan.[24]

## Liječenje raka jajnika

Odluka o liječenju i praćenju bolesnica donosi se na multidisciplinarnom timu uvažavajući osobitosti bolesnice (dob, opće stanje, komorbiditete) te obilježja samog tumora (stadij bolesti, histološki tip i gradus tumora, status homologne rekombinacije, odnosno status gena BRCA kao i odgovor i popratnu toksičnost na prethodno liječenje ako se radi o povratu bolesti). Principi liječenja primarnog karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice su identični. Rjeđi histološki tipovi raka jajnika (tumori zametnih stanica i stanica spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika) češće se dijagnosticiraju u ranim stadijima bolesti, imaju indolentniji tijek i različitu biologiju bolesti te se terapijske opcije razlikuju od onih pokrovnog epitela jajnika.

## Liječenje raka pokrovnog epitela jajnika

### *Prvolinijsko liječenje ranog stadija bolesti, FIGO I*

Primarno liječenje ranog karcinoma jajnika i jajovoda jest maksimalna citoredukcija tumora i potpuno kirurško stupnjevanje s ciljem određivanja točnog stupnja proširenosti bolesti i kompletne, R0 resekcije tumora.[25] Adjuvantna kemoterapija se ne savjetuje kod ranog stadija karcinoma jajnika s niskim rizikom povrata bolesti. Tumori niskog rizika povrata bolesti su: FIGO IA serozni karcinom, niskog gradusa i FIGO IA dobro i srednje diferencirani endometrioidni i mucinozni karcinom (gradus 1 i 2) **(II, A)**.[7,26,27] U određenoj skupini bolesnica s ranim karcinomom jajnika (karcinom svijetlih stanica FIGO IA/IB, endometrioidni i mucinozni karcinom FIGO IB gradusa 1 i 2, serozni karcinom FIGO IB niskog gradusa) dobrobit adjuvantne kemoterapije je upitna pa se savjetuje individualni pristup za svaku bolesnicu (individualna procjena odnosa koristi i štete od ordinirane sistemne terapije) **(III, C)**.[7,26,27] Adjuvantna kemoterapija je indicirana kod bolesnica s visokim rizikom povrata bolesti, odnosno slabo diferenciranim karcinomima jajnika i jajovoda FIGO IC (gradus 3) neovisno o histološkom podtipu.[7,26,28,29] Indicirana je adjuvantna kemoterapija temeljena na platini (preferencijalno kombinacija cisplatina ili karboplatina s paklitakselom) kroz 3–6 ciklusa **(II, A)** ili monokemoterapija karboplatinom, 6 ciklusa **(I, A)**. Za serozne karcinome visokog gradusa kao i za karcinome FIGO stadija IC neovisno o histološkom podtipu, savjetuje se 6 ciklusa kemoterapije **(I, A)**.[7,28,29,30,31]

### *Prvolinijsko liječenje uznapredovalih stadija bolesti, FIGO II – IV*

Primarno liječenje uznapredovalog karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice jest maksimalna citoredukcija tumora i kirurško stupnjevanje s ciljem određivanja točnog stupnja proširenosti bolesti **(I, A)**. Nakon toga slijedi kemoterapija temeljena na platini **(I, A)**. Optimalni citoredukcijski zahvat definira se kao potpuno odstranjenje svih vidljivih tumorskih promjena (R0 resekcija). Takav zahvat rezultira boljim ukupnim preživljenjem i predstavlja neovisan prognostički čimbenik za uznapredovali karcinom jajnika, jajovoda i potrbušnice **(IV, A)**.[7,17,32,33] Optimalna citoredukcija ponekad nije moguća zbog jako proširene bolesti (difuzna infiltracija korijena mezenterija, želuca, dvanaesterca i/ili gušterače, karcinomatoza tankog crijeva, multiple jetrene/plućne/moždane presadnice, neresektabilni limfni čvorovi) **(III, A)** te visoke životne dobi, lošeg općeg stanja i izražene komorbidnosti bolesnice. Zbog toga je, a s ciljem odabira optimalne strategije u liječenju za svaku bolesnicu, neobično važan detaljan predoperativni dijagnostički postupak (MSCT, MR, PET, dijagnostička laparoskopija) **(III, C)**, njegova analiza i definiranje odluke na multidisciplinarnom timu **(IV, A)**.[34] Kod bolesnica s uznapredovalim stadijem III (IIIB i IIIC) i stadijem IV bolesti kod kojih nije moguća optimalna citoredukcija (R0) savjetuje se primijeniti neoadjuvantnu kemoterapiju koju slijedi intervalna citoredukcija **(I, A)**.[35,36,37] Intravenski kemoterapijski protokoli s trotjednom aplikacijom kombinacije karboplatina ili cisplatina s paklitakselom (TC protokol) (6 ciklusa) jesu terapijska osnovica liječenja ovih bolesnica dugi niz godina **(I, A)**.[36] Gusta primjena kemoterapije, tzv. *dose-dense* kemoterapija prihvatljiva je prvolinijska terapijska opcija jer je jednako vrijedna glede preživljenja, a potencijalno bolje podnošljiva od standardne trotjedne aplikacije **(I, B)**.[39,40] Dodatak inhibitora angiogeneze (bevacizumaba) prvolinijskoj kemoterapiji temeljenoj na platini (*TC protocol*), te potom nastavak liječenja bevacizumabom u terapiji održavanja produžuje preživljenje do napredovanja bolesti i podiže stopu odgovora u liječenju bolesnica sa suboptimalnom resekcijom karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice stadija III i IV koji nemaju defekt homologne rekombinacije, odnosno mutacije gena BRCA 1 i/ili 2. Terapija bevacizumabom se ordinira u trotjednim intervalima maksimalno 15 mjeseci, odnosno do progresije bolesti i/ili

neprihvatljive toksičnosti **(I, A)**.[41,42,43] Dodatak inhibitora PARP (olapariba, niraparibа) u terapiji održavanja nakon odgovora na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na platini (TC protokol) neovisno o statusu primarne/intervalne citoredukcije statistički i klinički značajno produžuje preživljenje do napredovanja bolesti kod bolesnica s uznapredovalim karcinomima jajnika, jajovoda i potrbušnice (stadija III i IV) koji imaju defekt homologne rekombinacije, odnosno mutacije gena BRCA 1 i/ili 2. Peroralna terapija olaparibom primjenjuje se dvije godine, a niraparibom tri godine (kod bolesnica s kompletnim odgovorom na liječenje), odnosno do progresije bolesti i/ili neprihvatljive toksičnosti (kod bolesnica s ostatnom bolešću) **(I, A)**.[42,45,46] Intraperitonealna kemoterapija u kombinaciji s intravenskom nakon kompletne makroskopske resekcije stadija III rezultira boljim ukupnim preživljenjem u odnosu na intravensku kemoterapiju, ali često uz cijenu veće pojavnosti ozbiljne toksičnosti. Stoga, intraperitonealna kemoterapija nije standard u svakodnevnoj kliničkoj praksi u prvolinijskom liječenju uznapredovalog karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice **(I, A)**.[47,48] Hipertermijska intraperitonealna kemoterapija (HIPEC) nije standard u svakodnevnoj kliničkoj praksi u prvolinijskom liječenju uznapredovalog karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice **(I, A)**.[49,50]

### *Liječenje povrata bolesti*

Način liječenja povrata bolesti definira: razdoblje od zadnjeg ciklusa kemoterapije temeljene na platini do potvrde povrata bolesti, histološki tip tumora i stupanj diferencijacije tumora, prisutnost patogene mutacije gena BRCA 1 i/ili 2 i status homologne rekombinacije, opseg povrata bolesti kroz prisutnost/odsutnost znakova i simptoma povrata bolesti (ascites, pleuralni izljev, bol, opće stanje), vrsta, broj i učinkovitost te inducirana toksičnost prethodnih linija kemoterapije, vrsta i učinkovitost ciljane terapije (bevacizumab, inhibitori PARP), dob, opće stanje te prisutna komorbidnost bolesnice, status ostatne bolesti kod primarne/intervalne citoredukcije.[51] Kirurško liječenje povrata bolesti potrebno je razmotriti kod bolesnica s prvim recidivom kod kojih se odlukom multidisciplinarnog tima predmnijeva kompletna resekcija (R0). To su bolesnice s dugim slobodnim intervalom nakon provedenoga prvolinijskog liječenja, pozitivnim indeksom AGO (dobro opće stanje, polučena R0 kod primarne/intervalne citoredukcije, odsutnost ascitesa) te one s izoliranim operabilnim recidivom. Nakon operacije slijedi sistemsko liječenje **(I, A)**.[52,53,54] Najčešći izbor liječenja povrata bolesti jest primjena sistemske kemoterapije, izbor koje najviše ovisi o vremenu proteklom od zadnjeg ciklusa kemoterapije temeljene na platini. Kemoterapija temeljena na spojevima platine osnova je liječenja povrata bolesti kod bolesnica koje su odgovorile, a potom recidivirale najranije nakon 6 mjeseci od zadnjeg ciklusa prvolinijske kemoterapije te nemaju apsolutne/relativne kontraindikacije za ponovnu primjenu soli platine. Polikemoterapija temeljena na platini (kombinacija s paklitakselom) rezultira boljim preživljenjem u usporedbi sa samom platinom **(I, A)**. Ordinira se 6 ciklusa kemoterapije temeljene na platini, budući da daljnja ordinacija ne daje dobit, a akumulira toksičnost **(V, B)**.[55,56] Alternativni polikemoterapijski protokol u cilju potencijalnog smanjenja neurotoksičnosti kao specifične nuspojave kombinacije platine i paklitaksela jest kombinacija karboplatina s gemcitabinom.[56] Dodatak inhibitora angiogeneze (bevacizumaba) kod platina-osjetljivog povrata bolesti navedenoj drugolinijskoj polikemoterapiji (soli platine uz paklitaksel/gemcitabin) konkomitantno, a potom u terapiji održavanja produžava razdoblje do napredovanja bolesti i podiže stopu odgovora na liječenje **(I, A)**. Bevacizumab se primjenjuje do progresije bolesti i/ili neprihvatljive toksičnosti **(V, B)**.[56,57] Terapija održavanja inhibitorima PARP (olaparib, niraparib, rukaparib) nakon odgovora na kemoterapiju temeljenu na platini, kod bolesnica s platina-osjetljivim recidivom jajnika, jajovoda i potrbušnice kod kojih postoji defekt homologne rekombinacije definiran kroz mutacije gena BRCA 1/2 i /ili gubitak heterozigotnosti (LOH) produžuje vrijeme do napredovanja bolesti i odgađa sistemno liječenje za istu **(I, A)**. Inhibitori PARP se primjenjuju do progresije bolesti i/ili neprihvatljive toksičnosti **(III, A)**.[58,59,60,61] Bolesnice koje ne odgovore na prvolinijsku kemoterapiju ili nakon odgovora imaju jako brz povrat bolesti nisu kandidati za kemoterapiju temeljenu na platini. Liječenje se tada sastoji od sekvencijske primjene monokemoterapije drugim citostaticima kao što su: topotekan, pegilirani liposomalni doksorubicin, etopozid, tjedni paklitaksel, docetaksel, doksorubicin, ifosfamid, gemcitabin, 5-fluorouracil, kapecitabin, vinorelbin. Liječenje se provodi do progresije bolesti, odnosno neprihvatljive toksičnosti **(V, B)**. Kombinacija tjednog paklitaksela (preporučljiv za kombinaciju), topotekana i pegiliranog doksorubicina s bevacizumabom, konkomitantno, a potom u terapiji održavanja povećava kvalitetu života i stopu odgovora, i produžuje vrijeme do napredovanja bolesti **(I, A)**.[62,63] HIPEC uz citoreduktivnu kirurgiju nije prihvatljiva terapijska opcija u liječenju povrata bolesti **(IV, A)**.[7] Hormonska terapija je indicirana kod hormon-pozitivnog (izraženi estrogenski i/ili progesteronski receptori) platina-rezistentnog povrata bolesti i to kroz primjenu tamoksifena, aromataznih inhibitora ili megastrol acetata **(II, B)**.[64] Indicirano je rano uključivanje simptomatsko-suportivne terapije u liječenju povrata bolesti **(III, A)**.[65] U slučaju intestinalne opstrukcije uzrokovane povratom bolesti, a ovisno o općem stanju bolesnice, opsegu i lokalizaciji povrata bolesti te odgovoru na kemoterapijsko liječenje, treba razmisliti i o palijativnom kirurškom zahvatu **(V, A)**.[66,67,68]

### *Praćenje bolesnica tijekom i nakon završetka onkološkog liječenja*

Radi procjene odgovora na kemoterapiju potrebno je svaka dva mjeseca (nakon tri ciklusa) ponoviti dijagnostičku morfološku i biokemijsku obradu, i to samo kod bolesnica s postoperativno utvrđenom ostatnom bolešću kao i kod inoperabilne, metastatske i recidivirajuće bolesti. Liječenje inoperabilne, metastatske i recidivirajuće bolesti traje do postizanja kompletnog odgovora, progresije/povrata bolesti i/ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Ne postoje dokazi koji demonstriraju da standardizirano rutinsko praćenje bolesnica nakon primarnoga onkološkog liječenja poboljšava ishode liječenja povrata bolesti.[69,70] Ipak, postoje preporuke da se nakon završenoga primarnog liječenja bolesnice kontroliraju svaka 3 do 4 mjeseca prve dvije godine, svakih 6 mjeseci tijekom treće do pete godine, te nakon toga jedanput godišnje **(II, A)**. Praćenje se može individualizirati ovisno o prognostičkim pokazateljima i ordiniranim terapijskim modalitetima **(II, C)**.[71,72,73] Kontrolni pregled podrazumijeva anamnezu, klinički pregled, ginekološki pregled (uz ultrazvuk zdjelice), nalaze KKS, DKS i biokemijskih pretraga krvi, CA 125 (kod seroznih tumora s inicijalno povišenom vrijednošću markera), te slikovnu dijagnostiku ovisno o kliničkoj indikaciji **(II, A)**.[71,72,73] Neobično je važno educirati bolesnice o mogućim simptomima povrata bolesti i o potrebi da se u slučaju njihove pojave hitno jave na pregled onkologu/ginekologu. Tumorski biljeg CA 125 koristan je u praćenju odgovora na liječenje ako je inicijalno bio povišen **(II, A)**.[7,73,74] Biokemijska progresija bolesti podrazumijeva porast CA 125 2–3 puta iznad gornje granice vrijednosti uz dinamiku rasta u dva odvojena mjerenja s vremenskim odmakom.[39,74] U slučaju biokemijske progresije bolesti ili pojave kliničkih znakova i simptoma bolesti, savjetuje se učiniti slikovnu dijagnostiku (UZ, MSCT torakalnih organa/trbuha i zdjelice, odnosno iznimno PET u dvojbenim situacijama) **(III, A)**.[71,72,73] Početak onkološkog liječenja isključivo temeljem povišene razine CA 125, bez kliničkih znakova povrata/progresije bolesti, ne savjetuje se jer ne mijenja (ne poboljšava) ishode liječenja, a umanjuje kvalitetu života **(II, B)**.[75]

## Liječenje bolesnica s graničnom malignim *(borderline)* tumorima jajnika

Primarno liječenje je operativni zahvat s maksimalnim odstranjenjem tumora te kompletnim kirurškim stupnjevanjem **(II, A)**. Limfadenektomija nije indicirana **(IV, B)**. Poželjno je učiniti apendektomiju samo kod mucinoznog *borderline* tumora, osobito ako je crvuljak makroskopski izmijenjen **(V, A)**.[76,77,78] *Borderline* tumori, osim onih seroznog tipa, uglavnom su jednostrani, stadija I, stoga je unilateralna salpingo-ooforektomija s uzorkovanjem potrbušnice i citološkom analizom ispirka preporučeno kirurško liječenje, osobito kod bolesnica mlađe životne dobi koje žele sačuvati plodnost **(III, A)**.[77,79] Serozni *borderline* tumori, za razliku od mucinoznih, imaju agresivniju biologiju jer se javljaju bilateralno u 15–25% slučajeva te se šire po potrbušnici u 15–40% slučajeva.[80] Kod menopauzalnih žena *borderline* tumori se liječe obostranom salpingo-ooforektomijom i histerektomijom, uzorkovanjem potrbušnice i citološkim ispirkom iste. Kod mladih žena može se savjetovati poštedni kirurški zahvat s očuvanjem maternice, kontralateralnog jajnika i jajovoda radi očuvanja plodnosti **(III, A)**.[77] U slučaju patohistološke potvrde neinvazivnih implantata savjetuje se samo redovito praćenje bolesnica **(II, B)**, a u slučaju invazivnih implantata, posebno kod seroznog *borderline* tumora (serozni peritonealni karcinom niskog gradusa prema SZO-u) ili praćenje ili eventualna primjena kemoterapije kao kod ranog stadija epitelnog raka jajnika **(III, B)**.[80,81,82] Kod pojave recidiva treba napraviti kiruršku evaluaciju i citoredukciju tumora, odnosno kompletno kirurško stupnjevanje ukoliko isto nije napravljeno pri prvom operativnom zahvatu. Nakon toga slijedi praćenje, a u slučaju pojave invazivnih implantata u obzir dolazi kemoterapija kao kod ranog stadija epitelnih karcinoma jajnika.

## Liječenje zloćudnih tumora jajnika podrijetla spolnih stanica i spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika

Najčešći zloćudni tumori zametnih stanica jajnika (germinativni tumori) su disgerminomi, nezreli teratomi, embrionalni tumori i tumori žumanjčane vreće (*yolk sac*) tumori. Javljaju se uglavnom kod djevojčica, adolescentica i mlađih žena, i to u ranom stadiju bolesti. Imaju dobru prognozu, petogodišnje preživljenje je veće od 85%.[83,84]

### *Liječenje zloćudnih tumora zametnih stanica jajnika – rani stadij (FIGO I)*

Primarno liječenje je kirurško – maksimalna citoredukcija i procjena stupnja proširenosti bolesti **(II, A)**. To se savjetuje ženama koje su završile s reproduktivnom funkcijom ili ne žele rađati. Mladim ženama, posebno djevojčicama i adolescenticama koje žele zadržati plodnost, savjetuje se poštedni zahvat bez stupnjevanja **(II, A)**.[85,86] Adjuvantna kemoterapija temeljena na platini savjetuje se u svim slučajevima osim kod disgerminoma stadija I i nezrelog teratoma stadija I, niskog stupnja zloćudnosti (gradus 1) **(II, A)**.[87] Kemoterapija izbora je BEP protokol (bleomicin, etopozid, cisplatin) kroz tri ciklusa, a u odabranih bolesnica s disgerminomom stadija IB do III kojima se želi izbjeći toksičnost (prvenstveno plućna od bleomicina) može se ordinirati kemoterapija po PE (karboplatin, etopozid) protokolu kroz tri ciklusa **(II, B)**.[88,89]

### *Liječenje zloćudnih tumora zametnih stanica – uznapredovala (FIGO II–IV) i recidivirajuća bolest*

Primarno liječenje uznapredovale i recidivirajuće bolesti jest kirurško (maksimalna citoredukcija i stupnjevanje) **(II, A)** koje slijedi adjuvantna kemoterapija temeljena na platini **(II, B)**.[85,88] Makroskopski vidljiv tumor treba nastojati u cijelosti kirurški odstraniti, ali s obzirom na visoku kemosenzitivnost ovih tumora nije potrebno raditi ekstenzivne kirurške zahvate. Kemoterapija izbora je BEP protokol kroz 3 ciklusa nakon potpune resekcije tumora, odnosno 4–5 ciklusa nakon nepotpune resekcije tumora (s izostavljanjem bleomicina radi moguće plućne toksičnosti u drugom dijelu kemoterapije).[90] Bolesnice s nepotpuno odstranjenim tumorima zametnih stanica koji su inicijalno posjedovali teratomske elemente mogu imati kliničku korist od *second-look* laparotomije **(II, A)**.[91] Ukoliko nakon završetka inicijalne terapije i dalje na slikovnim pretragama postoji ostatni tumor, s urednim vrijednostima tumorskih biljega AFP i βhCG, moguće opcije su pažljivo praćenje bolesnica ili kirurška resekcija tumora. Slikovna dijagnostika pomaže u donošenju odluke.[92] Drugolinijska terapija izbora je TIP protokol (paklitaksel, ifosfamid, cisplatin) ili visokodozna kemoterapija praćenom transplantacijom perifernih matičnih stanica, sukladno odluci MDT-a, a temeljeno na individualnoj procjeni za svaku bolesnicu **(II, B)**.[93,94] U slučaju ostatne ili recidivirajuće bolesti nakon više kemoterapijskih protokola savjetuje se nastavak liječenja slijedećim kemoterapijskim protokolima: VIP (etopozid, ifosfamid, cisplatin), VeIP (vinblastin, ifosfamid, cisplatin), VAC (vinkristin, daktinomicin, ciklofosfamid), PE (cisplatin, etopozid), paklitaksel/gemcitabin, paklitaksel/ifosfamid, paklitaksel ili docetaksel s karboplatinom. Korisna je i radioterapija te provođenje suportivno-simptomatskih mjera **(II, B)**.[95–99]

### *Liječenje zloćudnih tumora spolnog tračka jajnika – specijalizirane strome jajnika – rani stadij (FIGO stadij I)*

Najčešći zloćudni tumori podrijetla spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika jesu granuloza stanični tumori i Sertoli-Leydigovi stanični tumori. Najčešće se javljaju u mlađoj životnoj dobi, u ranom stadiju bolesti te često imaju indolentan tijek.[100] Primarno liječenje je kirurško – maksimalna citoredukcija i stupnjevanje **(II, A)**. Navedeni terapijski pristup savjetuje se ženama koje su završile s reproduktivnom funkcijom ili ne žele rađati. Mladim ženama, posebno djevojčicama i adolescenticama koje žele zadržati plodnost, savjetuje se poštedni zahvat bez stupnjevanja **(II, A)**.[101,102] Zloćudni tumori spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika stadija I i niskog rizika nakon operacije ne trebaju adjuvantnu kemoterapiju, nego kliničko praćenje **(II, A)**.[102] Zloćudni tumori spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika stadija I i visokog rizika (IC stadij, ruptura tumora, tumor veći od 10–15 cm, visoki mitotski indeks) ili srednjeg rizika (prisutnost heterolognih elemenata) mogu se klinički pratiti ili im se može ordinirati adjuvantna kemoterapija temeljena na platini **(II, A)**.[103,104] Preferencijalni protokoli adjuvantne kemoterapije su: TC, PE ili BEP protokol; alternativni protokoli su CAP (ciklofosfamid, doksorubicin, cisplatin) te monoterapija platinom.[105,106]

### *Liječenje zloćudnih tumora spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika – uznapredovala (FIGO II–IV) i recidivirajuća bolest*

Primarno liječenje uznapredovalih i recidivirajućih zloćudnih tumora spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika jest kirurško-maksimalna citoredukcija i stupnjevanje. Nakon operacije slijedi adjuvantna kemoterapija temeljena na platini; najčešće po TC, PE ili BEP protokolu **(II, A)**.[106] Recidivirajući i rezidualni tumori mogu se liječiti hormonskom terapijom (tamoksifen, inhibitori aromataze ili antagonisti gonadotropinskih receptora), kemoterapijom po PE, TC, CAP, VAC, PVB (cisplatin, vinblastin, bleomicin) protokolu kao i kombinacijom paklitaksela i ifosfamida **(II, B)**.[106–108] Moguća opcija liječenja granuloza – staničnih recidivirajućih tumora jest i primjena imunoterapije bevacizumabom.[109]

### *Praćenje bolesnica sa zloćudnim tumorima zametnih stanica i spolnog tračka – specijalizirane strome jajnika*

Odgovor na liječenje se prati određivanjem tumorskih biljega (AFP, βhCG, LDH, inhibin) i slikovnom dijagnostikom (UZ trbuha i zdjelice, MSCT torakalnih organa, trbuha i zdjelice) **(II, A)**. Praćenje bolesnica sa zloćudnim tumorima zametnih stanica nakon završenog primarnog liječenja provodi se svaka 3–4 mjeseca prve dvije godine, svakih 6 mjeseci sljedeće 3 godine, a potom jedanput godišnje **(II, A)**.[73] Kontrolni pregledi se sastoje od anamneze i fizikalnog pregleda, uključujući ginekološki pregled, određivanje razine tumorskih biljega (AFP, bhCG, LDH, inhibina) u prve četiri godine, a kasnije prema kliničkoj indikaciji.[73] Ukoliko su tumorski biljezi kod tumora zametnih stanica inicijalno bili uredni, tada se u prve dvije godine bolesnice prate radiološkim pretragama (RTG torakalnih organa, MSCT torakalnih organa/trbuha i zdjelice ili MR trbuha i zdjelice) **(II, A)**.[73] Praćenje bolesnica sa zloćudnim stromalnim tumorima spolnog tračka jajnika savjetuje se svakih 4–6 mjeseci prve dvije godine, a od treće godine svakih 6 mjeseci doživotno **(II, A)**.[73] Kontrole se sastoje od anamneze i fizikalnog pregleda, uključujući ginekološki pregled, eventualno određivanja tumorskog biljega (inhibin), te slikovne dijagnostike ovisno o kliničkoj indikaciji **(II, A)**.[73] Bolesnice je po-

trebno educirati o simptomima povrata ili napredovanja bolesti kako bi se u takvom slučaju što hitnije javile na pregled.

### *Liječenje zloćudnoga miješanog Müllerovog tumora jajnika – MMMT (karcinosarkoma)*

Zloćudni miješani Müllerovi tumori jajnika agresivna su bolest s lošom prognozom. MMMT predstavljaju varijantu slabo diferenciranog karcinoma jajnika.[110,111] Primarno liječenje MMMT-a neovisno o stadiju i dobi bolesnice jest kirurško-maksimalna citoredukcija i stupnjevanje. Nakon operacije slijedi adjuvantna kemoterapija temeljena na platini, cisplatin/karboplatin s ifosfamidom **(II, A)** ili karboplatin s paklitakselom **(II, B)**.[112,113] Liječe se i prate na isti način kao i karcinomi jajnika, jajovoda i potrbušnice.[112,113]

## Dodatak 1 / Appendix 1

### *Razina dokaza / Levels of evidence*

I. Dokazi iz barem jednoga velikog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (niski potencijal za pristranost) ili metaanaliza dobro provedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti. / Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity.

II. Mala randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristranost (niska metodološka kvaliteta) ili metaanaliza takvih pokusa ili ispitivanja s pokazanom heterogenosti. / Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity.

III. Prospektivne kohortne studije. / Prospective cohort studies.

IV. Retrospektivne kohortne studije. / Retrospective cohort studies or case-control studies.

V. Studije bez kontrolne skupine, izvješća o slučaju, mišljenja stručnjaka. / Studies without control group, case reports, expert opinions.

### *Stupanj preporuke / Grades of recommendation*

A. Snažan dokaz o djelotvornosti sa značajnom kliničkom koristi, snažna preporuka. / Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.

B. Snažan ili umjeren dokaz za učinkovitost, ali s ograničenom kliničkom koristi, općenita preporuka. / Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.

C. Nedostatni dokazi o učinkovitosti ili koristi ne nadilaze rizik od nedostataka (nuspojave, troškovi...), po izboru. / Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc), optional.

D. Umjereni dokazi protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, općenito se ne preporučuje. / Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended.

E. Snažan dokaz protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, nikada se ne preporučuje. / Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.

## LITERATURA


1. *Vrdoljak E, Haller H, Ćorušić A, Boraska Jelavić T, Matković V, Strinić T i sur.* Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka jajnika Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskog društva za ginekološku onkologiju i opstetriciju Hrvatskoga liječničkog zbora te Hrvatskoga ginekološkoonkološkog društva. Liječ Vjesn. 2013;135(9–10): 235–241.
2. *Incidencija raka u Hrvatskoj 2017.* Registar za rak Republike Hrvatske. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten br 42. 2020.
3. *Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A.* Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. U: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, ur. DeVita, Hellman, and Rosenbergs Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology), 10. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014, str. 1075–1099.
4. *McCluggage WG.* Morphological subtypes of ovarian carcinoma: A review with emphasis on the new developments and pathogenesis. Patology. 2011; 43:420–432.
5. *Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH.* WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: IARC Press; 2014, str. 12–86.
6. *Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD.* Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. Cancer Discov. 2015 Nov;5(11):1137–54.
7. *Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I i sur.* ESMO-ESGO consensus conference

recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. Ann Oncol. 2019;30(5):672–705.

8. *Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, Birdsong GG, Biscotti CV, Chapman CN i sur.* Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Tumors of the Ovary, Fallopian Tube, or Peritoneum: Based on AJCC/IUCC TNM, 8. izd. Northfield: College of American Pathologists; 2017.
9. *Böhm S, Faruqi A, Said I, Lockley M, Brockbank E, Jeyarajah A i sur.* Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. J Clin Oncol. 2015;33(22):2457–63.
10. *Skates SJ, Greene MH, Buys SS, Mai PL, Brown P, Piedmonte M i sur.* Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk – Combined Results from Two Screening Trials. Clin Cancer Res. 2017;23(14):3628–37.
11. *Gregory JJ, Finlay JL.* Alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadrotropin: their clinical significance as tumour markers. Drugs. 1999;57:463–467.
12. *Cooke I, O'Brien M, Charnock FM, Groome N, Ganesan TS.* Inhibin as a marker for ovarian cancer. Br J Cancer. 1995; 71(5):1046–50.
13. *Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C i sur.* Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound Obstetr Gynecol. 2008; 31(6):681–90.
14. *Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M i sur.* Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. Curr Oncol. 2012;19(4):e244–57.
15. *Risum S, Høgdall C, Loft A, Berthelsen AK, Høgdall E, Nedergaard L i sur.* The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer--a prospective study. Gynecol Oncol. 2007; 105(1):145–9.
16. *Prat J.* Abridged republication of FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Cancer. 2015;121:3435–43.
17. *Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A i sur.* Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). Gynecol Oncol. 2007;106(1):69–74.
18. *Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS.* Current surgical management of ovarian cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2012;26:93–109.
19. *Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C i sur.* A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. N Engl J Med. 2019; 380(9):822–32.
20. *Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM.* Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? Gynecol Oncol. 2009;113(1):86–90.
21. *Mahdi H, Swensen RE, Hanna R.* Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. Br J Cancer. 2011;105(4):493.
22. *Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V i sur.* Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. Br J Obstetr Gynaecol. 1997;104(9): 1030–5.
23. *Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, i sur.* Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. J Clin Oncol. 2010;28(10):1727–32.
24. *Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M i sur.* Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. J Pediatr Surg. 2004;39(3): 424–9; discussion 424–9.
25. *Park HJ, Kim DW, Yim GW, Nam EJ, Kim S, Kim YT.* Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. Am J Obstetr Gynecol. 2013;209(1):58. e1–8.
26. *Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC.* Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(12): CD004706.
27. *Collinson F, Qian W, Fossati R, Lissoni A, Williams C, Parmar M i sur.* Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. Ann Oncol. 2014;25(6):1165–71.
28. *Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS i sur.* The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2010;116(3):301–6.
29. *Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, Aletti GD, Powless CA, Keeney GL i sur.* Is there a high-risk subgroup of stage I epithelial ovarian cancer that is most likely to benefit from 6 versus 3 cycles of adjuvant chemotherapy? Int J Gynecol Cancer. 2010;20(7):1125–31.
30. *Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY i sur.* Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2006;102(3):432–9.
31. *Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM i sur.* International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 2003; 95(2):125–32.
32. *Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R.* Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011;2011 (8):CD007565.
33. *Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E.* Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. A combined exploratory analysis od 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationeux pour les Etudes des Cancers de l'Ovai (GINECO). Cancer. 2009;115(6):1234–1244.
34. *Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D i sur.* European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(7):1354–63.
35. *Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N i sur.* Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in

stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 2010;363 (10):943–53.

36. *Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T i sur.* Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2015;386(9990):249–57.
37. *Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL i sur.* Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2016; 34(28):3460–73.
38. *Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA i sur.* Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2003;21(17):3194–200.
39. *Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E i sur.* Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Oncol. 2013;14 (10):1020–6.
40. *Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S i sur.* Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(4):396–405.
41. *Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H i sur.* Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26): 2473–83.
42. *Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G i sur.* A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2484–96.
43. *Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E i sur.* Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2015;16(8):928–36.
44. *Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M i sur.* Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018; 379(26):2495–505.
45. *Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Péro D, González-Martín A, Sevelda P i sur.* Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25: maintenance olaparib with bevacizumab in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy and bevacizumab as standard of care. Ann Oncol. 2019;30(5):851–934.
46. *González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR i sur.* Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2391–402.
47. *Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S i sur.* Phase III randomized trial of intravenous cisplatin and paclitaxel versus an intensive regimen of intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin and intraperitoneal paclitaxel in stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. N Engl J Med 2006;354:34–43.
48. *Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA.* Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Cochrane Gynaecological Cancer Group 2011; DOI: 10.1002/14651858.CD005340.pub3.
49. *van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM i sur.* Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018;378(3):230–40.
50. *Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A.* What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer? Ann Surg Oncol. 2016;23(5): 1666–73.
51. *McGee J, Bookman M, Harter P, Marth C, McNeish I, Moore KN i sur.* Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference: individualized therapy and patient factors. Ann Oncol. 2017;28 (4):702–10.
52. *Bristow RE, Puri I, Chi DS.* Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol. 2009; 112:265–74.
53. *Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S i sur.* Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. Ann Surg Oncol. 2006;13(12):1702–10.
54. *Coleman R, Enserro D, Spirtos NM, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK i sur.* A phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction (SSC) followed by platinum-based combination chemotherapy (PBC), with or without bevacizumab (B) in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer (PSOC): a NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study. J Clin Oncol. 2018; 36(15_Suppl): 5501.
55. *Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB i sur.* Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet. 2003;361(9375):2099–106.
56. *Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ i sur.* Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol. 2006;24(29):4699–707.
57. *Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A i sur.* OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012;30(17):2039–45.
58. *Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G i sur.* Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(8):852–61.
59. *Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM i sur.* Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(9):1274–1284.
60. *Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A i sur.* Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy

(ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10106):1949–61.

61. *Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A i sur.* Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2016;375(22): 2154–64.
62. *Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G i sur.* Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014;32(13):1302–8.
63. *Poveda AM, Selle F, Hilpert F, Reuss A, Savarese A, Vergote I i sur.* Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. J Clin Oncol. 2015;33(32):3836–8.
64. *Lindemann K, Gibbs E, Åvall-Lundqvist E, dePont Christensen R, Woie K, Kalling M i sur.* Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist). Br J Cancer. 2017;116(4):455–63.
65. *Basch E, Pugh SL, Dueck AC, Mitchell SA, Berk L, Fogh S, i sur.* Feasibility of Patient Reporting of Symptomatic Adverse Events via the Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) in a Chemoradiotherapy Cooperative Group Multicenter Clinical Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;98(2):409–18.
66. *Perri T, Korach J, Ben-Baruch G, Jakobson-Setton A, Ben-David Hogen L, Kalfon S i sur.* Bowel obstruction in recurrent gynecologic malignancies: defining who will benefit from surgical intervention. Eur J Surg Oncol. 2014;40(7):899–904.
67. *Kucukmetin A, Naik R, Galaal K, Bryant A, Dickinson HO.* Palliative surgery versus medical management for bowel obstruction in ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010;2010(7):CD007792.
68. *Cousins SE, Tempest E, Feuer DJ.* Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016; (1): CD002764.
69. *Clarke T, Galaal K, Bryant A, Naik R.* Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (9): CD006119.
70. *Geurts SM, van Altena AM, de Vegt F, Tjan-Heijnen VC, Massuger LF, van Dijck JA i sur.* No supportive evidence for clinical benefit of routine follow-up in ovarian cancer: a Dutch multicenter study. Int J Gynecol Cancer. 2011;21(4):647–53.
71. *Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, Gabra H, Ganesan R, Hughes C i sur.* British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;213:123–139.
72. *Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM.* An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. Gynecol Oncol. 2017;146(1):3–10.
73. *Vrdoljak E, Petrić Miše B, Boraska Jelavić T, Tomić S, Šundov D, Strikić A.* Optimal follow up for ovarian cancer patients. MEMO. 2015;8:57–61.
74. *Wang F, Ye Y, Xu X, Zhou X, Wang J, Chen X.* CA-125-indicated asymptomatic relapse confers survival benefit to ovarian cancer patients who underwent secondary cytoreduction surgery. J Ovarian Res. 2013;6(1):14.
75. *Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC i sur.* Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet. 2010;376(9747):1155–63.
76. *Bendifallah S, Nikpayam M, Ballester M, Uzan C, Fauvet R, Morice P i sur.* New Pointers for Surgical Staging of Borderline Ovarian Tumors. Ann Surg Oncol. 2016;23(2):443–9.
77. *Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C.* Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. J Clin Oncol. 2001;19(10):2658–64.
78. *Cheng A, Li M, Kanis MJ, Xu Y, Zhang Q, Cui B i sur.* Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2017;144(1):215–22.
79. *Dewilde K, Moerman P, Leunen K, Amant F, Neven P, Vergote I.* Staging with Unilateral Salpingo-Oophorectomy and Expert Pathological Review Result in No Recurrences in a Series of 81 Intestinal-Type Mucinous Borderline Ovarian Tumors. Gynecol Obstetr Invest. 2018;83(1):65–9.
80. *Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P.* Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. Ann Oncol. 2010;21(1): 55–60.
81. *Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD.* Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. Gynecol Oncol. 1992;47(2):150–8.
82. *Gershenson DM, Silva EG.* Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. Cancer. 1990;65: 578–85.
83. *Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, Cormio G, Scollo P, Tateo S i sur.* Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. Int J Gynecol Cancer. 2011;21(8):1414–21.
84. *Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, Pasinetti B, Bianchi U.* Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. Eur J Gynaecol Oncol. 2004;25(3):315–20.
85. *Gershenson DM.* Management of ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol. 2007;25:2938–43.
86. *Gershenson DM, Frazier AL.* Conundrums in the management of malignant ovarian germ cell tumors: Toward lessening acute morbidity and late effects of treatment. Gynecol Oncol. 2016;143:428–32.
87. *Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, Sigismondi C, Ferrandina G, Scibilia G i sur.* Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). Gynecol Oncol. 2010;119(1):48–52.
88. *Gershenson DM, Morris M, Cangir A, Kavanagh JJ, Stringer CA, Edwards CL i sur.* Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. J Clin Oncol. 1990;8(4):715–20.
89. *Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, Lentz SS, Aghajanian C, Armstrong DK.* Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2004;95(3): 496–9.
90. *Williams SD, Blessing JA, Hatch KD, Homesley HD.* Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol. 1991;9(11):1950–5.

91. *Williams SD, Blessing JA, DiSaia PJ, Major FJ, Ball HG 3rd, Liao SY.* Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. Gynecol Oncol. 1994;52(3):287–91.
92. *Brenner DJ, Hall EJ.* Computed tomography-an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med. 2007;357: 2277–84.
93. *Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J i sur.* Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. J Clin Oncol. 2005;23 (27):6549–55.
94. *Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R.* High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. N Engl J Med. 2007;357 (4):340–8.
95. *Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, Nichols CR, David Crawford E, Vogelzang N i sur.* Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. Cancer. 2003;97(8):1869–75.
96. *Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH.* Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol. 1998;16 (7):2500–4.
97. *Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, Loehrer PJ Sr, Kuzel T, Vaughn D i sur.* Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2002;20(7): 1859–63.
98. *Nichols CR, Roth BJ, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH.* Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer. Semin Oncol. 1994;21(5 Suppl 12):102–8.
99. *Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, Shingleton H, Creasman WT, Blessing JA.* Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). Cancer. 1985;56(2):243–8.
100. *Lee IH, Choi CH, Hong DG, Song JY, Kim YJ, Kim KT i sur.* Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. J Gynecol Oncol. 2011;22(3):188–95.
101. *Wolf J, Brown J.* Management of stromal tumors of the ovary. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2008:225–8.
102. *Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A.* Management of ovarian stromal cell tumors. J Clin Oncol. 2007;25(20): 2944–51.
103. *Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Selle B, Sternschulte W i sur.* Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. J Clin Oncol. 2003;21 (12):2357–63.
104. *Park JY, Jin KL, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR i sur.* Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol. 2012;125(1):80–6.
105. *Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM.* Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1999; 72(2):131–7.
106. *Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A, Sillet-Bach I, Chevreau C, Kerbrat P i sur.* Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(3): 446–52.
107. *Alhilli MM, Long HJ, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN.* Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors: brief report and review of the literature. J Obstetr Gynaecol Res. 2012;38:340–4.
108. *Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, Freedman RS, Kaplan AL i sur.* Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. J Reprod Med. 1996;41(6):393–6.
109. *Tao X, Sood AK, Deavers MT, Schmeler KM, Nick AM, Coleman RL i sur.* Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. Gynecol Oncol. 2009;114(3):431–6.
110. *Pacaut C, Bourmaud A, Rivoirard R, Moriceau G, Guy JB, Collard O i sur.* Uterine and ovary carcinosarcomas: outcome, prognosis factors, and adjuvant therapy. Am J Clin Oncol. 2015;38(3):272–7.
111. *Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, Leitao MM, Powell MA, Poveda A i sur.* Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer. 2014; 24(9 Suppl 3):S55–60.
112. *Jernigan AM, Fader AN, Nutter B, Rose P, Tseng JH, Escobar PF.* Ovarian carcinosarcoma: effects of cytoreductive status and platinum-based chemotherapy on survival. Obstetr Gynecol Int. 2013;2013:490508.
113. *Leiser AL, Chi DS, Ishill NM, Tew WP.* Carcinosarcoma of the ovary treated with platinum and taxane: the memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Gynecol Oncol. 2007;105:657–61.

**Liječ Vjesn** 2021;143:429–450
https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-4

**Smjernice | Guidelines**

# Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije

## Guidelines for pharmacological treatment of epilepsy

Silvio Bašić[1,2,3]✉, Željka Petelin Gadže[4,5,6,7], Igor Prpić[8,9,10], Zdravka Poljaković[4,5], Maša Malenica[7,11,12], Romana Gjergja Juraški[13,14], Ivana Marković[1,2,3], Ivana Šušak Sporiš[1,2,3], Jelena Šarić Jurić[3,14,15], Radna skupina Hrvatske lige protiv epilepsije, Hrvatskoga neurološkog društva HLZ-a, Hrvatskog društva za dječju neurologiju HLZ-a, Hrvatske udruge za epilepsiju, Hrvatskog društva za EEG i kliničku neurofiziologiju HLZ-a, Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju, Referentnog centra Ministarstva zdravstva za predoperativnu obradu bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom i Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju i konvulzivne bolesti razvojne dobi (Davor Sporiš, Stjepan Jurić, Sibila Nanković, Zlatko Sabol, Marija Meštrović, Vlatko Šulentić, Vlasta Đuranović, Maja Jurin, Nina Barišić, Iris Zavoreo, Zrinka Čolak Romić, Matilda Kovač Šižgorić, Anamarija Mrđen, Anka Shihabi Aleksić, Ljiljana Čengić, Milan Bitunjac, Marija Čandrlić, Dubravka Fajdetić, Ana Sruk, Robert Marčec, Ruža Kostanjevec, Boris Vuković, Marijan Cesarik, Vesna Kerek, Gordana Lojen, Lidija Šapina, Igor Cindrić, Dragan Smoljanac, Sanja Papić, Tihana Gržinčić, Marina Hlavati, Dunja Penavin Kolarić, Suzana Pejnović, Nevia Novak, Mario Grbin, Goran Ivkić)

[1] Zavod za neurologiju, Klinička bolnica Dubrava
[2] Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za preoperativnu obradu bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom
[3] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[4] Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
[5] Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
[6] Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju
[7] Affiliated Partner of the ERN EpiCARE
[8] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka
[9] Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci
[10] Referentni centar Ministarstva zdravstva za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi
[11] Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
[12] Učiteljski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
[13] Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb
[14] Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[15] Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek

**Deskriptori**
EPILEPSIJA – farmakoterapija;
ANTIEPILEPTICI – farmakologija, terapijska uporaba;
KOMBINIRANA FARMAKOTERAPIJA;
GENERALIZIRANA EPILEPSIJA – farmakoterapija;
PARCIJALNA EPILEPSIJA – farmakoterapija;
EPILEPSIJSKI SINDROMI – farmakoterapija;
KONVULZIJE – farmakoterapija;
SMJERNICE – standardi;
HRVATSKA

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Silvio Bašić, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0002-9181-0601
Zavod za neurologiju, Klinička bolnica Dubrava,
Av. G. Šuška 6, 10000 Zagreb
e-pošta: silvio.basic@miz.hr

*Primljeno 7. lipnja 2021.,*
*prihvaćeno 23. rujna 2021.*

**SAŽETAK.** Međunarodne smjernice za farmakološko liječenje epilepsija općenite su, sveobuhvatne i ne prepoznaju lokalne specifičnosti poput ekonomskih i tehničkih mogućnosti u pojedinim državama, dostupnosti pojedinih antiepileptika ili drugih metoda liječenja i slično. Stoga se nameće potreba izrade nacionalnih smjernica, čiji su zapravo temelj međunarodne smjernice Internacionalne lige protiv epilepsije. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje epilepsija plod su suradnje svih relevantnih stručnih društava i referentnih centara u RH, na čelu s Hrvatskom ligom protiv epilepsije te Hrvatskim neurološkim društvom i Hrvatskim društvom za dječju neurologiju Hrvatskoga liječničkog zbora, a odražavaju aktualne socioekonomske i regulatorne specifičnosti u našoj zemlji, najnovije spoznaje farmakoloških profila i učinkovitosti pojedinih antiepileptika kao i ekspertna mišljenja. Antiepileptička terapija se uvodi nakon postavljanja dijagnoze epilepsije, stoga profilaktička primjena nije opravdana. Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je bolesnika informirati o prognozi bolesti, mogućnostima liječenja i samopomoći, životnim ograničenjima te mogućim neželjenim događajima. Ciljevi farmakoterapije epilepsija su potpuna kontrola napada uz izbjegavanje nuspojava te održavanje ili poboljšanje kvalitete života. Zlatni standard liječenja je monoterapija odnosno primjena adekvatnog antiepileptika u adekvatnoj dozi. Izbor i titracija lijeka su individualni, a temelje se na smjernicama za liječenje pojedinih vrsta napada, karakteristikama bolesnika i regulatorno specifičnim čimbenicima. Nakon neuspjeha inicijalne monoterapije, potrebna je reevalucija anamnestičkih i dijagnostičkih podataka te potom postupna i spora zamjena antiepileptika. Racionalna politerapija podrazumijeva kombinaciju dvaju antiepileptika različitih mehanizama djelovanja, prvog ili eventualno drugog izbora za postavljenju dijagnozu, niskoga interakcijskog potencijala, različitog profila nuspojava i sinergističkog ili aditivnog djelovanja. Zamjena generičkih ili originalnog i generičkog oblika lijeka nije preporučljiva, a poglavito nakon postizanja remisije ili prilikom uzimanja visokih doza lijeka. Ukidanje antiepileptičke terapije treba biti postupno i sporo, u slučaju politerapije jedan po jedan lijek, a u donošenju odluke o ukidanju, kao i o uvođenju antiepileptika, mora biti uključen bolesnik i njegova obitelj.

**Descriptors**
EPILEPSY – drug therapy;
ANTICONVULSANTS – administration and dosage, pharmacology, therapeutic use;
DRUG THERAPY, COMBINATION;
EPILEPSY, GENERALIZED – drug therapy;
EPILEPSIES, PARTIAL – drug therapy;
EPILEPTIC SYNDROMES – drug therapy;
SEIZURES – drug therapy;
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC – standards;
CROATIA

**SUMMARY.** Epilepsy is the only chronic neurological disease that can be fully controlled by drugs or introduced into permanent remission. Nonetheless, pharmacological treatment of epilepsy is often accompanied by a range of diagnostic and therapeutic challenges. Due to a wide variety of available antiepileptics, the selection of the first antiepileptic, as well as the combination of polytherapy, is extremely large. The choice of the ideal antiepileptic is individual and depends on a variety of factors based on the pharmacological properties of the drug and the disctinctiveness of every patient (type of seizure, age,sex, profession, comorbidity, co-medication, etc.) with specific regulatory limitations (availability,price, indications of regulatory bodies). The basics of rational pharmacotherapy include slow titration of antiepileptics in monotherapy to satisfactory effect, slow drug replacement in the event of failure of the first antiepileptic, combination of two antiepileptics of different mechanism of action or selection of synergistic combinations if dual therapy is necessary, avoiding three or multiple polyterapies whenever possible, and slow reduction of antiepileptic drug after achieving a long-lasting remission.Current ILAE guidelines for epilepsy treatment imply basic and comprehensive recommendations that are acceptable worldwide, including countries with the lowest economic standard. Therefore, these guidelines do not reflect the ideal treatment options, especially in developed countries, and are actually the basis for making national guidelines. The Croatian guidelines for pharmacological treatment of epilepsy are the product of the co-operation of all relevant professional societies and reference centers in the Republic of Croatia, headed by the Croatian League Against Epilepsy and the Croatian Neurological Society. These guidelines reflect the current socioeconomic specificities in our country,the latest knowledge of pharmacological profiles, and efficacy of certain antiepileptics as well as expert opinions.

Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje epilepsije izradila je radna skupina Hrvatske lige protiv epilepsije, Hrvatskoga neurološkog društva HLZ-a, Hrvatskog društva za dječju neurologiju HLZ-a, Hrvatske udruge za epilepsiju, Hrvatskog društva za EEG i kliničku neurofiziologiju HLZ-a, Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju, Referentnog centra Ministarstva zdravstva za predoperativnu obradu bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom i Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju i konvulzivne bolesti razvojne dobi. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta od strane tvrtki, institucija niti udruga, a svi autori poriču sukob interesa.

Epilepsija je najčešća kronična neurološka bolest, a ujedno i jedina koja se lijekovima može u potpunosti staviti pod kontrolu, odnosno uvesti u dugotrajnu ili trajnu remisiju. Prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije, smatra se da u svijetu više od 65 milijuna ljudi živi s epilepsijom.[1] U općoj populaciji aktivnu epilepsiju ima 5 – 10 osoba na 1000 stanovnika, a dijagnoza epilepsije postavi se u oko 2,4 milijuna ljudi godišnje.[2,3] Prema procjenama, u Hrvatskoj oko 40.000 ljudi boluje od epilepsije. Također se smatra da oko 10% ukupne populacije diljem svijeta doživi jedan epileptički napad u životu.[4]

Farmakološko liječenje epilepsija podrazumijeva primjenu antiepileptičkih lijekova (AEL). Adekvatnim izborom i primjenom prvog AEL-a remisija se postiže u oko 50% bolesnika. U slijedećih dvadesetak posto bolesnika remisija se postiže zamjenskom monoterapijom ili racionalnom politerapijom.[5,6] Bolesnici koji unatoč uzimanju dvaju ili više adekvatno odabranih AEL-a primijenjenih u adekvatnim dozama i nadalje imaju napade, boluju od farmakorezistentnog oblika bolesti (farmakorezistentna epilepsija).[1,7] Farmakorezistentni bolesnici su kandidati za neku od neurokirurških metoda liječenja, nakon čega se kod značajnog broja bolesnika postiže zadovoljavajuća kontrola bolesti, naravno uz nastavak uzimanja AEL-a kroz dulje vrijeme (moguće i doživotno).[8,9,10] Općenito, bolest se smatra uvedenom u trajnu remisiju ukoliko je bolesnik bez napada 10 godina ili je 5 godina bez antiepileptičke terapije. Iako se ovakvi bolesnici mogu smatrati izliječenim, ovaj termin se izbjegava, budući da oni i dalje imaju veći rizik od zdrave populacije za ponovno javljanje epilepsije kasnije u životu. Stoga se po preporukama Internacionalne lige protiv epilepsije (engl. *International League Against Epilepsy*, ILAE) bolest smatra riješenom (engl. *resolved*), a ne izliječenom.[11]

## Osnovni principi farmakološkog liječenja epilepsija

Antiepileptička farmakoterapija (AET) ima tri cilja:

- kontrola napada,
- izbjegavanje nuspojava,
- održavanje ili obnavljanje kvalitete života.[12]

Preferira se primjena jednog AEL-a (monoterapija), kada god je to moguće.[13]

## Početak liječenja

**Kada započeti liječenje (kada uvesti AEL)?**

- AET se uvodi nakon postavljanja dijagnoze epilepsije.
- Profilaktička primjena antiepileptika u principu nije opravdana.
- Dijagnoza epilepsije načelno se postavlja nakon javljanja dvaju ili više neprovociranih ili refleksnih epileptičkih napada, koji su se dogodili u vremenskom razmaku duljem od 24 sata.
- Iznimno, dijagnoza se postavlja već nakon prvog napada, ukoliko postoji velika vjerojatnost da će

se napad ponoviti. Ovo se prvenstveno odnosi na bolesnike sa strukturalnim promjenama mozga (preboljeli moždani udar, infekcije SŽS-a, trauma mozga, tumori, greške kortikalnog razvoja, hipokampalna skleroza i slično), bolesnike s neurološkim deficitom ili poremećajem, EEG abnormalnostima te ukoliko se prvi napad dogodi u snu ili se postavlja dijagnoza epileptičkog sindroma.

- Odluka o uvođenju AEL-a mora biti temeljena na procjeni vjerojatnosti ponavljanja napada, mogućih posljedica za bolesnika uslijed novih napada te koristima, ali i potencijalnoj štetnosti (nuspojave, toksičnost) odabranog AEL-a.
- Konačna odluka o uvođenju i odabiru AEL-a donosi se nakon informiranog razgovora s bolesnikom, uz njegov pristanak i suradnju.[1,14,15]

***Odabir inicijalnog AEL-a.*** Temelj uspješnog liječenja epilepsije jest točno prepoznavanje vrste napada, odnosno ispravna dijagnoza epilepsije ili epilepsijskog sindroma. Liječenje započinje primjenom jednog od AEL-a prve linije za dijagnosticirani oblik bolesti, koji po svojim farmakološkim svojstvima najviše odgovara specifičnim karakteristikama svakoga pojedinog bolesnika (dob, spol, komorbiditeti, komedikacija, profesija, životne navike i stil, intelektualni kapacitet i slično).[16–21]

***Titracija.*** AEL se uvode postupno i sporo (engl. „*start low – go slow*“), odnosno započinje se malom dozom jednog lijeka te se doza postupno povećava do zadovoljavajućeg učinka (kontrola napada – minimalna učinkovita doza) ili javljanja nepodnošljivih nuspojava (maksimalna tolerabilna doza).[16,22]

***Razgovor s bolesnikom.*** Prilikom započinjanja liječenja, bolesnika treba obavijestiti o prognozi i mogućim ishodima bolesti, uključujući i SUDEP (iznenadna i neočekivana smrt u bolesnika s epilepsijom, engl. *Sudden unexpected death in epilepsy*), mogućim komplikacijama liječenja te potencijalnim nuspojavama odabranog AEL-a. Pažljivi razgovor o SUDEP-u doprinijet će boljoj suradljivosti bolesnika (pridržavanje danih uputa i redovito uzimanje AET-a). Također je vrlo je važno informirati bolesnika o životnim ograničenjima koje ova bolest nosi sa sobom dok se ne stavi pod kontrolu (upravljanje motornim vozilom, rukovanje opasnim alatima ili strojevima, noćni rad, rad na visini, za trakom i slično), zatim o preporučljivom životnom stilu i navikama, prehrani, konzumaciji alkohola, planiranju trudnoće i slično. Tijekom razgovora potrebno je obratiti pozornost na psihološki profil bolesnika i mogući psihijatrijski komorbiditet te na destigmatizaciju bolesti. Nužno je upoznati bolesnika i njegovu obitelj s metodama samopomoći, postupcima ukoliko dođe do slijedećeg napada te rizičnim (provocirajućim) čimbenicima.[7,3,23,24,25]

### *Nastavak liječenja u slučaju neuspjeha inicijalnog AEL-a*

***Reevaluacija i samoanaliza.*** U bilo kojoj fazi liječenja, ukoliko je liječenje neuspješno, prije korekcije terapije potrebno je razmotriti slijedeće:

- *Jesmo li postavili ispravnu dijagnozu?*

Postavljanje krive dijagnoze, odnosno neprepoznavanje vrste napada, epileptičkog sindroma ili neepileptičkih napada čest je uzrok neuspješnog liječenja. Prvi korak je ponovno i temeljito uzimanje anamneze i heteroanamneze s detaljnim opisom predosjećaja, tijeka napada i životnih situacija u kojima se javljaju. Ukoliko je ovo nedovoljno, drugi korak je učiniti video-EEG monitoriranje.[26–28]

- *Jesmo li odabrali adekvatan AEL?*

Adekvatan odabir AEL-a podrazumijeva usklađivanje farmakološkog profila AEL-a učinkovitog za postavljenju dijagnozu s individualnim karakteristikama bolesnika (tablica 1, tablica 3).

- *Jesmo li AEL adekvatno primijenili i u adekvatnoj dozi?*

Neadekvatna primjena AEL-a rezultira neučinkovitošću ili nuspojavama.[29] Subdoziranje AEL-a čest je razlog preranog odustajanja od pojedinog lijeka i krivog proglašavanja njegove neučinkovitosti. Optimalne terapijske ili maksimalne tolerabilne doze su individualne vrijednosti, ne mogu se unaprijed znati i ovise o utjecaju niza čimbenika, primjerice dobi, tjelesnoj težini, spolu, rasi, komorbiditetu, komedikaciji, genetskoj pozadini i drugima.[30–34] Određuju se za svakog bolesnika pojedinačno, pažljivom i sporom titracijom lijeka.

Kao pomoć mogu poslužiti definirane preporučljive terapijske i maksimalne dnevne doze te preporučljive serumske koncentracije za AEL koje koristimo.[35] Ipak, važno je imati na umu da ove unaprijed definirane vrijednosti nisu apsolutne i ne moraju nužno vrijediti za sve bolesnike. Dobivene su matematičkim izračunom učinka AEL u kliničkim studijama, a predstavljaju vjerojatan najučinkovitiji raspon doza za većinu bolesnika, međutim ne uvijek i za sve! Primjena nižih doza od preporučenog raspona ima manju vjerojatnost optimalnog učinka i obrnuto, primjena viših doza ima veću vjerojatnost javljanja nuspojava, ali to ne znači da se u nekih bolesnika optimalni učinak neće postići i pri nižim dozama, odnosno da će se u nekih bolesnika optimalni učinak postići tek primjenom viših doza od preporučenih (bez javljanja nuspojava). Stoga je titracija AEL-a i određivanje adekvatne doze lijeka za svakoga pojedinog bolesnika doista individualna![34,35]

Serumske koncentracije AEL-a imaju veću pouzdanost u predviđanju ili određivanju uzroka nuspojava, zatim interakcija AEL-a i promjena bioraspoloživosti

Tablica 1. Čimbenici bitni za individualni odabir adekvatnog AEL-a
Table 1. Important factors for individual selection of adequate AED

| *Lijek* – specifični čimbenici / *Drug* – specific factors | *Bolesnik* – specifični čimbenici / *Patient* – specific factors | *Regulatorno* – specifični čimbenici / *Regulatory* – specific factors |
|---|---|---|
| – Vrsta napada ili epileptičkog sindroma / Seizure type or type of epileptic syndrome<br>– Učinkovitost / Efficacy<br>– Nuspojave ovisne o dozi / Dose – dependent side effects<br>– Idiosinkratske nuspojave / Idiosyncratic side effects<br>– Kronična toksičnost / Chronic toxicity<br>– Teratogenost / Teratogenicity<br>– Karcinogeni potencijal / Carcinogenic potential<br>– Farmakokinetika / Pharmacokinetics<br>– Potencijalne interakcije s drugim lijekovima / Potential interactions with other drugs<br>– Mehanizam djelovanja / Mechanism of action | – Genetska pozadina / Genetic background<br>– Spol / Sex<br>– Dob / Age<br>– Komedikacija / Concomitant drugs<br>– Komorbiditet / Comorbidity<br>– Zdravstveno osiguranje / Health insurance<br>– Relativno opće zdravlje / General health<br>– Sposobnost gutanja tableta/kapsula / Ability to swallow tablet/capsule | – Dostupnost AEL-a / AED availability<br>– Cijena AEL-a / AED price<br>– Službene indikacije nadležnih regulatornih tijela / Official indications of the competent regulatory authorities |

te potvrde suradljivosti bolesnika. Izrazito su bitne za titraciju AEL-a tijekom trudnoće, kada je „početne" vrijednosti potrebno izmjeriti neposredno prije ili u samom početku trudnoće, a kasnija titracija lijeka usklađuje se s kontrolnim mjerenjima tijekom trudnoće, poglavito u trećem trimestru.[36,37,38.]

Važno je napomenuti kako serumska koncentracija AEL-a ne odražava nužno i njegovu koncentraciju u moždanom parenhimu, odnosno na mjestu djelovanja. Zbog interindividualnih razlika u propusnosti krvno mozgovne barijere, koncentracije AEL-a u moždanom parenhimu mogu značajno varirati među bolesnicima s jednakim serumskim koncentracijama lijeka. Upravo stoga je klinički učinak lijeka (kontrola napada ili nuspojave) najbitniji parametar u određivanju adekvatne doze AEL-a za svakoga pojedinog bolesnika.[39,40,41]

- *Uzima li bolesnik AEL kako je preporučeno?*

Neučinkovitost liječenja može biti posljedica loše suradljivosti bolesnika, a česti uzroci su zabuna, uzimanje AEL-a u krivoj dozi ili neredovito uzimanje lijeka. Stoga je nužno razjasniti način uzimanja preporučenog lijeka te izmjeriti koncentracije AEL-a u serumu.[16,29]

Ukoliko su odgovori na prethodna pitanja potvrdni, prelazi se na sljedeći korak:

***Zamjenska monoterapija.*** Ukoliko prvi lijek nije učinkovit ili ga bolesnik ne podnosi, preporučuje se zamjenska monoterapija, i to alternativnim AEL-om prve linije ili eventualno AEL-om druge linije za dijagnosticirani oblik bolesti, ovisno o individualnim karakteristikama bolesnika i dijagnozi.[7,42] Uvođenje zamjenskog AEL-a također mora biti postupno i sporo, a dinamika ukidanja neučinkovitog AEL-a ovisi o razlogu zamjene (neučinkovitost ili nuspojave) te o farmakološkim profilima obaju AEL-a (moguće interakcije, potenciranje nuspojava, toksičnosti i slično).[17,37,43,44] Ako je moguće, preporučuje se postupno povišenje doze zamjenskog AEL-a do učinkovite ili maksimalne tolerabilne doze, a potom postupno ukidanje prvog AEL-a. Tijekom zamjene AEL-a potreban je poseban oprez zbog moguće agravacije napada ili javljanja nuspojava.[45] Iznimno, već u ovoj fazi liječenja može se primijeniti dvojna terapija, i to ako je prvi AEL pokazao djelomičnu učinkovitost, uvođenjem drugog AEL-a postignuta potpuna kontrola bolesti, a nakon ukidanja inicijalnog AEL-a dolazi do ponovnog javljanja napada. Tada je racionalno ponovno vratiti u terapiju ukinut AEL i postupno ga titrirati do najniže učinkovite doze.[7]

***Daljnja primjena AEL-a nakon drugoga neuspješnog pokušaja.*** Ako je i drugi AEL neučinkovit, može se postupno ukinuti ili prvi ili drugi lijek, ovisno o relativnoj učinkovitosti, nuspojavama te izboru slijedećeg AEL-a. Ukoliko su pokušaji monoterapije s dva ili više AEL-a neuspješni, potrebno je razmotriti kombinacijsku terapiju, odnosno istovremenu primjenu dvaju AEL-a. Istovremena primjena triju ili više AEL-a u principu se ne preporučuje, s obzirom na niz mogućih nepovoljnih interakcija, potenciranja nuspojava i toksičnosti. U ovoj fazi preporučljivo je započeti predoperativnu obradu, odnosno uputiti bolesnika u tercijarni centar.

U slučaju daljnjeg neuspjeha raznih kombinacija politerapije preporučljivo je vratiti se na terapijski oblik (monoterapija ili kombinacija) koji je pokazao najbolji omjer između redukcije broja napada i javljanja nuspojava.[1,7,37,42]

## Farmakološko liječenje pojedinih epileptičkih napadaja i najčešćih sindroma

Prilikom započinjanja liječenja, kao i nastavka uslijed neuspješnosti prethodne terapije, izbor AEL-a je

Tablica 2. Antiepileptici širokog i užeg spektra djelovanja

Table 2. Broad-and narrow-spectrum epileptic drugs

| AEL širokog spektra djelovanja / Broad-spectrum AEDs | AEL užeg spektra djelovanja / Narrow-spectrum AEDs |
|---|---|
| Učinkoviti u liječenju žarišnih i većine generaliziranih napada: / Effective in the treatment of focal and most generalized seizures:<br>• Natrijev valproat / Sodium valproate<br>• Levetiracetam<br>• Zonisamid / Zonisamide<br>• Topiramat / Topiramate<br>• Fenobarbital / Phenobarbital<br>• Primidon / Primidone<br>• Benzodijazepini / Benzodiazepines<br>• Lamotrigin* / Lamotrigine*<br>• Rufinamid* / Rufinamide*<br>• Felbamat* / Felbamate* | Najbolja učinkovitost u liječenju žarišnih napada s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napade ili bez njih: / Best efficacy in the treatment of focal seizures and focal to bilateral tonic-clonic seizures:<br>• Karbamazepin / Carbamazepine<br>• Fenitoin / Phenytoin<br>• Gabapentin<br>• Lakozamid / Lacosamide<br>• Okskarbazepin / Oxcarbazepine<br>• Eslikarbazepin acetat / Eslicarbazepine acetate<br>• Pregabalin<br>• Tiagabin / Tiagabine<br>• Vigabatrin<br>• Retigabin / Retigabine<br>• Perampanel<br>• Brivaracetam<br>• Lamotrigin* / Lamotrigine*<br>• Felbamat* / Felbamate*<br>• Rufinamid* / Rufinamide* |
| | Najbolja učinkovitost u liječenju apsansa: / Best efficacy in the treatment of absences:<br>• Etosuksimid / Ethosuximide |

* po nekim autorima lamotrigin, felbamat i rufinamid se svrstavaju u AEL užeg spektra djelovanja (najbolje djeluju na žarišne napade s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napade ili bez njih) / according to some authors, lamotrigine, felbamate and rufinamide are classified as narrow-spectrum AEDs (they are most efficient in focal and focal to bilateral tonic-clonic seizures)

individualan i ovisi o nizu čimbenika prikazanih u tablici 1.[1,28,46,47,48,49]

Načelno AEL dijelimo u dvije velike skupine: AEL širokog spektra s dokazanom učinkovitošću kod generaliziranih i žarišnih napada te AEL užeg spektra, koji bolju učinkovitost pokazuju u liječenju pojedinih vrsta napada (tablica 2).[12,50,51]

## *Osnovne smjernice za izbor AEL-a s obzirom na tip napada ili sindrom*

Za procjenu terapijskih preporuka AEL-a upotrebljena je klasifikacija Američke neurološke akademije (engl. *American Academy of Neurology* – AAN), klasa I-IV. Klasu I čini dobro dizajnirana randomizirana klinička studija u populaciji gdje je uzorak analiziran uniformno u vremenu, a evaluacija ishoda se procjenjuje neovisno (slijepo) u odnosu prema kliničkoj prezentaciji. Svi bolesnici imaju istu dijagnozu, isti dijagnostički ili terapijski postupak. U studiji klase II statistički uzorak bolesnika je randomiziran, ali ne populacijski, > 80% bolesnika ima istu dijagnozu, isti dijagnostički ili terapijski postupak procjene ishoda u odnosu prema bolesnikovu kliničkom prikazu. U studiji klase III uzorak je selektivan, hospitalizirani bolesnici praćeni su tijekom trajanja bolesti, a neki od bolesnika podvrgnuti su (određenom) istom dijagnostičkom ili terapijskom postupku. Procjenu ishoda provodi liječnik koji ne liječi bolesnika. Klasu IV čine mišljenje eksperta i prikaz bolesnika različit od onoga u klasama I – III. Snagu praktičnih preporuka temeljenu na analiziranoj literaturi prikazujemo pomoću četiriju razina: razina A – utvrđeno djelotvorna, nedjelotvorna ili štetna (ili utvrđeno korisna/prediktivna ili nekorisna/neprediktivna), razina B – vjerojatno djelotvorna, nedjelotvorna ili štetna (ili vjerojatno korisna/prediktivna ili nekorisna/neprediktivna), razina C – možda djelotvorna, nedjelotvorna ili štetna (ili možda korisna/prediktivna ili nekorisna/neprediktivna) te razina U prema kojoj su podatci neadekvatni, konfliktni, a terapija, test ili prediktor nedokazani.[52]

- **Preporuke odabira AEL-a u liječenju napada sa žarišnim početkom, s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napade ili bez njih**

Uzimajući u obzir tolerabilnost, toksičnost i interakcijski potencijal, kao idealni AEL za većinu bolesnika u inicijalnoj monoterapiji žarišnih napada preporučuju se levetiracetam (razina dokaza: klasa IA), lamotrigin (razina dokaza: klasa IIIC) i okskarbazepin (razina dokaza: klasa IIIC) (tablica 3). U nekih bolesnika idealan inicijalni AEL može biti zonisamid (razina dokaza: klasa IA), rjeđe karbamazepin (razina dokaza: klasa IA) ili topiramat (razina dokaza: klasa IIIC).[1,28,53–61] U slučaju neuspjeha jednog od ovih lijekova, preporučuje se pokušati s drugim iz ove skupine ili lakozamidom, gabapentinom, pregabalinom ili natrijevim valproatom.[1,28,57–62] U odabiru drugog AEL-a preferira se izbor lijeka s različitim mehanizmom djelovanja i različitim profilom nuspojava. U slučaju više neuspješnih pokušaja preporučuje se primjena eslikarbazepina, tiagabina, vigabatrina, brivaracetama, perampanela, rufinamida ili klobazama, te eventualno acetazolamida ili felbamata, prvenstveno kao dodatne terapije.[63–69]

**Obrazloženje:** Karbamazepin je pojavom modernih antiepileptika izgubio prijašnje prvo mjesto u liječenju žarišnih napadaja, prvenstveno zbog inferiorne tolerabilnosti, izraženije toksičnosti i interakcijskog potencijala (induktor jetrenih enzima).[50,51,69,70] Lamotrigin ima povoljniji farmakološki profil od karbamazepina, ali je u postmarketinškim i „*head-to-head*" studijama pokazao nešto slabiju učinkovitost.[54] Levetiracetam se zbog povoljnoga farmakološkog profila i visoke učinkovitosti često koristi kao lijek prvog izbora u liječenju žariš-

Tablica 3. Izbor AEL-a u liječenju žarišnih napada
Table 3. Choice of AEDs in the treatment of focal seizures

| Napadi sa žarišnim početkom s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napade ili bez njih / Focal and focal to bilateral tonic-clonic seizures | |
|---|---|
| AEL prvog izbora / AED of first choice | lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, zonisamid, topiramat, karbamazepin / lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, zonisamide, topiramate, carbamazepine |
| AEL drugog izbora / AED of second choice | lakozamid, pregabalin, gabapentin, eslikarbazepin acetat, natrijev valproat, fenobarbital, fenitoin / lacosamide, pregabalin, gabapentin, eslicarbazepine acetate, sodium valproate, phenobarbital, phenytoin |
| AEL trećeg izbora rezervirani za dodatnu terapiju nakon neuspješne primjene više AEL-a / AED of third choice reserved for adjunctive therapy after unsuccessful administration of multiple AEDs | tiagabin, vigabatrin, brivaracetam, klobazam, rufinamid, perampanel, acetazolamid, felbamat / tiagabine, vigabatrine, brivaracetam, clobazam, rufinamide, perampanel, acetalozamide, felbamate |

nih, ali i generaliziranih napada, poglavito u razvijenijim zemljama EU. Njegova visoka cijena bila je donedavno glavni razlog rjeđe primjene u RH, ali dolaskom generičkih oblika cjenovno se izjednačio s karbamazepinom. Kod primjene levetiracetama potreban je oprez zbog mogućih psihijatrijskih nuspojava.[70–72] Okskarbazepin ima jednaku učinkovitost, ali nešto bolju podnošljivost od karbamazepina, s kojim dijeli spektar nuspojava.[58,60,61] Zonisamid se u EU rjeđe koristi u inicijalnoj monoterapiji žarišnih napada vjerojatno zbog manjeg iskustva (u EU se primjenjuje od 2007. godine), ali i zbog mogućih kognitivnih nuspojava, poglavito u višim dozama. Ipak, kongnitivne nuspojave su manje izražene nego kod topiramata. Zonisamid, uz levetiracetam, jedini od modernih AEL-a ima najvišu razinu dokaza učinkovitosti u liječenju žarišnih napada u odraslih (ista razina dokaza za CBZ i PHT od tradicionalnih AEL-a). Prednost mu je mogućnost uzimanja u jednoj dnevnoj dozi te u bolesnika s komorbiditetom (pretilost, glavobolje). Dugo vrijeme poluraspada daje mu prednost u slučaju propuštanja doze, a široki spektar u liječenju bolesnika sa žarišnim i generaliziranim napadima.[50,73–75] Topiramat se rijetko koristi u inicijalnoj monoterapiji zbog kognitivnih nuspojava, ali i opserviranoga teratogenog potencijala. Prednost ima u bolesnika s komorbiditetom (pretilost, glavobolje) te u bolesnika kod kojih se javljaju žarišni i generalizirani napadi.[59,73,76] Lakozamid je indiciran u žarišnim napadima kao monoterapija i dodatna terapija, ali se još uvijek rijetko koristi kao inicijalna monoterapija. Parenteralna formulacija daje mu prednost u odnosu na većinu drugih AEL-a, s obzirom na mogućnost kratkotrajne zamjene kada oralna primjena nije moguća te u liječenju epileptičkog statusa. Niski potencijal interakcija daje mu prednost u kombinacijskoj terapiji.[77–81] Gabapentin se češće koristiti kao dodatna terapija zbog dokazane inferiornosti u postmarketinškim studijama, a potencijalna prednost mu može biti u bolesnika s glavoboljom ili drugim bolnim sindromima kao komorbiditetom. Niski potencijal interakcija s ostalim lijekovima može biti prednost kod polipragmazije.[50,73] Pregabalin ima sličan profil kao gabapentin, ali bolju bioraspoloživost neovisnu o dozi. Prednost u odnosu na gabapentin je jednostavnije titriranje i uzimanje.[50,73] Natrijev valproat se rjeđe koristi zbog teratogenosti, nuspojava i interakcija s drugim lijekovima (inhibitor jetrenih enzima).[50,63] Eslikarbazepin acetat prvenstveno se primjenjuje kao dodatna terapija, iako je u EU registriran i kao inicijalna monoterapija u odraslih (u djece iznad 6 godina samo kao dodatna terapija).[50,78] Felbamat*, fenobarbital i fenitoin se primjenjuje samo iznimno zbog izražene toksičnosti.[50,60,82,83.]

*Oprez: moguća aplastična anemija i zatajenje jetre te druge ozbiljne nuspojave.[50,83.]

- **Preporuke odabira AEL-a u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada**

Natrijev valproat je za većinu bolesnika još uvijek lijek prvog izbora u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada (razina dokaza: klasa IIIC) (tablica 4). Alternativni antiepileptici prvog izbora, u bolesnika kod kojih je kontraindicirana primjena valproata su levetiracetam§ (razina dokaza, klasa IIIC), zonisamid¥ (razina dokaza, klasa IIIC), lamotrigin§ (razina dokaza, klasa IIIC), topiramat* (razina dokaza, klasa IIIC).[84–86] Natrijev valproat treba izbjegavati u žena u generativnom razdoblju zbog teratogenog potencijala te se u ovoj populaciji preferira levetiracetam ili lamotrigin.[38,87–89] Potrebno je naglasiti kako je lamotrigin, osim što je pokazao najmanji teratogeni potencijal, pokazao i slabiju učinkovitost od valproata u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada.[90]

Karbamazepin i okskarbazepin s oprezom se primjenjuju u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada jer mogu agravirati apsanse, mioklone, atoničke, ali i same toničko-kloničke napade, dok se fenobarbital rjeđe primjenjuje zbog svoje toksičnosti, poglavito neurotoksičnosti i hepatotoksičnosti. Stoga ova tri AEL-a spadaju u lijekove drugog izbora, dok se perampanel, klobazam, gabapentin, vigabatrin, acetazolamid, fenitoin te iznimno i felbamat primjenjuju tek u slučaju neuspjeha AEL-a prvog i drugog izbora, odnosno spadaju u AEL trećeg izbora u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada.[50,59,76,84,91–95]

Tablica 4. Izbor AEL-a u liječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada

Table 4. Choice of AEDs in the treatment of generalized tonic-clonic seizures

| GENERALIZIRANI TONIČKO-KLONIČKI NAPADI / GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES | |
|---|---|
| AEL prvog izbora u djece, muškaraca i žena u menopauzi / AED of first choice in children, men and menopausal women | natrijev valproat* / sodium valproate* |
| Alternativni AEL prvog izbora te lijek prvog izbora kod žena u generativnom razdoblju / Alternative first-line AED and first-line AED in women in the generative age | levetiracetam[§], zonisamid[¥], lamotrigin[§], topiramat* / levetiracetam[§], zonisamide[¥], lamotrigine[§], topiramate* |
| AEL drugog izbora / AED of second choice | karbamazepin[§], okskarbazepin[§], fenobarbital / carbamazepine[§], oxcarabazepine[§], phenobarbital |
| AEL trećeg izbora rezervirani za dodatnu terapiju nakon neuspješne primjene više AEL-a / AED of third choice reserved for additional therapy after unsuccessful applications of multiple AEDs | perampanel, klobazam, gabapentin[§], vigabatrin[§], acetazolamid, fenitoin[§], te iznimno felbamat (toksičnost) / perampanel, clobazam, gabapentin[§], vigabatrin[§], acetazolamide, phenytoin[§], exceptionally felbamate (toxicity) |

* Oprez kod žena u generativnom razdoblju zbog teratogenog potencijala. / Caution in women in the generative period due to teratogenic potential.

[¥] Za sada bez dovoljno podataka o teratogenom potencijalu u ljudi. Na animalnom modelu pokazao je teratogeni potencijal. / Untill now without sufficient data on teratogenic potential in humans. Observed teratogenic potential in the animal model.

[§] Napomena / Remark:

- Karbamazepin i okskarbazepin mogu agravirati apsanse, mioklone, toničko-kloničke i atoničke napade. / Carbamazepine and oxcarbazepine may aggravate absences, myoclonus, tonic-clonic and atonic seizures.
- Fenitoin, gabapentin, pregabalin i vigabatrin mogu agravirati apsanse i mioklone napade. / Phenytoin, gabapentin, pregabalin and vigabatrin may aggravate absences and myoclonic seizures.
- Lamotrigin i levetiracetam mogu agravirati mioklone napade. / Lamotrigine and levetiracetam may aggravate myoclonic seizures.
- Tiagabin i anegdotalno natrijev valproat mogu agravirati apsans napade. / Tiagabine and anecdotally sodium valproate may aggravate absence seizures.

Napomena: Karbamazepin i okskarbazepin primjenjuju se s oprezom u lječenju generaliziranih toničko-kloničkih napada, odnosno općenito u liječenju idiopatskih generaliziranih epilepsija, budući da mogu agravirati ili čak precipitirati javljanje novih napada (apsanse, mioklone, toničko-kloničke i atoničke napade).[92,93,96]

- **Preporuke odabira AEL-a u liječenju apsansa**

Etosuksimid je lijek prvog izbora za apsanse (razina dokaza: klasa IA).[27,28,97] Ukoliko postoji vjerojatnost javljanja i generaliziranih toničko-kloničkih napada, prvi lijek izbora je natrijev valproat (razina dokaza: klasa IA) (tablica 5). Pri primjeni valproata potrebno je voditi računa o mogućoj agravaciji apsansa.[98–101] Lamotrigin (razina dokaza: klasa IIIC) jest alternativni lijek prvog izbora budući da je pokazao manju učinkovitost u liječenju apsans napada od etosuksimida i valproata. Ako lijek prvog izbora nije učinkovit ili se javljaju nuspojave, može se razmotriti zamjenska monoterapija ili kombinacija dvaju od tri lijeka iz prve linije (etosuksimid, natrijev valproat ili lamotrigin).[100,101] Ukoliko se napadi i dalje javljaju potrebno je razmotriti uvođenje zonisamida, levetiracetama, topiramata, klobazama, klonazepama ili acetazolamida, najčešće kao dodatne terapije.[85,99–105] U liječenju apsansa ne preporučuje se primjena karbamazepina, okskarbazepina, gabapentina, pregabalina, fenitoina, tiagabina i vigabatrina, zbog moguće agravacije napada.[93,95,106,107]

Tablica 5. Izbor AEL-a u liječenju apsans napada

Table 5. Choice of AEDs in the treatment of absence seizures

| APSANS NAPADI / ABSENCE SEIZURES | |
|---|---|
| AEL prvog izbora / AED of first choice | etosuksimid ili natrijev valproat* / ethosuximide or sodium valproate* |
| Alternativni AEL prvog izbora / Alternative AED of first choice | lamotrigin / lamotrigine |
| AEL drugog izbora / AED of second choice | levetiracetam, zonisamid, topiramat, klobazam, klonazepam, ili acetazolamid / levetiracetam, zonisamide, topiramate, clobazam, clonazepam, or acetazolamide |
| **Ne preporučuju se / Not recommended** | karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin i vigabatrin / carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin, phenytoin, tiagabine and vigabatrin |

* Anegdotalni dokazi ukazuju na mogućnost agravacije apsansa natrijevim valproatom / Anecdotal evidence suggests the possibility of aggravation of absence seizure with sodium valproate

- **Preporuke odabira AEL-a u liječenju mioklonih napada**

U liječenju mioklonih napada preferira se primjena natrijeva valproata (razina dokaza: klasa IIIC) kao AEL-a prvog izbora, poglavito ako se u bolesnika javljaju i drugi tipovi generaliziranih napada (tablica 6).[56,58,62,84,91,94] Klonazepam (razina dokaza: klasa IIIC) se preporučuje kao monoterapija prvog izbora ukoliko se radi o izoliranim mioklonim napadima. Kao dodatna terapija preporučuje se u bolesnika kod kojih perzistiraju miokloni napadi nakon što su drugi oblici napada kupirani ranije uvedenim AEL-om. Zonisamid (razina dokaza: klasa IIIC) i levetiracetam (razina do-

Tablica 6. Izbor AEL-a u liječenju mioklonih napada
Table 6. Choice of AEDs in the treatment of myoclonic seizures

| MIOKLONI NAPADI / MYOCLONIC SEIZURES | |
|---|---|
| AEL prvog izbora / AED of first choice | natrijev valproat, klonazepam |
| AEL drugog izbora / AED of second choice | zonisamid, levetiracetam* / zonisamide, levetiracetam* |
| AEL trećeg izbora / AED of third choice | topiramat, klobazam, piracetam, lamotrigin* / topiramate, clobazam, piracetam, lamotrigine* |
| **Ne preporučuju se / Not recommmended** | karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin i vigabatrin / carbamazepin, oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin, phenytoin, tiagabine and vigabatrin |

* Oprez: levetiracetam i lamotrigin mogu agravirati mioklone napade. / Caution: levetiracetam and lamotrigine may aggravate myoclonic seizures.
Napomena: Za sada se ne preporučuje primjena lakozamida u liječenju mioklonih napada (postoje anegdotalna izvješća o učinkovitosti, ali i agravaciji mioklonih napada). / Note: For the time being, the use of lacosamide in the treatment of myoclonic seizures is not recommended (there are anecdotal reports of efficacy but also of aggravation of myoclonic seizures).

Tablica 7. Izbor AEL-a u liječenju toničkih i atoničkih napada
Table 7. Choice of AEDs in the treatment of tonic and atonic seizures

| TONIČKI I ATONIČKI NAPADI / TONIC AND ATONIC SEIZURES | |
|---|---|
| AEL prvog izbora / AED of first choice | natrijev valproat / sodium valproate |
| AEL drugog izbora / AED of second choice | lamotrigin, zonisamid, topiramat / lamotrigine, zonisamide, topiramate |
| AEL trećeg izbora / AED of third choice | levetiracetam*, rufinamid, acetazolamid, klobazam, klonazepam, fenobarbital, primidon, felbamat / levetiracetam*, rufinamide, acetazolamide, clobazam, clonazepam, phenobarbital, primidone, felbamate |
| **Ne preporučuju se / Not recommended** | okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, tiagabin i vigabatrin / oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin, tiagabine and vigabatrin |

* Anegdotalna izvješća sugeriraju agravaciju napada ili neučinkovitost levetiracetama u liječenju toničkih i atoničkih napada. Anecdotal reports suggest aggravation of seizures or ineffectiveness of levetiracetam in the treatment of tonic and atonic seizures.

kaza: klasa IIIC), bilo kao monoterapija ili dodatna terapija, AEL su drugog izbora, odnosno alternativni AEL prvog izbora kada primjena natrijeva valproata nije primjerena (žene u generativnom razdoblju).[108,109] Topiramat, klobazam, piracetam i lamotrigin primjenjuju se ukoliko su zakazali AEL prve i druge linije.[110,111] Ne preporučuje se primjena karbamazepina, okskarbazepina, gabapentina, pregabalina, fenitoina, tiagabina i vigabatrina zbog moguće agravacije napada. Levetiracetam i lamotrigin primjenjuju se s oprezom budući da također mogu agravirati mioklone napade.[93,95,112] Primjena lakozamida za sada se ne preporučuje u liječenju mioklonih napada, budući da još nema dovoljno dokaza o njegovoj učinkovitosti te postoje andegdotalni dokazi o mogućoj agravaciji mioklonizama.[113,114]

- **Preporuke odabira AEL-a u liječenju toničkih i atoničkih napada**

Natrijev valproat je AEL prvog izbora u liječenju toničkih i atoničkih napada (razina dokaza: klasa IIIC) (tablica 7).[7,26,50] U slučaju njegova neuspjeha ili kontraindikacije, preporučuje se pokušati sa zonisamidom (razina dokaza: klasa IIIC), lamotriginom (razina dokaza: klasa IIIC) ili topiramatom (razina dokaza: klasa IIIC). Ukoliko zakažu AEL prvog i drugog izbora, može se pokušati s levetiracetamom, rufinamidom, acetazolamidom, klobazamom, klonazepamom, fenobarbitalom, primidonom, felbamatom i ketogenom dijetom, uz napomenu kako anegdotalna izvješća ukazuju na moguću agravaciju napada levetiracetamom, odnosno njegovu neučinkovitost u liječenju toničkih i atoničkih napada.[42,115,116] Ne preporučuje se primjena karbamazepina, okskarbazepina, gabapentina, pregabalina, tiagabina i vigabatrina zbog moguće agravacije napada.[51,102,106]

- **Preporuke odabira AEL-a u liječenju infantilnih spazama**

Nema dovoljno dokaza temeljem kontroliranih randomiziranih kliničkih studija o učinkovitosti pojedinih AEL-a ili drugih terapijskih opcija u liječenju infantilnih spazama. Lijekovi prvog izbora su ACTH (razina dokaza: klasa IIIC) ili vigabatrin (razina dokaza: klasa IIIC), a u slučaju tuberozne skleroze prednost se daje vigabatrinu (tablica 8).[51,117,118]

Kao alternativni lijek prvog izbora sugerira se prednizolon u visokim dozama.[102] Tradicionalni antiepileptici većinom nisu pokazali učinkovitost, a anegdotalna izvješća sugeriraju učinkovitost valproata, topiramata, zonisamida, levetiracetama, lamotrigina, sultiama, tiagabina, felbamata i okskarbazepina.[57,119,120] Okskarbazepin je pokazao moguću indukciju spazama te se kao niti karbamazepin, fenition i fenobarbital ne preporučuje u liječenju infantilnih spazama, zbog agravacije napada. Benzodijazepini se također ne preporučuju zbog povećanog morbiditeta i mortaliteta (aspiracijska pneumonija), unatoč anegdotalnoj učinkovitosti.[119,121,122] Everolimus, poglavito u kombinaciji s

Tablica 8. Izbor AEL-a u liječenju infantilnih spazama
Table 8. Choice of AEDs in the treatment of infantile spasms

| INFANTILNI SPAZMI / INFANTILE SPASMS | |
|---|---|
| Lijekovi prvog izbora / Drugs of first choice | vigabatrin, ACTH *(alternativno prednizolon)* / vigabatrin, ACTH *(alternatively prednisolone)* |
| AEL drugog izbora / AED of second choice | lamotrigin, zonisamid, topiramat / lamotrigine, zonisamide, topiramate |
| AEL trećeg izbora / AED of third choice | piridoksin, levetiracetam, natrijev valproat, sultiam, tiagabin, felbamat i everolimus* / piridoxine, levetiracetam, sodium valproate, sulthiame, tiagabine, felbamate and everolimus* |
| **Ne preporučuju se / Not recommended** | okskarbazepin, karbamazepin, fenition, fenobarbital i benzodijazepini / oxcarbazepine, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital and benzodiazepines |

* Napomena: everolimus za sada dozvoljen od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) kao dodatna terapija za djecu stariju od 2 godine i odrasle u liječenju epileptičkih napada žarišnog početka povezanih s tuberoznom sklerozom. / Note: Everolimus is currently approved by the US Food and Drug Administration (FDA) as adjunctive therapy for the treatment of focal onset epileptic seizures associated with tuberous sclerosis in children over 2 years of age and in adults.

vigabatrinom, pokazao je visoku učinkovitost u liječenju epileptičkih napada povezanih s tuberoznom sklerozom.[123,124]

- **Preporuke odabira AEL-a u liječenju Dravetova sindroma**

U liječenju Dravetova sindroma kao AEL prvog izbora preporučuju se natrijev valproat (razina dokaza: klasa IIIC) i klobazam (razina dokaza: klasa IIIC) (tablica 9).[125,126] U slučaju njihova neuspjeha, preporučuje se primjena topiramata (razina dokaza: klasa IIIC) i stiripentola (razina dokaza, klasa IIIC) kao AEL-a drugog izbora, odnosno primjena ketogene dijete (razina dokaza: klasa IVU).[47,57,125] Primjena levetiracetama, bromida, zonisamida i kanabidiolola kao lijekova trećeg izbora rezervirana je za primjenu ukoliko AEL prvog i drugog izbora zakažu.[126–128] Ne preporučuje se primjena karbamazepina, okskarbazepina, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, fenitoina, fenobarbitala, tiagabina, rufinamida i vigabatrina, zbog moguće agravacije napada.[119,129]

- **Preporuke odabira AEL-a u liječenju Doosova sindroma**

Lijek prvog izbora u liječenju Doosova sindroma jest natrijev valproat (razina dokaza: klasa IIIC) (tablica 10). U slučaju neuspjeha preporučuje se primjena etosuksimida, topiramata, zonisamida, levetiracetama, lamotrigina te ketogene dijete.[121,130] Levetiracetam i lamotrigin primjenju se s oprezom zbog moguće agravacije mioklonizama.[95] Premda se lamotrigin izbjegava u liječenju bolesnika s mioklonizmima, male

Tablica 9. Izbor AEL-a u liječenju Dravetova sindroma
Table 9. Choice of AEDs in the treatment of Dravet syndrome

| DRAVET SINDROM / DRAVET SYNDROME | |
|---|---|
| AEL prvog izbora / AED of first choice | natrijev valproat, klobazam / sodium valproate, clobazam |
| AEL drugog izbora / AED of second choice | topiramat, stiripentol, ketogena dijeta / topiramate, stiripentol, ketogenic diet |
| AEL trećeg izbora / AED of third choice | levetiracetam, bromidi, zonisamid, kanabidiol / levetiracetam, bromides, zonisamide, cannabidiol |
| **Ne preporučuju se / Not recommended** | karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, fenobarbital, tiagabin, rufinamid, vigabatrin / carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, gabapentin, pregabalin, phenytoin, phenobarbital, tiagabine, rufinamide, vigabatrin |

Tablica 10. Izbor AEL-a u liječenju Doosova sindroma
Table 10. Choice of AEDs in the treatment of Doose syndrome

| DOOSOV SINDROM (MIOKLONO-ASTATSKA EPILEPSIJA) / DOOSE SYNDROME (MYOCLONIC-ASTATIC EPILEPSY) | |
|---|---|
| AEL prvog izbora / AED of first choice | natrijev valproat / sodium valproate |
| AEL drugog izbora / AED of second choice | etosuksimid, topiramat, zonisamid, levetiracetam*, lamotrigin*, ketogena dijeta / etosuximide, topiramate, zonisamide, levetiracetam*, lamotrigine*, ketogenic diet |
| AEL trećeg izbora / AED of third choice | klobazam, acetazolamid, sultiam, bromidi, rufinamid, felbamat / clobazam, acetazolamide, sulthiame, bromides, rufinamide, felbamate |
| **Ne preporučuju se / Not recommended** | karbamazepin, okskarbazepin, eslikarbazepin, fenitoin, vigabatrin / carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate, phenytoin, vigabatrin |

* Oprez: mogu agravirati mioklone napade.
/ Caution: may aggravate myoclonic seizures.
Napomena: Iako je upotrebu lamotrigina u liječenju epilepsija s mioklonim napadima preporučljivo izbjegavati, poglavito u Dravetovu sindromu, male doze lamotrigina u kombinaciji s valproatom pokazale su se učinkovitima u liječenu Doosova sindroma. / Note: Although the use of lamotrigine in the treatment of epilepsy with myoclonic seizures is recommended to be avoided, especially in Dravet syndrome, small doses of lamotrigine in combination with valproate have been shown to be effective in the treatment of Doose syndrome.

doze lamotrigina u kombinaciji s natrijevim valproatom pokazale su se učinkovitima u liječenju Doosova sindroma.[130] Kao AEL trećeg izbora, u slučaju neuspjeha prvih dviju linija, preporučuje se klobazam, acetazolamid, sultiam, bromidi, rufinamid ili felbamat.[64,66,121,130] Karbamazepin, okskarbazepin, eslikarbazepin, fenitoin i vigabatrin se ne preporučuju u liječenju Doosova sindroma.[95]

- **Preporuke odabira AEL-a u liječenju Lennox-Gastaut sindroma (LGS)**

Temeljem kontroliranih randomiziranih kliničkih studija nema dovoljno dokaza koji bi preferirali jedan AEL u odnosu na druge. Većina eksperata sugerira natrijev valproat kao lijek prvog izbora (razina dokaza: klasa IIB) (tablica 11). Lamotrigin (razina dokaza: klasa IIB) i topiramat (razina dokaza: klasa IIB) smatraju se alternativnim lijekom prvog izbora ili prvom dodatnom terapijom.[57,102,121] AEL drugog izbora su zonisamid, levetiracetam, klobazam, rufinamid.[71,121,131] U slučaju čestih atoničkih napada, preferira se primjena rufinamida nad ostalim AEL-ima drugog izbora.[131–133] U liječenju LGS-a često se primjenjuje rana kombinacija dvaju ili maksimalno tri AEL-a. Više autora sugerira ranu kombinaciju natrijeva valproata i lamotrigina, a anegdotalni izvještaj u literaturi sugerira učinkovitost kombinacije natrijeva valproata, klobazama i levetiracetama.[134–136]

Felbamat, vigabatrin i kanabidiol se rijetko ili gotovo iznimno primjenjuju i spadaju u AEL trećeg izbora u liječenju LGS-a, rezervirane za teške i izrazito refraktorne slučajeve.[136–139] U slučaju neuspjeha primjene AEL-a, može se razmotriti ketogena dijeta, hormonska terapija, intravenski imunoglobulini i kirurška terapija (korpus kalozotomija i stimulator živca vagusa).[133,136] Karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin i fenobarbital ne preporučuju se u liječenju LGS-a.[134,136,137] Lakozamid može egzacerbirati mioklone, toničke i atoničke napade, ali može biti učinkovit u kupiranju žarišnih i generaliziranih toničko-kloničkih napada.[136] Benzodijazepini se također primjenju s oprezom jer mogu inducirati tonički status.[134]

- **Preporuke odabira AEL-a u liječenju benigne epilepsije s centrotemporalnim šiljcima**

Iako se u neke djece može izbjeći upotreba AEL-a, općenita je preporuka uvođenje antiepileptičke terapije (tablica 12). Nema dovoljno dokaza potkrijepljenih randomiziranim klničkim studijama o superiornosti pojedinih AEL-a.[140–143] S obzirom na farmakološki profil u novije vrijeme sugerira se levetiracetam (razina dokaza: klasa IIIC) kao AEL prvog izbora.[71,141,144,145] Natrijev valproat (razina dokaza: klasa IIIC) zbog farmakološkog profila više se ne sugerira kao AEL prvog, već drugog izbora. Osim njega, u AEL drugog izbora spadaju zonisamid, topiramat, pregabalin, gabapentin, sultiam, lamotrigin, okskarbazepin, karbamazepin, klonazepam. Pri tome se lamotrigin, okskarbazepin i karbamazepin primjenjuju s oprezom unatoč učinko-

Tablica 11. Izbor AEL-a u liječenju Lennox-Gastaut sindroma

Table 11. Choice of AEDs in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome

| LENNOX-GASTAUT SINDROM / LENNOX-GASTAUT SYNDROME | |
|---|---|
| AEL prvog izbora / AED of first choice | natrijev valproat, lamotrigin, topiramat / sodium valproate, lamotrigine, topiramate |
| AEL drugog izbora / AED of second choice | zonisamid, levetiracetam, klobazam, rufinamid / zonisamide, levetiracetam, clobazam, rufinamide |
| AEL trećeg izbora / AED of third choice | felbamat*, vigabatrin§, kanabidiol / felbamate*, vigabatrin§, cannabidiol |
| **Ne preporučuju se / Not recommended** | karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin, fenobarbital / carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin, phenytoin, tiagabine, phenobarbital |

* Felbamat se rijetko primjenjuje zbog toksičnosti (aplastična anemija, zatajenje jetre i drugo). / Felbamate is rarely used due to toxicity (aplastic anemia, liver failure, etc.).

§ Primjenu vigabatrina treba razmotriti samo iznimno zbog retinalne toksičnosti, čime je ograničena dugotrajna primjena, a prije upotrebe potrebno je učiniti oftalmološki pregled te rutinske kontrole tijekom korištenja, kao i moguće agravacije apsansa i mioklonih napada. / The use of vigabatrin should be considered only exceptionally due to retinal toxicity, which limits long-term use, prior to its use it is necessary to make an ophthalmological examination and continue with routine controls during therapy. Aggravation of absences and myoclonic seizures is possible.

Tablica 12. Izbor AEL-a u liječenju benigne epilepsije s centrotemporalnim šiljcima

Table 12. Choice of AEDs in the treatment of benign epilepsy with centrotemporal spikes

| BENIGNA EPILEPSIJA S CENTROTEMPORALNIM ŠILJCIMA / BENIGN EPILEPSY WITH CENTROTEMPORAL SPIKES | |
|---|---|
| AEL prvog izbora / AED of first choice | levetiracetam |
| AEL drugog izbora / AED of second choice | zonisamid, topiramat, natrijev valproat, pregabalin, gabapentin, sultiam, lamotrigin, okskarbazepin, karbamazepin, klonazepam / zonisamide, topiramate, sodium valproate, pregabalin, gabapentin, sulthiam, lamotrigine, oxscarbazepine, carbamazepine, clonazepam |
| AEL trećeg izbora / AED of third choice | lakozamid, eslikarbazepin, klobazam, fenobarbital, tiagabin, vigabatrin / lacosamide, eslicarbazepine acetate, clobazam, phenobarbital, tiagabine, vigabatrin |

vitosti, budući da mogu agravirati nove vrste napada.[140,141,143,146,147] AEL trećeg izbora su lakozamid, eslikarbazepin, klobazam, fenobarbital, tiagabin i vigabatrin.[23]

- **Preporuke odabira AEL-a u liječenju benigne epilepsije dječje dobi s okcipitalnim paroksizmima (Panayiotopoulosov sindrom)**

U djece s rijetkim napadima može se izbjeći upotreba AEL-a. Nema dovoljno dokaza potkrijepljenih randomiziranim kliničkim studijama o superiornosti pojedinih AEL-a.[148,149] S obzirom na farmakološki profil u novije vrijeme sugerira se levetiracetam (razina dokaza: klasa IIIC) kao AEL prvog izbora. AEL drugog izbora su karbamazepin (razina dokaza: klasa IIIC), lamotrigin (razina dokaza: klasa IIIC), okskarbazepin (razina dokaza: klasa IIIC), zonisamid (razina dokaza: klasa IVU), topiramat (razina dokaza: klasa IIIC) i natrijev valproat (razina dokaza: klasa IIIC).[148,150] U slučaju neuspjeha, kao AEL trećeg izbora preporučuju se lakozamid, gabapentin, pregabalin, eslikarbazepin, tiagabin, vigabatrin ili fenobarbital[23] (tablica 13).

Tablica 13. Izbor AEL-a u liječenju Panayiotopoulusova sindroma

Table 13. Choice of AEDs in the treatment of Panayiotopoulos syndrome

| PANAYIOTOPOULUSOV SINDROM (BENIGNA EPILEPSIJA DJEČJE DOBI S OKCIPITALNIM PAROKSIZMIMA) / PANAYIOTOPOULOS SYNDROME (BENIGN CHILDHOOD EPILEPSY WITH OCCIPITAL PAROXYSMS) | |
|---|---|
| AEL prvog izbora / AED of first choice | levetiracetam |
| AEL drugog izbora / AED of second choice | karbamazepin, lamotrigin, okskarbazepin, zonisamid, topiramat, natrijev valproat / carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, zonisamide, topiramate, sodium valproate |
| AEL trećeg izbora / AED of third choice | lakozamid, gabapentin, pregabalin, eslikarbazepin, tiagabin, vigabatrin, fenobarbital / lacosamide, gabapentin, pregabalin, eslicarbazepine acetate, tiagabine, vigabatrin, phenobarbital |

- **Preporuke odabira AEL-a u liječenju juvenilne mioklone epilepsije**

Natrijev valproat (razina dokaza: klasa IIIC) je lijek prvog izbora u liječenju juvenilne mioklone epilepsije.[23,151] Natrijev valproat se ne preporučuje kod djevojaka i žena u generativnoj dobi (uključujući i djevojčice koje će vjerojatno trebati nastaviti uzimati terapiju i u generativnoj dobi), osim u slučajevima neučinkovitosti drugih AEL-a ili primjene adekvatne kontracepcije. Kao AEL drugog izbora, odnosno alternativni AEL prvog izbora kada primjena natrijeva valproata nije primjerena, preporučuju se lamotrigin (razina dokaza, klasa IVU), levetiracetam (razina dokaza, klasa IVU), zonisamid (razina dokaza, klasa IVU) i topiramat (razina dokaza, klasa IIIC). Lamotrigin i levetiracetam mogu agravirati mioklonizme; levetiracetam, zonisamid i topiramat slabije djeluju na apsanse, a topiramat ima nepovoljniji farmakološki profil i veći teratogeni potencijal.[100,109–112,151] Kao AEL trećeg izbora preporučuju se klonazepam, klobazam, etosuksimid, acetazolamid, fenobarbital i primidon. Etosuksimid je učinkovit u liječenju apsansa, klonazepam mioklonih napada, a primjena fenobarbitala i primidona gotovo je napuštena u razvijenim zemljama zbog nepovoljnog farmakološkog profila.[23,108,109,111]

Ne preporučuje se primjena karbamazepina, okskarbazepina, gabapentina, pregabalina, fenitoina, tiagabina i vigabatrina zbog moguće agravacije napada[28,152–154] (tablica 14).

Tablica 14. Izbor AEL-a u liječenju juvenilne mioklone epilepsije

Table 14. Choice of AEDs in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy

| JUVENILNA MIOKLONA EPILEPSIJA / JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY | |
|---|---|
| AEL prvog izbora / AED of first choice | natrijev valproat / sodium valproate |
| AEL drugog izbora / AED of second choice | lamotrigin*, levetiracetam*, zonisamid, topiramat / lamotrigine*, levetiracetam*, zonisamide, topiramate |
| AEL trećeg izbora / AED of third choice | klonazepam, klobazam, etosuksimid§, acetazolamid, fenobarbital¥, primidon¥ / clonazepam, clobazam, ethosuximide§, acetazolamide, phenobarbital¥, primidone¥ |
| **Ne preporučuju se / Not recommended** | karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin, vigabatrin / carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin, phenytoin, tiagabine, vigabatrin |

* mogu agravirati mioklone napade / can aggravate myoclonic seizures
§ učinkovit u liječenju apsans napada / effective in treating absence seizures
¥ u razvijenim zemljama gotovo je napuštena njihova primjena / in developed countries application is almost abandoned

## Racionalna politerapija

U liječenju epilepsija preferira se monoterapija kada god je to moguće. U slučaju dvaju neuspješnih pokušaja monoterapije s adekvatno odabranim i primijenjenim AEL-om, preporučuje se racionalna politerapija, odnosno istovremena primjena dvaju različitih AEL-a.[7,13,50,155] Odabir kombinacija ovisi o individualnim karakteristikama svakoga pojedinog bolesnika, ali

Tablica 15. Osnovni farmakološki profil antiepileptika

Table 15. Basic pharmacological profile of antiepileptic drugs

| Lijek / Drug | Glavni mehanizam djelovanja / The main mechanism of action | Najvažnije nuspojave / The most important side effects | Učinak na jetrene enzime / Effect on liver enzymes | Izaziva interakcije s drugim lijekovima / Causes interactions with other drugs | Terapijske doze / Therapeutic doses<br>Maksimalne doze / Maximal doses |
|---|---|---|---|---|---|
| Acetazolamid / Acetazolamide | Inhibitor karbonanhidraze / Carbonic anhydrase inhibitor | Acidoza, anoreksija, bubrežni kamenci, smanjen libido / Acidosis, anorexia, kidney stones, decreased libido | Ne / No | Ne / No | Odrasli / Adults: 250 – 1000 mg<br>Djeca / Children: 250 – 750 mg/d<br>Odrasli / Adults: 1000 mg<br>Djeca / Children: 750 mg/d |
| Eslikarbazepin acetat / Eslicarbazepine acetate | Blokator $Na^+$ kanala / Na+ channel blocker | Vrtoglavica, pospanost, hiponatremija, nesanica, glavobolja, tremor, ataksija, poremećaji pažnje, poremećaji vida, mučnina, povraćanje, umor / Dizziness, drowsiness, hyponatremia, insomnia, headache, tremor, ataxia, attention disorders, visual disturbances, nausea, vomiting, fatigue | Induktor (umjeren/slab) / Inductor (moderate/weak)<br>Inhibitor (slab) / Inhibitor (weak)<br>CYP2C19 | Umjereno / Moderate | Odrasli / Adults: 800 – 1600 mg<br>Djeca / Children: –<br>Odrasli / Adults: 1600 mg<br>Djeca / Children: – |
| Etosuksimid / Ethosuximide | Blokator $Ca^{2+}$ kanala (T-tip kanala) / $Ca^{2+}$ channel blocker (T-type channel) | Osip, sedacija, mučnina, povraćanje, ataksija, štucanje, poremećaji spavanja, pospanost, hiperaktivnost / Rash, sedation, nausea, vomiting, ataxia, hiccups, sleep disturbances, drowsiness, hyperactivity | Ne / No | Ne / No | Odrasli / Adults: 750 – 1500 mg<br>Djeca / Children: 20 – 30 mg/kg<br>Odrasli / Adults: 2000 mg<br>Djeca / Children: 40 mg/kg |
| Felbamat / Felbamate | Inhibitor NMDA glutamatnih receptora, GABA agonist / NMDA glutamate receptor inhibitor, GABA agonist | Anoreksija, gubitak tjelesne težine, mučnina, zatajenje jetre, purpura, aplastična anemija, umor, ataksija, smetnje vida, vrućica, umor, psihotične reakcije, nesanica, glavobolja / Anorexia, weight loss, nausea, liver failure, purpura, aplastic anemia, fatigue, ataxia, visual disturbances, fever, fatigue, psychotic reactions, insomnia, headache | Inhibitor / Inhibitor CYP2C19<br>Induktor (slab) / Inductor (weak)<br>CYP3A4 | Da /Yes | Odrasli / Adults: 1200 – 3600 mg<br>Djeca / Children: 45 – 80 mg/kg<br>Odrasli / Adults: 3600 mg<br>Djeca / Children: 80 mg/kg |
| Fenobarbital / Phenobarbital | Agonist GABA receptora / GABA receptor agonist | Kognitivne i druge neurotoksične smetnje, sedacija, ovisnost, supresija koštane srži, dvoslike, ataksija, osteopenija, Dupuytrenova kontraktura, metaboličke smetnje, Stevens-Johnsonov sindrom / Cognitive and other neurotoxic disorders, sedation, dependence, bone marrow suppression, double vision, ataxia, osteopenia, Dupuytren's contracture, metabolic disorders, Stevens-Johnson syndrome | Induktor / Inductor CYP2B6 CYP2C CYP3A | Da /Yes | Odrasli / Adults: 30 – 180 mg<br>Djeca / Children: 3 mg/kg<br>***Metilfenobarbital:***<br>Odrasli / Adults: 200 – 400 mg<br>Djeca / Children: 5 – 15 mg/kg<br>Odrasli / Adults: 180 mg<br>Djeca / Children: 8 mg/kg<br>***Metilfenobarbital:***<br>Odrasli / Adults: 600 mg<br>Djeca / Children: 15 mg/kg |

Tablica 15. Nastavak
Table 15. Continued

| Lijek / Drug | Glavni mehanizam djelovanja / The main mechanism of action | Najvažnije nuspojave / The most important side effects | Učinak na jetrene enzime / Effect on liver enzymes | Izaziva interakcije s drugim lijekovima / Causes interactions with other drugs | Terapijske doze / Therapeutic doses<br>Maksimalne doze / Maximal doses |
|---|---|---|---|---|---|
| Fenitoin / Phenytoin | Blokator $Na^+$ kanala / Na + channel blocker | Osteopenija, gingivalna hiperplazija, hirzutizam, hipotenzija, poremećaj srčane provodljivosti, hepatotoksičnost, sedacija, ataksija, smetnje vida, Stevens-Johnsonov sindrom / Osteopenia, gingival hyperplasia, hirsutism, hypotension, cardiac conduction disorder, hepatotoxicity, sedation, ataxia, visual disturbances, Stevens-Johnson syndrome | Induktor / Inductor CYP2B6 CYP2C CYP3A | Da /Yes | Odrasli / Adults: 100 – 400 mg<br>Djeca / Children: 6 – 8 mg/kg<br>Odrasli / Adults: 500 mg<br>Djeca / Children: 10 mg/kg |
| Gabapentin | Blokator $Ca^{2+}$ kanala (P/Q tip kanala) / $Ca^{2+}$ channel blocker | Porast tjelesne težine, periferni edemi, sedacija, vrtoglavica, mučnina, ataksija, povraćanje, umor, osteopenija, tremor / Weight gain, peripheral edema, sedation, dizziness, nausea, ataxia, vomiting, fatigue, osteopenia, tremor | Ne / No | Ne / No | Odrasli / Adults: 1800 – 3600 mg<br>Djeca / Children: 25 – 40 mg/kg<br>Odrasli / Adults: 3600 mg<br>Djeca / Children: 40 mg/kg |
| Karbamazepin / Carbamazepine | Blokator $Na^+$ kanala / $Na^+$ channel blocker | Hiponatremija, supresija koštane srži, hepatotoksičnost, ataksija, umor, smetnje vida, sedacija, osteopenija, poremećaj srčane provodljivosti, Stevens-Jonhsonov sindrom / Hyponatraemia, bone marrow suppression, hepatotoxicity, ataxia, fatigue, visual disturbances, sedation, osteopenia, cardiac conduction disorder, Stevens-Jonhson syndrome | Induktor / Inductor CYP2B6 CYP2C CYP3A CYP1A2 | Da /Yes | Odrasli / Adults: 400 – 1800 mg<br>Djeca / Children: 10 – 20 mg/kg<br>Odrasli / Adults: 2400 mg<br>Djeca / Children: < 35 mg/kg |
| Klobazam / Clobazam | Agonist GABA receptora / GABA receptor agonist | Vrtoglavica, smetnje vida, astenija, slabost, hipotonija, promjene ponašanja i raspoloženja, sedacija, ovisnost / Dizziness, visual disturbances, asthenia, weakness, hypotension, behavioral and mood changes, sedation, addiction | Ne / No | Minimalno / Minimal | Odrasli / Adults: 10 – 30 mg<br>Djeca / Children: 0,25 – 1,0 mg/kg<br>Odrasli / Adults: 30 mg<br>Djeca / Children: 1,5 mg/kg |
| Klonazepam / Clonazepam | Agonist GABA receptora / GABA receptor agonist | Vrtoglavica, smetnje vida, astenija, slabost, hipotonija, promjene ponašanja i raspoloženja, sedacija, ovisnost, hipersalivacija / Dizziness, visual disturbances, asthenia, weakness, hypotension, behavioral and mood changes, sedation, addiction, hypersalivation | Ne / No | Ne / No | Odrasli / Adults: 1 – 4 mg<br>Djeca / Children: 1 – 3 mg<br>Odrasli / Adults: 6 mg<br>Djeca / Children: 3 mg |
| Lakozamid / Lacosamide | Blokator $Na^+$ kanala (blokira sporu inaktivaciju) / $Na^+$ channel blocker (blocks slow inactivation) | Glavobolja, vrtoglavica, smetnje vida, mučnina, povraćanje, ataksija, nesanica, tremor, nistagmus, tinitus, astenija, umor, depresija, kognitivne smetnje, konstipacija, suha usta, pruritus, umor, pospanost / Headache, dizziness, blurred vision, nausea, vomiting, ataxia, insomnia, tremor, nystagmus, tinnitus, asthenia, fatigue, depression, cognitive impairment, constipation, dry mouth, pruritus, fatigue, drowsiness | Inhibitor CYP2C19 | Minimalno / Minimal | Odrasli / Adults: 200 – 400 mg<br>Djeca / Children: –<br>Odrasli / Adults: 600 mg<br>Djeca / Children: – |
| Lamotrigin / Lamotrigine | Blokator $Na^+$ kanala / $Na^+$ channel blocker | Sedacija, ataksija, dvoslike, osteopenija, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, krvna diskrazija, glavobolja, mučnina, somnolencija, depresija, tremor, psihoza / Sedation, ataxia, double vision, osteopenia, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, blood dyscrasias, headache, nausea, somnolence, depression, tremor, psychosis | Ne / No | Minimalno / Minimal | Odrasli / Adults: 100 – 400 mg<br>Djeca / Children: 4,5 – 7,5 mg/kg<br>Odrasli / Adults: 600 mg<br>Djeca / Children: 15 mg/kg |

Tablica 15. Nastavak
Table 15. Continued

| Lijek / Drug | Glavni mehanizam djelovanja / The main mechanism of action | Najvažnije nuspojave / The most important side effects | Učinak na jetrene enzime / Effect on liver enzymes | Izaziva interakcije s drugim lijekovima / Causes interactions with other drugs | Terapijske doze / Therapeutic doses<br>Maksimalne doze / Maximal doses |
|---|---|---|---|---|---|
| Levetiracetam | Modulator SV2A<br>/ SV2A modulator | Depresija, promjene ponašanja i raspoloženja, glavobolja, pospanost, vrtoglavica, astenija, dvoslike, nazofaringitis, kašalj, osip<br>/ Depression, behavioral and mood changes, headache, drowsiness, dizziness, asthenia, double vision, nasopharyngitis, cough, rash | Ne / No | Minimalno<br>/ Minimal | Odrasli / Adults: 1000 – 3000 mg<br>Djeca / Children: 20 – 60 mg/kg<br>Odrasli / Adults: 4000 mg<br>Djeca / Children: 60 mg/kg |
| Okskarbazepin<br>/ Oxcarbazepine | Blokator $Na^+$ kanala<br>/ $Na^+$ channel blocker | Hiponatremija, glavobolja, vrtoglavica, pospanost, agitacija, umor, dvoslike, ataksija, tremor, smetnje memorije, smetenost, osip, alopecija, akne, porast tjelesne težine, mučnina, povraćanje, hipotireoza, pankreatitis, poremećaji srčane provodljivosti<br>/ Hyponatremia, headache, dizziness, drowsiness, agitation, fatigue, double vision, ataxia, tremor, memory impairment, confusion, rash, alopecia, acne, weight gain, nausea, vomiting, hypothyroidism, pancreatitis, cardiac conduction disorders | Induktor<br>/ Inductor<br>CYP3A<br>Inhibitor (slab)<br>/ Inhibitor<br>(weak) CYP2C19 | Umjereno<br>/ Moderate | Odrasli / Adults: 900 – 2400 mg<br>Djeca / Children: 30 – 50 mg/kg<br>Odrasli / Adults: 3000 mg<br>Djeca / Children: < 60 mg/kg |
| Perampanel | Selektivni antagonist AMPA glutamatnih receptora<br>/ Selective AMPA glutamate receptor antagonist | Vrtoglavica, somnolencija, ozbiljne psihijatrijske nuspojave i promjene raspoloženja, smetenost, ataksija, dizartrija, smetnje vida, mučnina, povraćanje, porast tjelesne težine, umor<br>/ Dizziness, somnolence, severe psychiatric side effects and mood swings, confusion, ataxia, dysarthria, visual disturbances, nausea, vomiting, weight gain, fatigue | Induktor<br>/ Inductor<br>CYP3A | Da /Yes | Odrasli / Adults: 8 – 12 mg<br>Djeca / Children: –<br>Odrasli / Adults: 12 mg<br>Djeca / Children: – |
| Piracetam | Nepoznat / Unknown | Hiperkinezije, nervoza, porast tjelesne težine, vrtoglavica, mučnina, insomnija, agitacija, gastrointestinalni simptomi, osip, kratkoročno privremeno povećava kapacitete učenja i memorije!<br>/ Hyperkinesias, nervousness, weight gain, dizziness, nausea, insomnia, agitation, gastrointestinal symptoms, rash; in the short term, it temporarily increases learning and memory capacities! | Ne / No | Ne / No | Odrasli / Adults: 12.000 – 32.000 mg<br>Djeca / Children: –<br>Odrasli / Adults: 32.000 mg<br>Djeca / Children: – |
| Pregabalin | Blokator $Ca^{2+}$ kanala (P/Q tip kanala)<br>/ $Ca^{2+}$ channel blocker (P / Q channel type) | Vrtoglavica, mučnina, smetnje govora, parestezije, smetnje vida, poremećaj raspoloženja, mišićni krampi, insomnija, porast tjelesne težine, hipersalivacija, poremećaj okusa, neutropenija, rabdomioliza, bubrežno zatajenje, pankreatitis, srčana aritmija, rinitis, poremećaj menstrualnog ciklusa, hipertrofija grudi<br>/ Dizziness, nausea, speech disorders, paresthesias, visual disturbances, mood disorders, muscle cramps, insomnia, weight gain, hypersalivation, taste disturbance, neutropenia, rhabdomyolysis, renal failure, pancreatitis, cardiac arrhythmia, rhinorphitis, menstrual disorder, breast hypertrophy | Ne / No | Ne / No | Odrasli / Adults: 100 – 600<br>Djeca / Children: –<br>Odrasli / Adults: 600 mg<br>Djeca / Children: – |

Tablica 15. Nastavak
Table 15. Continued

| Lijek / Drug | Glavni mehanizam djelovanja / The main mechanism of action | Najvažnije nuspojave / The most important side effects | Učinak na jetrene enzime / Effect on liver enzymes | Izaziva interakcije s drugim lijekovima / Causes interactions with other drugs | Terapijske doze / Therapeutic doses<br>Maksimalne doze / Maximal doses |
|---|---|---|---|---|---|
| Primidon / Primidone | Agonist GABA receptora / GABA receptor agonist | Mučnina, povraćanje, ataksija, dizartrija, kognitivne smetnje, promjene ponašanja, impotencija, megaloblastična anemija, nedostatak vitamina D i K, osteomalacija, Dupuytrenova kontraktura, abnormalnosti vezivnog tkiva, osip, ovisnost / Nausea, vomiting, ataxia, dysarthria, cognitive impairment, behavioral changes, impotence, megaloblastic anemia, vitamin D and K deficiency, osteomalacia, Dupuytren's contracture, connective tissue abnormalities, rash, addiction | Induktor / Inductor<br>CYP2B6<br>CYP2C<br>CYP3A | Da /Yes | Odrasli / Adults: 500 – 1500 mg<br>Djeca / Children: 10 – 20 mg/kg |
| | | | | | Odrasli / Adults: 1500 mg<br>Djeca / Children: 20 mg/kg |
| Retigabin* (povučen iz proizvodnje) 2017. godine zbog nuspojava) / Retigabine* (withdrawn from production in 2017 due to side effects) | Agonist $K^+$ kanala (KCNQ2, KCNQ3) / $K^+$ channel agonist (KCNQ2, KCNQ3) | Vrtoglavica, mučnina, somnolencija, astenija, slabost, smetnje memorije, parestezije, tremor, dizartrija, disfazija, mioklonus, anksioznost, psihoza, plava diskoloracija kože, usana, noktiju, retine, dizurične tegobe, suha usta, konstipacija, gubitak apetita i tjelesne težine, umor / Dizziness, nausea, somnolence, asthenia, weakness, memory impairment, paraesthesia, tremor, dysarthria, dysphasia, myoclonus, anxiety, psychosis, blue discoloration of the skin, lips, nails, retina, dysuric discomfort, dry mouth, constipation and loss of appetite, fatigue | Ne / No | Ne / No | Odrasli / Adults: 600 – 1200 mg<br>Djeca / Children: – |
| | | | | | Odrasli / Adults: 1200 mg<br>Djeca / Children: – |
| Rufinamid / Rufinamide | Blokator $Na^+$ kanala / $Na^+$ channel blocker | Glavobolja, vrtoglavica, somnolencija, mučnina, povraćanje, smetnje vida, ataksija, tremor, insomnija, aksioznost, osip, dijareja, dispepsija, konstipacija, anoreksija, rinitis, upala uha, umor, gubitak tjelesne težine / Headache, dizziness, somnolence, nausea, vomiting, visual disturbances, ataxia, tremor, insomnia, axiosis, rash, diarrhea, dyspepsia, constipation, anorexia, rhinitis, ear inflammation, fatigue, weight loss | Slab induktor / Weak inductor<br>CYP3A4 | Da /Yes | Odrasli / Adults: 2400 – 3200 mg<br>Djeca / Children: 20 – 45 mg/kg |
| | | | | | Odrasli / Adults: 3200 mg<br>Djeca / Children: 45 mg/kg |
| Stiripentol / Stiripentol | Agonist GABA receptora ($GABA_A$ receptori) / GABA receptor agonist ($GABA_A$ receptors) | Vrtoglavica, mučnina, povraćanje, gubitak apetita, gubitak tjelesne težine, insomnija, hipotonija, distonija, agitiranost, agresija, hiperkinezije / Dizziness, nausea, vomiting, loss of appetite, weight loss, insomnia, hypotonia, dystonia, agitation, aggression, hyperkinesias | Inhibitor | Da /Yes | Djeca / Children: 100 mg/kg |
| | | | | | Djeca / Children: 4000 mg/d |
| | | | | | Odrasli / Adults: – |
| Tiagabin / Tiagabine | GABA agonist (blokira ponovnu pohranu GABA) / GABA agonist (blocks GABA re-storage) | Vrtoglavica, umor, tremor, smetnje koncentracije, umor, emocionalna nestabilnost, konfuzija, nesanica, agresija, psihoza, dijareja, poremećaji vida, mučnina, simptomi slični gripi, nekonvulzivni epileptički status, koma / Dizziness, fatigue, tremor, impaired concentration, fatigue, emotional instability, confusion, insomnia, aggression, psychosis, diarrhea, visual disturbances, nausea, flu-like symptoms, non-convulsive status epilepticus, coma | Ne / No | Minimalno / Minimal | Odrasli / Adults: 30 – 45 mg<br>Djeca / Children: – |
| | | | | | Odrasli / Adults: 50 – 60 mg<br>Djeca / Children: – |

Tablica 15. Nastavak
Table 15. Continued

| Lijek / Drug | Glavni mehanizam djelovanja / The main mechanism of action | Najvažnije nuspojave / The most important side effects | Učinak na jetrene enzime / Effect on liver enzymes | Izaziva interakcije s drugim lijekovima / Causes interactions with other drugs | Terapijske doze / Therapeutic doses<br>Maksimalne doze / Maximal doses |
|---|---|---|---|---|---|
| Topiramat / Topiramate | Višestruki:<br>GABA agonist ($GABA_A$ receptori), inhibitor AMPA i kainatnih glutamatnih receptora, blokator $Na^+$ kanala, blokator $Ca^{2+}$ kanala, inhibitor karboanhidraze<br>/ Multiple:<br>GABA agonist ($GABA_A$ receptors), inhibitor of AMPA and kainate glutamate receptors, $Na^+$ channel blocker, $Ca^{2+}$ channel blocker, carbonic anhydrase inhibitor | Kongnitivna oštećenja, gubitak tjelesne težine, bubrežni kamenci, teratogenost, diplopije, vrtoglavica, mučnina, povraćanje, osteopenija, parestezije, somnolencija, depresija, ataksija, tremor, atralgija, mialgija<br>/ Cognitive impairment, weight loss, kidney stones, teratogenicity, diplopia, dizziness, nausea, vomiting, osteopenia, paraesthesia, somnolence, depression, ataxia, tremor, atralgia, myalgia | Induktor<br>/ Inductor<br>CYP3A4<br>(iznad 200mg/d)<br>Inhibitor (slab)<br>/ Inhibitor<br>(weak)<br>CYP2C19 | Umjereno<br>/ Moderate | Odrasli / Adults: 75 – 400 mg<br>Djeca / Children: 5 – 9 mg/kg<br><br>Odrasli / Adults: 600 mg<br>Djeca / Children: 9 mg/kg |
| Natrijev valproat / Sodium valproate | Višestruki:<br>blokator $Na^+$ kanala, GABA agonist, blokator $Ca^{2+}$ kanala<br>/ Multiple:<br>$Na^+$ channel blocker, GABA agonist, $Ca^{2+}$ channel blocker | Teratogenost, porast tjelesne težine, tremor, alopecija, zatajenje jetre, supresija koštane srži, sedacija, dvoslike, mučnina, povraćanje, ataksija, Stevens-Johnsonov sindrom, hiperamonijemija (encefaopatija), poremećaj menstrualnog ciklusa, PCOS, osteopenija, osteoporoza / Teratogenicity, weight gain, tremor, alopecia, liver failure, bone marrow suppression, sedation, double vision, nausea, vomiting, ataxia, Stevens-Johnson syndrome, hyperammonemia (encephaopathy), menstrual disorders, PCOS, osteopenia | Inhibitor<br>CYP2C9<br>CYP2C19<br>CYP3A4 | Da /Yes | Odrasli / Adults: 500 – 2500 mg<br>Djeca 20 – 40 mg/kg<br><br>Odrasli / Adults: 3000 mg<br>Djeca / Children: < 60 mg/kg |
| Vigabatrin | GABA agonist<br>(Inhibitor GABA transaminaze)<br>/ GABA agonist<br>(GABA transaminase inhibitor) | Ireverzibilno oštećenje vidnog polja, somnolencija, smetnje govora, glavobolja, mučnina, parestezije, poremećaj pažnje i memorije, distonija, diskinezije, hipertonija, depresija, psihoza, manija, paranoja, hipomanija, abdominalni bolovi, edemi, umor<br>/ Irreversible damage of the visual field, somnolence, speech disorders, headache, nausea, paraesthesia, attention and memory disorder, dystonia, dyskinesia, hypertension, depression, psychosis, mania, paranoia, hypomania, abdominal pain, edema, fatigue | Ne / No | Ne / No | Odrasli / Adults: 1000 – 3000 mg<br>Djeca / Children: 40 – 60 mg/kg<br><br>Odrasli / Adults: 4000 mg<br>Djeca / Children: 100 mg/kg |
| Zonisamid / Zonisamide | Blokator $Na^+$ kanala,<br>Blokator $Ca^{2+}$ kanala,<br>Inhibitor karboanhidraze<br>GABA agonist<br>/ $Na^+$ channel blocker,<br>$Ca^{2+}$ channel blocker,<br>Carbonic anhydrase inhibitor<br>GABA agonist | Anoreksija, agitacija, iritabilnost, depresija, ataksija, vrtoglavica, kognitivna oštećenja, somnolencija, insomnija, dvoslike, parestezije, tremor, gubitak tjelesne težine, rijetko maligni neuroleptički sindrom, mijastenički sindrom<br>/ Anorexia, agitation, irritability, depression, ataxia, dizziness, cognitive impairment, somnolence, insomnia, double vision, paresthesias, tremor, weight loss, rarely malignant neuroleptic syndrome, myasthenic syndrome | Ne / No | Minimalno<br>/ Minimal | Odrasli / Adults: 200 – 600 mg<br>Djeca / Children: 4 – 8 mg/kg<br><br>Odrasli / Adults: 600 mg<br>Djeca / Children: 12 mg/kg |

se načelno preferiraju kombinacije AEL-a različitih mehanizama djelovanja, prvog ili eventualno drugog izbora za postavljenju dijagnozu, niskoga interakcijskog potencijala, različitog profila nuspojava i sinergističkog ili aditivnog djelovanja (tablica 15).[7,12,17,18,26] Dokazi o sinergističkom djelovanju AEL-a većinom su dobiveni na animalnim modelima, dok su u ljudi najčešće na anegdotalnoj razini. Kao najučinkovitija kombinacija navode se natrijev valproat i lamotrigin.[7,156,157] Sinergističko djelovanje pokazale su također kombinacije lamotrigina i topiramata, levetiracetama i okskarbazepina, levetiracetama i topiramata, karbamazepina i topiramata.[158–160]

### Primjena originalnih i generičkih AEL-a

- Prilikom prve primjene lijeka (uvođenja u terapiju), nema razlike između korištenja originalnih ili generičkih lijekova.[161,162]
- Tijekom titracije terapije i kasnije, nakon postizanja stabilne doze ili ukidanja terapije, strogo se ***ne preporučuje*** međusobna zamjena generičkih pripravaka, zbog mogućih velikih odstupanja (do 45%) parametara bioraspoloživosti aktivne tvari, čime se značajno povećava rizik od javljanja nuspojava ili relapsa (epileptičkih napada).[163–166]
- Zamjena generika i originatora ili obrnuto također se ne preporučuje.[164,166]
- Iznimno, u slučaju neophodne zamjene AEL-a (nedostupnost na tržištu i sl.), preporučuje se zamjena generičkog u originalni oblik lijeka ili obrnuto, budući da je rizik od nuspojava ili relapsa napada u ovom slučaju manji nego pri međusobnoj zamjeni dva generička oblika AEL-a (moguća odstupanja parametara bioraspoloživosti aktivne tvari do 25%).[161,163]

### Preporuke za ukidanje antiepileptičke terapije

Ne postoje jasne i sigurne smjernice za ukidanje terapije, stoga se ova odluka donosi na individualnoj razini, u dogovoru s bolesnikom i njegovom obitelji uz informiranje o koristima i rizicima ukidanja AET-a. Rizik relapsa nakon ukidanja terapije je velik, a najveći je tijekom smanjivanja doze i unutar godine dana od prestanka uzimanja AEL-a.[4,167–169] U donošenju odluke o ukidanju terapije potrebno je razmotriti slijedeće:

- **Duljina perioda bez napada** – što je ovaj period dulji, manji je rizik od relapsa nakon ukidanja terapije. Ukidanje terapije ne treba razmatrati prije isteka perioda od minimalno dvije godine bez epileptičkih napada.[167,168,170]
- **Dob bolesnika** – djeca općenito imaju manji rizik relapsa od odraslih. U odrasloj populaciji, manji rizik relapsa imaju bolesnici kod kojih je kompletna remisija nastupila prije 30. godine života.[168,171]
- **Trajanje aktivne bolesti** – dulji period od početka bolesti do postizanja remisije i veća frekvencija napada povećavaju rizik od relapsa nakon ukidanja terapije.[171,172]
- **Vrsta epileptičkih napada i etiologija** – miokloni napadi, žarišni napadi s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napade te istovremena pojava više vrsta napada povezani su s povećanim rizikom od relapsa. Epilepsijski sindromi za koje je karakteristična spontana remisija, primjerice dječja apsans epilepsija i benigna epilepsija s centrotemporalnim šiljcima, imaju manji rizik od relapsa, za razliku od juvenilne mioklone epilepsije, refleksnih epilepsija i epilepsija strukturalne etiologije, koji imaju veliki rizik od relapsa.[171,172]
- **Neurološki deficit** kao i **kognitivno oštećenje** (mentalna retardacija) povećavaju rizik od relapsa nakon ukidanja terapije.[4,173,174]
- **Elektroencefalografija** – abnormalni EEG nalaz u trenutku ukidanja i neposredno nakon ukidanja povećavaju rizik od relapsa.[167,173–175]
- **Duljina perioda redukcije terapije** – nema jasnih preporuka o duljini perioda ukidanja. Dulji period ukidanja nosi manji rizik od relapsa. Terapija se ukida postupno i sporo, preporučljivo tijekom perioda ne kraćeg od šest mjeseci, a često i duljeg. Ako je bolesnik na politerapiji, potrebno je postupno ukidati jedan po jedan antiepileptik.[174,176]
- **Stav bolesnika prema ukidanju terapije** – odluka o ukidanju terapije donosi se u dogovoru s bolesnikom. Bolesniku je potrebno objasniti koristi i rizike ukidanja terapije te ga uputiti o životnim ograničenjima koja bi trebala trajati barem godinu dana nakon potpunog ukidanja terapije.[4,176]

## LITERATURA


1. *Schmidt D, Schachter SC.* Drug treatment of epilepsy in adults. BMJ. 2014;348:g254–g254.
2. *Davis J, Roberts R, Davidson DL, Norman A, Ogston S, Grimshaw JM i sur.* Implementation strategies for a Scottish national epilepsy guideline in primary care: results of the Tayside Implementation of Guidelines in Epilepsy Randomized (TIGER) trial. Epilepsia. 2004;45(1):28–34.
3. *Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D i sur.* Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia. 2011;52 Suppl 7:2–26.
4. *Perucca E, Tomson T.* The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol. 2011;10:446–56.
5. *Karlsson L, Wettermark B, Tomson T.* Drug treatment in patients with newly diagnosed unprovoked seizures/epilepsy. Epilepsy Res. 2014;108:902–8.
6. *Beghi E.* Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. Lancet Neurol. 2004;3:618–21.
7. *Brodie MJ.* Pharmacological Treatment of drug-resistant epilepsy in adults: a practical guide. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016;16(9):82.

8. *Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S.* Epilepsy (partial). BMJ Clin Evid. 2011;2011:1214.
9. *Révész D, Fröjd V, Rydenhag B, Ben-Menachem E.* Estimating long-term vagus nerve stimulation effectiveness: accounting for antiepileptic drug treatment changes. Neuromodulation. 2018;21:797–804.
10. *Balestrini S, Francione S, Mai R, Castana L, Casaceli G, Marino D i sur.* Multimodal responses induced by cortical stimulation of the parietal lobe: a stereo-electroencephalography study. Brain. 2015;138(Pt 9):2596–607.
11. *Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE i sur.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475–82.
12. *Goldenberg MM.* Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. Pharm Ther. 2010;35:392–415.
13. *Stephen LJ, Brodie MJ.* Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: pursuing seizure freedom and tolerability in adults. Opin Neurol. 2012;25(2):164–72.
14. *Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS.* The new definition and classification of seizures and epilepsy. Epilepsy Res. 2018;139: 73–9.
15. *Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA i sur.* Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2015;84(16):1705–13.
16. *Cheng JY, French JA.* Intelligent use of antiepileptic drugs is beneficial to patients: Curr Opin Neurol. 2018;31(2):169–75.
17. *Johannessen SI, Johannessen Landmark C.* Antiepileptic drug interactions – principles and clinical implications. Curr Neuropharmacol. 2010;8:254–67.
18. *Jerath NU, Lamichhane D, Jasti M, Yarlagadda V, Zilli E, Nazzal Y i sur.* Treating epilepsy in the setting of medical comorbidities. Curr Treat Options Neurol. 2014;16(7):298.
19. *Lin Lin Lee V, Kar Meng Choo B, Chung YS, Kundap PU, Kumari Y, Shaikh MF.* Treatment, therapy and management of metabolic epilepsy: a systematic review. Int J Mol Sci. 2018; 19:871.
20. *Perucca E.* Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2006;61:246–55.
21. *French JA, Gidal, BE.* Antiepileptic drug interactions. Epilepsia. 2000;41:30–6.
22. *Beghi E, Shorvon S.* Antiepileptic drugs and the immune system. Epilepsia. 2011;52:40–4.
23. *National Institute for Health and Care Excellence.* Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137]. Dostupno na: https://www.nice.org.uk/guidance/cg137. Pristupljeno 19. listopada 2019.
24. *Maguire M, Singh J, Marson A.* Epilepsy and psychosis: a practical approach. Pract Neurol. 2018;18:106–14.
25. *Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI i sur.* Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2008;49(7): 1239–76.
26. *Perucca E.* General principles of medical management. U: Shorvon S, Perucca E, Engel J. The Treatment of Epilepsy, 4. izd. New Jersey: John Wiley & Sons; 2015, str. 110–23.
27. *Raspall-Chaure M, Neville BG, Scott RC.* The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. Lancet Neurol. 2008;7:57–69.
28. *Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C i sur.* ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2006;47(7):1094–120.
29. *Podell M.* Antiepileptic Drug therapy and monitoring. Top Comp Anim Med. 2013;28:59–66.
30. *Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E.* Interactions between antiepileptic drugs and hormones. Seizure. 2015;28: 12–7.
31. *Diaz A, Deliz B, Benbadis SR.* The use of newer antiepileptic drugs in patients with renal failure. Expert Rev Neurother. 2012;12:99–105.
32. *Verrotti A, Scaparrotta A, Grosso S, Chiarelli F, Coppola G.* Anticonvulsant drugs and hematological disease. Neurol Sci. 2014;35:983–93.
33. *Patsalos PN, Perucca E.* Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. Lancet Neurol. 2003;2;347–56.
34. *Patsalos PN, Perucca E.* Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. Lancet Neurol. 2003;2:473–81.
35. *Reimers A, Berg JA, Larsen Burns M, Brodtkorb E, Johannessen SI, Johannessen Landmark C.* Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. Drug Des Devel Ther. 2018;12:271–80.
36. *Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI i sur.* Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2008;49(7): 1239–76.
37. *Schmidt D.* Strategies to prevent overtreatment with antiepileptic drugs in patients with epilepsy. Epilepsy Res. 2002; 52:61–9.
38. *Eadie MJ.* Treating epilepsy in pregnant women. Expert Opin Pharmacother. 2014;15:841–50.
39. *Piana C, Antunes N.* de J, Della Pasqua O. Implications of pharmacogenetics for the therapeutic use of antiepileptic drugs. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014;10:341–58.
40. *Basic S, Hajnsek S, Bozina N, Filipcic I, Sporis D, Mislov D, Posavec A.* The influence of C3435T polymorphism of ABCB1 gene on penetration of phenobarbital across the blood-brain barrier in patients with generalized epilepsy. Seizure. 2008; 17(6):524–30.
41. *Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P.* Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. JAMA Neurol. 2018;75(3):279–86.
42. *Simoens S.* Pharmacoeconomics of anti-epileptic drugs as adjunctive therapy for refractory epilepsy. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2010;10:309–15.
43. *Johannessen Landmark C, Patsalos PN.* Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. Expert Rev Neurother. 2010;10:119–40
44. *Pollard JR, Delanty N.* Antiepileptic drug interactions. Continuum (Minneap Minn). 2007;13:91–105.

45. *Hansen RN, Campbell JD, Sullivan SD.* Association between antiepileptic drug switching and epilepsy-related events. Epilepsy Behav. 2009;15:481–5.
46. *Dickson M, Bramley TJ, Kozma C, Doshi D, Rupnow MFT.* Potential drug-drug interactions with antiepileptic drugs in Medicaid recipients. Am J Health Syst Pharm. 2008;65:1720–6.
47. *Das N, Dhanawat M, Shrivastava SK.* An overview on antiepileptic drugs. Drug Discov Ther. 2012;6(4):178–93.
48. *Ekstein D, Tirosh M, Eyal Y, Eyal S.* Drug interactions involving antiepileptic drugs: Assessment of the consistency among three drug compendia and FDA-approved labels. Epilepsy Behav. 2015;44:218–24.
49. *Faught E, Szaflarski JP, Richman J, Funkhouser E, Martin RC, Piper K i sur.* Risk of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and other drugs in older persons and factors associated with risk. Epilepsia. 2018;59(3):715–23.
50. *Abou-Khalil BW.* Update on Antiepileptic Drugs. Continuum (Minneap Minn). 2019; 25:508–36.
51. *Sankaraneni R, Lachhwani D.* Antiepileptic Drugs – A Review. Pediatr Ann. 2015;44:e36–e42.
52. *Edlund W, Gronseth G, So Y, Franklin G, ur.* Clinical practice guideline process manual. St Paul: American Academy of Neurology; 2004.
53. *Lyseng-Williamson KA.* Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. Drugs. 2011;71:489–514.
54. *Nevitt S, Tudur Smith C, Weston J, Marson AG.* Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:CD001031.
55. *Nevitt SJ, Sudell M, Tudur Smith C, Marson AG.* Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. Cochrane Database Syst Rev. 2016;12:CD012065.
56. *Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG.* Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Cochrane Database Syst Rev. 2017;12:CD011412.
57. *Rosati A, Ilvento L, Lucenteforte E, Pugi A, Crescioli G, McGreevy KS i sur.* Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis. Epilepsia. 2018;59(2):297–314.
58. *Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, Vargas E, Karceski SC, Frank RD.* Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. Epilepsy Behav. 2017;69:186–222.
59. *Zhuo C, Jiang R, Li G, Shao M, Chen C, Chen G i sur.* Efficacy and Tolerability of Second and Third Generation Anti-epileptic Drugs in Refractory Epilepsy: A Network Meta-Analysis. Sci Rep. 2017;7(1):2535.
60. *Arzimanoglou A, Nordli D, Shinnar S, Holmes GL.* A review of the new antiepileptic drugs for focal-onset seizures in pediatrics: role of extrapolation. Paediatr Drugs. 2018;20(3): 249–64.
61. *French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL i sur.* Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia. 2004;45(5):401–9.
62. *Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R i sur.* Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013; 54(3):551–63.
63. *Cretin B, Hirsch E.* Adjunctive antiepileptic drugs in adult epilepsy: how the first add-on could be the last. Expert Opin Pharmacother. 2010;11:1053–67.
64. *Coppola G.* Update on rufinamide in childhood epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:399–407.
65. *Reiss WG, Oles KS.* Acetazolamide in the Treatment of Seizures. Ann Pharmacother. 1996;30:514–9.
66. *Pernea M, Sutcliffe AG.* Clobazam and its use in epilepsy. Pediatr Rep. 2016; 8(2):6516.
67. *Golyala A, Kwan P.* Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. Seizure. 2017;44:147–56.
68. *Panebianco M, Prabhakar H, Marson AG.* Rufinamide add-on therapy for refractory epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2018;4:CD011772.
69. *Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM.* The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia. 2002;43:365–85.
70. *Brodie MJ, French JA.* Role of levetiracetam in the treatment of epilepsy. Epileptic Disord. 2003;5(1):65–72.
71. *Abou-Khalil B.* Levetiracetam in the treatment of epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4:507–23.
72. *Chen Z, Lusicic A, O'Brine TJ, Velakoulis D, Adams SJ, Kwan P.* Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. Brain 2016;139:2668–78.
73. *Patsalos PN.* Drug Interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)—Part 1: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. Clin Pharmacokinet. 2013;52(11):927–66.
74. *Tan HJ, Martland TR, Appleton RE, Kneen R.* Effectiveness and tolerability of zonisamide in children with epilepsy: A retrospective review. Seizure. 2010;19:31–5.
75. *Verrotti A, Loiacono G, Di Sabatino F, Zaccara G.* The adverse event profile of zonisamide: a meta-analysis. Acta Neurol Scand. 2013;128:297–304.
76. *Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C i sur.* Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2005;9 (15):1–157, iii–iv.
77. *Mula M.* Third generation antiepileptic drug monotherapies in adults with epilepsy. Expert Rev Neurother. 2016;16: 1087–92.
78. *Stephen LJ, Brodie MJ.* Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. CNS Drugs. 2011;25:89–107.
79. *Beuchat I, Novy J, Rossetti AO.* Newer antiepileptic drugs for status epilepticus in adults: what's the evidence? CNS Drugs. 2018;32:259–67.
80. *Riviello JJ Jr, Claassen J, LaRoche SM, Sperling MR, Alldredge B, Bleck TP i sur.* Treatment of status epilepticus: an international survey of experts. Neurocrit Care. 2013;18(2):193–200.
81. *Yorns WR, Khurana DS, Carvalho KS, Hardison HH, Legido A, Valencia I.* Efficacy of lacosamide as adjunctive therapy in children with refractory epilepsy. J Child Neurol. 2014;29:23–7.
82. *Patsalos PN.* Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)—Part 2: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between aeds and drugs used to treat non-epilepsy disorders. Clin Pharmacokinet. 2013;52:1045–61.

83. *Vajda FJE, Eadie MJ.* The clinical pharmacology of traditional antiepileptic drugs. Epileptic Disord. 2014;16:395–408.
84. *Coppola G, Piccorossi A, Operto FF, Verrotti A.* Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy. Expert Opin Pharmacother. 2017;18:925–36.
85. *Kwan SY, Chuang YC, Huang CW, Chen TC, Jou SB, Dash A.* Zonisamide: Review of Recent Clinical Evidence for Treatment of Epilepsy. CNS Neurosci Ther. 2015;21(9):683–91.
86. *Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M, Ramirez F, Tofighy A, Werhahn KJ i sur.* Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup analysis of the randomized, unblinded KOMET study. BMC Neurol. 2016;16(1):149.
87. *Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R i sur.* Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. BMC Med. 2017;15(1):95.
88. *Sisodiya SM.* Valproate and childbearing potential: new regulations. Pract Neurol. 2018;18:176–8.
89. *Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J i sur.* Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11(11):CD010224.
90. *Tang L, Ge L, Wu W, Yang X, Rui P, Wu Y i sur.* Lamotrigine versus valproic acid monotherapy for generalised epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. Seizure. 2017;51: 95–101.
91. *Healthcare Improvement Scotland (HIS), n.*d. SIGN: Diagnosis and management of epilepsy in adults: A national clinical guideline. 2015. Dostupno na: https://www.guidelinecentral.com/summaries/diagnosis-and-management-of-epilepsy-in-adults-a-national-clinical-guideline/. Pristupljeno 1. prosinca 2019.
92. *Kenyon K, Mintzer S, Nei M.* Carbamazepine treatment of generalized tonic–clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. Seizure. 2014;23:234–6.
93. *Sazgar M, Bourgeois BFD.* Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. Pediatr Neurol. 2005;33:227–34.
94. *Shorvon SD, Bermejo PE, Gibbs AA, Huberfeld G, Kälviäinen R.* Antiepileptic drug treatment of generalized tonic–clonic seizures: An evaluation of regulatory data and five criteria for drug selection. Epilepsy Behav. 2018;82:91–103.
95. *Gayatri N, Livingston J.* Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. Dev Med Child Neurol. 2006;48:394–8.
96. *Chaves J, Sander JW.* Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia. 2005;46:133–9.
97. *Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D i sur.* Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. N Engl J Med. 2010;362(9): 790–9.
98. *Lerman-Sagie T, Watemberg N, Kramer U, Shahar E, Lerman P.* Absence seizures aggravated by valproic acid. Epilepsia. 2001;42:941–3.
99. *Belcastro V, Caraballo RH, Romeo A, Striano P.* Early-onset absence epilepsy aggravated by valproic acid: a video-EEG report. Epileptic Disord. 2013;15:440–3.
100. *Brigo F, Igwe SC.* Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 2:CD003032
101. *Buechler RD, Buchhalter JR.* Juvenile absence epilepsy exacerbated by valproic acid. Pediatr Neurol. 2007;36:121–4.
102. *Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D.* Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic Disord. 2007;9:353–412.
103. *Kim HL, Aldridge J, Rho JM.* Clinical experience with zonisamide monotherapy and adjunctive therapy in children with epilepsy at a tertiary care referral center. J Child Neurol. 2005;20:212–9.
104. *Verrotti A, Cerminara C, Domizio S, Mohn A, Franzoni E, Coppola G i sur.* Levetiracetam in absence epilepsy. Dev Med Child Neurol. 2008;50(11):850–3.
105. *Cross JH.* Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. Seizure. 2002;11:406–10.
106. *Shields WD, Saslow E.* Myoclonic, atonic, and absence seizures following institution of carbamazepine therapy in children. Neurology. 1983;33(11):1487–9.
107. *Brophy GM, Sarma A, Khandker N, Kurczewski L.* Medical management of epileptic seizures: challenges and solutions. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;24(12):467–85.
108. *Panayiotopoulos CP.* Idiopathic generalised epilepsies. U: Panayiotopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment. London: Springer London; 2010, str. 377–421.
109. *Wheless JW, Sankar R.* Treatment strategies for myoclonic seizures and epilepsy syndromes with myoclonic seizures. Epilepsia. 2003;44(Suppl.11):27–37.
110. *Liu J, Wang LN, Wang YP.* Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:CD010008.
111. *Brodie MJ.* Modern management of juvenile myoclonic epilepsy. Expert Rev Neurother. 2016;16:681–8.
112. *Liu YH, Wang XL, Deng YC, Zhao G.* Levetiracetam-associated aggravation of myoclonic seizure in children. Seizure. 2012;21:807–9.
113. *Birnbaum D, Koubeissi M.* Unmasking of myoclonus by lacosamide in generalized epilepsy. Epilepsy Behav Case Rep. 2017;7:28–30.
114. *Afra P, Adamolekun B.* Lacosamide treatment of juvenile myoclonic epilepsy. Seizure. 2012;21:202–4.
115. *Vining EPG.* Tonic and atonic seizures: Medical therapy and ketogenic diet. Epilepsia. 2009;50(8):21–4.
116. *Stephen LJ, Brodie MJ.*Pharmacological Management of the Genetic Generalised Epilepsies in Adolescents and Adults. CNS Drugs. 2020;34:147–61.
117. *Shields WD.* Infantile Spasms: Little Seizures, BIG Consequences. Epilepsy Curr. 2006;6:63–9.
118. *Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S i sur.* Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2012;78(24):1974–80.
119. *Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW.* Treatment of infantile spasms. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6):CD001770.
120. *Nelson GR.* Management of infantile spasms. Transl Pediatr. 2015;4:260–70.
121. *McTague A, Cross JH.* Treatment of Epileptic Encephalopathies. CNS Drugs. 2013;27:175–84.

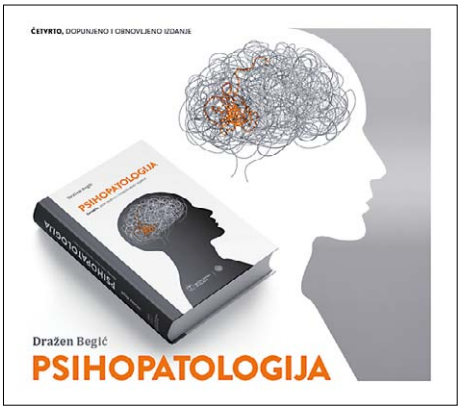
122. *Veerapandiyan A, Singh P, Mikati MA.* Possible induction of West syndrome by oxcarbazepine therapy in a patient with complex partial seizures. Epileptic Disord. 2012;14:99–103.
123. *Wheless JW.* Use of the mTOR inhibitor everolimus in a patient with multiple manifestations of tuberous sclerosis complex including epilepsy. Epilepsy Behav Case Rep. 2015; 4:63–6.
124. *Moavero R, Marciano S, Graziola F, Curatolo P.* Combined targeted treatment in early onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. Epilepsy Behav Case Rep. 2016;5:13–6.
125. *Knupp KG, Wirrell EC.* Treatment Strategies for Dravet Syndrome. CNS Drugs. 2018;32:335–50.
126. *Wirrell EC.* Treatment of Dravet syndrome. Can J Neurol Sci. 2016;43:S13–S18.
127. *Koubeissi M.* Anticonvulsant effects of cannabidiol in Dravet syndrome. Epilepsy Curr. 2017;17:281–2.
128. *Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R i sur.* Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med. 2017;376(21):2011–2020.
129. *Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA i sur.* Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. Pediatr Neurol. 2017;68:18–34.e3.
130. *Kelley SA, Kossoff EH.* Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress: Doose Syndrome. Dev Med Child Neurol. 2010;52:988–93.
131. *Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S.* Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Neurology. 2008;70(21): 1950–8.
132. *Kim SH, Lee JH, Ryu HW, Lim BC, Chae JH, Choi JE i sur.* Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalised epilepsy. Epileptic Disord. 2013;15(1):49–54.
133. *van Rijckevorsel K.* Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4:1001–19.
134. *Michoulas A, Farrell K.* Medical management of Lennox-Gastaut syndrome. CNS Drugs. 2010;24:363–74.
135. *Montouris GD.* Rational approach to treatment options for Lennox-Gastaut syndrome: Lennox-Gastaut Syndrome Treatment Options. Epilepsia. 2011;52:10–20.
136. *Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A.* Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. Front Neurol. 2017;8:505.
137. *Asadi-Pooya AA.* Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. Neurol Sci. 2018;39:403–14.
138. *Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G i sur.* The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. Seizure. 2018;63:17–25.
139. *Hancock EC, Cross JH.* Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(2):CD003277.
140. *Hughes JR.* Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): To treat or not to treat, that is the question. Epilepsy Behav. 2010;19:197–203.
141. *Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M.* Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. Brain. 2008;131:2264–86.
142. *Guerrini R, Pellacani S.* Benign childhood focal epilepsies. Epilepsia. 2012;53:9–18.
143. *Tan HJ, Singh J, Gupta R, de Goede C.* Comparison of antiepileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centro temporal spikes. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(9):CD006779.
144. *Abou-Khalil BW.* Antiepileptic Drugs. Continuum (Minneap Minn). 2016;22:132–156.
145. *Park JT, Shahid AM, Jammoul A.* Common Pediatric Epilepsy Syndromes. Pediatric Annals. 2015;44:e30–e35.
146. *Rating D, Wolf C, Bast T.* Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. Epilepsia. 2000;41: 1284–8.
147. *Wirrell E, Sherman EMS, Vanmastrigt R, Hamiwka L.* Deterioration in cognitive function in children with Benign epilepsy of childhood with central temporal spikes treated with sulthiame. J Child Neurol. 2008;23:14–21.
148. *Parisi P, Villa MP, Pelliccia A, Rollo VC, Chiarelli F, Verrotti A.* Panayiotopoulos syndrome: diagnosis and management. Neurol Sci. 2007;28:72–9.
149. *Verrotti A, Domizio S, Guerra M, Sabatino G, Morgese G, Chiarelli F.* Childhood epilepsy with occipital paroxysms and benign nocturnal childhood occipital epilepsy. J Child Neurol. 2000;15(4):218–21.
150. *Covanis A, Ferrie CD, Koutroumanidis M, Oguni H, Panayiotopoulos CP.* Panayiotopoulos syndrome and Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy. U: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, ur. Epileptic syndromes in infancy, childhood and Adolescence, 4. izd. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005, str. 227–53.
151. *Yacubian EM.* Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. Seizure. 2017;44:48–52.
152. *Somerville ER.* Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). Epilepsia. 2009;50:31–6.
153. *Auvin S.* Treatment of myoclonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007;3:729–34.
154. *Mantoan L, Walker M.* Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. Curr Treat Options Neurol. 2011;13:355–70.
155. *Tomson T, Steinhoff BJ.* Principles of drug treatment in adults. U: Stefan H, Theodore WH, ur. Epilepsy, Part II: Treatment, Volume 108. New York: Elsevier; 2012, str. 683–98.
156. *Brodie MJ.* Antiepileptic drug therapy the story so far. Seizure. 2010;19:650–5.
157. *Luszczki JJ.* Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol Rep. 2009;61:197–216.
158. *Zaccara G, Perucca E.* Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. Epileptic Disord. 2014;16:409–31.
159. *Lee JW, Dworetzky B.* Rational Polytherapy with Antiepileptic Drugs. Pharmaceuticals. 2010;3:2362–79.
160. *Stafstrom CE.* Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search synergy. Curr Opin Neurol. 2010;23:157–63.
161. *Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Stewart A.* Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? Seizure. 1996;5:1–5.
162. *Holtkamp M, Theodore WH.* Generic antiepileptic drugs – safe or harmful in patients with epilepsy? Epilepsia. 2018; 59:1273–81.

163. *Perucca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara G.* Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. Epilepsia. 2006;47 Suppl 5:16–20.
164. *Karalis V, Macheras P, Bialer M.* Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence, bioavailability, and formulation switches using Monte Carlo simulations. CNS Drugs. 2014;28:69–77.
165. *Krauss GL, Caffo B, Chang YT, Hendrix CW, Chuang K.* Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. Ann Neurol. 2011;70(2):221–8.
166. *Bialer M.* Generic Products of antiepileptic drugs (AEDs): Is It an Issue? Epilepsia. 2007;48:1825–32.
167. *Specchio LM, Beghi E.* Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? CNS Drugs. 2004;18:201–12.
168. *Beghi E, Giussani G, Grosso S, Iudice A, La Neve A, Pisani F i sur.* Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia. 2013;54 Suppl 7: 2–12.
169. *Ayuga Loro F, Gisbert Tijeras E, Brigo F.* Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. Cochrane Database Syst Rev. 2020;1:CD005003.
170. *Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J.* Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2:CD001902.
171. *Hixon JD.* Stopping Antiepileptic Drugs: When and Why? Curr Treat Options Neurol. 2010;12:434–42.
172. *Camfield P, Camfield C.* When is it safe to discontinue AED treatment? Epilepsia. 2008;49:25–8.
173. *Ruiz NV.* Deciding When Less Is More: The crossroads of withdrawing antiepileptic drugs. Epilepsy Curr. 2018;18: 21–3.
174. *Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG i sur.* Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Lancet Neurol. 2017;16(7):523–31.
175. *Tang L, Xiao Z.* Can electroencephalograms provide guidance for the withdrawal of antiepileptic drugs: A meta-analysis. Clin Neurophysiol. 2017;128:297–302.
176. *Schmidt D, Sillanpää M.* Stopping epilepsy treatment in seizure remission: Good or bad or both? Seizure. 2017;44: 157–61.

Liječ Vjesn 2021;143:450

## Prikaz knjige | Book review

**Begić, Dražen. Psihopatologija. Četvrto, dopunjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2021. (789 stranica, ISBN 78-953-368-007-1)**




Poznavanje psihopatologije temelj je rada psihijatra i zahtijeva stalno nadopunjavanje. Pred nama je četvrto izdanje knjige *Psihopatologija* uvaženog psihijatra, profesora Dražena Begića iz Klinike za psihijatriju i psihološku medicinu Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Radi se o udžbeniku namijenjenom studentima psihologije, medicine, specijalizantima psihijatrije, kliničke psihologije, ali i psihijatrima, psiholozima i drugima koji se bave mentalnim zdravljem.

Ovo izdanje je nastalo u vrijeme prijelaza s desete na jedanaestu reviziju Međunarodne klasifikacije bolesti. Autor je stoga odlučio uvrstiti obje revizije, komentirajući razlike među njima. Pojedini uvršteni entiteti po prvi put se pojavljuju u hrvatskim publikacijama te prijevodi nazivlja ujedno čine temelj novoj terminologiji.

Knjiga je podijeljena u tri dijela i 35 poglavlja i napisana je pregledno i jasno. U prvom dijelu novo je poglavlje o epidemiologiji u psihopatologiji, a značajno su proširena poglavlja o povijesti i klasifikaciji u psihopatologiji. Uključeni su opisi novih psihopatoloških entiteta poput ovisnosti o internetu, straha od propuštanja, nomofobije te aktualne teme kao što su *U ordinaciji dr. Googlea* ili *Utjecaj COVID-19 na psihičko zdravlje*. U trećem dijelu je značajno prošireno poglavlje o suicidalnosti te uvedeno novo o transkulturalnoj psihijatriji. Sva poglavlja uključuju kliničke vinjete i završavaju popisom ključnih riječi radi lakšeg snalaženja.

Knjiga sadrži vrlo opsežan rječnik psihopatologije koji predstavlja zasebnu kvalitetu i može se i samostalno koristiti.

Radi se o vrlo kvalitetnom i jedinstvenom udžbeniku, za koji je prof. Vlado Jukić još u recenziji prvoga izdanja predvidio da će se čitati i citirati ne godinama, nego desetljećima...

*Branka Aukst Margetić*

Liječ Vjesn 2021;143:451–456
https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-5

Izvorni rad | Original article

# Zoonoze u Zeničko-dobojskoj županiji i Federaciji Bosne i Hercegovine

## Zoonoses in Zenica-Doboj County and Federation of Bosnia and Herzegovina

Lejla Čalkić[1], Lejla Bajramović-Omeragić[2], Alis Kozica[3]

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zenici, Zenica, Bosna i Hercegovina
[2] Županijska bolnica Zenica, Bosna i Hercegovina
[3] Institut za zdravlje i sigurnost hrane Zenica, Bosna i Hercegovina

**Deskriptori**
ZOONOZE – epidemiologija, prijenos;
SALMONELOZE – epidemiologija;
BRUCELOZA – epidemiologija;
LEPTOSPIROZA – epidemiologija;
Q GROZNICA – epidemiologija;
HEMORAGIJSKA GROZNICA S BUBREŽNIM SINDROMOM – epidemiologija;
BOSNA I HERCEGOVINA – epidemiologija

**SAŽETAK.** *Cilj istraživanja.* Ciljevi istraživanja bili su: ukazati na značaj zoonoza u ljudi te istražiti koje se zoonoze u ljudi najčešće javljaju u Zeničko-dobojskoj županiji (ZDŽ) i Federaciji Bosne i Hercegovine (FBiH), tijekom desetogodišnjeg razdoblja (2010. – 2019. godine). *Materijal i metode.* U svrhu istraživanja korišteni su podatci o osam najučestalih zoonoza (salmoneloze, bruceloza, leptospiroza, Q-groznica, hemoragijska groznica s renalnim sindromom, borelioza, ehinokokoza, listerioza), temeljem prijava Instituta za zdravlje i sigurnost hrane Zenica i Federalnog zavoda za javno zdravstvo. Dijagnoze su postavljene klinički, mikrobiološki i/ili epidemiološki. *Rezultati.* Tijekom desetogodišnjeg razdoblja u ZDŽ prijavljena je 871 zoonoza. Najviše (191/871; 21,9%) prijavljenih bilo je 2019. godine. Najučestalija zoonoza bila je salmoneloza (343/871; 39,4%; 95,3/100.000 stanovnika), a zatim slijedi bruceloza (323/871; 37,1%; 87,7/100.000). Najčešća zoonoza u FBiH je salmoneloza (2.764/5.219; 53%; 125,6/100.000). Na drugom mjestu je bruceloza (1.505/5.219; 28,8%; 68,4/100.000). Leptospiroza (386/5.219; 7,4%; 17,5/100.000), Q-groznica (203/5.219; 3,9%; 9,2/100.000) i hemoragijska groznica s renalnim sindromom (164/5.219; 3,1%; 7,5/100.000) javljaju se povremeno, u vidu manjih ili većih epidemija. Ostale zoonoze javljaju se sporadično. *Zaključak.* Zoonoze su od posebnoga javnozdravstvenog značaja i zahtijevaju blisku interdisciplinarnu suradnju različitih profila stručnjaka (iz područja medicine, veterine, šumarstva, biologije, zoologije, ekologije), poduzimanje učinkovitih mjera u nadzoru i suzbijanju te proučavanju i znanstvenom istraživanju tih bolesti.

**Descriptors**
ZOONOZES – epidemiology, transmission;
SALMONELLA INFECTIONS – epidemiology;
BRUCELLOSIS – epidemiology;
LEPTOSPIROSIS – epidemiology;
Q FEVER – epidemiology;
HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME – epidemiology;
BOSNIA AND HERZEGOVINA – epidemiology

**SUMMARY.** *Aim.* The objectives of the study were to clarify the importance of zoonoses in humans, and to show which zoonoses occurred most often in Zenica-Doboj County (ZDC) and Federation of Bosnia and Herzegovina (FB&H) over a ten-year period (2010–2019). *Methods.* For the purpose of the research, the data on reported zoonoses (salmonellosis, brucellosis, leptospirosis, Q fever, hemorrhagic fever with renal syndrome, borreliosis, echinococcosis, listeriosis)of the Institute for Health and Food Safety Zenica and the Federation Institute of Public Health. Diagnoses are clinical, microbiological and/or epidemiological. *Results.* A total of 871 zoonoses were reported in ZDC in the given period. The highest (191/871; 21.9%) reported zoonoses were in 2019. The most common zoonosis was salmonellosis (343/871; 39.4%; 95.3/100.000), followed by brucellosis (323/871; 37.1%; 87.7/100.000). The most common zoonosis in FB&H is salmonellosis (2.764/5.219; 53%; 125.6/100.000). In second place is brucellosis (1.505/5.219; 28.8%; 68.4/100.000). Leptospirosis (386/5.219; 7.4%; 17.5/100.000), Q fever (203/5.219; 3.9%; 9.2/100.000) and hemorrhagic fever with renal syndrome (164/5.219; 3.1%; 7.5/100.000) occur periodically, in the form of minor or major epidemics. Other zoonoses occur sporadically. *Conclusion.* Zoonoses are of special public health importance and require close interdisciplinary cooperation of various profiles of experts (in the field of medicine, veterinary, forestry, biology, zoology, ecology) in taking effective measures in the control, study and scientific research of these diseases.

Zoonoza je svaka zarazna bolest ili infekcija koja je prirodno prenosiva sa životinja na ljude. U svijetu je poznato više od 200 zoonoza. Neke bolesti, poput HIV-a, počinju kao zoonoze, ali kasnije mutiraju u sojeve samo za ljude. Druge zoonoze mogu uzrokovati ponavljajuća izbijanja bolesti, poput bolesti virusa ebole i salmoneloze. Treće, poput novog koronavirusa koji uzrokuje COVID-19, mogu izazvati globalne pandemije.[1]

Trenutna epizootiološka i epidemiološka situacija u svijetu pokazuje da je velik broj zoonoza u ekspanziji. Urbanizacija i uništavanje prirodnih staništa povećavaju rizik od zoonotskih bolesti povećavanjem kontakata između ljudi i divljih životinja.[1] Zoonoze se javljaju sporadično, endemično i epidemijski. Najugroženije su osobe koje svakodnevno dolaze u dodir sa

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Lejla Čalkić, https://orcid.org/0000-0001-7152-6497
Fra Grge Martića 14c, 72000 Zenica, Bosna i Hercegovina,
e-pošta: lejla_calkic@hotmail.com

*Primljeno 23. prosinca 2020., prihvaćeno 20. rujna 2021.*

životinjama, osobe u proizvodnji hrane, te osobe osjetljivije na infekciju i bez prikladnih higijenskih navika.[2] Razvijene zemlje Zapada oslobodile su se nekih zoonoza (reemergentne zoonoze) i sada su okupirane održavanjem postignutog stanja. Pojedine se zoonoze, poput bjesnoće, bruceloze, lišmanioze i ehinokokoze kontinuirano javljaju u većem broju zemalja, posebno u zemljama u razvoju. U tim zemljama često pogađaju najsiromašnije dijelove ljudske populacije, uzrokujući velik broj oboljenja, od kojih veći broj ima i letalan ishod.[2,3]

Zoonoze se mogu prenijeti profesionalno (antraks, bruceloza) i neprofesionalno, kada osoba slučajno dođe u kontakt s oboljelom životinjom ili njenim dijelovima. Zoonoze se još mogu prenijeti: hranom, koja može biti zagađena primarno ili sekundarno (salmoneloze, bovina tuberkuloza), zrakom, preko kapljica ili prašine (psitakoza, Q-groznica) i vektorima (kuga, žuta groznica, arbo encefalitis, borelioza). Prema načinu prijenosa mogu se podijeliti na: zoonoze koje se prenose živim prijenosnicima ili vektorima; zoonoze koje se ne prenose vektorima, već drugim putevima (voda, hrana, zrak, kontakt) i uvjetno vektorske zoonoze koje se mogu prenositi i živim vektorima i vehikulima (Q-groznica, Kongo krimska hemoragijska groznica, tularemija i dr.). Prema vremenu pojavljivanja postoje: klasične ili reemergentne (tetanus, antraks, tularemija) i nove ili emergentne zoonoze, koje su se pojavile u novije vrijeme (Hantaan virusni plućni sindrom, SARS, animalna gripa, avijarna i svinjska).[2–5]

Svjetska zdravstvena organizacija surađuje s nacionalnim vladama, akademskim krugovima te humanim i veterinarskim organizacijama na regionalnoj, nacionalnoj i međunarodnoj razini, kako bi se spriječio nastanak zoonotskih prijetnja i upravljalo njihovim javnim, zdravstvenim, socijalnim i ekonomskim utjecajima.[1]

Ciljevi ovog istraživanja su: ukazati na značaj zoonoza, prepoznati glavne čimbenike njihove pojavnosti i istražiti koje se zoonoze u ljudi najčešće javljaju u Zeničko-dobojskoj županiji (ZDŽ) i Federaciji Bosne i Hercegovine (FBiH) tijekom desetogodišnjeg razdoblja (2010. – 2019.).

## Materijal i metode

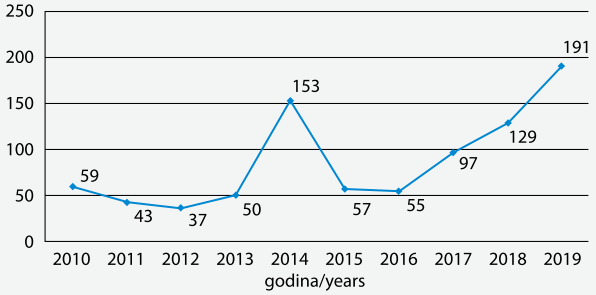
Analizirani su podatci o osam najučestalijih zoonoza (salmoneloza, bruceloza, leptospiroza, Q-groznica, hemoragijska groznica s renalnim sindromom, borelioza, ehinokokoza, listerioza) u Zeničko-dobojskoj županiji (ZDŽ) i Federaciji Bosne i Hercegovine (FBiH). Istraživanje je retrospektivno i deskriptivno, provedeno u rujnu 2020. godine. ZDŽ je jedna od deset županija u FBiH, koja je jedan od dvaju entiteta Bosne i Hercegovine (BiH). Nalazi se u središnjem dijelu BiH, a sastoji se od deset općina i dvaju gradova. ZDŽ je s oko 360.000 stanovnika, nakon Sarajevske i Tuzlanske, treća županija po broju stanovnika, što čini oko 16% ukupnog broja stanovnika FBiH (prosječno 2,2 milijuna).[6]

Obveznom prijavljivanju, u skladu sa Zakonom o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti (*Službene novine FBiH*, 29/05), podliježu sve gore navedene zoonoze (Pravilnik o načinu prijavljivanja zaraznih bolesti, *Službeni list BiH*, 46/89 i *Službene novine FbiH*, 01-37-7242/12). Prijavljivanje zaraznih bolesti vrši se na osnovi kliničke i/ili laboratorijske dijagnoze prema definiciji slučaja i na osnovi stručno-metodoloških uputa Federalnog zavoda. Popunjena pojedinačna prijava (liječnik opće prakse ili specijalist koji postavlja dijagnozu) dostavlja se higijensko-epidemiološkoj službi (HES) zdravstvene ustanove na teritoriju općine na kojoj se bolest pojavi. Presliku prijave HES dostavlja nadležnom županijskom zavodu za javno zdravstvo (u ZDŽ je to Institut za zdravlje i sigurnost hrane Zenica), koji je analizira i šalje Federalnom zavodu za javno zdravstvo. Laboratorijski utvrđen uzročnik zarazne bolesti prijavljuje specijalist mikrobiolog, a prijava se dostavlja županijskom, odnosno Federalnom zavodu. Dijagnoze zoonoza postavljene su: klinički, mikrobiološki (izolacija uzročnika, serologija) i/ili epidemiološki.

U svrhu istraživanja korišteni su podatci o broju prijavljenih pacijenata s dijagnozom zoonoza Institutu za zdravlje i sigurnost hrane Zenica i *Godišnja izvješća o zaraznim bolestima i provedenoj imunizaciji u FBiH* Službe za epidemiologiju Federalnog Zavoda za javno zdravstvo, u desetogodišnjem razdoblju, od 2010. do 2019. godine.[7,8] Podatci su pokazani putem tablica i grafikona (numerički, u postotcima i stopa/broj slučajeva na 100.000 stanovnika).

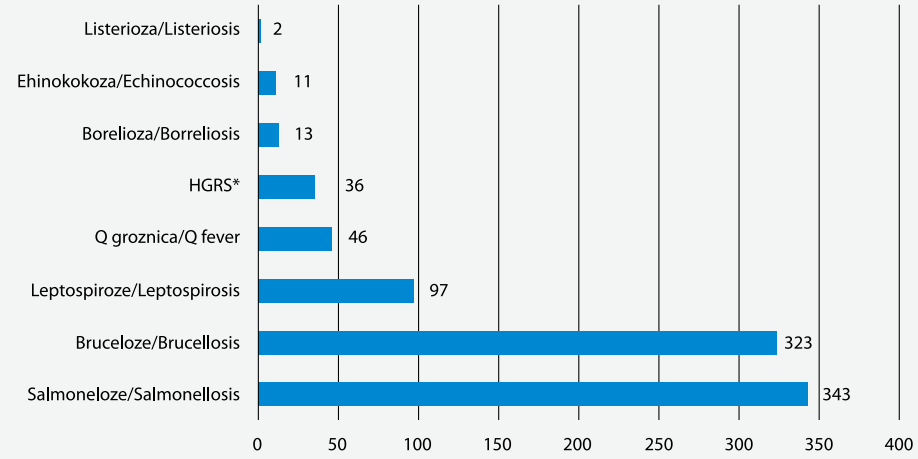
## Rezultati istraživanja

Tijekom promatranoga desetogodišnjeg razdoblja u ZDŽ prijavljena je 871 zoonoza (grafikon 1). Najčešće zoonoze bile su salmoneloze, a zatim bruceloza (grafikon 2). Ukupan broj registriranih zoonoza u istom




Grafikon 1. Ukupan broj zoonoza u ZDŽ 2010. – 2019., prema godinama

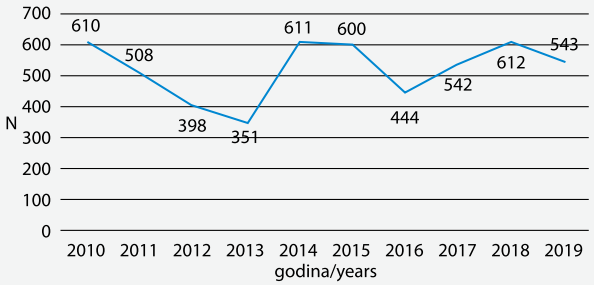
Figure 1. Number of patients with zoonosis in ZDC 2010–2019, according to years




Legenda/Legend: HGRS* Hemoragijska groznica s renalnim sindromom/Hemorrhagic fever with renal syndrome

**Grafikon 2. Učestalost zoonoza u ZDŽ 2010. – 2019., prema bolestima**

Figure 2. Number of patients with zoonosis in ZDC 2010–2019, according to diseases



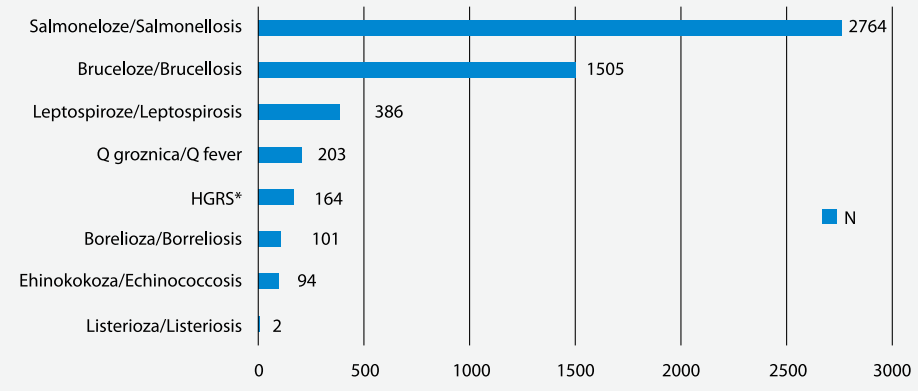

**Grafikon 3. Ukupan broj zoonoza (N) u FBiH 2010. – 2019., prema godinama**

Figure 3. Number of patients with zoonosis (N) in FB&H 2010–2019, according to years

razdoblju u FBiH prema godinama pokazan je u grafikonu 3, a prema bolestima u grafikonu 4.

## Rasprava

Praćenje zoonoza je nužno da bi se spriječila i suzbila pojava ovih bolesti. Kao dio pristupa *One Health*, Svjetska zdravstvena organizacija surađuje s Organizacijom za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih nacija (FAO) i Svjetskom organizacijom za zdravlje životinja (OIE) na Globalnom sustavu ranog upozoravanja na glavne bolesti životinja (GLEWS). Ovaj zajednički sustav temelji se na dodanoj vrijednosti kombiniranja i




**Grafikon 4. Ukupan broj zoonoza (N) u FBiH 2010. – 2019., prema bolestima**

Figure 4. Number of patients with zoonosis (N) in FB&H 2010–2019, according to diseases

koordinacije mehanizama uzbunjivanja triju agencija za pomoć u ranom upozoravanju, prevenciji i kontroli prijetnji od bolesti životinja, kroz razmjenu podataka i procjenu rizika.[1,9]

Ukupno je u ZDŽ u promatranom desetogodišnjem razdoblju prijavljen 871 oboljeli od zoonoza. Najveći broj prijavljenih bio je 2019. godine (191/871; 21,9%) s nekoliko epidemija salmoneloze, i to obiteljskih i u re-

storanima brze hrane, te povećanim brojem oboljelih od bruceloze i Q-groznice. Najčešća zoonoza je salmoneloza (343/871; 39,4%; 95,3/100.000), koja se javlja svake godine, u vidu manjih ili većih epidemija, najviše unutar obitelji. Odmah iza nje je bruceloza (323/871; 37,1%; 87,7/100.000). Bruceloze do 1995. u ZDŽ skoro da nije ni bilo, osim nekoliko izoliranih slučajeva, a prepoznata je kao bolest u ljudi 1999. godine. Budući da u startu nije iskorijenjena, postala je endemična i iz sadašnje perspektive zadugo neće biti prevaziđena.[10,11] Javlja se konstantno svake godine u vidu manjih ili većih epidemija. Nešto rjeđe, u vidu manjih epidemija i samo na nekih područjima županije javljaju se leptospiroza (49/871; 5,6%; 13,6/100.000), Q-groznica (44/871; 5,1%; 12,2/100.000) i hemoragijska groznica s renalnim sindromom (11/871; 1,3%; 3,1/100.000), a najveći pobol je bio tijekom 2014. i 2015. godine, u vrijeme velikih poplava. Ostale zoonoze, kao borelioza, listerioza i ehinokokoza javljaju se znatno rjeđe, više kao sporadični slučajevi.

U FBiH u istom razdoblju ukupno je prijavljeno 506.573 slučaja zarazne bolesti i 5.219 zoonoza, što čini oko 1% svih prijavljenih zaraznih bolesti. Najčešća zoonoza u FBiH je salmoneloza (2.764/5.219; 53%; 125,6/100.000). Najviše oboljelih od infekcije salmonelom registrirano je tijekom 2015. godine. Tijekom te godine u FBiH je prijavljeno pet epidemija zaraznih bolesti, i to četiri alimentarne i jedna kapljična.[8] Povećanje kolektivne i industrijske proizvodnje živežnih namirnica, promjene stilova ishrane i česti propusti u higijenskoj tehnici imaju neposredan odraz na veći broj registriranih u cijelom svijetu i sve češće predstavljaju javni i zdravstveni problem. U Europskoj Uniji nalazi se godišnje oko 5.000 prijavljenih žarišta uzrokovanih kontaminiranom hranom i vodom, koja uključuju više od 40.000 oboljelih osoba. Uporaba antibiotika kod životinja uzgajanih za hranu široko je rasprostranjena i povećava potencijal sojeva zoonotskih patogena otpornih na lijekove koji se mogu brzo proširiti u populacijama životinja i ljudi.[1,2,12] Na drugom mjestu u FBiH je bruceloza s 1.505 oboljelih (28,8%; 68,4/100.000). Bruceloza se od 1951. godine na području SFRJ javljala gotovo samo u Istri i Slovenskom primorju. U Bosni i Hercegovini su 1952. prijavljena dva slučaja.[12] Novi slučajevi bruceloze ponovno se u BiH javljaju nakon rata 1992. – 1995. godine, zbog propusnosti granica, nekontroliranog uvoza stoke i nepostojanja karantene za uvezenu stoku. Sve su to bili uvezeni pojedinačni slučajevi iz okolnih zemalja (Makedonije, Grčke, Bugarske, Rumunije, Turske). Incidencija bruceloze u Makedoniji je visoka (44,2/100.000). U Italiji, Francuskoj, Španjolskoj i Grčkoj također je prisutna te se provode različiti programi eradikacije bruceloze. Najviše oboljelih od bruceloze u FBiH registrirano je tijekom 2007. i 2008. godine, kada se bolest u ljudi pojavila u epidemijskom obliku.[13] Bruceloza se sada javlja svake godine s većim ili manjim brojem oboljelih. Tijekom 2018. prijavljen je najveći broj oboljelih (326/5.219). Osim u Posavskoj, Bosansko-podrinjskoj i Zapadno-hercegovačkoj županiji, bolest je kasnije registrirana u svim ostalim županijama. Uzlazni trend obolijevanja od bruceloze zahtijeva unaprjeđenje suradnje veterinarskog i humanog sektora. Potrebno je također ojačati laboratorijske kapacitete u BiH, u svrhu bolje kontrole bolesti.[8]

U Hrvatskoj je u razdoblju od 1990. do 2007. prijavljeno 48 oboljelih od bruceloze. Zadnja epidemija se dogodila 2008. godine s 25 oboljelih.[14,15] Na temelju epizootioloških podataka može se zaključiti da su izvor *Brucelle* bile koze i ovce ilegalno uvezene iz Bosne i Hercegovine, a u svim slučajevima se radi o mjestima neposredno uz granicu s BiH. Na temelju višegodišnje kontrole evidentno je da Hrvatska ima povoljnu situaciju s obzirom na infekciju ljudi *Brucellom melitensis*, ali postoji stalna prijetnja od unosa infekta s područja BiH u Hrvatsku, što je bio slučaj u zadnjoj epizootiji/epidemiji u Splitsko-dalmatinskoj i Dubrovačko-neretvanskoj županiji.[16]

Leptospiroza (386/5.219; 7,4%; 17,5/100.000), kao i Q-groznica (203/5129; 3,9%; 9,2/100.000) javljaju se u BiH skoro svake godine u vidu manjih ili većih epidemija. U SFRJ su prva dva slučaja Q-groznice registrirana 1948., odnosno 1949. godine (Mihaljević). U Istri je 1950. otkrivena veća epidemija s 35 oboljelih, serološki dokazanih slučajeva.[12,15] U kolovozu 1950. Šimović i sur. opisali su epidemiju sa 16 oboljelih u selu Sokol (BiH). Do 1955. godine bolest se javljala u cijeloj Jugoslaviji. Autohtone Q-groznice među ovcama u Hrvatskoj ima u Istri, Primorju, Dalmaciji (i na otocima) i u Posavini, a broj oboljelih od 1988. do 1993. kretao se od 29 do 170.[15] U Hrvatskoj su epizootiološku i epidemijsku situaciju godinama diktirale zaražene bosanske ovce koje su masovno dolazile na zimsku ispašu.[17] Nakon rata 1992. – 1995. s pojavom sporadičnih slučajeva bolesti u ljudi i boljom dostupnošću laboratorijske dijagnostike više se govori o morbiditetu ove bolesti u BiH. Najveći, epidemijski broj oboljelih zabilježen je tijekom 1998. i 2000. u Središnjoj Bosni.[18] Prepoznavanje problema naglašava potrebu za razvojem boljih dijagnostičkih metoda za nadzor i praćenje bolesti te za kontinuiranim istraživanjem čimbenika koji doprinose prijenosu mikroorganizama.[19]

Tijekom 2014. godine, za vrijeme velikih poplava i povećanog broja glodara u BiH, dogodio se najveći pobol ljudi od leptospiroze i hemoragijske groznice s renalnim sindromom (HGRS). Prvi slučajevi HGRS-a u BiH opisani su 1952. u vojnom kampu, u šumama Fojnice. Prva registrirana epidemija izbila je oko Fojnice, Foče i Trnova, a samo u sarajevskom regionu od prosinca 1966. do 1968. registrirana su 182 slučaja ove bolesti. Od tada se povremeno, za vrijeme tzv. „mišjih" godina javljaju manje ili veće epidemije.[12,20–22] Ostale

zoonoze (ehinokokoza, borelioza i listerioza) u FBiH se javljaju znatno rjeđe i više sporadično. U zadnjih 10 godina, zahvaljujući boljoj dostupnosti dijagnostike, bilježi se blagi porast prijavljenih slučajeva borelioze u ljudi u FBiH. Prvi slučajevi prijavljeni su Zavodu za javno zdravstvo FBiH 2002. godine. Od tada do 2016. prijavljena su 34 slučaja.[23] Dosadašnji broj oboljelih vjerojatno je realan, s obzirom na geografski položaj Bosne i Hercegovine, ali je moguće očekivati povećanje broja, s obzirom na klimatske promjene i znatno poboljšanje dijagnostike.

Lajmska borelioza jedna je od najučestalijih prirodnožarišnih bolesti u Hrvatskoj. Bolest se isključivo pojavljuje u poznatim prirodnim žarištima, u gorskim i nizinskim listopadnim šumama između rijeka Save i Drave, a sasvim iznimno izvan tih područja.[24] Godišnje se Epidemiološkoj službi Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo prijavi prosječno oko 200 slučajeva, ali je sasvim sigurno da je broj oboljelih veći, što dokazuju podatci o bolničkom liječenju i pojedinačna ograničena istraživanja.[25] Pojava borelioze vezana je globalno uz rasprostranjenost krpelja (*Ixodes ricini*), a njihova je distribucija ograničena na umjerenu zonu, između 33. i 65. stupnja zemljopisne širine. Bolest se u Hrvatskoj prijavljuje od 1987., a *Borelia burgdorferi* je prvi put izolirana u Hrvatskoj 1991. godine.[26]

Naravno, postoje ograničenja ovog istraživanja, jer je provedeno na osnovi prijava zarazne bolesti. Ipak, generalno promatrano, epidemiološka situacija u Federaciji BiH može se, što se tiče zoonoza, ocijeniti kao povoljna, s tim da postoje ekološki uvjeti i čimbenici rizika za pojavnost i širenje zaraznih bolesti koji se odgovarajućim mjerama moraju kontinuirano držati pod kontrolom. Različiti čimbenici mogu utjecati na njihovu pojavnost i širenje: demografske i klimatske promjene, migracije, turizam i međunarodna putovanja, prilagođavanje mikroorganizama na nove uvjete itd. Dodatni čimbenici mogu osobito utjecati na pojavu zoonoza i bolesti koje se prenose vektorima, a to su: porast i gustoća humane i životinjske populacije, klimatske promjene, kretanje ljudi i životinja, promjene u navikama, ponašanju i drugo.

Prema podatcima Službe za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u razdoblju od 2005. do 2014. najčešće zoonoze u Republici Hrvatskoj su salmoneloze, na drugom mjestu je *Lyme borelioza*, a zatim slijede leptospiroza, Q-groznica i trihineloza. U kontinentalnom dijelu Hrvatske, osobito sjeverozapadnom, pored salmoneloza najčešće zabilježene zoonoze jesu različiti klinički oblici *Lyme borelioze*, epidemije hemoragijske groznice s bubrežnim sindromom, osobito tijekom tzv. mišjih godina; u priobalnom području i na otocima različite rikecijske bolesti; često različiti klinički oblici bolesti mačjeg ogreba i sve češća pojava listerioze s teškim kliničkim oblicima.[14,16]

Zarazne bolesti i dalje predstavljaju teret za zdravlje i zdravstvene resurse. Preventivne mjere koje se vežu uz suzbijanje salmoneloza odnose se na svakodnevne životne aktivnosti. Od najveće je važnosti prevencija kontaminacije živežnih namirnica od strane inficiranih životinja ili ljudi. Bruceloza ima ozbiljne posljedice za javno zdravlje, kako po zdravlje ljudi, tako i po privredu zemlje, zbog čega je potrebno naglasiti važnost aktivnijeg nadzora nad ovom bolesti, kao i implementaciju mjera za sprječavanje čimbenika rizika. Nadzor je ključni element za upravljanje preventivnim programima, kao i uska povezanost humanog i veterinarskog sektora.

## Zaključak

Današnja pojavnost i učestalost zoonoza u Bosni i Hercegovini, kao i pojava emergentnih i reemergentnih bolesti u svijetu, od kojih su mnoge zoonoze, od posebnog su javnozdravstvenog značaja i zahtijevaju blisku interdisciplinarnu suradnju različitih profila stručnjaka (iz područja medicine, veterine, šumarstva, biologije, zoologije, ekologije, entomologije) u poduzimanju učinkovitih mjera u nadzoru i suzbijanju te proučavanju i znanstvenom istraživanju tih bolesti.

## LITERATURA


1. *Zoonoses.* World Health Organisation, 2020. Dostupno na: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses. Pristupljeno 4.12.2020.
2. *Kotton CM, Weinbeg AN.* Zoonoses. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7. izd. New York: Churchill Livingstone; 2010, str. 3999–4007.
3. *Tandir S, Zvizdić Š.* Antropozoonoze – zooantropozoonoze. Zenica: Sveučilište u Zenici, Zdravstveni fakultet; 2010, str. 11–2.
4. *Tandir S.* Antropozoonoze. U: Karakaš S, Tandir S. Epidemiologija. Zenica: Sveučilište u Zenici, Zdravstveni fakultet; 2009, str. 265–315.
5. *Čalkić L, Jusufović E, Velić R, Divanović KA.* Emergentne i reemergentne zoonoze. Acta Med Salin. 2002;31 Suppl: 89–96.
6. *Procjena ukupnog broja stanovnika u FBiH, po kantonima 2013.*–2020. Zavod za statistiku FBiH. Dostupno na: www.fzs.ba/wp-content/uploads/2020/08/14.2.1.pdf. Pristupljeno 31. 07.2021.
7. *Zahirović M.* Najčešće antropozoonoze u Zeničko-dobojskom kantonu od 2010. do 2019. godine (diplomski rad). Zenica: Sveučilište u Zenici, Medicinski fakultet; 2020.
8. *Godišnji izvještaji o zaraznim bolestima i provedenoj imunizaciji u FBiH (2010.*–2019.) Federalni zavod za javno zdravstvo. Služba za epidemiologiju. Epidemiološki bilteni. Dostupno na: https://www.zzjzfbih.ba/epidemioloski-bilteni/. Pristupljeno 20.5.2020.
9. *Cross AR, Baldwin VM, Roy S, Essex-Lopresti AE, Prior JL, Harmer NJ.* Zoonoses under our noses. Microbes Infect. 2019;21:10–19. Epub 2018 Jun 18. DOI: 10.1016/j.micinf.2018.06.001. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29913297/. Pristupljeno 28.10.2020.

10. *Hadžić E, Čalkić L.* Zoonoze u Centralnoj Bosni u razdoblju od 1991. do 2001., god. 3. Hrvatski kongres o infektivnim bolestima s međunarodnim sudjelovanjem (Knjiga sažetaka). Dubrovnik; 2002, str. 55.
11. *Čalkić L, Hadžić E, Hedžić A.* Brucellosis in Central Bosnia and Herzegovina. 4th Croatian congress on infectious diseases with international participation (Abstract book). Opatija, Croatia; 2004, str. 104.
12. *Gaon AJ, Borjanović S, Puvačić Z, Vuković B.* Specijalna epidemiologija akutnih zaraznih bolesti. Sarajevo: Sveučilište u Sarajevu, Medicinski fakultet; 1979, str. 169–208.
13. *Ahmetagić S, Porobić-Jahić H, Koluder N, Čalkić L, Mehanić S, Hadžić E i sur.* Brucellosis in children in Bosnia and Herzegovina in the period 2000–2013. Med Glas (Zenica). 2015; 12:177–82.
14. *Dželalija B, Medić A, Pem Novosel I, Sablić S.* Zoonoze u Republici Hrvatskoj. Infektol Glasn. 2015;35:45–51.
15. *Cvetnić Ž, Velić R, Špišić S, Duvnjak S, Zdelar-Tuk M, Majnarić D i sur.* Rasprostranjenost bruceloze u Republici Hrvatskoj s osvrtom na stanje u Bosni i Hercegovini. Infektol Glasn. 2008;28:117–23.
16. *Godišnje izvješće o zoonozama u Hrvatskoj za 2015.*/16. godinu. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/godisnje-izvjesce-o-zoonozama-u-hrvatskoj/. Pristupljeno 1.12. 2020.
17. *Babuš V, Bokan S, Borčić B, Dürrigl T, Folnegović-Šmalc V, Gotovac P i sur.* Epidemiologija. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 1997, str. 228–9.
18. *Hukić M, Numanović F, Sisirak M, Moro A, Dervović E, Jakovec S i sur.* Surveillance of wildlife zoonotic diseases in the Balkans Region. Med Glas (Zenica). 2010;7:96–105.
19. *Čalkić L, Sićanica-Hadžiomerović M.* Prospektivna, komparativna studija liječenja akutnih oblika Q groznice tetraciklinom, hloramfenikolom i azitromicinom. Medicinski žurnal. 2001;7:25–9.
20. *Hadžić E, Čalkić L, Drljević E, Mušić N, Hukić M, Aleraj B.* Leptospiroza kod zeničkih rudara: etiološki, klinički i terapijski osvrt. Med Glas (Zenica). 2007;4:49–52.
21. *Hadžić E, Čalkić L, Mujić N, Hukić M, Čalkić A.* Outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome in Central Bosnia in 2002 (poster P3). Prvi simpozijum o zoonozama sa međunarodnim učešćem. Sarajevo; 2005, str. 93.
22. *Hukić M, Tulumović D, Čalkić L.* The renal and capillary leak during the acute stage of (Dobrava) DOB and PUU (Puumala) infection. Med Arh. 2005;59:227–30.
23. *Lyme borreliosis – Lajmska bolest.* Federalni zavod za javno zdravstvo, 2016. Dostupno na: www.zzjzfbih.ba/lyme-borreliosis/. Pristupljeno 1.12.2020.
24. *Mulić R, Ropac D, Petri N, Aljinović L, Gizdić Ž.* Lajmska borelioza u Hrvatskoj od 1987. do 1998. godine. Liječ Vjesn. 2000;122:214–17.
25. *Maretić T.* Erythema migrans. Medicus. 2008;17:71–83.
26. *Mulić R, Petković B, Klišmanić Z, Jeroničić I.* Bolesti koje se prenose krpeljima na području Hrvatske. Liječ Vjesn. 2011; 133:89–95.

Liječ Vjesn 2021;143:457–462
https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-6

Kliničko zapažanje | Clinical observation

# Ruptura apscesa jetre s posljedicom plinske embolije u sustavu portalne vene

## Hepatic-portal venous gas embolism due to liver abscess rupture

Luka Đudarić[1,2], Nataša Katavić[2], Renata Huzjan Korunić[2,3], Boris Brkljačić[2,3]

[1] Odjel za radiologiju Opće bolnice Pula
[2] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice Dubrava
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**Deskriptori**
APSCES JETRE – komplikacije, slikovna dijagnostika; SPONTANA RUPTURA; PLINSKA EMBOLIJA – etiologija, slikovna dijagnostika; PORTALNA VENA – slikovna dijagnostika; KOLEDOHOLITIJAZA – komplikacije, slikovna dijagnostika; PNEUMOPERITONEUM – slikovna dijagnostika; INFARKT SLEZENE – etiologija, slikovna dijagnostika; BUBREG – patologija, slikovna dijagnostika; RADIOGRAFIJA ABDOMENA; KOMPJUTORIZIRANA TOMOGRAFIJA

**SAŽETAK.** U ovome radu prikazujemo bolesnicu u kliničkoj slici akutnog abdomena koja se razvila zbog rupture apscesa jetre s posljedicom plinske embolije u sustavu portalne vene te doprinos i mogućnosti radiološke dijagnostike u hitnoj bolničkoj obradi. U etiopatogenetskoj podlozi kolangitisa i razvoja apscesa jetre utvrđena je kronična bilijarna litijaza s intermitentnim opstrukcijama u hepatoduodenalnoj cirkulaciji žuči. Anatomske karakteristike sustava portalne vene i njegovih anastomoza sa sistemskom cirkulacijom predstavljaju supstrat za razvoj ozbiljnih posljedica plinske embolije na drugim organskim sustavima, primjerice, u obliku infarkta bubrega i infarkta slezene, što je radiološkim dijagnostičkim metodama dokazano u ovome slučaju.

**Descriptors**
LIVER ABSCESS – complications, diagnostic imaging; RUPTURE, SPONTANEOUS; EMBOLISM, AIR – diagnostic imaging, etiology; PORTAL VEIN – diagnostic imaging; CHOLEDOCHOLITHIASIS – complications, diagnostic imaging; PNEUMOPERITONEUM – diagnostic imaging; SPLENIC INFARCTION – diagnostic imaging, etiology; KIDNEY – diagnostic imaging, pathology; RADIOGRAPHY, ABDOMINAL; TOMOGRAPHY, X-RAY COMPUTED

**SUMMARY.** In this paper, we present a female patient with a clinical presentation of acute abdomen that developed due to the rupture of liver abscess and hepatic-portal venous gas embolism. We discuss the contribution of radiological diagnostics in emergency hospital treatment. The etiopathogenetic background of cholangitis and the development of liver abscess confirmed chronic biliary lithiasis with intermittent obstructions in the hepatoduodenal biliary circulation. The anatomical characteristics of the portal vein system and its anastomoses with systemic circulation represent the substrate for the development of serious gas embolism sequelae on other organ systems in the form of renal infarction and splenic infarction, which were detected by radiological diagnostic methods in this case.

Portalna vena (*vena portae hepatis*) je prema kalibru, odnosno površini presjeka lumena, treća žila u abdomenu, nakon abdominalne aorte i donje šuplje vene. Prosječne vrijednosti za duljinu portalne vene su 8 – 10 cm, a za promjer lumena 15 – 20 mm. Portalna vena nema zaliske i krvotok je moguć u oba smjera. Područje iz kojega odvodi krv (želudac, gušterača, slezena i crijeva, osim donjeg dijela rektuma) odgovara irigacijskom području neparnih visceralnih grana abdominalne aorte. Iz kapilarne mreže ovih organa portalna vena prima krv putem *korijena* iz kojih nastaje iza glave gušterače (*v. lienalis* i *v. mesenterica superior*) i putem svojih *pritoka* (*v. gastrica sinistra, v. mesenterica inferior* te u fetalnom razdoblju *v. umbilicalis*). Povezujući kapilarnu mrežu organa iz kojih preuzima krv i kapilarnu mrežu u jetri, kojoj tu krv predaje, portalna vena pripada venskom dijelu velikog (sistemskog) optoka krvi.[1] Ona je dovodna žila u funkcionalnom optoku jetre (*vasa publica*). Veliku kliničku važnost imaju anastomoze između sustava portalne vene i sustava gornje i donje šuplje vene (*porto-kavalne* ili *porto-sistemske anastomoze*). Ovaj krajnje sažeti repetitorij anatomije pokazuje da plin u sustavu portalne vene (plinska embolija) može dati sekvele na organima drugih organskih sustava odnosno na organima vitalnog značaja. Etiologija, patofiziologija i klinika plina u sustavu portalne vene opširno su dokumentirani u literaturi.[2–4] Patološka stanja koja uzrokuju pojavu plina u sustavu portalne vene dominantno su cirkulacijske i upalne etiopatogeneze, a svode se na dva patofiziološka mehanizma. Prvi je pretjerana apsorpcija plina iz lumena distendiranoga šupljeg organa probavnog sustava (želudac, crijevo) u vene submukoznog sloja njegove stijenke. Patološka produkcija plina u inflamiranoj stijenci crijeva i prodor plina u vene submukoze predstavlja drugi patofiziološki mehanizam.

Analizirajući 60 slučajeva iz literature i četiri slučaja iz svoje prakse, Liebman i sur. zaključili su da je plin u

Rad je izrađen u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Luka Đudarić, dr. med., https://orcid.org/ 0000-0002-2524-1906,
Odjel za radiologiju Opće bolnice Pula – Santoriova 24a, 52100 Pula/Pola,
e-pošta: lukadudaric@yahoo.com

*Primljeno 6. listopada 2020., prihvaćeno 4. lipnja 2021.*

Tablica 1. Nalazi krvi i urina kliničkog hematološko-biokemijskog laboratorija. Masno su otisnuti nalazi koji odstupaju od normalnih vrijednosti (prikazani su samo rezultati neophodni uz tekst).
Table 1. Haematological and biochemical parameters values in serum and urine. The bold text represents abnormal results (only the necessary results are shown).

| Analiza / Parameter | Rezultat / Result | Normalne vrijednosti / Normal range |
|---|---|---|
| **Hematološke analize seruma / Hematological parameters (serum)** | | |
| Leukociti / White blood cells | **23.8** | 3.4 – 9 × $10^9$/L |
| Eritrociti / Red blood cells | **3.37** | 3.86 – 5.08 × $10^{12}$/L |
| Hemoglobin / Haemoglobin | **70** | 119 – 157 g/L |
| Hematokrit / Haematocrit | **0.237** | 0.356 – 0.470 L/L |
| Trombociti / Platelets | 204 | 158 – 424 × $10^9$/L |
| Neutrofilni granulociti / Neutrophil granulocytes | **88.30** | 44 – 72% |
| Limfociti / Lymphocytes | **6.30** | 20 – 46% |
| Monociti / Monocytes | 4.20 | 2 – 12% |
| **Biokemijske analize seruma / Biochemical analysis (serum)** | | |
| Ureja / Urea | **13.8** | 2.8 – 8.3 mmol/L |
| Kreatinin / Creatinine | **162** | 49 – 90 µmol/L |
| Gama-glutamiltransferaza (GGT) / γ-glutamyltransferase | **117** | 9 – 35 U/L |
| Alkalna fosfataza (ALP) / Alkaline phosphatase | **176** | 64 – 153 U/L |
| Aspartat-aminotransferaza (AST) / Aspartate aminotransferase | **2570** | 8 – 30 U/L |
| Alanin-aminotransferaza (ALT) / Alanine aminotransferase | **1270** | 10 – 36 U/L |
| Alfa amilaza (AMS) / α-Amylase | **19** | 23 – 91 U/L |
| Lipaza (LPS) / Lipase | 14 | 13 – 60 U/L |
| Bilirubin – direktni / Direct bilirubin | **319.3** | 3 – 20 µmol/L |
| C-reaktivni protein (CRP) / C-reactive protein | **181.3** | < 5.0 mg/L |
| **Analize urina / Urine test** | | |
| Izgled / Appearance | **Mutan / Cloudy** | Bistar / Clear |
| Boja / Color | **Tamnožuta / Dark yellow** | Svijetložuta / Pale yellow |
| Urobilinogen / Urobilinogene | Normalan / Normal | Normalan / Normal |
| Bilirubin / Bilirubin | Negativan / Negative | Negativan / Negative |

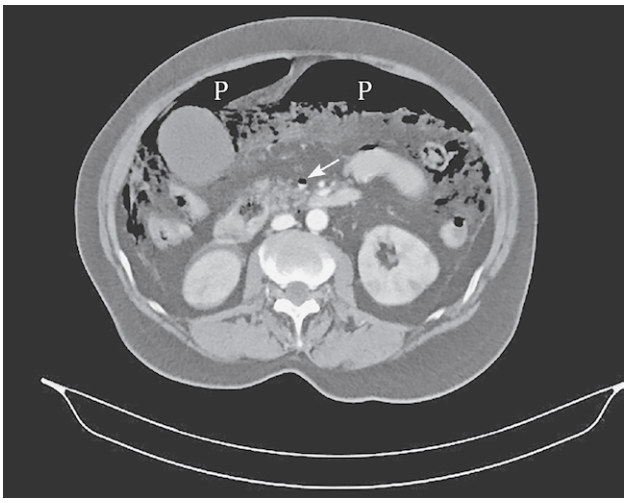
sustavu portalne vene u 72% slučajeva etiološki povezan s nekrozom crijeva, u 8% slučajeva s ulcerativnim kolitisom te u 6% slučajeva s abdominalnim apscesom. Isti autori drže zanimljivim nepostojanje literaturnih podataka o slučajevima plina u sustavu portalne vene udruženog s kolangitisom, akutnim supurativnim kolecistitisom, apscesom jetre, apendicitisom i divertikulitisom (1978.).[4] U dostupnoj literaturi nalazimo samo dva slučaja povezanosti apscesa jetre i plina u sustavu portalne vene, opisanih od japanskih (1996.) i tajvanskih (2019.) autora.[5,6]

Do 2001. godine u literaturi su dokumentirana 182 slučaja s radiološkim nalazom plina u portalnoj veni.[7] Nalaz plina u sustavu portalne vene indicira neodgodivo liječenje bolesnika zbog velikog mortaliteta u takvim stanjima. Ono najčešće uključuje hitnu laparotomiju i rješavanje uzroka te intenzivno liječenje u istoimenoj bolničkoj jedinici. Polazeći od činjenice velikog mortaliteta Nelson i sur. preporučuju hitnu laparotomiju (»agresivan pristup«) kod bolesnika s rendgenološki dokazanim plinom u sustavu portalne vene. Istovjetan pristup preporučuju i za bolesnike s nalazom plina u sustavu portalne vene kompjutoriziranom tomografijom kod kojih postoje znaci ishemije ili nekroze crijeva.[8]

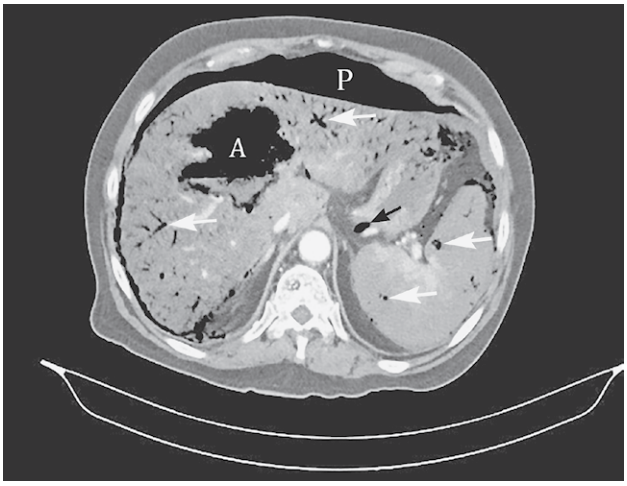
Cilj ovoga rada jest pokazati važnost nalaza plina u portalnoj veni u okviru kliničke slike akutnog abdo-




Slika 1. Rendgenogram abdomena (reproduciran u pozitivu) snimljen nativno, u uspravnom stavu bolesnice, pokazuje subfrenične transparencije slobodnog plina u abdomenu – pneumoperitoneum (P). U sjeni jetre, iznad okruglaste transparencije koja odgovara apscesu (kružnica), nalaze se uske, prugaste transparencije plina u ograncima portalne vene; pružaju se do gornje granice sjene jetre (strelice).
Figure 1. Plain abdominal radiography (positive image) reveals free subphrenic gas collections – pneumoperitoneum (P). Circumscribed gas transparention in liver shadow corresponds to abscess (circle) and above that multiple streaks of gas in a portal vein branching pattern throughout the liver (arrows).




Slika 2. Kompjutorizirana tomografija abdomena, nakon intravenske primjene kontrastnog sredstva u portalno-venskoj fazi, aksijalni presjek kroz bubrege. Pneumoperitoneum (P) s obje strane falciformnog ligamenta (desni i lijevi subfrenični prostor). Plin u lumenu gornje mezenterične vene (strelica).
Figure 2. Contrast-enhanced CT, portal venous phase, axial tomogram at the kidneys level. Free gas collections in the left and right subphrenic spaces, pneumoperitoneum (P). Gas in the superior mesenteric vein lumen (arrow).



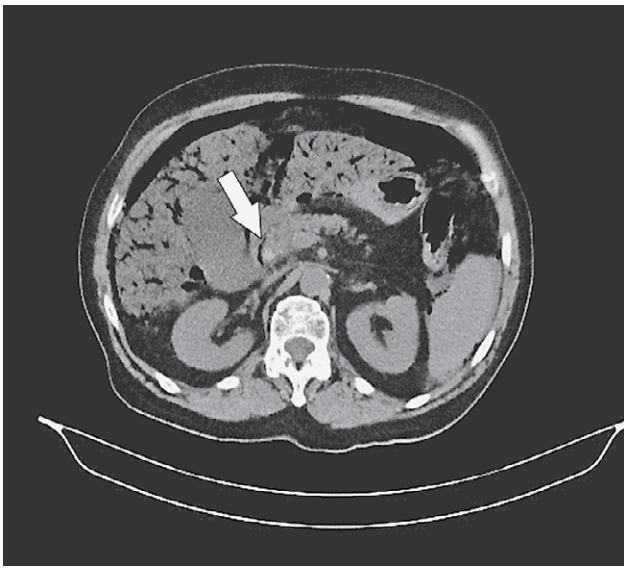

Slika 3. Kompjutorizirana tomografija nakon intravenske primjene kontrastnog sredstva u portalno-venskoj fazi, aksijalni presjek u visini gornjih segmenata jetre. Perforirani apsces u jetri (A) sadrži nivo tekućine i plin. Plin u intrahepatalnim ograncima portalne vene i pritocima lijenalne vene u slezeni (bijele strelice) te u lijenalnoj veni (crna strelica). Slezena je nehomogeno opacificirana kontrastnim sredstvom. Pneumoperitoneum (P).
Figure 3. Contrast-enhanced CT, portal venous phase, axial tomogram through the superior liver segments shows circumscribed aero-liquid collection in liver parenchyma – perforated abscess (A); the wall of the abscess is not visible. Gas in a portal and splenic lienal veins and its branches (white arrows) and in splenic vein (black arrow). Inhomogeneous splenic enhancement. Pneumoperitoneum (P).

mena i istaknuti mogućnosti urgentne radiologije u diferencijalnoj dijagnozi tog stanja.

## Prikaz slučaja

Bolesnica stara 79 godina, pri svijesti i orijentirana, dovezena je vozilom hitne pomoći u hitni prijam bolnice. U anamnezi je navela dvodnevne bolove u trbuhu sa širenjem u leđa, povišenu tjelesnu temperaturu do 38,4 °C, otežano disanje u naporu, žutu boju kože i oslabljen apetit u istome razdoblju. Stolica je redovita, zadnja protekloga dana. U stalnoj terapiji imala je losartan i hidroklorotiazid. Do tada je liječena s dijagnozama: *anaemia verisimilis secundaria, insufficientia renalis, hypertensio arterialis* i *uroinfectio*.

U fizikalnom statusu od normalnoga odstupaju tjelesna temperatura (37,7 °C), ikterične sluznice i koža te na palpaciju difuzno bolan abdomen. Na elektrokardiogramu nema patoloških promjena. Interpretacijom biokemijskih i hematoloških nalaza potvrđena je akutna upala, a zbog patološkog nalaza u hepatogramu posumnjalo se na leziju jetre i daljnja dijagnostika je bila usmjerena u skladu s tim (tablica 1). Nativni rendgenogram abdomena pokazao je obostrano subfrenične



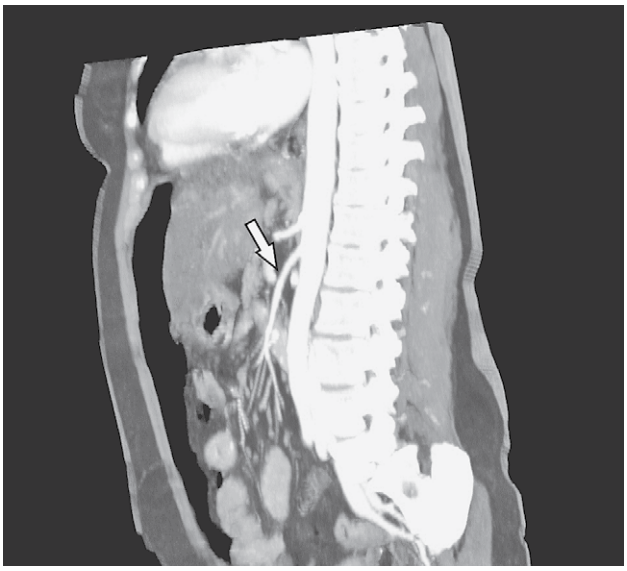
Slika 4. Kompjutorizirana tomografija (nativno), aksijalni presjek u visini papile Vateri. Hiperdenzni sadržaj (strelica) u terminalnom, proširenom dijelu duktusa koledokusa odgovara kalkuloznoj opstrukciji papile Vateri.

Figure 4. Transverse unenhanced CT acquisition at the level of papilla of Vater demonstrating a common bile duct dilatation secondary to an occluding hyperdense stone (arrow) in the papilla of Vater.



Slika 5. Kompjutorizirana tomografija nakon intravenske primjene kontrastnog sredstva u portalno-venskoj fazi, koronalni tomogram kroz stražnji dio abdomena. Trokutasta hipovaskularna zona u gornjem polu lijevog bubrega odgovara infarktu (strelica). Uvećana, nehomogeno opacificirana slezena (infarkt).

Figure 5. Contrast-enhanced CT, portal venous phase, axial tomogram through posterior abdominal parts demonstrates triangular hypovascular lesion (arrow) of the renal parenchyma in the left kidney – renal infarction. Splenic enlargement and its inhomogeneous enhancement.



Slika 6. Kompjutorizirana tomografija nakon intravenske primjene kontrastnog sredstva u portalno-venskoj fazi, projekcija maksimalnog intenziteta u sagitalnoj ravnini pokazuje normalnu opacifikaciju gornje mezenterične arterije (strelica) jodnim kontrastom.

Figure 6. Contrast-enhanced CT, portal venous phase, sagittal maximum intensity projection image (MIP) shows normal contrast opacification of the superior mesenteric artery (arrow).

transparencije slobodnog plina u abdomenu i okruglu transparenciju u sjeni jetre, promjera oko 9 cm. Trakaste, dendriformno razgranate transparencije plina u gornjoj periferiji sjene jetre oblikom i rasporedom odgovarale su intrahepatalnoj ramifikaciji portalne vene i isključile su diferencijalno-dijagnostičku mogućnost pneumobilije (slika 1). Rendgenološki nalaz pneumoperitoneuma i plina u sustavu portalne vene indicirali su kompjutoriziranu tomografiju (CT) abdomena i zdjelice. CT pregled je učinjen nativno i poslije intravenski danoga jodnog kontrastnog sredstva, u portalno-venskoj fazi. Ovim pregledom potvrđeni su pneumoperitoneum i plin u gornjoj mezenteričnoj veni te u granama portalne i korijenima lijenalne vene (slika 2). U desnom režnju jetre prikazana je šupljina s aerolikvidnom razinom, bez prepoznatljive stijenke, a oblikom i veličinom promjera kao na rendgenogramu abdomena (slika 3). Hiperdenzni sadržaj u terminalnom dijelu duktusa koledokusa odgovara mineralnim konkrementima u području papile Vateri (slika 4). Širina lumena duktusa koledokusa pri gornjoj je graničnoj vrijednosti (10 mm). Žučni mjehur je uvećan i distendirane stijenke, prožete mjehurićima plina. U lijevom bubregu i slezeni vidljivi su radiomorfološki znaci razvijenog infarkta - hipovaskularne trokutaste zone u parenhimu bubrega, bazama okrenutima prema vanjskoj površini bubrega i vrhovima usmjerenima prema renalnom sinusu te hipovaskularne zone u slezeni

(slika 5). Gornja mezenterična arterija normalno je opacificirana kontrastnim sredstvom, bez vidljivih CT znakova poremećaja cirkulacije u smislu embolije odnosno tromboze (slika 6). Stijenka crijeva je normalne debljine i opacifikacije kontrastom.

Tijekom hitne predoperativne pripreme bolesnice za kirušku intervenciju u abdomenu, nastupilo je pogoršanje njezina zdravstvenog stanja s hipotenzijom i potom asistolijom te konačno smrtnim ishodom. Patoanatomska sekcija nije učinjena.

## Rasprava

Analiza svih kliničkih podataka u slučaju prikazane bolesnice upućuje na akutno zbivanje u jetri. Prodor plina u sustav portalne vene i pneumoperitoneum, na temelju radioloških pretraga, posljedica su rupture apscesa jetre i laceracije intrahepatalnih grana portalne vene. Razvoj apscesa u parenhimu jetre može se objasniti kroničnom bilijarnom stazom zbog intermitentne opstrukcije bilijarnih vodova.[9] Povišena vrijednost alkalne fosfataze u serumu upućuje na trajanje kalkuloznog podražaja bilijarnih vodova odnosno kolestaze (edem žučnih vodova i upala u portalnim prostorima). Potpuna opstrukcija papile Vateri mineralnim konkrementima i distenzija žučnog mjehura vjerojatno su nastupili akutno, praćeni pojačanjem bolova i njihovim širenjem u leđa. U prilog akutne bilijarne opstrukcije idu konjugirana hiperbilirubinemija i normalne vrijednosti bilirubina i urobilinogena u urinu. Vrijednosti alfa amilaze i lipaze u serumu pokazuju da gušterača nije bila zahvaćena, što podržava pretpostavku akutne kalkulozne opstrukcije papile Vateri.

Praktični značaj uvodno spomenutih porto-kavalnih anastomoza pokazuje se u patološkim stanjima kada ove anastomoze omogućuju kolateralni optok odnosno cirkulaciju krvi prema srcu u okolnostima neprohodnoga fiziološkog puta. Osim toga, ove anastomoze su put kojim plin iz sustava portalne vene može dospjeti u sistemsku cirkulaciju, odnosno u sustave obiju šupljih vena, a tako i u organe iz kojih ove žile preuzimaju krv, npr. bubreg. Porto-kavalne anastomoze su smještene na početku i kraju abdominalnog dijela probavne cijevi (kardija i rektum), u potkožju umbilikalne regije te u poljima sekundarnoga parijetalnog peritoneuma.

Komorbiditeti drugih organskih sustava podloga su većem morbiditetu i mortalitetu u slučajevima plina u sustavu portalne vene. Primjer je postnatalno održan *foramen ovale* kojim krv iz desnog atrija ulazi u lijevi atrij, što predstavlja patoanatomski supstrat za paradoksnu emboliju kod koje plin ili tromb iz velikog optoka može mimoići pluća i dospjeti u arterije mozga.[3]

Osjet boli u epigastričnom pojasu sa širenjem prema leđima tumači se *prenesenom boli*: aferentna vlakna u sastavu simpatikusa vode osjet boli iz patološki promijenjene stijenke žučnog mjehura u segmente leđne moždine (7. – 9. torakalni segment) kojima pripada i koža epigastrija (Headove zone). U osjetu boli doprinos mogu dati infarkti u lijevom bubregu i slezeni koji su posljedica plinske embolije odnosnih vena.

Osim interpretacije prikazanog slučaja, istaknut je doprinos radioloških pretraga u hitnoj dijagnostici patoloških stanja u sustavu portalne vene i zahvaćanju toga sustava plinskom embolijom. Na temelju primarne radiološke dijagnostike u hitnoj službi, odnosno rendgenograma abdomena, dokazan je pneumoperitoneum i uočen plin u intrahepatalnim granama portalne vene. Oboje je potvrđeno CT pregledom koji je dao mnogo detaljnije podatke, ne samo o hepatobilijarnoj patologiji, nego i o plinskoj emboliji u venskom sustavu te o patološkim promjenama u slezeni i lijevom bubregu. Interpretacija rendgenograma abdomena redovito obuhvaća i sjenu jetre, koja i u ovom slučaju i u slučajevima prikazanima od drugih autora može pokazati promjene bitne za ispravnu dijagnozu i pravilno usmjeravanje bolničke obrade bolesnika, osobito u akutnim stanjima.[8] U rendgenološkoj diferencijaciji pneumobilije i plina u sustavu portalne vene na nativnom rendgenogramu abdomena u prvom slučaju transparencije plina su smještene u središnjem dijelu sjene jetre i ne protežu se u njenu periferiju, dok se u drugom slučaju dendriformno razgranate transparencije plina dominantno nalaze u periferiji sjene jetre i dosežu njezin rub.[10,11]

U kliničkom okviru slučaja o kojem je riječ doprinos pregleda hepatobilijarnog sustava ultrazvukom bio bi dvojben zbog prostranog pneumoperitoneuma koji smanjuje osjetljivost ove metode. Na bazi vlastitih iskustava i sukladno nalazima drugih autora ultrazvučni pregled, zbog visoke osjetljivosti i specifičnosti odnosno karakterističnog nalaza linearnih ili punktiformnih hiperehogenih odjeka u perifernim partijama jetre ima mjesto u inicijalnoj urgentnoj radiološkoj dijagnostici kod sumnje na plin u sustavu portalne vene.[12,13]

## Zaključak

Prikazan je slučaj bolesnice s rupturom apscesa jetre i fudroajantnim tijekom bolesti zbog komplikacija u obliku plina u sustavu portalne vene, ireverzibilnih oštećenja lijevog bubrega i slezene te akutizacije patoloških promjena bilijarnog sustava. Istaknute su mogućnosti i položaj radiološke dijagnostike u postavljanju pravovremene i ispravne dijagnoze u akutnom stanju o kojem je riječ. Već u početku bolničke obrade bolesnice rendgenogram abdomena je pokazao vodeći patoanatomski supstrat (apsces u jetri), ali i njegovu ekstenzivnost u obliku pneumoperitoneuma i prodora plina u sustav portalne vene. Interpretacijom nativnog

rendgenograma abdomena shvaćene su priroda i težina poremećaja zdravstvenog stanja bolesnice. Temeljem presumptivne dijagnoze daljnja dijagnostika je bila usmjerena na kompjutoriziranu tomografiju, koja je potvrdila nalaze radiografije abdomena i pokazala ireverzibilne promjene na organima drugih sustava. Povezivanjem svih radioloških, kliničkih i laboratorijskih nalaza razjašnjena je etiopatogeneza akutno razvijenog, infaustnog stanja bolesnice, odnosno njegova podloga u kroničnoj kolestazi i kolangitisu zbog intermitentne kalkulozne opstrukcije ekstrahepatičkih žučnih vodova.

U starijoj literaturi iz rendgenologije, u uvodnom dijelu poglavlja o rendgenologiji probavnog sustava, navedeno je: »*rendgenski pregled zauzima izvanredno važno mjesto u dijagnostici bolesti gastrointestinalnog trakta pružajući toliko podataka da se slobodno može reći da liječnik čini veliki propust ako probavni sustav ispituje bez pomoći rendgenologa.*«[14]

Međutim, »*niti najmodernija aparatura ne može zamjeniti znanje (anatomije, patologije). I pored značaja radiologije ne smije se zanemariti klinički pregled bolesnika i težište prebaciti na rendgensko snimanje.*«


## *ZAHVALE*

*U tehničkoj pripremi slika za tisak susretljivo su surađivali Eugen Divjak, dr. med. (Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb) i Ana Terezija Jerbić Radetić, dr. med. (Zavod za anatomiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci). Zahvaljujemo im na tome.*

*U reprodukciji radioloških slika s mnogo strpljivosti i truda doprinijela je Iva Hulina, inženjerka medicinske radiologije (Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb). Uz izraz zahvalnosti odajemo joj puno priznanje za stručnost.*


## LITERATURA


1. *Križan Z.* Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke. Kompendij anatomije čovjeka, 3. izd. Zagreb: Školska knjiga; 1997.
2. *Susman N, Senturia HR.* Gas embolization of the portal venous system. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1960;83:847–50.
3. *Gronert GA, Messick JM Jr, Cucchiara RF, Michenfelder JD.* Paradoxical air embolism from a patent foramen ovale. Anesthesiology. 1979;50(6):548–9.
4. *Liebman PR, Patten MT, Manny J, Benfield JR, Hechtman HB.* Hepatic-portal venous gas in adults: etiology, pathophysiology and clinical significance. Ann Surg. 1978;187(3):281–7.
5. *Yoshida M, Mitsuo M, Kutsumi H, Fujita T, Soga T, Nishimura K i sur.* A successfully treated case of multiple liver abscesses accompanied by portal venous gas. Am J Gastroenterol. 1996; 91(11):2423–5.
6. *Chou DW, Wey KC.* Emphysematous liver abscess with hepatic portal venous gas. Intern Emerg Med. 2019;14(8): 1335–1336.
7. *Kinoshita H, Shinozaki M, Tanimura H, Umemoto Y, Sakaguchi S, Takifuji K i sur.* Clinical features and management of hepatic portal venous gas: four case reports and cumulative review of the literature. Arch Surg. 2001;136(12):1410–4.
8. *Nelson AL, Millington TM, Sahani D, Chung RT, Bauer C, Hertl M i sur.* Hepatic portal venous gas: the ABCs of management. Arch Surg. 2009;144(6):575–81; discussion 581.
9. *Akhondi H, Sabih DE.* Liver Abscess. StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538230/. Pristupljeno 1. kolovoza 2021.
10. *Masannat Y, Masannat Y, Shatnawei A.* Gallstone ileus: a review. Mt Sinai J Med. 2006;73(8):1132–1134.
11. *Kasznia-Brown J, Cook C.* Radiological signs of pneumoperitoneum: a pictorial review. Br J Hosp Med (Lond). 2006;67 (12):634–639.
12. *Oktar SO, Karaosmanoğlu D, Yücel C, Erbaş G, Ilkme A, Canpolat I i sur.* Portomesenteric venous gas: imaging findings with an emphasis on sonography. J Ultrasound Med. 2006; 25(8):1051–8.
13. *Ruı´z DS, de Perrot T, Majno PE.* A case of portal venous gas secondary to acute appendicitis detected on gray scale sonography but not computed tomography. J Ultrasound Med. 2005;24(3):383–386.
14. *Merkaš Z.* Radiologija. Beograd: Nova knjiga; 1976.

Liječ Vjesn 2021;143:463–469
https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-7

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

# Kolposkopija u dijagnostici premalignih i malignih promjena vrata maternice

## Colposcopy for diagnosis of premalignant and malignant cervical lesions

Dražan Butorac[1], Tatjana Nemeth Blažić[2], Ana Meyra Potkonjak[1]✉, Adriana Bokulić[3], Ivana Stojanović[1]

[1] Klinika za ginekologiju i porodništvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
[2] Hrvatski zavod za javno zdravstvo
[3] Endokrinološki laboratorij, Klinika za onkologiju i nuklernu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

**Deskriptori**
TUMORI VRATA MATERNICE – dijagnoza, patologija; PREKANCEROZNE LEZIJE – dijagnoza, patologija; INTRAEPITELNA NEOPLAZIJA VRATA MATERNICE – dijagnoza, patologija; PAPILOMAVIRUSNE INFEKCIJE – komplikacije; PROBIR – metode; KOLPOSKOPIJA – metode; PAPA TEST; RANO OTKRIVANJE KARCINOMA; POSTUPNICI

**SAŽETAK.** Dugotrajna infekcija visokorizičnim tipovima humanog papiloma virusa (HPV-a) glavni je čimbenik nastajanja premalignih i malignih lezija vrata maternice. Učinkovita prevencija i kontrola bolesti zahtijeva poznavanje epidemioloških karakteristika populacije, provođenje metoda probira te otkrivanja bolesti u što ranijem stadiju odnosno predstadiju invazivne bolesti. Dijagnostičke metode koje se koriste u cilju probira uključuju citološke metode – PAPA test, mikrobiološka testiranja, HPV testiranje, HPV genotipizaciju i kolposkopiju. Korištenje novih dijagnostičkih testova zahtijeva preispitivanje uloge svih razina probira odnosno dijagnosticiranja. Usporedom smjernica različitih stručnih društava za probir i dijagnosticiranje premalignih i malignih lezija vrata maternice, kolposkopija je metoda koja određuje daljnji smjer. Cilj je ovog rada propitati važnost i ulogu kolposkopije u dijagnostici i praćenju premalignih i malignih promjena vrata maternice u sinergiji s drugim dijagnostičkim metodama.

**Descriptors**
UTERINE CERVICAL NEOPLASMS – diagnosis, pathology; PRECANCEROUS CONDITIONS – diagnosis, pathology; CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA – diagnosis, pathology; PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS – complications; MASS SCREENING – methods; COLPOSCOPY – methods; PAPANICOLAOU TEST; EARLY DETECTION OF CANCER; ALGORITHMS

**SUMMARY.** Long-term infection with high-risk human papillomavirus (HPV) is a major contributing factor in the development of premalignant and malignant cervical lesions. Effective disease prevention and control requires knowledge of the epidemiological characteristics of population, implementation of screening method, and detection of the disease at the early or at pre-stage of invasive disease. Screening methods include cytological methods – Pap smear, microbiological testing, HPV testing, HPV genotyping, and colposcopy. The use of new diagnostic tests necessitates a re-evaluation of all methods at all levels of screening or diagnosis. By comparing the guidelines of various professional societies for the screening and diagnosis of premalignant and malignant cervical lesions, colposcopy is a method that indicates further direction. The aim of this paper is to evaluate the importance and the role of colposcopy in diagnosis of premalignant and malignant changes of the cervix, in synergy with other diagnostic methods.

Po pojavnosti u žena dobi od 30 do 39 godina, rak vrata maternice je treći najčešći rak žena (nakon raka dojke i štitnjače). U Hrvatskoj više od 300 žena godišnje oboli od raka vrata maternice.[1] Uz rizične čimbenike poput genetskog naslijeđa, imunološkog statusa, spolnih navika i socioekonomskih uvjeta, nastanak cervikalnih neoplazija dominantno se povezuje s kroničnom infekcijom humanim papilomavirusom visokog rizika (high-risk HPV).[2] Prema histološkim karakteristikama, dvije su glavne vrste raka vrata maternice: skvamozni i adenokarcinom. U Hrvatskoj je cijepljenje protiv infekcije HPV-om uvedeno u nacionalni Program cijepljenja 2015. godine, a u pojedinim županijama i gradovima prema mogućnostima već od 2008. godine, i stoga je uz dobar cijepni obuhvat razumno očekivati smanjenje incidencije lezija vrata maternice u budućnosti. Predviđanjem učinaka cijepljenja za 78 zemalja svijeta s nižim i nižim srednjim dohotkom, smanjenje mortaliteta do 2030. godine iznosilo bi 0,1%. Ako se cijepljenju pridruže dodatni čimbenici: organizirani nacionalni probir i liječenje, ta vrijednost iznosila bi 34,2%.[3] Probir uključuje izvođenje PAPA testa, testiranje prisutnosti infekcije visokorizičnim tipovima HPV-a (engl. *High-risk HPV*), primjenu dualnih testova – kotestiranje PAPA + HPV test i korištenje biomarkera p16/Ki-67 prije upućivanja na kolposkopiju. Ove metode međusobno se nadopunjuju i povećavaju uspjeh probira s kolposkopijom čije pravilno korištenje izravno racionalizira probir. Uvođenje novih testova prisutnosti HPV-a i njegove aktivnosti u tkivu uz standardni probir dovodi do pojave novih indikacija za korištenje kolposkopije.

Trajna edukacija i posvećenost svih sudionika zdravstvenog sustava očuvanju i unaprjeđenju zdravlja

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ana Meyra Potkonjak, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-8741-9901
Klinika za ženske bolesti i porodništvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb,
e-pošta: ampotkonjak@gmail.com

*Primljeno 23. listopada 2020., prihvaćeno 25. veljače 2021.*

Tablica 1. Klasifikacije i podjela cervikalnih intraepitelnih lezija ovisno o dijagnostičkoj metodi
Table 1. Classifications and staging of cervical intraepithelial lesions

| Kolposkopski obrazac "Rio de Janeiro \| Zagreb 2011" Colposcopic model "Rio de Janeiro \| Zagreb 2011" | NCI Bethesda 2014 „Zagreb 2016" | Patohistološka klasifikacija SZO-a 2014. WHO pathohistological classification 2014 |
|---|---|---|
| G1 | LSIL | LSIL |
| G2 | HSIL | HSIL |
| Sumnja na karcinom / Suspicious for invasion | Karcinom / Carcinoma | Karcinom / Carcinoma |

neizostavni su čimbenici unaprjeđenja kvalitete zdravlja pacijentica. Stope preživljenja različitih vrsta raka, pa tako i raka vrata maternice mogu se značajno poboljšati prevencijom, ranim postavljanjem dijagnoze i pravodobnim liječenjem prema najsuvremenijim spoznajama. Stoga je uz primarnu prevenciju, koja obuhvaća cijepljenje i edukaciju, važno provoditi i aktivnosti sekundarne prevencije koje uključuju probirne preglede i testiranja na nacionalnoj razini.[4]

Do sada je poznato više od 200 genotipova HPV virusa.[5] Većinu genotipova karakterizira niski, a samo manji dio visoki onkogeni potencijal. Dugotrajna infekcija visokorizičnim tipovima HPV-a glavni je čimbenik rizika za razvoj zloćudnih lezija vrata maternice.[2]

## Usporedba klasifikacije nalaza

Dug je put od početka usuglašavanja klasifikacija kolposkopskog nalaza s citološkom i patohistološkom klasifikacijom premalignim i malignim promjenama na vratu maternice. Hinselmann je prvi put upotrijebio kolposkopiju 1924. godine, a opisao ju je i objavio njezinu primjenu 1925. godine.[6,7] Tijekom godina primjene i razvojem tehnologije kolposkopija se kontinuirano usavršava te joj je danas glavni cilj pronalaženje i klasificiranje cervikalnih intraepitelnih neoplazija (CIN) odnosno ranih invazivnih lezija vrata maternice, rodnice, stidnice i anusa.

Sve klasifikacije kolposkopskog nalaza od 1976. godine pa do „Rio de Janeiro 2011"[8,9] manje ili više upozoravale su na nisku specifičnost kolposkopskog nalaza te svjesno ili nesvjesno upućivale na oprez u interpretaciji nalaza, ali i koristi kolposkopije radi točnijeg dijagnosticiranja mjesta lezija na vratu maternice. Vodeći se klasifikacijom kolposkopskog nalaza „Rio de Janeiro 2011", šest stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora: Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju, Hrvatsko ginekološko-onkološko društvo, Hrvatsko društvo za kolposkopiju i patologiju vrata maternice, Sekcija ginekologa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, Hrvatsko društvo za kliničku citologiju i Hrvatsko društvo za patologiju i sudsku medicinu izdali su smjernice za postupanje s cervikalnim intraepitelnim lezijama i kolposkopski obrazac "Rio de Janeiro | Zagreb 2011"[10] (slika 2). Predložena klasifikacija promjena uključuje kolposkopske stupnjeve (graduse): G1 ako se radi o kolposkopskim manjim promjenama (*minor changes*) i G2 ako se radi o kolposkopski većim promjenama (*maior changes*). Ova podjela usporediva je s postojećom, novom citološkom odnosno histološkom klasifikacijom (tablica 1).[11]

Prema potencijalu za razvoj raka vrata maternice, citološki nalaz Bethesda klasifikacije iz 2014. godine izdvaja promjene na stanicama niskog stupnja LSIL (engl. *Low-grade squamous intraepithelial lesion*) i visokog stupnja HSIL (engl. *High grade squamous intraepithelial lesion*). Kategorije novije klasifikacije zamjenjuju ranije opisane stupnjeve CIN I, CIN II, CIN III, CIS, tako da LSIL obuhvaća CIN I, a HSIL ostale promjene.[12,13] Metode konvencionalnog PAPA testa i/ili tekućinske citologije (engl. *Liquid-based Pap test*) smatraju se podjednako učinkovitima za probir, uz veće tehničke mogućnosti tekućinske citologije. U slučaju pozitivnog nalaza tekućinske citologije, iz istog uzorka može se učiniti HPV test, ponoviti novi razmaz PAPA te mikrobiološka analiza.[14]

Hrvatsko društvo za kliničku citologiju Hrvatskoga liječničkog zbora preporučuje korištenje obrasca citološkog nalaza vrata maternice „Zagreb 2016" nastalog prema modifikaciji Bethesda klasifikacije iz 2014. godine.[15]

U klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2014. godine (*WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*) navedena je patohistološka podjela nalaza vrata maternice na promjene nižeg stupnja (*low-grade*) i promjene višeg stupnja (*high-grade*) intraepitelne lezije. LSIL predstavlja CIN1, a HSIL uključuje promjene stupnja CIN2 i CIN3, karcinom *in situ*.[16]

## Kolposkopija u dijagnostičkom postupniku intraepitelnih cervikalnih lezija

U metodama probira koje kao početnu pretragu koriste određivanje prisutnosti infekcije HPV-om i /ili vrste genotipa HPV-a u brojnim zemljama naglašena je važnost kolposkopije kao metode koja je mogla precizno postaviti, potvrditi ili isključiti citološku dijagnozu, tj. promjene na stanicama sluznice uz prisutnost infekcije HPV-om.[17] Spoznaja o velikoj osjetljivosti, ali maloj specifičnosti testiranja na HPV govori o većem broju pozitivnih pacijentica, ali bez postojanja promje-

na na vratu maternice i nalaže da nije potrebno uvijek raditi citološku, a pogotovo histološku provjeru sumnje dijagnoze premaligne ili maligne lezije na vratu maternice ako to nije potvrđeno kolposkopskim pregledom. Na ovaj način izbjegavaju se suvišni postupci u dijagnosticiranju lezija vrata maternice.[18]

Određivanje biomarkera p16/Ki-67 povećava točnost rezultata probira.[15] Pretraga se izvodi u citološkim laboratorijima, sa stakalca PAPA-testa, a odlikuje se većom mogućnosti detekcije lezija u endocervikalnom cilindričnom epitelu.[19] Proteini p16 i Ki-67 sudjeluju u regulaciji staničnog ciklusa. Prekomjerna aktivnost p16 je biljeg transformirajuće infekcije HPV-om, a nuklearnog proteina Ki-67 stanične proliferacije. Imunocitokemijsko bojenje dvojnim biljegom p16/Ki-67 koristi se u otkrivanju teške displazije i rizika za razvoj raka vrata maternice. Metoda se izvodi na svježim uzorcima, obojenim po Papanicolaou ili dobivenim metodom tekuće citologije. Stanice s negativnim signalom jednog biljega ili s negativnim nalazom obaju biljega smatraju se negativnim na dvojno bojenje. Imunocitokemijsko dvojno bojenje p16/Ki-67 izvodi se u slučajevima negativnog PAPA-testa s nalazom visokorizičnog HPV-a, ASC-US-a, AGC endocervikalnog ili neodređenog podrijetla, LSIL-a, ASC-H uz negativnu kolposkopiju.[15] Konvencionalni PAPA-test moguće je učiniti netom nakon testiranja na HPV. Obrnuti postupak nije moguće učiniti i potreban je vremenski razmak od minimalno mjesec dana budući da je za test na HPV potrebno oko 5 milijuna vijabilnih stanica.[15] Usporedbom kolposkopskog nalaza s histološkim nalazom dobivenim kolposkopski vođenom biopsijom tkiva vrata maternice dobiveni su rezultati osjetljivosti kolposkopije u razlikovanju normalnog od abnormalnog tkiva vrata maternice u rasponu od 87% do 99%, a specifičnosti u rasponu od 26% do 87%.[20]

Tablica 2. Kotestiranje – PAPA test i HPV test (ili testiranje na HPV)
Table 2. Cotesting – Pap test and HPV

| Normalan PAPA test / Normal Pap test | Abnormalan PAPA test / Abnormal Pap test |
|---|---|
| –HPV | –HPV |
| +HPV | +HPV |

## Postupnici i indikacije za kolposkopski pregled

U travnju 2020. godine objavljene su smjernice Američkog društva za kolposkopiju i cervikalnu patologiju 2019. naziva *Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors*. Sadržaj ovoga četvrtog izdanja sažima prethodne publikacije i uvodi promjene u postupanju uzimajući u obzir čimbenike rizika umjesto djelovanja temeljem rezultata testova probira. Za razliku od prethodnih smjernica koje su predlagale donošenje odluke isključivo temeljem rezultata probirnih testova, ove smjernice predlažu kolposkopiju kod svih pacijentica kod kojih postoji sumnja na cervikalnu displaziju visokog stupnja uzimajući u obzir citološke nalaze, ali i postojanje čimbenika rizika u anamnezi.[21]

S obzirom na dob pacijentice, različiti postupnici navode različite dijagnostičke metode ili njihove kombinacije. Prema preporukama Europske federacije za kolposkopiju (EFC) izdane su Europske smjernice za probir raka vrata maternice,[22] koje uključuju podjelu pacijentica prema dobi i postupku probira. Prijedlog protokola prve faze reorganiziranoga nacionalnog preventivnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice u sklopu Nacionalnoga preventivnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice uključuje postupke sukladne navedenim europskim smjernicama.[23]

U nastavku se nalazi i shematski prikaz indikacija za kolposkopiju i postupaka nakon kolposkopskog nalaza.

## Indikacije, opis kolposkopskih nalaza i mogući postupci nakon kolposkopske dijagnoze

**Dobna skupina od 20 do 29 godina:** u ovoj dobnoj skupini preporučuje se kao primarni test probira učiniti PAPA test.

Tablica 3. Indikacije za kolposkopski pregled
Table 3. Indications for colposcopy

| Anamnestički podatci (rizično spolno ponašanje, prijašnje bolesti, imunokompromitirane pacijentice) / Anamnestic data (risky sexual behaviour, previous diseases, immunocompromised patients) |
|---|
| Suspektan klinički nalaz vrata maternice / Suspicious cervical clinical findings |
| Abnormalni nalaz PAPA testa / Abnormal Pap test |
| Pozitivan rezultat testiranja na HPV / Positive HPV test result |
| Pozitivan nalaz dvojnog bojenja markera P16/K1 67 DUAL STAINED CITO test / Positive P16/K1 67 DUAL STAINED CITO test |

# KOLPOSKOPSKI NALAZ

Prezime i ime _____ datum rođenja _____
ulica i kućni broj _____ grad _____
tel./fax _____ e-mail _____
zdravstvena jedinica _____ br. pacijenta _____ br. OO_____

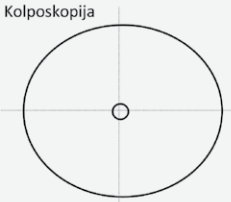
P: | Ciklus: | ZM: | □ postmenopauza

Kontracepcija: □ Hormonska □ IUD □ LNG-IUD □ drugo □ bez

RANIJI DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI POSTUPCI
Citološka dijagnoza: _____ □ HPV-HR: POZ!
Histološka dijagnoza: _____
Ranije operacije: □ biopsija □ LLETZ □ konizacija
Drugo: _____

st. č. 1 | 2 | 3 |
□ gardnerella vaginalis
□ trichomonas vag.
□ fungi
_____
□ PAPA uzet / br. _____
Napomene:
_____

Kolposkopija



**I REZULTAT KOLPOSKOPIJE:**

□ Zadovoljavajući je za interpretaciju
□ Nije zadovoljavajući za interpretaciju zbog:
- □ upalne promjene
- □ krvarenje
- □ ožiljci
- □ ostalo: .....

□ Skvamokolumnarna granica:
- □ vidljiva je u cijelosti
- □ djelomično je vidljiva
- □ nije vidljiva

□ Transformacijska zona:
- □ tip 1
- □ tip 2
- □ tip 3

**II KOLPOSKOPSKI NALAZ JE:**

□ n o r m a l a n nalaz.
- □ izvorni pločasti epitel
  - □ zreli pločasti epitel
  - □ atrofija
- □ cilindrični epitel
  - □ ectopia
- □ metaplastični epitel
  - □ ovula Nabothii
  - □ otvori žljezda
- □ deciduoza u trudnoći

□ a b n o r m a l a n nalaz.

**III LOKALIZACIJA I RASPROSTRANJENOST NALAZA:**

□ Kolposkopska promjena nalazi se:
- □ unutar transformacijske zone
- □ izvan transformacijske zone

□ Kolposkopska promjena je:
- □ solitarna i nalazi se na/između ..... sati,
  - □ unutar 1 kvadranta.
  - □ unutar ..... kvadranata.
- □ multiple promjene, koje se nalaze na ..... sati,
  - □ unutar 1 kvadranta.
  - □ unutar ..... kvadranata.

□ Kolposkopska promjena zaprema:
< 25% < 50% < 75% >75 % površine cerviksa.

Datum: _____

Liječnik: _____

**IV GRADUS KOLPOSKOPSKE LEZIJE:**

□ **G1 kolposkopski gradus / 'M I N O R C H A N G E S'**
**'Low grade' kolposkopija:**
- □ semitransparentni/nježni ABE.
- □ nježni mozaik
- □ nježne punktacije
- □ iregularan – 'geografski' rub

□ **G2 kolposkopski gradus / 'M A I O R C H A N G E S'**
**'High grade' kolposkopija:**
- □ netransparentni/grubi ABE
- □ brzo nastupanje aceto-bijeljenja
- □ grubi/iregularni mozaik
- □ grube punktacije
- □ oštra granica lezije
- □ prominentni otvori žljezda
- □ 'inner border sign'
- □ 'ridge sign'

□ **Nespecifičan nalaz:**
- □ leukoplakija
- □ erozija
- □ jod-negativni epitel

□ **Suspektna invazija:**
- □ atipične krvne žile
- □ dodatni znaci: fragilne krvne žile, nekroza, ulceracija, egzofitična lezija, iregularna površina.

□ **Razno:**
- □ kongenitalna transformacijska zona
- □ kondilom
- □ polip
- □ upalni proces
- □ stenoza
- □ kongenitalne anomalije
- □ posttraumatske promjene
- □ endometrioza

**V PREPORUKE ZA LIJEČENJE:**

□ Uredan kolposkopski nalaz, ponoviti PAPA test za 6 mjeseci.
□ Učiniti cervikalne briseve i provesti terapiju, ponoviti kolposkopiju i PAPA test po završenom liječenju
□ Liječenje atrofičnih promjena, ponoviti kolposkopiju i PAPA test po završenom liječenju
□ Ponoviti kolposkopiju i PAPA test za 6 mjeseci.
□ Histološka verifikacija kolposkopske promjene
□ HPV –HR test / Imunocitokemijska verifikacija (p16/Ki67)

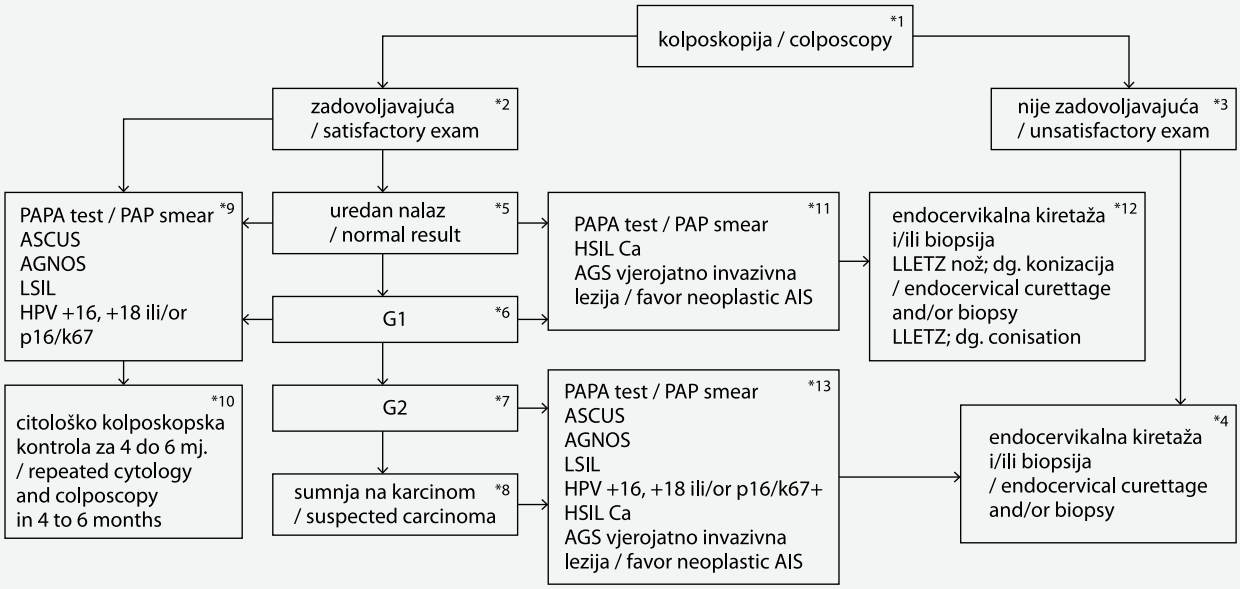
**VI Kolposkopska licenca:**

□ licencirani kolposkopičar
□ nelicencirani kolposkopičar

Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju HLZ
Hrvatsko društvo za kolposkopiju i bolesti vrata maternice HLZ

rio de janeiro | zagreb 2011

Slika 1. Kolposkopski obrazac "Rio de Janeiro | Zagreb 2011"
Figure 1. Colposcopic model "Rio de Janeiro | Zagreb 2011"




**Slika 2. Shema postupaka ovisno o indikaciji i nalazu kolposkopskog pregleda**

**Figure 2. Scheme of procedures depending on the indication and colposcopic examination finding**

Popis kratica:
*AGC* – atipične glandularne stanice (engl. *atypical glandular cells*)
AGL – atipična glandularna lezija (engl. *atypical glandular lesion*)
AGNUS/NOS: nespecificirane atipične glandularne stanice (engl. *atypical glandular cells of undetermined significance or not otherwise specified*): manje atipične promjene, reaktivne upalne promjene / minor atypical changes, reactive inflammatory changes
AIS – adenokarcinom *in situ* (lat. *adenocarcinoma in situ*)
ASC-H – atipične pločaste stanice – ne može se isključiti skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja (engl. *atypical squamous cell – cannnot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion*)
ASC-US – atipične pločaste stanice neodređenog značenja (engl. *atypical squamous cells of undetermined significance*)
HPV – humani papiloma virus (engl. *human papillomavirus*)
HR HPV – HPV visokog rizika (engl. *high risk human papillomavirus*)
HSIL – skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja (engl. *high grade squamous intraepithelial lesion*)
*LBC* – tekućinska citologija (engl. *liquid-based cytology*)
*LLETZ* (engl. *large loop excision of the transformation zone*)
LSIL – skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja (engl. *low grade squamous intraepithelial lesion*)
SIL – skvamozna intraepitelna lezija (engl. *squamous intraepithelial lesion*)

**Dobna skupina od 30 do 34 godine:** preporučuje se kotestiranje (PAPA-test i testiranje na HPV). Postupak se izvodi konvencionalnim i PAPA-testom, a ako je moguće tekućinskom citologijom. U slučaju potrebe, iz istog uzorka moguće je zajedno ili odvojeno učiniti PAPA-test, HPV genotipizaciju i po potrebi mikrobiološku dijagnostiku. U ovom kombiniranom postupku mogu postojati različite kombinacije nalaza (tablica 2): normalan PAPA-test i negativan nalaz HPV testiranja, abnormalan PAPA-test i negativan nalaz HPV testiranja, normalan PAPA-test i pozitivan nalaz HPV testiranja, te abnormalan PAPA-test i pozitivan nalaz HPV testiranja.

**Dobna skupina od 35 do 64 godine:** u ovoj dobnoj skupini primarni test može biti samo testiranje na HPV, uz naglasak da se u slučaju genotipizacije i pozitivnog nalaza na HPV 16 i 18 preporučuje učiniti PAPA test.

Prema ovim uputama organiziranog probira razvrstane su indikacije za kolposkopski pregled u tablici 3.

Interpretacija nalaza i donošenje odluke o daljnjim postupcima kod imunokompromitiranih pacijentica traži od liječnika koji izvodi kolposkopiju poznavanje specifičnosti stanja pacijentice, a koje obuhvaća podatke o broju limfocita CD4, trajanju stanja imunokompromitiranosti, tipu transplantacije, vrsti lijekova, uključenosti u protokole liječenja i pridržavanju liječenja.[24] Rizično spolno ponašanje pacijentica i njihovih partnera predisponirajući je čimbenik za bolesti donjega genitalnog trakta. Blaže ponavljajuće upale stidnice, rodnice, vrata maternice izazivane gljivama, bakterijama, virusima ili parazitima, a vrlo često u kombinaciji, kao i teške upale jajovoda s oskudnim simptomima i upala sluznice maternice, mogu uz infekciju visokorizičnim tipovima HPV-a u stanjima pada općeg imuniteta ili lokalne imunološke obrane rezultirati abnormalnostima epitela koje mogu ostati neprepoznate. Najčešća dijagnoza prekomjernog klasificiranja cervikalne lezije PAPA-testom, ali i kolposkopijom jest kronični kolpitis.[25]

Nalazi metoda probira kao indikacija za kolposkopski pregled jesu abnormalni nalazi probirnog PAPA-testiranja:

- ASC-US, AGNOS, LSIL,
- ASC-H, HSIL, planocelularni karcinom, AGL vjerojatno invazivna lezija, AIS ili adenokarcinom.

Dodatni nalazi metoda probira koji mogu indicirati kolposkopski pregled jesu postojanje infekcije HPV-om odnosno markeri aktivnosti HPV-a:

- pozitivan nalaz visokorizičnih tipova HPV-a i/ili 16 i 18,
- pozitivan nalaz p16 i K67.

Na osnovi indikacije potrebno je učiniti kolposkopski pregled, a nalaz prikazati ispunjavajući kolposkopski obrazac (slika 1). Na osnovi dobivenog nalaza, u grafu je prikazan mogući postupnik (slika 2). Dobiveni kolposkopski nalaz može biti zadovoljavajući ili nezadovoljajući (slika 2: polje 1, 2, 3). Smisao te podjele jest da se njome odredi može li se kolposkopski nalaz klasificirati ili ne. U slučaju nalaza koji nije zadovoljavajući potrebno je obrazložiti razlog nemogućnosti klasifikacije kolposkopskog nalaza. Takav nalaz zahtijeva histološku potvrdu, odnosno endocervikalnu kiretažu i/ili biopsiju vrata maternice, stražnjeg forniksa rodnice, stidnice. (slika 2: polje 4)

Ako je kolposkopski nalaz zadovoljavajući (slika 2: polje 2) moguće je postaviti sljedeće dijagnoze:

- uredan nalaz (slika 2: polje 5),
- manje promjene, G1 (slika 2: polje 6),
- veće promjene, G2 (slika 2: polje 7),
- nalaz sumnjiv na malignu bolest (slika 2: polje 8).

Ako je indikacija za kolposkopiju opterećena anamneza, klinički suspektan nalaz, PAPA-test ASC-US, AGNOS, LSIL, odnosno pozitivan nalaz p16 i K67, a kolposkopska dijagnoza uredan nalaz ili se lezija klasificira kao G1, tada je predloženi postupak citološko-kolposkopska kontrola za 4–6 mjeseci (slika 2: polje 10).

Ako je indikacija za kolposkopski pregled PAPA-testom klasificiran HSIL, karcinom, AGC kao vjerojatno invazivne lezije, AIS ili adenokarcinom, a kolposkopski nalaz klasificira kao uredan ili G1, preporučuje se učiniti histološku verifikaciju, tj. endocervikalnu kiretažu i/ili biopsiju lezije (slika 2: polje 4).

U slučaju PAPA testom potvrđenih promjena: AIS-a, adenokarcinoma, karcinoma, a one nisu viđene kolposkopijom, preporučuje se klasična konizacija ili LLETZ (engl. *Large Loop Excision of the Transformation Zone*)/nožem kao dijagnostičko-terapijski postupak.

Ako su kolposkopski verificirane promjene G2 ili promjene suspektne na rak, preporučeni postupak je uvijek histološka verifikacija, tj. endocervikalna kiretaža i/ili biopsija suspektnog mjesta najveće kolposkopski vidljive promjene neovisno o prethodnom PAPA testu i/ili HPV statusu ili opterećenoj anamnezi, tj. klinički suspektnom nalazu (slika 2, polje 7, 8).

Na ovaj način zaokružena je cjelina shematskog prikaza mogućih postupaka nakon kolposkopske dijagnoze.

## Zaključak

Prikazali smo radnu tablicu postupaka u ovisnosti o indikacijama za kolposkopiju, odnosno postupke koji slijede nakon kolposkopije, a prema kolposkopskom nalazu.

Rezultat kolposkopskog nalaza određuje daljnji postupak liječenja, nadzora ili uvođenja drugih dijagnostičkih metoda u probiru i ranom otkrivanju premalignih i ranih malignih promjena vrata maternice. Dijagnostičke metode koje koristimo u probiru potrebno je racionalno koristiti, pri čemu je kolposkopija metoda izbora u mnogim smjerovima daljnje dijagnostike ili kontroliranja lezija vrata maternice. U procesu probira i prevencije premalignih i malignih oblika bolesti važna je edukacija i posvećenost ginekologa koji uzima sve navedene testove, a u svim fazama dijagnostičkog procesa odluke se donose uz pristanak informiranog pacijenta. Edukacijom pacijentica kroz komunikaciju umanjuje se strah, stječe povjerenje i suradljivost i na taj način optimizira pristup i postiže uspješan ishod. Kolposkopija kao dijagnostička metoda podložna je kritičkom razmatranju i provjeri. Ne smije se zaboraviti činjenica da se primjenom kolposkopije kao neinvazivne, jeftine i lako ponovljive pretrage omogućava usmjeravanje potreba i olakšava odabir drugih, značajno skupljih i invazivnih dodatnih dijagnostičkih metoda. Odluka o daljnjem postupanju ovisi o medicinskim, materijalnim i organizacijskim mogućnostima.

## LITERATURA


1. *Šekerija M, Bubanović Lj, Novak P, Lončar J, Čukelj P, Veltruski J i sur.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2020;Bilten 42(42).
2. *Hang Lee S.* From human papillomavirus to cervical cancer. Obstetr Gynecol. 2010;116:1221.
3. *Canfell K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, Simms KT, Caruana M i sur.* Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. Lancet. 2020;395:591–603.
4. *Pitner I, Djuric Orsag N, Škrtić B, Čukelj M, Kuna K, Tučkar N i sur.* Colposcopy Significance in Cervical Premalignant Lesions during Pregnancy. J Gynecol Surg. 2017;33:189–92.
5. *Nkili-Meyong AA, Moussavou-Boundzanga P, Labouba I, Koumakpayi IH, Jeannot E, Descorps-Declère S i sur.* Genome-wide profiling of human papillomavirus DNA integration in liquid-based cytology specimens from a Gabonese female population using HPV capture technology. Sci Rep. 2019;9:1–11.

6. *Hinselmann H.* Verbesserung der Inspektionsmöglichkeit von Vulva, Vagina und Portio. Münchner Med Woch. 1925; 77:1733.
7. *Fusco E, Padula F, Mancini E, Cavaliere A, Grubisic G.* History of colposcopy: a brief biography of Hinselmann. J Prenat Med. 2008;2:19–23.
8. *Stafl A.* New nomenclature for colposcopy. Report of the committee on terminology. Obstetr Gynecol. 1976;48:123.
9. *Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M i sur.* 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstetr Gynecol. 2012;120:166–72.
10. *Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju.* Cervikalne intraepitelne lezije, S3 Smjernice za dijagnostiku i liječenje, metode probira i dijagnostički algoritmi. 2012.
11. *Butorac D, Djakovic I, Grdic Rajkovic M, Gall V, Kuna K, Kraljevic Z.* Prediction of cervical epithelial lesions level in patients with positive cytologic findings using colposcopic classification Rio De Janeiro 2011. Eur J Gynaecol Oncol. 2018;39:372–6.
12. *Nayar R, Wilbur D.* The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. 3. izd. New York: Springer; 2015.
13. *Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M i sur.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002;287(16): 2114–9.
14. *American College of Obstetricians and Gynecologists.* Cervical cancer screening and prevention. Practice Bulletin No. 168. Obstetr Gynecol 2016;128:e111–30.
15. *Hrvatsko društvo za kliničku citologiju Hrvatskoga liječničkog zbora.* Citologija vrata maternice, Smjernice za osiguravanje kvalitete u citološkim laboratorijima. 2020 July. Dostupno na: http://citologija.hlz.hr/wp-content/uploads/2020/07/SMJERNICE-citologija-vrat-maternice.pdf. Pristupljeno 17.02.2021.
16. *Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH.* WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4. izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
17. *Luyten A, Buttmann-Schweiger N, Luyten K, Mauritz C, Reinecke-Lüthge A, Pietralla M i sur.* Early detection of CIN3 and cervical cancer during long-term follow-up using HPV/Pap smear co-testing and risk-adapted follow-up in a locally organised screening programme. Int J Cancer. 2014;135(6): 1408–16.
18. *Petry KU, Luyten A, Scherbring S.* Accuracy of colposcopy management to detect CIN3 and invasive cancer in women with abnormal screening tests: Results from a primary HPV screening project from 2006 to 2011 in Wolfsburg, Germany. Gynecol Oncol. 2013;128:282–7.
19. *Ravarino A, Nemolato S, Macciocu E, Fraschini M, Senes G, Faa G i sur.* CINtec PLUS immunocytochemistry as a tool for the cytologic diagnosis of glandular lesions of the cervix uteri. Am J Clin Pathol. 2012;138(5):652–6.
20. *Olaniyan OB.* Validity of colposcopy in the diagnosis of early cervical neoplasia--a review. Afr J Reprod Health. 2002;6: 59–69.
21. *Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F i sur.* 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020; 24(2):102–31.
22. *International Agency for research on cancer.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening – Second Edition [Internet]. 2015. 1–166 p. Dostupno na: http://ec.europa.eu/health/index_en.htm%0Ahttp://www.cancer-network.de/cervical/cerv_guidelines.htm%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:European+Guidelines+for+Quality+Assurance+in+Cervical+Cancer+Screening+-+Second+Edition#0%25. Pristupljeno 17. 02.2021.
23. *hzjz.*hr [Internet]. Zagreb: Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: https://necurak.hzjz.hr/za-strucnjake/preporuke-i-smjernice/. Pristupljeno 17.02.2021.
24. *McClymont E, Lee M, Elwood C, Mitchell-Foster S, van Schalkwyk J, Ogilvie G i sur.* Cervical Cancer Screening in Immunocompromised Women. J Obstetr Gynecol Canada. 2019;41: 1177–80.
25. *Butorac D.* Cervical Cancer Screening Programme. International colposcopy and cervical pathology conference; 2016 Nov 24–26; Budapest, Hungary.

Liječ Vjesn 2021;143:470–472
https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-8

Pregled | Review

# Audiovestibularni simptomi infekcije COVID-19

## Audiovestibular symptoms of COVID-19 infection

Marisa Klančnik[1], Petar Ivanišević[1]✉, Nikola Kolja Poljak[1], Petar Drviš[1]

[1]Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, KBC Split

**Deskriptori**
COVID-19 – komplikacije;
GUBITAK SLUHA – etiologija;
VRTOGLAVICA – etiologija;
TINITUS – etiologija

**SAŽETAK.** Iako najčešće zahvaća gornji respiratorni sustav sa simptomima vrućice, kašlja i umora, novi virus SARS-CoV-2 može dovesti do pneumonije i težih komplikacija poput multiorganskog zatajenja. Kako pandemija napreduje i pogađa sve veći broj osoba, pojavljuju se sve više simptomi koji nisu usko povezani s gornjim dišnjim sustavom. Javljaju se gastrointestinalni simptomi, neurološki i kardiološki simptomi, kožne promjene te simptomi unutrašnjeg i srednjeg uha poput gubitka sluha, tinitusa, otalgije i vrtoglavica. Moguća patogeneza virusno-induciranog gubitka sluha jest u direktnom oštećenju struktura unutrašnjeg uha ili u imunološki posredovanom odgovoru. Cilj rada je analizirati i prikazati bolesnike s gubitkom sluha, tinitusom i vrtoglavicom kao kliničkim manifestacijama infekcije SARS-CoV-2. Analizirirali smo 25 bolesnika u dobi između 33 i 70 godina koji se se javili u audiološku ambulantu u vremenu od 1. prosinca 2020. godine do 6. veljače 2021. godine sa simptomima gubitka sluha, tinitusom i vrtoglavicom. Rezultati studije pokazuju da je došlo do akutnoga jednostranog gubitka sluha u dvojice bolesnika, a do akutnoga obostranog u jednog bolesnika tijekom infekcije SARS-CoV-2. U jednog bolesnika je došlo do potpunog oporavka sluha nakon kortikosteroidne terapije, a u dvojice do djelomičnog oporavka. Do gubitka sluha samo u visokim frekvencijama na 4000 i 6000 Hz obostrano došlo je u 13 bolesnika. Radi se ujedno o najkarakterističnijem i najčešćem nalazu sluha. Također vidimo da je došlo do egzacerbacije tinitusa u 4 bolesnika, a do novonastalnog tinitusa u 11 bolesnika. Vrtoglavica se javila u trojice pacijenata i radi se o novonastalim vrtoglavicama. Iako smo otkrili vezu između koronavirusa i gubitka sluha, tinitusa i vrtoglavice, još uvijek ne znamo prevalenciju audioloških manifestacija bolesti jer je i dalje fokus na težim i životno ugrožavajućim stanjima pa se smetnje sluha i ravnoteže često zanemaruju ili se čeka na mogući spontani oporavak i time gubi dragocjeno vrijeme za liječenje i mogući brži oporavak.

**Descriptors**
COVID-19- complications;
HEARING LOSS – etiology;
VERTIGO – etiology;
TINNITUS – etiology

**SUMMARY.** Although it most commonly affects the upper respiratory system with symptoms of fever, cough, and fatigue, the new SARS-CoV-2 virus can lead to pneumonia and more serious complications such as multiorgan failure. As the pandemic progresses and affects an increasing number of people, more and more symptoms appear that are not closely related to the upper respiratory system. Gastrointestinal symptoms, neurological and cardiac symptoms, and inner and middle ear symptoms such as hearing loss, tinnitus, and dizziness occur. The possible pathogenesis of virus-induced hearing loss is in direct damage to the structures of the inner ear or in an immune-mediated response. The aim of this study was to analyze and present patients with hearing loss, tinnitus and dizziness as clinical manifestations of SARS-CoV-2 infection. We analyzed 25 patients between the ages of 33 and 70 who admitted to the audiology clinic between from December 1, 2020 and to February 6, 2021 with symptoms of hearing loss, tinnitus and dizziness. The results of the study show that there was acute unilateral hearing loss in three patients and acute bilateral hearing loss in one patient during SARS-CoV-2 infection. In one patient there was a complete recovery of hearing after corticosteroid therapy, and in two there was a partial recovery. Hearing loss only at high frequencies at 4000 and 6000 Hz occurred bilaterally in 13 patients. This is both the most characteristic and the most common hearing finding. We also see that exacerbation of tinnitus occurred in four patients and new-onset tinnitus occurred in nine patients. Dizziness occurred in three patients and it was a new-onset dizziness. Although we have discovered a link between coronavirus and hearing loss, tinnitus and dizziness, we still do not know the prevalence of audiological manifestations of the disease because the focus is still on more severe and life-threatening conditions.

Iako najčešće zahvaća gornji respiratorni sustav sa simptomima vrućice, kašlja i umora, novi virus SARS-CoV-2 može dovesti do pneumonije i težih komplikacija poput multiorganskog zatajenja.[1] Stariji bolesnici i bolesnici s komorbiditetom i sistemskim bolestima češće se prezentiraju težom kliničkom slikom, respiratornim distres sindromom (ARDS) i „citokinskom olujom". Velik broj slučajeva je asimptomatski ili s blagom kliničkom slikom, a kako pandemija napreduje i pogađa sve veći broj osoba, pojavljuju se sve više simptomi koji nisu usko povezani s gornjim dišnjim susta-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Petar Ivanišević, dr. med., Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split,
e-pošta: pivanisevic@kbsplit.hr
*Primljeno 3. ožujka 2021., prihvaćeno 8. rujna 2021.*

vom. Javljaju se gastrointestinalni simptomi, gubitak njuha i okusa, neurološki i kardiološki simptomi, kožne promjene te simptomi unutrašnjeg i srednjeg uha poput gubitka sluha, tinitusa, otalgije i vrtoglavica. Gubitak sluha i ravnoteže predstavlja velik hendikep u socijalnom i psihološkom smislu te može dovesti do izolacije i padova s težim posljedicama.

Od ranije je poznato da virusi mogu uzrokovati blago do teško oštećenje sluha koje može biti jednostrano ili obostrano, provodno ili senzoneuralno.[2] Moguća patogeneza virusno-induciranog gubitka sluha jest u direktnom oštećenju stuktura unutrašnjeg uha ili u imunološki posredovanom odgovoru.[3] Virus se može indirektno proširiti na strukture unutrašnjeg uha iz cerebrospinalnog likvora.[4] Autori Cure i Cure smatraju da je oštećenje sluha u oboljelih od infekcije COVID-19 uzrokovano ishemijom slušnog centra zbog trombogenog fenomena povezanog s infekcijom SARS-CoV-2.[5]

Gubitak sluha ili vrtoglavica može biti jedini simptom infekcije COVID-19, tako da je važno na vrijeme detektirati oštećenje u smislu što ranijeg početka liječenja i preveniranja trajnog oštećenja sluha.

Cilj rada je analizirati i prikazati bolesnike s audiovestibularnim simptomima kao kliničkim manifestacijama infekcije SARS-CoV-2.

## Materijali i metode

Analizirali smo 25 bolesnika u dobi između 33 i 70 godina koji se se javili u audiološku ambulantu u vremenu od 1. prosinca 2020. godine do 6. veljače 2021. godine, a nakon izolacije zbog SARS-CoV-2 infekcije, sa simptomima gubitka sluha, tinitusom i vrtoglavicom. Bilo je 17 muških bolesnika i 8 ženskih bolesnica. Svima su se simptomi javili tijekom aktivne faze bolesti i imali su lakši oblik bolesti. Bolesnici su selektirani prema simptomima gubitka sluha – iznenadnog ili postupnog, jednostranog ili obostranog, tinitusa novonastalog ili egzacerbacije postojećeg, te vrtoglavice novonastale ili egzacerbacije postojeće. Tonalna audiometrija je učinjena svim bolesnicima, a vestibulometrija onima sa simptomima vrtoglavice.

U utvrđivanju nagluhosti i šuma u uhu korištena je tonalna audiometrija i mjereni su pragovi sluha na 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 i 8000 Hz. Uz tonalnu audiometriju učinjena je i timpanometrija kako bi se isključio provodni gubitak sluha. Kohleostapesni refleksi su testirani zbog mogućega kohlearnog ili retrokohlearnog gubitka sluha. Vizualno analogna skala (VAS) od 1 do 10 (od najblažih do najtežih simptoma) korištena je da bismo utvrdili težinu tinitusa. Metoda *Tinnitus handicap inventory* (THI) nije korištena jer bolesnici u ovom kratkom vremenskom periodu ne mogu donijeti zaključke koliko i na koji način tinitus utječe na sve aspekte života, već samo mogu odrediti težinu tinitusa prethodnom VAS metodom. U dijagnosticiraju vrtoglavica korišteni su klasični vestibulometrijski testovi – ispitivanje spontanog, poglednog i položajnog nistagmusa te toplinski pokus, a u dokazivanju BPPV-a korišten je Dix-Hallpikeov pokus.

Dostupna literatura ne sugerira nove opcije u terapiji tinitusa, tako da smo bolesnike sa šumom u uhu i s nagluhošću liječili glukokortikoidima i betahistinskim preparatima. U bolesnika s vrtoglavicom također smo primijenili glukokortikoidnu terapiju u kombinaciji s betahistinima i sedativima.

Svi bolesnici koji su se javili s audiovestibularnim simptomima uključeni su u istraživanje.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split.

## Rezultati

Rezultati studije pokazuju da je došlo do akutnoga jednostranog gubitka sluha u dvojice bolesnika, a do akutnoga obostranog u jednog bolesnika tijekom infekcije SARS-CoV-2. U jednog bolesnika s jednostranim gubitkom sluha došlo je do potpunog oporavka sluha nakon glukokortikoidne terapije. U ostale dvojice, koji su i dalje u praćenju, došlo je do djelomičnog oporavka. Do gubitka sluha samo u visokim frekvencijama na 4000 i 6000 Hz obostrano došlo je u 13 bolesnika. Radi se ujedno o najkarakterističnijem i najčešćem nalazu sluha. Također vidimo da je došlo do egzacerbacije tinitusa u 4 bolesnika, a do novonastalog tinitusa u 11 bolesnika. Svi bolesnici s pojavom tinitusa imali su obostrani tinitus. Vrtoglavica se javila u trojice bolesnika i radi se o novonastalim vrtoglavicama. U dviju vrtoglavica radilo se o jednostranom vestibularnom neuronitisu, a kod jedne vrtoglavice o BPPV-u (tablica 1).

Tablica 1. Distribucija pacijenata prema simptomima šuma, gubitka sluha i vrtoglavice
Table 1. Distribution of patients with tinnitus, hearing loss and vertigo

| Obostrani šum / Bilateral tinnitus | Akutni gubitak sluha / Sudden hearing loss | Pogoršanje postojećeg sluha / Exacerbation of hearing loss | Vrtoglavica / Vertigo |
|---|---|---|---|
| 15 | 16 | 4 | 3 |

## Rasprava

Prvi slučaj koji spominje senzorineuralni gubitak sluha u bolesnika pozitivnog na SARS-CoV-2 imao je Sriwijitalaiand Wiwanitkit u travnju 2020. godine.[6]

Mustafa je izmjerio prijelazne evocirane otoakustičke emisije (TEOAE) kod 20 bolesnika bez simptoma povezanih s COVID-19 koji su bili pozitivni na SARS-CoV-2 i kod 20 kontrolnih bolesnika te utvrdio da su pozitivni bolesnici sa SARS-CoV-2 imali značajno lo-

šije pragove audiometrije čistih tonova na visokim frekvencijama i TEOAE amplitude.[7]

To ukazuje na potencijalni odnos između COVID-19 i oštećenja pužnice.

SARS-CoV-2 uzrokuje upalni odgovor i povećanje citokina kao što su faktor nekroze tumora, interleukin 1 i interleukin 6. Izravni ulazak u pužnicu i upala koja dovodi do staničnog stresa mehanizmi su koji utječu na trajni senzorineuralni gubitak sluha koji bi se mogao dogoditi u slučaju infekcije SARS-CoV-2.[8]

Tri su mehanizma uključena u pojavu SSNHL-a povezanih s virusnim infekcijama: neuritis uzrokovan virusnim zahvaćanjem pužničnih živaca, kohleitis uslijed virusnog zahvaćanja pužnice i perilimfatičnih tkiva te odgovor na stres koji proizlazi iz unakrsne reakcije antigena unutarnjeg uha na virusne infekcije.[9]

Studije na životinjama na različitim virusima izvijestile su o indukcijskom gubitku sluha izravnim zahvaćanjem struktura unutarnjeg uha ili posredno putem likvora.[10]

Poremećaji sluha i ravnoteže mogu ovisiti o vaskularnim oštećenjima, jer su strukture unutarnjeg uha posebno osjetljive na ishemiju zbog svojih karakteristika terminalne vaskulature i potrebe za velikom količinom energije.[11]

## Zaključak

Infekcija SARS-CoV-2 otkriva nam nove kliničke manifestacije koje ujedno mogu biti i jedine manifestacije bolesti. Iako smo otkrili vezu između koronavirusa i gubitka sluha, tinitusa i vrtoglavice, još uvijek ne znamo prevalenciju audioloških manifestacija bolesti, jer je i dalje fokus na težim i životno ugrožavajućim stanjima pa se smetnje sluha i ravnoteže često zanemaruju ili se čeka na mogući spontani oporavak i time gubi dragocjeno vrijeme za liječenje i mogući brži oporavak. Ujedno je proteklo kratko vrijeme praćenja bolesnika kako bi se dobio definitivni uvid u rezultate liječenja. Potrebna su daljnja istraživanja s većim brojem bolesnika i kroz duži period kako bi se dobio bolji i dugoročniji učinak na audiovestibularni sustav i audiovestibularne komplikacije, kao i uvid u mogući oporavak.

## LITERATURA


1. *Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A.* COVID-19 and Multiorgan Response. Curr Probl Cardiol. 2020;45(8): 100618. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618.
2. *Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC.* Viral Causes of Hearing Loss: A Review for Hearing Health Professionals. Trends Hear. 2014;18:2331216514541361. doi: 10.1177/2331216514541361
3. *Maharaj S, Bello Alvarez M, Mungul S, Hari K.* Otologic dysfunction in patients with COVID-19: A systematic review. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2020;5(6):1192–6. https://doi.org/10.1002/lio2.498
4. *Saniasiaya J.* Hearing Loss in SARS-CoV-2: What Do We Know? Ear Nose Throat J. 2020;5:0145561320946902. doi: 10.1177/0145561320946902
5. *Cure E, Cure MC.* Comment on "Hearing loss and COVID-19: A note". Am J Otolaryngol. 2020; 41:102513. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102513
6. *Sriwijitalai W, Wiwanitkit V.* Hearing loss and COVID-19: A note. Am J Otolaryngol. 2020:102473. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102473
7. *Mustafa MWM.* Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases. Am J Otolaryngol. 2020;41:102483. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102483
8. *Koumpa FS, Forde CT, Manjaly JG.* Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. BMJ Case Rep. 2020;13:e238419. doi: 10.1136/bcr-2020-238419
9. *Lang B, Hintze J, Conlon B.* Coronavirus disease 2019 and sudden sensorineural hearing loss. J Laryngol Otol. 2020: 1–3. doi: 10.1017/S0022215120002145
10. *Kilic O, Kalcioglu MT, Cag Y, Tuysuz O, Pektas E, Caskurlu H i sur.* Could sudden sensorineural hearing loss be the sole manifestation of COVID-19? An investigation into SARS-COV-2 in the etiology of sudden sensorineural hearing loss. Int J Infect Dis. 2020;97:208–11. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.023.
11. *Viola P, Ralli M, Pisani D, Malanga D, Sculco D, Messina L i sur.* Tinnitus and equilibrium disorders in COVID-19 patients: preliminary results. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021; 278(10):3725–30. doi: 10.1007/s00405-020-06440-7.

Liječ Vjesn 2021;143:473–477
https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-9

Pregled | Review

# Uloga hiperbarične oksigenoterapije (HBOT) u liječenju oboljelih od COVID-19

## The role of hyperbaric oxygenotherapy (HBOT) in the treatment of COVID-19 patients

Sead Žiga[1], Dejan Andrić[1], Sanja Jurić Banai[1], Kristina Franjić[1], Dragan Vujović[1], Eva Pleško[2], Dživo Ljubičić[3,4], Nevenka Piskač Živković[4], Marko Banić[5,6,7]

[1] Poliklinika za baromedicinu OXY, Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Zavod za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava
[4] Primarni respiracijski-intenzivistički centar, Respiracijski centar, KB Dubrava
[5] Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava
[6] Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[7] Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

**Deskriptori**
COVID-19 – komplikacije, liječenje; HIPERBARIČNA OKSIGENOTERAPIJA; VIRUSNA PNEUMONIJA – liječenje; HIPOKSIJA; ISHOD LIJEČENJA; SARS-COV-2; PANDEMIJA

**SAŽETAK.** Pandemija COVID-19 postavila je velik izazov suvremenoj medicini. Unatoč značajnim naporima medicinske i znanstvene zajednice, do trenutka pisanja ovog članka i dalje ne postoji ciljano etiološko liječenje bolesnika akutno oboljelih od COVID-19, kao i bolesnika s post-COVID sindromom. Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) jest medicinski i znanstveno priznat terapijski postupak u liječenju brojnih akutnih i kroničnih stanja u kojima je nedostatak kisika osnovni patofiziološki poremećaj. S obzirom na nekoliko publiciranih serija slučajeva koji su pokazali značajan povoljni učinak primjene HBOT-a u liječenju pacijenata oboljelih od infekcije COVID-19 te na osnovi višedesetljetnog iskustva u primjeni HBOT-a u drugim poljima, rodila se potreba za provođenjem kvalitetnih i dobro strukturiranih studija kojima je cilj jasno ispitati utjecaj primjene HBOT-a u liječenju oboljelih od COVID-19. Prema dostupnim izvorima trenutno se u svijetu provodi 9 takvih istraživanja. Mehanizmi učinka primjene HBOT-a u liječenju oboljelih od COVID-19 zasnivaju se na korekciji hipoksije, atenuaciji upalnog odgovora te „otplate duga kisika" u kratkom vremenskom razdoblju, na taj način osiguravajući prozor aerobnom metabolizmu u duboko hipoksičnim tkivima i važnim organima.

**Descriptors**
COVID-19 – complications, therapy; HYPERBARIC OXYGENATION; PNEUMONIA, VIRAL therapy; HYPOXIA; TREATMENT OUTCOME; SARS-CoV-2, PANDEMICS

**SUMMARY.** The COVID-19 pandemic has posed a major challenge to modern medicine. Despite significant efforts by the medical and scientific community, at the time of writing, there is still no targeted etiological treatment for acutely ill COVID-19 patients as well as patients with post-COVID syndrome. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is a medically and scientifically recognized therapeutic procedure in the treatment of a number of acute and chronic conditions in which oxygen deficiency is pathophysiologically primary disorder. Given the several published series of cases that have shown a significant beneficial effect of HBOT in the treatment of patients with COVID-19 infection, and based on decades of experience in the use of HBOT in other fields, the need to conduct quality and well-structured studies arose with the aim to clearly examine the impact of HBOT use in the treatment of COVID-19 patients. According to available sources, nine such studies are being conducted worldwide.The mechanisms of the effect of HBOT in the treatment of COVID-19 patients are based on the correction of hypoxia, attenuation of the inflammatory response and "repayment of oxygen debt" in a short period of time, thus providing a window to aerobic metabolism in deeply hypoxic tissues and important organs.

Bolest COVID-19, unazad dvije godine nepoznata medicini, vrlo brzo je od svoje pojave u Kini proširivši se po čitavom svijetu promijenila obrasce života i ponašanja koji su karakterizirali suvremenu civilizaciju. Od bilježenja prvih slučajeva koncem 2019. godine u Kini (u gradu Wuhanu, provincija Hubei), tijekom slijedeća četiri mjeseca, bolest COVID-19 je prerasla u pandemiju, pokazujući vrlo brzo širenje, pojavu novih varijanti virusa te visoki morbiditet i mortalitet, osobito u starijih ljudi sa značajnim komorbiditetom. Aktualna pandemija postavila je pred medicinu nove zadatke u području sprječavanja širenja bolesti, dijagnostici i terapiji, uz kontinuirano crpljenje stručnih, financijskih i općedruštvenih resursa.

Bolest COVID-19 prouzročena je virusom SARS-CoV-2 koji pripada skupini koju čini šest vrsta koronavirusa koji u pravilu izazivaju blaže respiratorne infekcije, izuzevši ograničene epidemije s teškim posljedicama, zabilježene 2002. (engl. *severe acute respiratory*

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Sead Žiga, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-1116-8648
Poliklinika za baromedicinu OXY, e-pošta: dr.ziga@oxy.hr
*Primljeno 24. svibnja 2021., prihvaćeno 27. rujna 2021.*

Tablica 1. Lista indikacija za liječenje hiperbaričnom oksigenoterapijom na teret Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO)

Table 1. List of indications for treatment with hyperbaric oxygenotherapy at the expense of the Croatian Health Insurance Institute (HZZO)

| APSOLUTNE HITNE INDIKACIJE / EMERGENCY INDICATIONS | |
|---|---|
| Indikacije / Indications | Maksimalni broj terapija / Max. number of treatments |
| Akutne disbarične bolesti ronilaca / Acute dysbaric illnesses of divers<br>– dekompresijska bolest / decompression sickness<br>– barotraumska plinska embolija / gas embolism | do maksimalnog poboljšanja/izlječenja / until maximum improvement/cure |
| Akutne, plinske embolije ijatrogenog ili traumatskog podrijetla / Acute gas embolism of iatrogenic or of traumatic origin | do 14 / up to 14 |
| Otrovanje CO i drugih kod kojih je poremećen transport i utilizacija kisika (CC14, cijanidi, pesticidi osim parakvata, gljive i dr.) / CO poisoning and other with impaired oxygen transport and utilization (CC14, cyanides, pesticides other than paraquat, fungi, etc.) | do 20 / up to 20<br>– ponavljanje nakon 6 mj. i godinu dana / repeat after 6 months and 1 year |
| **HBOT KAO DODATNA METODA / HBOT AS ADJUVANT TO STANDARD THERAPY** | |
| Indikacije / Indications | Maksimalni broj terapija / Max. number of treatments |
| Akutne, subakutne i kronične ishemije različitog podrijetla kritične lokalizacije i/ili opsega i/ili trajanja / Acute, subacute and chronic ischemia of different origins of critical localization and/or extent and/or duration | do 30 / up to 30 |
| Aseptična nekroza kosti / Avascular osteonecrosis | do 60 / up to 60 |
| *Crush* i *compartment* sindrom / Crush and compartment syndrome | do 30 / up to 30 |
| Dijabetičko stopalo / Diabetic foot | do 60 / up to 60 |
| Iznenadna gluhoća / Idiopathic acute sensorineural hearing loss | do 20 / up to20 |
| Iznenadna sljepoća / Acute vision loss | do 20 / up to20 |
| Kronične nedijabetičke rane / Chronic non-diabetic wounds<br>– venski vrijed / venous ulcer<br>– ishemijski (bakterijski ili miješani) / ischemic (bacterial or mixed)<br>– vaskulitisi / vasculitis | do 60 / up to 60 |
| Kronični refraktorni osteomijelitis / Chronic refractory osteomyelitis | >100 |
| Progredirajuće nekrotizirajuće infekcije mekih tkiva / Progressive necrotizing soft tissue infections | do 30 / up to 30 |
| Radijacijska oštećenja koštanih i mekih tkiva / Radiation tissue injury (bone and soft tissues) | do 60 / up to 60 |

*syndrome coronavirus*: SARS-CoV) i 2012. godine (engl. *Middle East respiratoy syndrome coronavirus*: MERS-CoV).[1,2]

U širenju COVID-19 zabilježen je prijenos od čovjeka na čovjeka, prvenstveno aerosolom i dodirom i glavni simptomi uključuju vrućicu, malaksalost, kašalj i proljev, budući da virus posjeduje sposobnost ulaska u organizam pomoću interakcije s receptorima na epitelnim stanicama dišnog i probavnog sustava.[3] U oboljelih dolazi do razvoja obostranih upala pluća uz bitno narušenu funkciju disanja i izmjenu plinova u plućima i u određenog broja dolazi do razvoja akutnoga distres plućnog sindroma (ARDS), koagulopatije i tromoemboličkih incidenata, uz smrtnost kod inficiranih i oboljelih, ovisno o dobi i pridruženim bolestima u rasponu od 0% do oko 25%.[4] Općeprihvaćeno znanstveno mišljenje jest kako bi učinkovito cjepivo potaknulo aktivaciju mehanizama urođenog i stečenog imuniteta i na taj način osiguralo zaštitu protiv težih oblika COVID-19 i najviše doprinijelo u borbi protiv pandemije COVID-19, uz pojačane epidemiološke mjere prevencije širenja infekcije.[5] Farmakološka terapija bolesti COVID-19 uključuje antivirusne lijekove, antibiotike, glukokortikoide i antiagregacijske lijekove koji svi zajedno imaju ograničene učinke i zapravo predstavljaju oblike suportivne terapije.[6]

Danas, u jeku pandemije COVID-19, potraga znanstvenika za specifičnim lijekom i dalje traje. Istraživači i znanstvenici iz više centara, prvenstveno onih u kojima je dostupna metoda hiperbarične oksigenoterapije (HBOT), predlažu primjenu HBOT-a zbog dokazanog učinka u korekciji hipoksije i oštećenja ciljnih organa

u stanjima koje karakterizira značajna hipoksemija, kao što je trovanje ugljičnim monoksidom ili teške anemije.

Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) jest medicinski postupak pri kojemu pacijent diše 100-postotni kisik na povišenom tlaku u barokomori. Primjenom HBOT-a kisik se doprema u tkiva ne samo maksimalnim zasićenjem hemoglobina, već i otopljen u plazmi. Boerema, jedan od pionira hiperbarične oksigenoterapije, na životinjskom modelu svinja kojima su isfiltrirani eritrociti iz krvi dokazao je da je samo količina kisika otopljena u plazmi primjenom HBOT-a dovoljna za održavanje životnih funkcija.[7]

Godine 2016. u okviru Hrvatskoga liječničkoga zbora osnovano je Hrvatsko društvo za hiperbaričnu medicinu (HDHM) koje je donijelo prve hrvatske smjernice, odnosno kliničke upute za primjenu HBOT-a u medicinskoj praksi. U tablici 1 prikazana je lista indikacija za liječenje HBOT-om priznata od strane HZZO-a. Lista sadržava ukupno 13 bolesti i skupina bolesti, s tendencijom proširivanja liste na za sada „*off label*" patološka stanja za koja novija istraživanja pokazuju povoljan učinak, kao što su upalne bolesti crijeva, kronični moždani udar, poremećaji iz spektra autizma i brojni drugi. Svim navedenim stanjima u nastanku, razvoju i biološkome tijeku bolesti djeluju patofiziološki mehanizmi koji se dobrim dijelom preklapaju. Pri tomu treba imati na umu da je kod nekih stanja i bolesti metoda HBOT-a etiološka terapija, a kod drugih je komplementarna, odnosno potporna terapija. U studenom 2020. godine specijalizirani medicinski časopis *Medix* temu broja je posvetio upravo hiperbaričnoj oksigenoterapiji kao sigurnoj, učinkovitoj i dostupnoj terapijskoj metodi u kliničkoj praksi.[8]

U ovom prikazu namjera je autora približiti široj medicinskoj javnosti potencijal HBOT-a u liječenju bolesnika s COVID-19, u akutnoj i kroničnoj fazi bolesti te rehabilitaciji. Članak također donosi osvrt na planirane studije, prijavljene i dostupne znanstvenoj i stručnoj javnosti u bazama kliničkih istraživanja u vezi s primjenom HBOT-a u liječenju i rehabilitaciji bolesnika s bolesti COVID-19.

## Potencijalno učinkoviti mehanizmi hiperbarične oksigenoterapije u oboljelih od COVID-19

Ključne karakteristike teške infekcije COVID-19 jesu respiratorna insuficijencija koja rezultira hipoksemijom i hipoksijom tkiva, pretjerani imunološki odgovor (citokinska oluja), hiperkoagulabilnost te vjerojatno akumuliranje duga kisika koji vodi u anaerobni metabolizam. Smatra se da primjena HBOT-a ima povoljan učinak na svim navedenim razinama.

Prvi, akutni i najjasniji učinak bio bi u ispravljanju hipoksemije i hipoksije tkiva, što možemo zaključiti iz dosadašnjih saznanja u liječenju bolesti koje karakterizira teška hipoksija tkiva kao što su trovanje ugljičnim monoksidom, teške anemije te ishemije ekstremiteta razne etiologije. Istraživanje provedeno na zdravim dobrovoljcima pokazalo je da su prosječne vrijednosti kisika dobivene transkutanom oksimetrijom na razini toraksa oko 70 mmHg na normalnom tlaku i zraku, a primjenom HBOT-a postižu se skoro 20 puta veće vrijednosti ≈1300 mmHg.[9]

Atenuacija produkcije proinflamatornih i inflamatornih citokina drugi je vjerojatni učinak HBOT-a u liječenju oboljelih od COVID-19. Brojna su istraživanja koja ukazuju na to da primjena HBOT-a inhibira produkciju TNF-α i IL-1β, IL-6, IL-10 i drugih citokina i medijatora koji se hiperproduciraju u težim slučajevima COVID-19.[10–19]

Obećavajući rezultati na vrlo malom broju slučajeva COVID-19 ukazuju na značajno smanjene D-dimere nakon podvrgavanja pacijenata HBO terapiji.[20]

## Dosadašnja istraživanja o primjeni HBO terapije u pacijenata s akutnom infekcijom COVID-19

Prva publikacija o primjeni HBO terapije u pacijenata oboljelih od COVID-19 dolazi iz Kine te je, zbog dramatično pozitivnih rezultata, izazvala veliko zanimanje šire medicinske javnosti.[21] U spomenutom prikazu opisan je klinički tijek bolesti u pet pacijenata s obostranom pneumonijom COVID-19 koji su na standardne mjere liječenja bilježili daljnje kliničko pogoršanje stanja. Provedeno je pet HBO tretmana po pacijentu u trajanju, inicijalno, 90 minuta na 2,0 apsolutne atmosfere (ATA), a potom 60 minuta na 1,6 ATA. Autori su već nakon jedne terapije primijetili u svih pacijenata značajno kliničko poboljšanje, nakon tri dana došlo je do rezolucije dispneje, a simptomi sa strane gastrointestinalnog trakta nestali su pet dana po početku HBO terapija. Iako se radi o seriji slučajeva i nekoliko značajnih nedostataka same publikacije, rezultati su pobudili zanimanje drugih stručnjaka u polju te su nedugo kasnije Thibodeaux i suradnici publicirali svoju seriju slučajeva.[20] Prikazano je pet pacijenata s dokazanom pneumonijom COVID-19 i razvojem respiratorne insuficijencije s prijetećom intubacijom. Korišten je protokol u trajanju od 90 minuta na 2,0 ATA, a provedeno je od 1 do 6 terapija. Svi pacijenti su se potpuno oporavili bez potrebe za mehaničkom ventilacijom. Autori po početku HBO terapije bilježe ispravak hipoksije, smanjenje dispneje te pad upalnih parametara. Gorenstain i suradnici su objavili publikaciju koja je uključivala 20 pacijenata uključenih u HBO terapiju i kontrolnu skupinu *propensity-matched* sa 60 pacijenata.[22] U HBO skupini 10% pacijenata je završilo na mehaničkoj ventilaciji i oba su preminula, dok je 30% pacijenata u kontrolnoj skupini trebalo

mehaničku ventilaciju, a 22% od ukupnog broja je preminulo. Autori su zaključili da je primjena HBO terapije u oboljelih od COVID-19 sigurna te snažno ističu potrebu za kvalitetno dizajniranom multicentričnom studijom. Brojni su nepublicirani pojedinačni slučajevi koji broje ukupno 70 oboljelih od COVID-19 kod kojih je pravovremena primjena HBO terapije rezultirala brzim i značajnim poboljšanjem kliničkog stanja.[23]

S obzirom na navedene rezultate započeto je nekoliko randomiziranih kliničkih studija kojima je cilj ispitati utjecaj HBO terapije u oboljelih od COVID-19. Prema dostupnim podatcima na mrežnoj stranici *ClinicalTrials (https://clinicaltrials.gov)* ukupno se provodi devet studija, a jedna studija je završena te se javno dostupni rezultati uskoro očekuju.

## HBO terapija u liječenju bolesnika sa sindromom *Long COVID*

Definicija sindroma *Long COVID* podrazumijeva znakove i simptome koji se razvijaju tijekom ili nakon infekcije COVID-19, nastavljaju se više od 12 tjedana i nisu objašnjivi drugim stanjem ili bolešću. Računa se da će barem 10–20% oboljelih trpjeti trajne simptome poput kroničnog umora i slabosti, nedostatka zraka, problema s pamćenjem i memorijom, gubitkom sluha i njuha, bolovima u zglobovima i dr. Suočeni smo s novim problemom koji će ozbiljno utjecati na pojedince, zdravstvene sustave i društvo u godinama koje dolaze.

Trenutno se provode dvije randomizirane kliničke studije (Sveučilišna bolnica Karolinska u Švedskoj, Istraživački centar Assaf-Harofeh u Izraelu) koje ispituju utjecaj HBO terapija u pacijenata s post-COVID sindromom (*https://clinicaltrials.gov).* Pretpostavlja se da su dva temeljna patofiziološka mehanizma post-COVID-sindroma: hiperkoagulabilnost u akutnoj infekciji, što uzrokuje mikroinfarkte središnjeg i perifernog živčanog sustava, te nekontrolirani imuni odgovor koji uzrokuje upalu, osobito živčanog sustava. Potencijalni pozitivni učinak HBO terapije temelji se na spoznajama da kombinirano djelovanje hiperoksije i hiperbaričnog tlaka stimulira gene odgovorne za transkripciju faktora čiji je učinak proliferacija i mobilizacija matičnih stanica te stvaranje antiapoptotskih i protuupalnih čimbenika, što u konačnici rezultira smanjenjem upale i indukcijom neuroplastičnosti.

## Početna iskustva u Hrvatskoj – Poliklinika OXY

Europske krovne udruge hiperbarične medicine (EUBS – *European Underwater and Baromedical Society* i ECHM – *European Committee for Hyperbaric Medicine*) odobravaju i podržavaju primjenu HBOT-a u svrhe kliničkih istraživanja i predlažu primjenu na individualnoj razini izvan kliničkih studija (*case-by-case decision*) u slučajevima nedostatka drugoga specifičnog liječenja.

U Poliklinici OXY prospektivno pratimo pacijente s post-COVID sindromom koji se zbog druge osnovne bolesti liječe primjenom HBOT-a. Dominantni simptomi su kronični umor, nedostatak zraka, opća slabost i oštećenje kognitivnih funkcija. Učinak terapije ocjenjujemo koristeći nekoliko upitnika: *Post-COVID-19 Functional Status Scale, MMRC ljestvicu dispneje, Modificiranu Borgovu ljestvicu dispneje* te *SF 36 Zdravstvenu anketu.* Prati se plućna funkcija spirometrijski u određenim intervalima, kao i određeni laboratorijski parametri. Terapija se provodi jednom dnevno, pet puta tjedno do ukupno 20 tretmana. Terapija se izvodi na 2,2 ATA u trajanju 60 minuta frakcionirano (pet-minutne pauze disanja zraka svakih 20 minuta disanja 100% kisika) nadodano na procese tlačenja i rastlačivanja komore koji traju ukupno 20 minuta (10 min + 10 min). Uključni kriteriji podrazumijevaju pacijente starije od 18 godina koji mogu samostalno dati pristanak za terapiju te pacijente koji imaju simptome koji se ne mogu objasniti drugom patologijom izuzev post-COVID sindromom. Isključni kriteriji podrazumijevaju sve standardne kontraindikacije za HBOT (npr. neliječeni pneumotoraks, dijagnoza epilepsije u anamnezi, teške plućne bolesti), isključeni su aktivni pušači, pacijenti sa slabo kontroliranom ili teškom psihičkom bolesti, pacijenti s anamnestičkim podatcima o ranijoj traumatskoj ozljedi mozga ili drugom ne-COVID neurološkom patologijom, trudnice te pacijenti koji ne mogu redovito dolaziti na terapiju i na kontrole. Za sada se radi o malom broju pacijenata (n=11), no u sljedećem periodu od 1 – 2 godine očekujemo znatno veći broj pacijenata, a naknadno i dovršenu analizu rezultata. U našim uvjetima, za bolesnike s post-COVID sindromom i narušenom plućnom i kognitivnom funkcijom koji gravitiraju centrima gdje se provodi takav oblik terapije, HBOT predstavlja dostupnu i prema dosada provedenim istraživanjima sigurnu metodu liječenja.

## Zaključak

Prije svega, potrebno je naglasiti da HBOT predstavlja metodu koja je medicinski prepoznata i priznata kao etiološki, komplementarni i suportivni oblik liječenja u zbrinjavanju bolesnika s akutnim i kroničnim poremećajima u čijoj patofiziologiji značajnu ulogu imaju stanja ishemije i hipoksije u tkivima. Publicirane serije slučajeva i planirana randomizirana klinička istraživanja te mišljenja stručnih udruga govore o interesu znanstvene i stručne javnosti za primjenu HBOT-a kao oblika liječenja u akutnoj i kroničnoj fazi te u rehabilitaciji oboljelih od COVID-19. S obzirom na navedeno možemo reći kako navedena

opažanja, uključivši i početna iskustva u Hrvatskoj (Poliklinika OXY) ohrabruju i govore u prilog provedbe kvalitetno planiranih i strukturiranih kliničkih studija koje će ispitati učinak primjene HBO terapije kao dijela multimodalnog liječenja bolesnika s bolesti COVID-19.

## LITERATURA


1. *Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J i sur.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020;395(10223):514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
2. *Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. Clin Microbiol Rev. 2007;20(4):660–94. doi: 10.1128/CMR.00023-07.
3. *Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF.* A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet. 2020 Feb 15;395 (10223):470–473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: Lancet. 2020.
4. *Israfil SMH, Sarker MMR, Rashid PT, Talukder AA, Kawsar KA, Khan F i sur.* Clinical Characteristics and Diagnostic Challenges of COVID–19: An UpdateFrom the Global Perspective.Front. Public Health 2021;8:567395. doi:10.3389/fpubh.2020.567395.
5. *Strizova Z, Smetanova J, Bartunkova J, Milota T.* Principles and Challenges in anti-COVID-19 Vaccine Development. Int Arch Allergy Immunol. 2021;182(4):339–349. doi: 10.1159/000514225.
6. *Abdelrahman Z, Liu Q, Jiang S, Li M,Sun Q, Zhang Y, Wang X.* Evaluation of the Current Therapeutic Approaches for COVID-19: A Systematic Review and a Metaanalysis. Front. Pharmacol. 2021;12:607408. doi: 10.3389/fphar.2021.607408.
7. *Borema I, Meyne NG, Brummelkamp WH, Bouma S, Mensch MH, Kamermans F i sur.* Life without blood. Arch Chir Neer. 1959;11:70–83.
8. *Andrić D, Žiga S, Banić M, Franjić K, Marinović M, Turjak J, i sur.* Hiperbarična oksigenoterapija u kliničkoj praksi. Medix. 2020;144–145:1–82.
9. *Dooley J, King G, Slade B.* Establishment of reference pressure of transcutaneous oxygen for the comparative evaluation of problem wounds. Undersea Hyperb Med. 1997;24(4):235–244.
10. *Woo J, Min JH, Lee YH, Roh HT.* Effects of hyperbaric oxygen therapy on inflammation, oxidative/antioxidant balance, and muscle damage after acute exercise in normobaric, normoxic and hypobaric, hypoxic environments: a pilot study. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(20):7377. doi: 10.3390/ijerph17207377.
11. *Arıcıgil M, Dündar MA, Yücel A, Arbağ H, Arslan A, Aktan M i sur.* Anti-inflammatory effects of hyperbaric oxygen on irradiated laryngeal tissues. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84 (2):206–211. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.02.001.
12. *Long J, Shi Z.* [Effects of hyperbaric oxygen on mucosal inflammatory response after nasal surgery in rabbits]. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2017;31(16): 1281–1283. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001- 1781.2017.16.015.
13. *Yang ZJ, Bosco G, Montante A, Ou XI, Camporesi EM.* Hyperbaric O2 reduces intestinal ischemia-reperfusion-induced TNF-alpha production and lung neutrophil sequestration. Eur J Appl Physiol. 2001;85(1–2):96–103. doi: 10.1007/s004210100391.
14. *Yang Z, Nandi J, Wang J, Bosco G, Gregory M, Chung C i sur.* Hyperbaric oxygenation ameliorates indomethacin-induced enteropathy in rats by modulating TNF-alpha and IL-1beta production. Dig Dis Sci. 2006;51(8):1426–33. doi: 10.1007/s10620-006-9088-2.
15. *Bosco G, Casarotto A, Nasole E, Camporesi E, Salvia R, Giovinazzo F i sur.* Preconditioning with hyperbaric oxygen in pancreaticoduodenectomy: a randomized double-blind pilot study. Anticancer Res. 2014;34(6):2899–906.
16. *Bosco G, Vezzani G, Mrakic Sposta S, Rizzato A, Enten G, Abou-Samra A, i sur.* Hyperbaric oxygen therapy ameliorates osteonecrosis in patients by modulating inflammation and oxidative stress. J Enzyme Inhib Med Chem. 2018;33(1): 1501–1505. doi: 10.1080/14756366.2018.1485149.
17. *Qian H, Li Q, Shi W.* Hyperbaric oxygen alleviates the activation of NLRP-3-inflammasomes in traumatic brain injury. Mol Med Rep. 2017;16(4):3922–3928. doi: 10.3892/mmr.2017.7079.
18. *Christophi C, Millar I, Nikfarjam M, Muralidharan V, Malcontenti-Wilson C.* Hyperbaric oxygen therapy for severe acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(11):2042–2046. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.03380.
19. *Nikfarjam M, Cuthbertson CM, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V, Millar I, Christophi C.* Hyperbaric oxygen therapy reduces severity and improves survival in severe acute pancreatitis. J Gastrointest Surg. 2007;11(8):1008–1015. doi: 10.1007/s11605-007-0175-2.
20. *Thibodeaux K, Speyrer M, Raza A, Yaakov R, Serena TE.* Hyperbaric oxygen therapy in preventing mechanical ventilation in COVID-19 patients: a retrospective case series. J Wound Care. 2020;29 (Supplement).
21. *Chen RY, Tang YC, Zhong XL.* Effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe patients with COVID-19 pneumonia. Asian J Sec Mil Univ. 2020. https://kns8.cnki.net/KCMS/detail/3 1.1001.R.20200429.1212.002.html. In Chinese.
22. *Gorenstein SA, Castellano ML, Slone ES, Gillette B, Liu H, Alsamarraie C i sur.* Hyperbaric oxygen therapy for COVID-19 patients with respiratory distress: treated cases versus propensity-matched controls. Undersea Hyperb Med. 2020;47 (3):405–413.
23. *Feldmeier JJ, Kirby JP, Buckey JC, Denham DW, Evangelista JS, Gelly HB i sur.* Physiologic and biochemical rationale for treating COVID-19 patients with hyperbaric oxygen. Undersea Hyperb Med. 2021;48(1):1–12.

Liječ Vjesn 2021;143:478–489
https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-10

Zdravstvena zaštita | Health care

# Ni med cvetjem ni pravice: sličnosti i razlike Zakona o zaštiti osoba s duševnim smetnjama i Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti – *Treba li nam Zakon o zaštiti osoba sa zaraznim bolestima*?

## Ain't no justice in a flowerbed: Similarities and differences between the Law on the protection of persons with mental disabilities and the Law on the protection of the population from infectious diseases – *Do we need the Law on the protection of persons with infectious diseases?*

Goran Arbanas[1,2], Sunčana Roksandić[3,4]

[1] Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb
[2] Medicinski fakultet u Rijeci, Rijeka
[3] Katedra za kazneno pravo, Unesco Chair Unit Bioethics, Haifa
[4] Pravni fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

**Deskriptori**
PRISILNI SMJEŠTAJ MENTALNIH BOLESNIKA – zakonodavstvo; KONTROLA ZARAZNIH BOLESTI – zakonodavstvo; JAVNO ZDRAVSTVO – zakonodavstvo; LJUDSKA PRAVA; PRAVO NA ZDRAVLJE; PRAVA PACIJENATA; INFORMIRANI PRISTANAK; COVID-19; PANDEMIJA

**SAŽETAK.** Pandemija COVID-19 otvorila je neka nova pitanja u pružanju zdravstvene zaštite na koja je nužno odgovoriti u suočavanju s ovom pandemijom. Kako se pandemija COVID-19 javila u razdoblju poštivanja „ljudskih prava", u ovom članku uspoređujemo odredbe koje se tiču zaštite zdravlja te ograničavanje prava dviju ranjivih kategorija, osoba s duševnim smetnjama i osoba za koje postoji sumnja da boluju ili boluju od zaraznih bolesti, budući da se radi o kategorijama osoba čija sloboda može biti ograničena bez njihove volje u određenim slučajevima. Članak ukazuje na nedorečenosti Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti vezano uz (sudsku) kontrolu izrečenih sigurnosnih mjera, poglavito u usporedbi sa Zakonom o zaštiti osoba s duševnim smetnjama. U zaključku navodimo možebitna rješenja uočenih nedorečenosti. Autori analiziraju pravnu zaštitu navedenih kategorija osoba u odnosu na ostvarivanje njihovog prava na zdravlje i u kontekstu čl. 16 Ustava RH koji omogućuje ograničavanje prava i sloboda da bi se zaštitila sloboda i prava drugih ljudi, pravni poredak, javni moral i zdravlje, što mora biti razmjerno naravi potrebe za ograničavanjem.

**Descriptors**
COMMITMENT OF MENTALLY ILL – legislation and jurisprudence; COMMUNICABLE DISEASE CONTROL – legislation and jurisprudence; PUBLIC HEALTH – legislation and jurisprudence; HUMAN RIGHTS; RIGHT TO HEALTH; HUMAN RIGHTS; PATIENT RIGHT; INFORMED CONSENT; COVID-19; PANDEMICS

**SUMMARY.** The COVID-19 pandemic has opened new questions in rendering of health care that need to be addressed. As the COVID-19 pandemic occurred during the period of respect for "human rights", in this article the authors are comparing the provisions concerning health protection and restriction of the rights of two vulnerable categories, persons with mental disorders, and persons suspected of suffering from, or suffering from infectious diseases. Both vulnerable groups are categories of persons whose liberty may be restricted without their will in certain cases. The article points out certain vagueness of the Law on the Protection of the Population from Infectious Diseases regarding the (judicial) control of imposed security measures, especially in comparison with the Law on the Protection of Persons with Mental Disabilities. In the conclusion, the authors are providing some possible solutions to the observed ambiguities. The authors analyze the legal protection of these categories of persons in relation to the exercise of their right to health and in the context of Art. 16 of the Constitution of the Republic of Croatia. This Article enables the restriction of rights and freedoms in order to protect the freedoms and rights of other people, legal order, public morals and health, which must be proportionate to the nature of the need for restriction.

*Ni med cvetjem ni pravice,*
*rekel to je fijolice*
*smardlivi terputec*
*jalnuš, tvardogutec.*
*(Miroslav Krleža, Balade Petrice Kerempuha)*[1]

## Uvodna razmatranja

Definicija zdravlja Svjetske zdravstvene organizacije sveobuhvatno je postavljena: *Zdravlje nije samo odsut-*

Ovaj rad dijelom je načinjen u sklopu projekta Hrvatske naklade za znanost CORONA-04-2086 *Život u doba bolesti COVID-19 – socijalne implikacije za sigurnost i dobrobit ranjivih skupina u europskom kontekstu*.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Goran Arbanas, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2770-0942
Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb i Medicinski fakultet u Rijeci, Rijeka, Hrvatska,
e-pošta: goran.arbanas@bolnica-vrapce.hr

*Primljeno 15. prosinca 2020., prihvaćeno 27. rujna 2021.*

*nost bolesti i onesposobljenosti, nego potpuno tjelesno, psihičko i socijalno blagostanje.* Temeljno je pravo svakog čovjeka da posjeduje najviši stupanj zdravlja koji može postići, a nejednakost zdravstvenih prilika u svijetu, pogotovo što se tiče zaraznih bolesti, pogibeljna je za sve.[2]

U čl. 1 i 2 Konvencije o zaštiti ljudskih bića i dostojanstva ljudskog bića[3] izrijekom je navedeno kako stranke ove Konvencije štite dostojanstvo i identitet svih ljudskih bića i jamče svima, bez diskriminacije, poštivanje njihova integriteta i drugih prava i temeljnih sloboda u pogledu primjene biologije i medicine. Interes i dobrobit ljudskog bića imaju prednost nad samim interesom društva ili znanosti. Živimo u vremenu koje potvrđuje važnost praktične primjene propisanog jer smo svakoga dana svjedoci nejednakosti u pristupu zdravstvenim uslugama koja uvelike doprinosi povoljnim ili nepovoljnim ishodima liječenjima od COVID-19 diljem svijeta.[4,5]

Hrvatska, na tragu svoga štamparovskog naslijeđa,[6] dočekala je prvi val pandemije COVID-19 u proljeće 2020. godine nastojeći zaštititi ravnopravno sve svoje stanovništvo, posebice ranjive skupine. Povoljni ishod nije uvijek bio moguć. Dogodile su se i okolnosti koje su omogućile ponegdje proboj virusa u domove za starije i nemoćne osobe, posebno ranjivu skupinu u pandemiji COVID-19, što je javnost dočekala s povećanim emocijama zahtijevajući pravodobnu istragu mjerodavnih tijela.[7] Početkom 2021. pandemija je još uvijek u tijeku, kapaciteti zdravstvenih ustanova sve su manje dostupni i čini se da je sustav na rubu granica izdržljivosti.[8] Izmjene Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (ZZPZB) iz prosinca 2020. idu za ojačanjem represivnih mjera kako bi se smanjilo širenje virusa.[9]

U Republici Hrvatskoj zdravstvena djelatnost je određena kao javna djelatnost od državnog interesa. Nitko ne smije ugroziti zdravlje drugih (čl. 5 st. 2. i 3. Zakona o zdravstvenoj zaštiti /ZZZ-a/).[10] Napomena kako je svatko obvezan brinuti se o svome zdravlju od značaja je i za utvrđivanje tko je odgovoran i za koje ponašanje za kazneno djelo iz čl. 180. Kaznenog zakona – širenje i prenošenje zarazne bolesti. Pravni se sustav pobrinuo da za ovo djelo mogu odgovarati uz fizičke i pravne osobe.[11] Kazneni zakon je kao *ultima ratio* zaštitio ono što smatra najbitnijim i posebno zaštićenim vrijednostima u okviru obavljanja zdravstvene djelatnosti.[12] U tome se podudara s načelima ustrojstva zdravstvene djelatnosti i obavljanja zdravstvene skrbi. Pravo na zdravlje pruženo bez diskriminacije zahtijeva i pažljivo promišljanje regulacije pružanja zdravstvenih usluga ranjivim skupinama, kao što su osobe s duševnim smetnjama, starije osobe te osobe oboljele od zaraznih bolesti. Dakle, razumijevanje prava na zdravlje bitno je i radi razumijevanja prava i obveza svakoga od nas, kao i zakonodavaca i vršitelja izvršne vlasti u kreiranju mjera u suzbijanju pandemije COVID-19, dakle postupanje prema osobama koje imaju ili postoji sumnja da imaju COVID-19.

Pravo na zdravlje višeslojno je pravo. Zdravlje i pravo na zdravlje, baš zato što je tako bitno za čovjeka, određeno je kao jedno od najviših pravih dobara zaštićeno Ustavom RH[13] *(v. čl. 59, 65 i 70 te čl. 16, 32, 34 i 50)* te brojim međunarodnim i europskim konvencijama i dokumentima (npr. Međunarodni pakt o gospodarskim, socijalnim i kulturnim pravima[14], Konvencija o ljudskim pravima i biomedicini s dodatnim protokolima, UNESCO-ova Opća deklaracija o bioetici i ljudskim pravima[15] itd.). Pakt daje i širu zaštitu prava na zdravlje, uključujući čitav niz društveno-ekonomskih čimbenika koji unaprjeđuju uvjete za zdrav život čovjeka kao što su pravo na pristup pitkoj vodi, pravo na hranu, zdravu okolinu, o čemu će biti govora u sljedećem poglavlju.

Obavljanje zdravstvene djelatnosti vrlo je odgovoran, ali i riskantan posao te zdravstveni radnici svoju djelatnost obavljaju, odnosno moraju obavljati s vrlo visokim stupnjem opreza i odgovornosti, uslijed čega moraju biti svjesni visokog rizika koji se pojavljuje ili se može pojaviti prilikom pružanja zdravstvene zaštite.[16] Činjenica da se zdravstveni radnici profesionalno bave pružanjem zdravstvene zaštite kao javnom djelatnošću stavlja ih u položaj povećane odgovornosti sa standardom pažnje dobrog profesionalca koji moraju primijeniti prilikom obavljanja svoje djelatnosti.[17]

U ovom ćemo članku usporediti odredbe koje se tiču zaštite zdravlja dviju ranjivih kategorija, osoba s duševnim smetnjama i osoba za koje postoji sumnja da boluju ili boluju od zaraznih bolesti. Članak ukazuje na nedorečenosti potonjeg. Iako se radi o specifičnoj kategoriji osoba, poglavito imajući u vidu opasnosti zaraznih bolesti za javno zdravlje, ne smije se zaboraviti kako je dostojanstvo pojedinca vodeće načelo u pružanju zdravstvenih usluga bez obzira na tip bolesti u pitanju.[18]

## Pristup lijekovima i zdravstvenoj skrbi kao dijelovi međunarodno priznatog prava na zdravlje – što sve treba biti omogućeno svim građanima

Pravo na zdravlje navedeno je u čl. 25 Opće Deklaracije o ljudskim pravima (dalje u tekstu: UDHR)[19] i regulirano čl. 12 Međunarodnog pakta o ekonomskim, socijalnim i kulturnim pravima (dalje u tekstu: Pakt)[14]. Pravo na zdravlje sadrži i slobode: pravo na slobodu od nekonsenzualnoga medicinskog tretmana, kao što su medicinski eksperimenti i istraživanja ili prisilna sterilizacija, i na oslobađanje od mučenja i drugoga okrutnog, neljudskog ili ponižavajućeg postupanja ili kažnjavanja. Nediskriminacija i jednakost temeljni su

principi i ključne komponente prava na zdravlje. U svakom slučaju, države moraju osigurati, u najmanju ruku, minimalnu[20] razinu pristupa osnovnim materijalnim komponentama prava na zdravlje, poput pružanja esencijalnih lijekova,[21] osnovnu primarnu skrb[22] i zdravstvenu zaštitu majke i djeteta. Dakle, pravo na zdravstvenu skrb i pravo na lijekove elementi su prava na zdravlje koji su međunarodno prihvaćeni.

Države moraju jamčiti pravo na zdravlje u najvećoj mjeri svojih raspoloživih sredstava (čl. 2. Pakta). Nema opravdanja za nedostatak zaštite ranjivih članova društva od diskriminacije temeljene na zdravlju, a međunarodni Pakt zahtijeva da se pravo na zdravlje ostvari bez ikakve diskriminacije (čl. 1 para 2). Univerzalni pristup skrbi i liječenju posebno je važan za određene bolesti, poput HIV-a/AIDS-a. Jasno je da je navedeno ključno i za sprječavanje širenja COVID-19 (SARS-CoV-2) i za zaštitu osoba s duševnim smetnjama.

Sukladno čl. 89. ZZZ-a, u izvanrednim okolnostima, ako je ugrožen proces pružanja zdravstvene zaštite ili postoji neposredna opasnost za život ili zdravlje osoba, ravnatelj je dužan o tim okolnostima bez odgađanja obavijestiti ministarstvo nadležno za zdravlje i Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ). Da je pojava epidemije i sigurnosno pitanje, kako ističu Mamić i Roksandić,[23] vidljivo je i iz čl. 57. ZZPZB-a, koji nije mijenjan, a propisuje da u slučaju zlouporabe biološkog agensa ili elementarnih nesreća (poplava, potres, požar, prometna nesreća, nesreća u rudniku ili na drugom radilištu i dr.) koje mogu dovesti do epidemije ili do oboljenja od zarazne bolesti velikog broja osoba ministar može po potrebi odrediti i ove mjere radi sprječavanja i suzbijanja zaraznih bolesti: mobilizaciju zdravstvenih radnika i drugih osoba, rekviziciju opreme, lijekova, medicinskih proizvoda, prijevoznih sredstava, privremenu uporabu poslovnih i drugih prostorija za pružanje zdravstvene zaštite, izolaciju i liječenje te određivanje posebnih zadataka pravnim osobama koje obavljaju zdravstvenu djelatnost i privatnim zdravstvenim radnicima.

Reakcija pojedinih država na pojavu virusa SARS-CoV-2 i bolesti COVID-19 poseban je izazov ne samo za uspostavljene zdravstvene sustave, nego i za poštivanje ljudskih prava općenito i proklamirane vrijednosti Europske Unije i Ustava Republike Hrvatske.

## Ne(jednakost) pacijenata pred zakonom i liječnikom – odlučivanje o „životima nevrijednim življenja" – negiranje autonomije i dostojanstva pojedinca

Liječenje i medicinska praksa u posljednjih su se stotinjak godina, uz napredak u području ljudskih prava, promijenili iz paternalističkog stajališta u kojem liječnik zna što je za bolesnika (pacijenta) najbolje u suradnički (savjetodavni, partnerski) stav gdje liječnik (i drugi zdravstveni djelatnici) bolesniku služi kao suradnik, stručnjak koji daje savjete, koji nudi moguća rješenja ili upute za poboljšanje zdravlja ili liječenje bolesti.[24,25] Ponekad regulacija povećane zaštite ljudskih prava, uključujući i za oživotvorenje prava na zdravlje, slijedi nakon sustavnih i rasprostranjenih povreda čovječnosti. Nürnberško suđenje najznačajnijim liječnicima Trećeg Reicha u predmetu Brandt i ostali[26,27] za ratne zločine i zločine protiv čovječnosti počinjene podvrgavanjem zatočenika logora smrti medicinskim eksperimentima i provođenjem programa eutanazije ljudi nevrijednih življenja, ostavilo je neizbrisiv trag u razvoju medicinskog prava, bioetike i ljudskih prava.[28–30] Problematizirajući odnos ovih disciplina, Annas ističe kako upravo Nürnberški kodeks predstavlja „vezivno tkivo koje povezuje ljudska prava, bioetiku i medicinsko pravo te se može ustvrditi da je upravo u Nürnberškom suđenju nacističkim liječnicima rođena moderna bioetika."[31] Ne smije se zaboraviti niti na brojne eksperimente koji su rađeni za vrijeme Drugoga svjetskog rata vezano uz infektivne bolesti,[32] a čija otkrivanja su zasigurno ojačala potrebu regulacije i zaštite prava pacijenata.

U suđenju nacističkim liječnicima u predmetu Brandt i ostali, prvome od dvanaest nürnberških suđenja pred Vojnim tribunalom Sjedinjenih Američkih Država koja su uslijedila nakon glavnoga nürnberškog suđenja utvrđeno je deset načela za procjenu dopuštenosti provođenja eksperimenata na ljudima, danas poznatih pod nazivom *Nürnberški kodeks* – dekalog koji „slavi slobodu i ljudsko dostojanstvo"[33–35]. Istaknuto mjesto u dekalogu pripada prvom načelu da je pristanak na eksperimentiranje „apsolutno esencijalan".[35] Posebno je utvrđeno kako dužnost i odgovornost za utvrđivanje kvalitete pristanka počiva na svakom pojedincu koji inicira, usmjerava ili se upušta u istraživanje te da je to osobna dužnost i odgovornost koja se ne može nekažnjeno prenijeti na drugoga. Informirani pristanak postaje od tog trenutka nezaobilazan ne samo za valjanost medicinskog istraživanja, nego i za pružanje zdravstvenih usluga općenito. Hrvatski Zakon o zaštiti pacijenta to izrijekom i navodi.[36]

Prema paternalističkom modelu, koji zanemaruje načelo autonomije i protivan je informiranom pristanku, liječnik skrbi o bolesniku slično kao što roditelj skrbi o svome djetetu, u njegovu najboljem interesu. Liječnik je taj koji zna što je najbolje za bolesnika i ima znanja koja bolesnik nema te čak može i skrivati neke informacije od bolesnika, jer smatra da je tako bolje za bolesnika (opet vrlo slično skrivanju potpune istine od djeteta, kada smatramo da će spoznaja djetetu donijeti više štete nego koristi). Primjer ovog skrivanja istine jest skrivanje činjenice da osoba npr. boluje od smrtonosnog karcinoma te da je bolje da ne zna istinu. Drugi model jest model autonomije, prema kojemu su liječ-

nik i bolesnik dvije odrasle, odgovorne osobe i bolesnik ima autonomiju da donosi odluke o sebi. Prema ovom modelu bolesnik može donijeti i odluke za koje liječnik ne mora smatrati da su u bolesnikovu najboljem interesu, dok god je bolesnik ove odluke donio svojom voljom, uz raspolaganje svim važnim informacijama, a na temelju svojih životnih stavova.[37] U većini zemalja u svijetu (zasigurno u svim europskim zemljama) prihvaćen je model autonomije, a zaštita prava pacijenata pomno je regulirana. No, u praksi postoje i dalje brojne situacije u kojima unatoč javno deklariranom prihvaćanju modela autonomije (i suradništva) postoje brojne implicitne, skrivene i prikrivene paternalističke ideje.[38] One su najviše vidljive upravo u pristupu osobama s duševnim smetnjama, ali i u mjerama zaštite od zaraznih bolesti. Ponekad opravdano, ponekad neopravdano.

Dakle, upravo na temeljima važnosti postojanja informiranog pristanka razvio se model autonomnog odlučivanja. Informirani pristanak znači da bolesnik donosi vlastite odluke, na temelju podataka (informacija) koje dobije od svog liječnika i drugih zdravstvenih i nezdravstvenih djelatnika, uzimajući u obzir sve rizike, nuspojave, moguće štetne događaje, kao i koristi, dobrobiti i mogućnosti liječenja, ali i vlastite stavove i stajališta o životu i bolesti te uzimajući u obzir svoja moralna, vjerska, filozofska, kulturna i osobna stajališta.[39–42] Iz ovakve medicinske prakse u kojoj pojedinac ima pravo donositi vlastite odluke o svome zdravlju i liječenju izuzeti su oni bolesnici koji zbog svoje bolesti mogu ugrožavati svoj ili tuđi život, zdravlje ili sigurnost.

Ovdje valja opet podsjetiti na povijest. Ideja uništenja bezvrijednih života u nacističkoj Njemačkoj sustavno je realizirana, osim vršenjem kriminalnih eksperimenata u okviru programa T-4, provođenjem eutanazije osoba s duševnim smetnjama protiv njihove volje. Idejni tvorac pojma života nevrijednog življenja glasoviti je teoretičar kaznenog prava, Karl Binding, koji je svoja stajališta bazirao na učenju dobitnika Nobelove nagrade za fiziologiju i medicinu Alexisa Carrela, koji je predlagao eutanaziranje zločinaca i osoba s duševnim smetnjama.[43] U glasovitom djelu napisanome u koautorstvu s psihijatrom Alfredom Hockeom, *Dopustivost uništenja bezvrijednih života*[44], korištenom od strane nacista kao opravdanje programa T-4, Binding je, pošavši od premise da osobe s duševnim smetnjama nemaju pravno relevantnu volju pa istu za njih očituje netko drugi, i od premise da je samoubojstvo legalno, izveo konkluziju da i o njihovom samoubojstvu treba odlučivati netko drugi, a kako je njihov život bezvrijedan, racionalno je uništiti ga.[45] Program T-4 započeo je 1939. godine Hitlerovim dopuštenjem da Brandt odredi izvjestan broj liječnika koji će pružati „smrt iz milosrđa". Takva je „milost" u narednih godinu i pol dana u stotinama bolnica ukazana više od 70.000 ljudi, u onome što se može opisati kao „glavna proba za uništenje Židova, homoseksualaca, komunista, Cigana, Slavena i ratnih zarobljenika koja će ubrzo uslijediti".[46,47]

Poput mnogih drugih njemačkih liječnika toga vremena, Brandt je smatrao kako zdravlje društva u cjelini ima prednost pred zdravljem pojedinaca. Na društvo se gledalo kao na jedinstveni organizam koji je trebalo izliječiti, stoga se na njegove najslabije i neizlječive članove gledalo kao na dijelove koje bi trebalo odstraniti. Zaštita pojedinca zapravo nije ni postojala jer je pokleknula pred tada shvaćenom „općom dobrobiti."

Upravo poučene takvim naslijeđem, europske su države posebno oprezne pri postupanju s osobama koji ne mogu same odlučiti o svom zdravlju i postavljaju stroge pravne okvire koji služe zaštiti prava tih osoba.

Zarazne bolesti, njihove epidemije i pandemije bile su od velikog utjecaja na ratove i oružane sukobe od davnina. Na propast civilizacija i razvoj povijesti čovječanstva duboko su utjecale. Kuga u Ateni promijenila je ravnotežu snaga između Atene i Sparte, završavajući zlatno doba Perikla i Atenine prevlasti u antičko doba. S padom Grčke i nakon toga Rimskog Carstva, velikim dijelom uzrokovanim „Justinijanovom kugom", povijest se zauvijek promijenila. Starosjedilačka populacija, izložena virulentnim infekcijama od strane imunih osvajača, desetkovala je domorodačku populaciju te kao rezultat doprinijela promijeni povijesti. U doba istraživanja, invazija Europljana u Latinskoj Americi, Aziji, Indiji i Africi ne bi imala takve posljedice po domorodačko stanovništvo da nije bilo virusa na koje potonji nisu bili imuni.

Često se zaboravlja pristup koji je bio kroz povijest karakterističan prema osobama koje su bile nositelji virusa, odnosno oboljele od bolesti koje su se pojavile kao epidemije.[48] Osim zvjerskih eksperimenata nad tim osobama u određenim povijesnim razdobljima, virusi su korišteni i kao oružje protiv domicilnog stanovništva kao dio borbe za prevlast nad teritorijem. Danas, možda i zbog povijesnog iskustva, UN je posebno pozvao države članice i međunarodnu zajednicu da uključe specifične potrebe i prioritete domorodačkih naroda u rješavanju globalnog izbijanja COVID-19.[49] Kao i kod osoba s duševnim bolestima, malo se toga pitalo u povijesti i osobe koje su bile oboljele od zaraznih bolesti. Navedene sličnosti postupanja prema tim dvjema skupinama ranjivih osoba ponukale su nas na usporedbu zakonske regulacije.

## Dvije skupine bolesnika kod kojih se zakonski može odrediti prisilno liječenje i ograničavanje kretanja

U ovom ćemo poglavlju ukazati na brojne duboke razlike između ovih dviju skupina bolesnika koje proizlaze iz različitog stajališta zakonodavca prema njima, iako obje kategorije imaju pravo na zdravlje.

Ustav u čl. 16. omogućuje ograničavanje prava i sloboda da bi se zaštitila sloboda i prava drugih ljudi, pravni poredak, javni moral i zdravlje, što mora biti razmjerno naravi potrebe za ograničavanjem. Ova dilema između ograničavanja prava jedne osobe radi zaštite prava druge osobe bila je temom više sudskih odluka i stručnih rasprava i u kontekstu zdravstvene zaštite, vezano uz obvezno cijepljenje.[50] Pri poštivanju prava osobe na donošenje odluka o liječenju mora se uzeti u obzir da pravo na odlučivanje ne smije ugroziti javno zdravlje, odnosno zdravlje drugih. U slučaju ugroze vlastitog ili tuđeg života, zdravlja ili sigurnosti, kada se provodi prisilni smještaj ili liječenje, potrebno je uskladiti s jedne strane opasnost po život, zdravlje ili sigurnost drugih ljudi (ili same osobe prema sebi), tj. prava na zdrav život[12] i prava osobe na donošenje odluka o svom liječenju. Pri tome ograničenje prava mora biti razmjerno naravi potrebe za ograničavanjem prava.

U današnjoj medicinskoj praksi postoje dvije skupine bolesnika kod kojih se zakonski može odrediti prisilno liječenje i ograničavanje kretanja: duševni i zarazni (infektološki) bolesnici, koji mogu nositi rizik po zdravlje ili život drugih (ili sebe). Dok se o jednoj od ovih skupina bolesnika (osoba s duševnim smetnjama) i do sada puno govorilo, pisalo i bili su prisutni u medijima, kao i u znanstvenim i stručnim radovima, o drugoj skupini (oboljelih od zaraznih bolesti) gotovo se uopće nije govorilo zadnjih desetljeća sve do proljeća 2020., tj. do pojave pandemije koju uzrokuje COVID-19.

Već sami nazivi zakona kojima se reguliraju ove dvije skupine bolesnika govore o tome kakav je stav zakonodavca prema ovim bolesnicima. Zakon kojim se reguliraju prisilni smještaj i prisilno zadržavanje osoba s težim duševnim smetnjama jest Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama (ZZODS).[51] Zakon kojim se regulira obvezna izolacija i liječenje te ograničavanje kretanja oboljelih od zaraznih bolesti (ili onih pod sumnjom od obolijevanja) jest Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (ZZPZB). Već sami nazivi zakona ukazuju da se prvim zakonom štite osobe s duševnim smetnjama (premda oni također u određenim slučajevima predstavljaju rizik za život, zdravlje i sigurnost drugih ljudi), dok se drugim štiti pučanstvo (od oboljelih od zaraznih bolesti). Već ova činjenica o razlici u nazivu zakona govori o osnovnoj intenciji zakonodavca i poimanju razmjernosti u ograničavanju ljudskih prava.

U oba slučaja intencija države trebala bi biti ista (tj. zaštita građana – kako od zaraznih bolesti, tako i od duševnih bolesti), uz poštivanje prava oboljelih – no razlike, što zakonski opravdane, što zakonski neopravdane, ipak postoje.

## Zakonski propisi i procedura kod određivanja prisilnog (nedobrovoljnog) liječenja i smještaja, odnosno obveznog liječenja i izolacije

Prisilna hospitalizacija, smještaj, zadržavanje i izolacija predstavljaju oblike lišenja (ograničavanja) slobode, čak i kad se provode u stanu (kući, domu) bolesne osobe, jer se osoba lišava temeljnog prava na kretanje[52], ali ponekad i adekvatne zdravstvene skrbi. U svakom slučaju, ograničenje slobode trebalo bi se provoditi na zakonit način, uz poštivanje svih standarda vezanih uz lišenje slobode općenito i oživotvorenje prava na zdravlje. Europska konvencija za ljudska prava[53] napominje da nitko ne smije biti lišen slobode, osim u skladu sa zakonom propisanim postupkom. Hrvatski Ustav u čl. 22. kaže da o oduzimanju i ograničenju slobode odlučuje sud. Lišenje slobode iz zdravstvenih razloga najviše je u praksi do sada dolazilo do izražaja u primjeni nad osobama s duševnim smetnjama koje su zbog činjenice teške duševne bolesti neposredno i aktualno opasne za svoju okolinu, a lišenje slobode nad njima propisano je odredbama *lex specialis* zakona, ZZODS-a. Pojava COVID-19 to je pitanje otvorila i za osobe koje boluju od te bolesti ili postoji sumnja da su oboljele.

U ZZODS-u se vrlo detaljno opisuje pravni i medicinski postupak u slučaju kad liječnik utvrdi da neka osoba zbog svoje duševne bolesti ugrožava vlastiti ili tuđi život, zdravlje ili sigurnost. Psihijatar ima rok od 48 sati u kojem mora utvrditi postoje li razlozi za prisilno zadržavanje (čl. 29. st. 1.). Drugim riječima, psihijatar ima 48 sati za provođenje svih dijagnostičkih postupaka, tijekom kojih mora utvrditi od koje duševne bolesti i kojeg intenziteta osoba boluje te postoji li ozbiljna i izravna ugroza tuđeg ili života bolesnika. Ako je prisilno zadržavanje potrebno, tada se aktivira postupak na način da psihijatrijska ustanova bez odgode, a najkasnije 12 sati od odluke o prisilnom zadržavanju, o tome obavještava nadležni županijski sud.

Nakon toga, prisilni smještaj je pod ingerencijom nadležnoga županijskog suda. Sudac najkasnije u roku od 72 sata mora posjetiti prisilno zadržanu osobu u psihijatrijskoj ustanovi i saslušati je, izvršiti uvid u medicinsku dokumentaciju i saslušati voditelja odjela (čl. 36. ZZODS-a).

ZZODS jasno propisuje da se u slučaju ovakvog „civilnog“, „neforenzičkog“ (vidi kasnije u tekstu) prijema osoba zadržava u psihijatrijskoj ustanovi (čl. 31.). Ukoliko sud utvrdi da su zadovoljeni uvjeti iz čl. 27. ZZODS-a donijet će rješenje o prisilnom smještaju koje traje do 30 dana, a računajući od dana kada je psihijatar donio odluku o prisilnom zadržavanju.

Posebnu kategoriju prisilno smještenih duševnih bolesnika čine forenzički bolesnici, tj. oni koji su prethodno počinili neko protupravno djelo i kod kojih je psihijatrijskim vještačenjem utvrđeno da su djelo po-

činili pod utjecajem duševne bolesti zbog koje nisu bili sposobni shvatiti značenje svojega postupanja ili kontrolirati svoju volju (tzv. neubrojive osobe) te kod kojih postoji vjerojatnost od počinjenja novog težeg djela u budućnosti, upravo zbog ove bolesti i da je za otklanjanje te opasnosti potrebno njezino liječenje u psihijatrijskoj ustanovi (čl. 51.). I za njih je jasno propisano u koje se ustanove oni smještaju, pod kojim uvjetima, u kojim situacijama se ovaj smještaj može produživati i koje su njihove mogućnosti kontrole ovog postupka.

Postupanje prema osobama koje boluju od zaraznih bolesti (pr)opisano je u ZZPZB-u. U čl. 21. propisuje se da se osobe koje su oboljele ili za koje se sumnja da boluju od zaraznih bolesti obvezno izoliraju i liječe u zdravstvenim ustanovama, u stanu ili u drugim odgovarajućim objektima ako tako procijeni doktor opće medicine. Sukladno odredbi čl. 21. st. 2. i 3. ZZPZB-a iznimno, a prema epidemiološkoj ocjeni Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), odnosno Zavoda za javno zdravstvo županije, odnosno Grada Zagreba, ili prema procjeni doktora medicine specijalista epidemiologije, odnosno drugoga nadležnog doktora medicine određene specijalnosti, osobama za koje se utvrdi da su oboljele, za koje se posumnja da boluju od bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 ili zdravim osobama koje su bile u kontaktu s oboljelim osobama od te bolesti, odnosno dolaze iz područja zahvaćenog bolešću COVID-19 uzrokovanom virusom SARS-CoV-2, može se odrediti izolacija u vlastitom domu, odnosno u drugom odgovarajućem prostoru – samoizolacija ako za to postoje odgovarajući uvjeti.

Suprotno mjerama koje se provode kod duševnih bolesnika, u ovom zakonu nije propisano tko je taj koji pokreće postupak (tj. nije jasno propisano tko je osoba ili ustanova koja će pokrenuti postupak obveznog izoliranja i liječenja – je li to liječnik opće [obiteljske] medicine ili doktor medicine specijalist epidemiologije, koji se spominju u čl. 7. istog zakona u kojemu se kaže da su osobe koje stalno ili povremeno izlučuju klice zarazne bolesti obvezne pridržavati se propisanih mjera i uputa) i koliko će dugo liječenje (ili izolaciju) provoditi. Također, nisu propisane mjere kontrole i nadzora ovog postupka od strane suda kao kada se radi o osobama s duševnim smetnjama i njihovom prisilnom smještaju, i u konačnici, nije propisano da se treba obavijestiti nadležni sud, već se ova mjera provodi bez kontrole suda ukoliko ne dođe do upravnog postupka.

Također, zakonodavac je u potpunosti propustio normirati postupanje u slučaju kad osoba sa zaraznom bolešću ne želi pristati na ovo obvezno izoliranje i liječenje, što je jasno učinio kada je riječ o osobi s duševnim smetnjama. Nejasno je tko treba u tom slučaju obavijestiti nadležno tijelo od zdravstvenih radnika (infektolog, epidemiolog, liječnik obiteljske medicine ili zdravstvena ustanova), niti koja sve tijela treba obavijestiti (treba li obavijestiti državni inspektorat, policiju o sumnji na počinjenje prekršaja, kaznenog djela, državno odvjetništvo, HZJZ?). Policija jest uvijek ovlaštena za postupanje, no, za razliku od postupanja prema osobama s duševnim smetnjama, nije normirano što bi pravosudni sustav u tom slučaju trebao učiniti – uputiti osobu na liječenje u infektološku bolnicu (jer je osobi određeno [doduše svojevoljno, bez sudjelovanja kontrolnih mehanizama sudstva] obvezno izoliranje i liječenje u zdravstvenoj ustanovi) ili bi osobu trebalo pritvoriti, tj. smjestiti je u pravosudni sustav (jer je prekršila zakon). Doduše, Kazneni zakon propisuje mogućnost određivanja posebnih obveza počinitelju, ali propisuje i da se posebne obveze koje uključuju liječenje mogu izreći samo uz pristanak počinitelja (čl. 63, odnosno čl. 62 st. 2 toč. 4., 5. i 6.). Za to bi ipak trebalo čekati okončanje kaznenog postupka, što je, kada je u pitanju suzbijanje zaraznih bolesti, apsolutno neučinkovito. Nadalje, razdoblje zadržavanja bez sudske zaštite u slučaju duševnih bolesnika može trajati maksimalno 60 sati, a u slučaju oboljelih od zaraznih bolesti takva neposredna sudska zaštita u ZZPZB-u nije propisana.

ZZODS jasno navodi da se medicinski postupak mora primjenjivati u najboljem interesu osobe s duševnim smetnjama i na način koji u najmanjoj mjeri ograničava njezina prava (čl. 9. st. 1.), drugim riječima jasno se navodi i napominje da se mora voditi briga o tome da se prava osobe s duševnim smetnjama ograničavaju samo onoliko koliko je to potrebno, što je i u skladu s načelom razmjernosti. U stavku 2. istog članka napominje se da se prednost pred prisilnim mjerama treba dati dobrovoljnom prihvaćanju suradnje u medicinskom postupku i uvažavanju želja i potreba osobe s duševnim smetnjama.

I dok se pri propisivanju postupanja osoba s duševnim smetnjama s pravom ponavlja osiguravanje prava duševnih bolesnika, u ZZPZB-u naglašava se obveza osoba oboljelih od zaraznih bolesti, kao i onih koje izlučuju klice zaraznih bolesti, da se pridržavaju propisanih mjera i uputa (čl. 7.), uopće ne spominjući potrebu da se osiguraju prava ovih osoba i njihove želje u liječenju koliko god je to moguće. Ovdje valja podsjetiti kako Zakon o zaštiti prava pacijenata, kao *lex generalis* navodi u svom članku 2 kako se svakom pacijentu jamči opće i jednako pravo na kvalitetnu i kontinuiranu zdravstvenu zaštitu primjerenu njegovom zdravstvenom stanju, sukladno općeprihvaćenim stručnim standardima i etičkim načelima, u najboljem interesu pacijenta uz poštivanje njegovih osobnih stavova.

Zanimljiva je i razlika u terminologiji pri propisivanju obveznog (prisilnog) izoliranja, smještaja i liječenja bolesnika – za osobe s duševnim smetnjama navodi se kako ih se prisilno smješta, dok se za oboljele od

zaraznih bolesti određuje obvezna izolacija i liječenje. Čak i ova jezična razlika govori o temeljnom stavu zakonodavca u jednom, odnosno drugom primjeru.

Budući da je primarno zaštitno dobro ZZODS-a sama osoba s duševnim smetnjama, a ZZPZB-a zdravlje drugih, ova jezična razlika ipak otkriva složenost samih zakona, odnosno mješovitost zaštićenih pravnih dobara u oba navedena zakona.

## Bolest ili sumnja na bolest

U slučaju duševnih bolesnika, prisilno zadržavanje i smještaj mogući su samo ako osoba ima teže duševne smetnje (čl. 27. ZZODS-a). Dakle, osobi moraju biti dijagnosticirane duševne smetnje (a ne samo sumnja na duševnu smetnju). Također, nije dovoljno da se radi o bilo kojoj duševnoj smetnji, već to mora biti teža duševna smetnja, koja je u zakonu definirana kao ona koja po svojoj naravi ili intenzitetu ograničava ili otežava psihičke funkcije osobe u toj mjeri da joj je neophodna psihijatrijska pomoć (čl. 3.). I u slučaju forenzičkih psihijatrijskih bolesnika (tj. neubrojivih osoba) osoba mora imati težu duševnu smetnju, koja je utvrđena postupkom vještačenja u kaznenom postupku.

Suprotno tomu, u slučaju zaraznih bolesti čl. 21. ZZPZB-a predviđa da se osoba za koju se sumnja da boluje od zarazne bolesti obvezno izolira i liječi. Dakle, dovoljna je sumnja za lišenje slobode i prisilno liječenje, suprotno duševnim bolesnicima kod kojih je potrebna potvrda prisutnosti duševne bolesti, razmjerno naravi pogibelji. To je opravdano kada je u pitanju pandemija, ali ipak bi ovlast izricanja i mogućnost hitne kontrole izrečene mjere trebala biti nedvosmisleno i jasno propisana.

Osim što se kod osoba s duševnim bolestima zahtijeva da se potvrdi duševna bolest prije zadržavanja, još se izrijekom naglašava da se psihijatrijska dijagnoza mora temeljiti na važećim međunarodno priznatim klasifikacijama mentalnih poremećaja.[54] Poznato je da postoji stigmatizacija ne samo prema osobama s duševnim smetnjama, već i prema psihijatrima i drugim stručnjacima koji se bave duševnim bolestima te ponekad prema psihijatriji kao struci,[55,56] ali i zbog povijesnih iskustava, osobe koje se prisilno smještaju moraju imati najveću moguću pravnu zaštitu. No, imaju li dovoljnu zaštitu osobe za koje postoji sumnja da boluju ili su oboljele od zaraznih bolesti? Imaju li zaštitu epidemiolozi i drugi stručnjaci koji su izloženi najvećem stresu i ugrozi u pružanju zdravstvene zaštite usred pandemije i mogućeg kolapsa zdravstvenog sustava?

Europski sud za ljudska prava u svojim odlukama polazi od toga da bi se osobi oboljeloj od duševne bolesti moralo pouzdano dokazati („objektivnim medicinskim vještačenjem“) da je riječ o duševno oboljeloj osobi.[57] Iz prakse Europskog suda za ljudska prava, kako je potvrđeno u predmetu Enhorn protiv Švedske *(br. no. 56529/00, od 25.1.2005.)*[58] koji se izričito odnosio na zaraznu bolest podnositelja – HIV-pozitivan status – proizlazi da je zakonito ograničenje slobode moguće samo ukoliko postoje slijedeće okolnosti: 1) da širenje zarazne bolesti predstavlja opasnost za javno zdravlje ili sigurnost te 2) da je lišenje slobode zaražene osobe jedina mjera kojom se može spriječiti širenje zarazne bolesti, zato što su sve druge mjere iskušane i bile su neuspješne. Oba kriterija moraju biti ispunjena kumulativno, što znači da kada prestane postojati samo jedan od njih, tada prestaje i zakonska osnova lišenja slobode. Dakle, za razliku od osoba s duševnim smetnjama, koje mogu biti lišene slobode i zbog ugrožavanja sebe samih, kao i radi vlastitog liječenja (v. ESLJP Veliko vijeće, *Rooman protiv Belgije*, br. 18052/11 od 31. 1. 2019.), osobe pod sumnjom ili koje su zaražene zaraznim bolestima mogu biti lišene slobode isključivo ako za to postoje socijalni sigurnosni razlozi.[59] No, samo kao zadnja mjera i uz poštivanje razmjernosti.

## Stvaran ili potencijalni rizik

Dakle, da bi se prisilno zadržalo i smjestilo osobu s duševnim smetnjama, ova osoba mora ozbiljno i izravno ugrožavati vlastiti ili tuđi život, zdravlje ili sigurnost. Drugim riječima, nije dovoljno da osoba u blažoj mjeri ili potencijalno ugrožava sebe ili druge. Također, ova ugroza mora biti upravo zbog težih duševnih smetnji, a ne zbog kojega drugog razloga. Mora postojati stvaran rizik.

Za neubrojive osobe (radi se o osobama kod kojih je u kaznenom postupku utvrđeno da su počinile neko protupravno djelo) da bi ih se prisilno smjestilo u psihijatrijsku ustanovu potrebno je da je vještak psihijatar utvrdio da postoji vjerojatnost da bi ta osoba zbog težih duševnih smetnji (zbog kojih je nastupila njezina neubrojivost) mogla ponovno počiniti teže kazneno djelo.

U slučaju zaraznih bolesti, obolijevanje pa čak i sumnja da osoba boluje od zaraznih bolesti dovoljna je da joj se odredi obvezno izoliranje i liječenje, znači već kada postoji potencijalni rizik. Upravo radi toga, potrebno je da je ovaj „medicinski dio“ dijagnoze bude što je moguće vjerodostojniji i provjeren. Liječnici i mikrobiolozi ovdje, kako izgleda, zamjenjuju jasno reguliranu pravnu zaštitu kada se radi o ograničavanju prava pojedinca.

## Načelo proporcionalnosti u odnosu prema predviđenim rizicima i mogućim posljedicama

Svako ograničenje slobode ili prava moralo bi biti razmjerno naravi potrebe za ograničenjem u svakome pojedinom slučaju. I dok za forenzičke bolesnike

znamo da je najveći broj onih koji se nalaze na liječenju u sklopu prisilnog smještaja po čl. 51. ZZODS-a zbog protupravnog djela ubojstva, dakle njihove opasnosti za druge, u slučaju zaraznih bolesti poznato je da je mogućnost zaraze drugih osoba iznimno velika, ali nije došlo do iste namjerno (u velikoj većini slučajeva). Stoga, potencijalan rizik za opasnost drugih osoba postoji u oba slučaja, iako su preduvjeti za izolaciju različiti. Ograničavanje sloboda duševnih bolesnika strogo je kontrolirano i traži se stvaran rizik, dok je kod zaraznih bolesti dovoljan potencijalan rizik bez obzira na ličnost osobe.

Također, kod duševnih bolesnika zahtijeva se manje restriktivan model (liječenje na slobodi) ako je njime moguće umanjiti rizik od počinjenja novog djela u budućnosti. Istovjetno, čl. 21. ZZPZB-a također predviđa da se osobe mogu liječiti u stanu, ako za to postoje uvjeti prema procjeni doktora opće (obiteljske) medicine. Ovdje dolazi do izražaja da se i ZZPZB-om i ZZOSD-om štite individualna i kolektivna pravna dobra. Pitanje je, kako smo već istaknuli, jesu li uvjeti u domu primjereni za brzo reagiranje u svakom pojedinom slučaju u slučaju naglog pogoršanja bolesti. U slučaju pandemije, jasno je da svi za koje postoje sumnja da imaju bolest ne mogu biti u zdravstvenoj ustanovi, već samo oni za koje se pokaže zdravstvena potreba.

## Mogućnost kontrole

Zakonodavac je predvidio da prisilno liječenje duševnih bolesnika mora biti pod sudskim nadzorom te je u čl. 13. ZZODS-a jasno naveo da svako prisilno zadržavanje u psihijatrijskoj ustanovi podliježe sudskom nadzoru. Prisilno zadržana i prisilno smještena osoba, kao i njezin odvjetnik, imaju pravo na žalbu protiv rješenja kojom joj se određuje prisilni smještaj (čl. 42. st. 1.). S druge strane, psihijatrijska ustanova ima pravo na žalbu u slučaju određivanja otpusta prisilno smještene osobe (čl. 42. st. 3.). I neubrojive osobe (koje su dakle prethodno već počinile protupravno djelo) imaju pravo jednom u šest mjeseci predlagati otpust iz psihijatrijske ustanove (čl. 58.).

ZZODS je naložio i uspostavljanje Povjerenstva za zaštitu osoba s duševnim smetnjama, čiji je jedan od glavnih zadataka ispitivati pojedinačne slučajeve prisilnog zadržavanja i smještaja u psihijatrijsku ustanovu te predlagati preporuke radi otklanjanja uočenih nepravilnosti (čl. 74.). Ovo povjerenstvo ima 11 članova, od čega je pet psihijatara, četiri stručnjaka iz područja prava, jedan iz područja socijalnog rada, a jedan predstavnik udruga registriranih iz područja zaštite ljudskih prava (čl. 75. ZZODS-a).

U slučaju osoba oboljelih od zaraznih bolesti i kod kojih postoji sumnja da boluju od zaraznih bolesti zakonodavac nije jasno predvidio za sve slučajeve izricanja mjera mogućnost kontrole ovog obveznog (prisilnog) liječenja odnosno samoizolacije. Nadzor nad provedbom mjera za zaštitu pučanstva od zaraznih bolesti obavljaju nadležni sanitarni inspektori Državnog inspektorata, čije su ovlasti proširene izmjenom čl. 69. ZZPZB-a pretposljednjom novelom Zakona. Mjere iz članka 68. i 69. ZZPZB-a naređuju se rješenjem. Žalba odnosno tužba protiv tih rješenja ne odgađa njihovo izvršenje. Jednako tako, ako sanitarni inspektor Državnog inspektorata prilikom inspekcijskog nadzora ocijeni da postoji epidemiološka indikacija koja zahtijeva da se hitno poduzme određena mjera zbog uklanjanja opasnosti za zdravlje i život pučanstva, naredit će usmenim rješenjem izvršenje takve mjere bez odgađanja. Dakle, nije omogućeno pravo na žalbu na samoizolaciju u svim situacijama, primjerice kada je mjera usmeno izrečena od strane epidemiologa, već samo kada npr. rješenje o samoizolaciji donese državni inspektor, što znači da nisu svi građani u jednakom položaju ovisno o pravu na žalbu iako se na njima provode potencijalno i iste mjere.

Naime, nadležni liječnik ili ustanova u slučaju zarazne bolesti ne moraju o izrečenim mjerama obavijestiti sud, niti će osoba dobiti odvjetnika. Također, ne postoji posebno tijelo koje bi pratilo provođenje pojedinačnih slučajeva obveznog (prisilnog) liječenja ili samoizolacije, niti predlagalo preporuke za otklanjanje uočenih nepravilnosti (kao što je to predviđeno u slučaju duševnih bolesnika). Ovdje moramo reći da će u tom slučaju opet primijeniti kao *lex generalis* Zakon o zaštiti prava pacijenata i moramo izreći sumnju je li pravo na zdravlje i zaštitu dostojanstva pojedinca dovoljno zajamčeno nedorečenim propisivanjem mogućnosti nadzora kako to trenutno čini ZZPZB.

## Trajanje mjere

Prisilno zadržavanje osobe s duševnim smetnjama bez sudskog rješenja može trajati najdulje osam dana od trenutka donošenja odluke o prisilnom zadržavanju (čl. 36. ZZODS-a). Budući da psihijatar ima razdoblje od 48 sati u kojem može odlučivati o potrebi prisilnog zadržavanja, to znači da je maksimalna mogućnost u kojoj psihijatar može odlučivati o nečijem prisilnom zadržavanju bez sudske odluke deset dana.

Prisilni smještaj može trajati do 30 dana, no prije isteka prisilnog smještaja psihijatrijska ustanova može predložiti sudu produženje prisilnog smještaja. Sud može produžiti smještaj do tri mjeseca, a svaki daljnji prisilni smještaj može se produžiti rješenjem suda do šest mjeseci (čl. 40. ZZODS-a).

Drugim riječima, u slučaju duševnih bolesnika dužina trajanja prisilnog smještaja jasno je definirana zakonom i kod svakog produženja ovo produženje određuje sud, a nikada psihijatar. Psihijatrijska ustanova predlaže produženje, no o njemu odlučuje sud.

Važno je napomenuti da trajanje prisilnog smještaja ne traje do završetka liječenja, već samo do trenutka kada su prestali razlozi za prisilni smještaj (čl. 47.). Dakle, premda osoba i dalje boluje od iste teške duševne bolesti i premda ova bolest može biti jednakog intenziteta i iste vrste kliničke slike, u trenutku kad prestane opasnost po vlastiti ili tuđi život, zdravlje ili sigurnost, prestaju trajati razlozi za prisilni smještaj i osobu treba (ako dobrovoljno ne pristaje na hospitalizaciju) pustiti iz psihijatrijske ustanove (premda je bolesna i neizliječena).

Trajanje prisilnog smještaja neubrojive osobe u psihijatrijsku ustanovu određuje se na šest mjeseci (čl. 51. ZZODS-a), nakon čega se može produžiti. Prisilni smještaj neubrojive osobe može trajati najdulje do isteka najviše propisane kazne za protupravno djelo koje je neubrojiva osoba počinila (čl. 56. ZZODS-a). Drugim riječima, nakon isteka najviše propisane kazne, čak i ako je ocjena psihijatara da postoji i nadalje visoki rizik od počinjenja novoga kaznenog djela u budućnosti, zbog duševne bolesti zbog koje je neubrojivost nastupila, mjera prisilnog smještaja ne može se produžiti, osim u slučajevima kada su prisutni razlozi iz čl. 27. ZZODS-a (tzv. civilni prisilni smještaj). No, valja napomenuti da kod forenzičkih bolesnika, u trenutku kada je liječenje trajalo onoliko koliko je najviše propisana kazna za isto djelo, osoba se nalazi (već godinama) u bolnici, redovito uzima terapiju te je njezino stanje aktualno stabilno i u tom trenutku ne ugrožava život, zdravlje ili sigurnost ozbiljno i izravno, već (zbog vrste bolesti, česte nekritičnosti prema svom psihičkom stanju, bolesti i potrebi liječenja) postoji iznimno veliki rizik da će osoba u budućnosti prekinuti svoje liječenje i dovesti se u stanje pogoršanja u kojem će biti povećan rizik od počinjenja novog djela. No, istekom najviše propisane kazne prestaju vrijediti ovi kriteriji za neubrojive osobe te se propituju kriteriji za neforenzičke pacijente, koji zahtijevaju izravnu ugrozu.

U slučaju zaraznih bolesti, pogotovo nedovoljno poznatih, nije uvijek lako odrediti trajanje liječenja odnosno izolacije i mora se ostaviti prostora za brze reakcije promjena u trajanju samoizolacije ovisno o medicinskim spoznajama. No, važnost mogućnosti kontrole i zaštita od potencijalne zloporabe instituta samoizolacije time je još veća jer nije izgledno da bi osoba bila otpuštena iz zdravstvene ustanove ili samoizolacije ako postoje medicinske indikacije da se i dalje liječi, odnosno (samo)izolira jer je i dalje zarazna.

## Drugo mišljenje

U postupku prisilnog smještaja duševnih bolesnika, ako sudac to smatra potrebnim, odredit će provođenje psihijatrijskog vještačenja od strane psihijatra koji nije zaposlen u psihijatrijskoj ustanovi u kojoj se nalazi prisilno zadržana osoba. Također, sama prisilno zadržana osoba ili njezin odvjetnik mogu tražiti vještačenje od strane psihijatra koji nije zaposlen u istoj psihijatrijskoj ustanovi (čl. 37. st. 2. ZZODS). Ovaj psihijatar mora osobno pregledati prisilno zadržanu osobu, tj. nije moguće da svoje vještačenje temelji na medicinskoj dokumentaciji, bez osobnog pregleda (čl. 37. st. 4.). Također, prisilno zadržana osoba ima pravo postavljati pitanja vještaku i drugim osobama na raspravi (čl. 37. st. 7.). Prisilno zadržana osoba ima pravo zatražiti od suda da na raspravi budu prisutne dvije osobe koje ona sama odredi (čl. 37. st. 9.).

Za razliku od duševnih bolesti, u slučaju obveznog liječenja od zaraznih bolesti, osobi kojoj je određena izolacija i liječenje nije omogućeno, ali ni zabranjeno, barem prema odredbama ZZPZB-a, da zatraži vještačenje, tj. da zatraži drugo mišljenje infektologa (ili epidemiologa) koji radi u drugoj ustanovi, odnosno liječnika opće medicine. U slučaju provođenja epidemioloških mjera moguće je da različita društva imaju različita stajališta (što je vidljivo i u različitim pristupima aktualnoj pandemiji COVID-19). Tako je moguće i da drugi infektolog i epidemiolog mogu imati različito mišljenje o potrebi liječenja ili izolacije, a što osoba kojoj je određeno obvezno liječenje nije u mogućnosti ostvariti jer su mjere prisilne naravi ako naravno postoje medicinske indikacije za iste.

Medicinskim vještačenjem od strane osobe koja ne sudjeluje u liječenju osobe (što je ostvareno u slučaju osoba s duševnim smetnjama) tu se osobu štiti od svojevoljnog odlučivanja o pitanju slobode kretanja te prava na kvalitetno vještačenje u sudskom postupku.[57] Potpunom odsutnošću uloge suda te odsutnošću potrebe vještačenja kod osoba oboljelih od zaraznih bolesti zaboravlja se na mogućnost svojevoljnog odlučivanja o pitanju slobode kretanja kod ove skupine ljudi. Pravo na drugo stručno mišljenje propisano je i Zakonom o zaštiti prava pacijenata (čl. 10.). Postoje i presude Ustavnog suda RH koje ocjenjuju da vještačenje ne može provoditi osoba koja je istodobno zadužena za liječenje iste osobe, budući da takvo postupanje nije pravično.[57]

Mora se ovdje navesti da je upravo transparentnost mjera za zaštitu pučanstva od zaraznih bolesti i telefonskih linija za informiranje ministarstva nadležnog za zdravlja, HZJZ-a i gradskih zavoda za javno zdravlje iznimno bitna. Navedene mjere, ovisno o epidemiološkim indikacijama, mogu značajno zadirati u slobode i prava pojedinaca. Mjere donosi ministar nadležan za zdravlje na prijedlog Hrvatskog zavoda za javno zdravlje, sukladno čl. 47. ZZPZB-a, osim iznimno. Tada i Stožer civilne zaštite ima pravo naređivati mjere koje se, kao i mjere ministra nadležnog za zdravlje, objavljuju javnosti u *Narodnim novinama*. Dakle, kada je proglašena epidemija zarazne bolesti ili opasnost od epidemije zarazne bolesti u odnosu na koju je i Svjet-

ska zdravstvena organizacija proglasila pandemiju, odnosno epidemiju ili opasnost od nje, sigurnosne mjere iz st. 1. do 3. članka 47. ZZPZB može odlukom narediti, u suradnji s Ministarstvom zdravstva i Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo, i Stožer civilne zaštite Republike Hrvatske. Odluke Stožera donose se pod neposrednim nadzorom Vlade Republike Hrvatske. Sigurnosne mjere iz st. 2. čl. 47. ZZPZB-a koje naređuje ministar i Stožer civilne zaštite Republike Hrvatske objavljuju se u *Narodnim novinama*.

## Liječenje ili smještaj i izolacija

ZZODS jasno predviđa da osoba s duševnim smetnjama ima pravo sudjelovati u planiranju i provođenju svojeg liječenja, rehabilitacije i resocijalizacije (čl. 14. st. 1.). Također, osoba s duševnim smetnjama ima pravo predlagati premještaj u drugu psihijatrijsku ustanovu.

No, postoji ipak jedna smjernica u liječenju osobe koja boluje od duševnih bolesti. Zakonodavac je propisao da se prisilno zadržanu osobu ne liječi na način koji bi onemogućio njezino saslušanje, ako je to moguće s obzirom na njezino zdravstveno stanje (čl. 36. st. 1.). Ovdje se može postaviti pitanje: je li pravo osobe na primjereni sudski postupak važnije od njezina prava na najbolje i najadekvatnije liječenje?[60]

Osim toga, ZZODS u propisivanju pravila o prisilnom smještaju ustvari ne određuje prisilno liječenje osobe, već njezin prisilni smještaj. Iz toga se može iščitati namjera zakonodavca, upotrebom riječi „smještaj", da jasno ukaže na to da se ne može provoditi prisilno liječenje (već samo smještaj, tj. čuvanje osobe).

Neubrojive se osobe čija je neubrojivost nastupila upravo zbog teže duševne smetnje upućuje na prisilni smještaj u psihijatrijsku ustanovu. Dakle, i u ovom slučaju izostalo je upućivanje na liječenje. Premda zakon u čl. 51. jasno kaže da je ovoj osobi radi otklanjanja opasnosti da bi mogla počiniti teže kazneno djelo potrebno njezino liječenje u psihijatrijskoj ustanovi, ovoj se osobi (ipak) određuje (samo) prisilni smještaj u psihijatrijsku ustanovu. Samo u slučaju liječenja na slobodi (tj. kod neubrojivih osoba kojima nije određen prisilni smještaj), ove se osobe upućuju na psihijatrijsko liječenje (čl. 51. st. 2.).

U slučaju osobe koja je oboljela ili za koju se sumnja da je oboljela od zarazne bolesti obvezno se određuje izolacija i liječenje. Jasno je da se osoba za koju se sumnja da je oboljela (ali joj bolest još nije potvrđena) još ne treba liječiti, ali se mora izolirati. Dakle, za razliku od osoba s duševnim bolestima, gdje se čak i u slučaju neubrojivih osoba koje imaju teške duševne smetnje, kao i osoba koje zbog svoje duševne bolesti ugrožavaju tuđi ili svoj život, zdravlje ili sigurnost ne određuje liječenje, već samo prisilni smještaj, osobama oboljelim (ili onima za koje se sumnja da boluju) od zaraznih bolesti određuje se liječenje. Ove jezične razlike trebalo bi uskladiti gdje god je to moguće i skladu s načelom razmjernosti.

## Zaključci

ZZODS i ZZPZB su iznimno važni zakoni koji reguliraju liječenje i ograničenje prava odnosno dosege slobode posebno ranjivih skupina u točno određenim slučajevima. Kako oba zakona reguliraju ograničavanje prava i sloboda pojedinaca, a kako bi se zaštitio život i zdravlje drugih, a i samih adresata, valja ipak uvijek vrlo pažljivo odvagnuti sva potencijalna kršenja ljudskih prava pri propisivanju potrebnih ograničenja naših sloboda, poštujući naravno različitosti u postupanju i hitnosti postupanja pri određivanju pojedinačnih mjera. Jasna mogućnost kontrole propisanih mjera uvijek mora postojati. Dodatno, kada su u pitanju zakoni koji reguliraju pravo na zdravlje, važno je znati što taj pojam obuhvaća prije pribjegavanja izmjena određenih zakonskih odredbi. Sva zajamčena prava moraju biti zagarantirana ranjivim osobama u što je moguće većem obimu jer time pokazujemo koliko smo zaista država vladavine prava. U slučaju postavljanja ograničenja valja se rukovoditi standardima Europskog suda za ljudska prava. Npr. u ZZODS-u se prvenstveno brine o zaštiti prava duševnih bolesnika, ali se ponekad u tome zanemaruje njihovo pravo na zdrav život, budući da je naglasak na prisilnom smještaju, a ne na prisilnom liječenju, i to u strogo propisanim okolnostima. No, radi brojnih zloporaba kroz povijest skoro svaki korak u liječenju podliježe kontroli, kao i traženju pristanka gdje god je to moguće. S druge strane, ZZPZB se isključivo bavi zaštitom zdravlja i života drugih (tj. pučanstva), bez jasno propisane zaštite prava oboljelih od zaraznih bolesti kroz sudsku kontrolu ili kontrolu posebno ustanovljenog tijela kakvo ima i ZZODS. Jasno je da je kod pojave pandemija riječ o sigurnosnoj ugrozi, ali baš zato kontrola izrečenih mjera, koja može biti i hitna, treba biti jasno propisana.

Dakle, kroz brojne primjere pokazali smo da u slučaju duševnih bolesti zakonodavac nastoji zaštititi duševnog bolesnika od samovolje psihijatra jasnim propisivanjem različitih opravdanih mehanizama za zaštitu prava bolesnika. Ujedno se kod ZZPZB-a zanemaruje mogućnost da i druge medicinske struke ili Stožer civilne zaštite mogu biti jednako skloni nes(a)vjesnom ugrožavanju prava drugih osoba i nerazmjernom ili nedovoljno učinkovitom propisivanju posebnih mjera, odnosno liječnici druge struke ili sanitarni inspektori pojedinačnih mjera. Ono što je ipak uvijek moguće, i ne mora se posebno propisivati, jest kontrola pojedinačno izrečenih mjera od strane Ustavnog suda. Ukoliko se odluka liječnika opće prakse, odnosno epidemiologa, u slučaju izricanja pojedinačnih sigurnosnih

mjera može smatrati općim aktom, iako ne postoji mogućnost žalbe kao u drugim slučajevima kada mjere izriče inspektorat, moguće je podnijeti upravnu tužbu. No, za te postupke treba vrijeme. Čini se da su liječnici svjesni ovog nedostatka u zakonu te s oprezom pribjegavaju određivanju pojedinačnih mjera.

Svakako treba naglasiti da mi ni na koji način ne želimo ovime umanjiti važnost zaštite pučanstava od zaraznih bolesti i važnost uloga nadležnih tijela u sprječavanju epidemije, jer je upravo javnozdravstvenim mjerama ostvareno iskorjenjivanje velikih boginja, difterije i dječje paralize i mnoge su zarazne bolesti stavljene pod kontrolu. No važno je pri tome poštivati ljudska prava pri ostvarivanju prava na zdravlje. Poglavito danas, kada živimo u razdoblju djelovanja Europskog suda za ljudska prava i jamčenja zaštite prava pojedinaca. Potreba propisivanja kontrole vodi k većem isključivanju mogućnosti zlouporaba, što je za osobe s duševnim smetnjama velikim dijelom kroz ZZOSD i učinjeno.

No, ne smijemo zanemariti novu kategoriju ranjivih osoba – osoba oboljelih od zaraznih bolesti. Treba li nam Zakon o zaštiti osoba sa zaraznim bolestima ili će u slijedećoj noveli ZZPZB-a zakonopisac dati prednost uvođenju odredaba koje ujednačavaju i propisuju kontrolu izrečenih i poštivanih mjera? Autori se zalažu za potonje. Jedino tada možemo govoriti o oživotvorenju prava na zdravlje i osiguranju zdravstvene zaštite za sve građane i učinkovitom odgovoru na pandemiju. U svakom slučaju treba opet naglasiti da smo svi kao pojedinci odgovorni i za vlastito zdravlje i zdravlje drugih. No, na državi je osiguranje oživotvorenja toga prava.

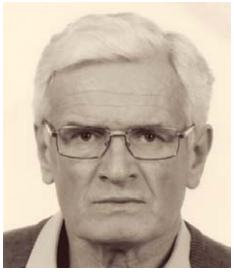
## LITERATURA


1. *Krleža M.* Balade Petrice Kerempuha. Zagreb: Novi Liber; 2013, str. 16–18.
2. *Svjetska zdravstvena organizacija.* Preambula. World Health Organisation. Preamble of the Constitution. Dostupno na: https://www.who.inf/governance/eb/who_constitution_en.pdf. Pristupljeno: 11. 12. 2020.
3. Zakon o potvrđivanju Konvencije o zaštiti ljudskih bića i dostojanstva ljudskog bića u pogledu primjene biologije i medicine: Konvencija o ljudskim pravima i biomedicini. Narodne novine br. 13/2003.
4. *Drumbl M, Roksandić Vidlička S.* Virrus and Terrorism, 2020, Global Attrocity Justice. 2020. Dostupno na: https://justice-360.com/virus-terrorism. Pristupljeno: 11. 12. 2020.
5. *Boseley S.* Nine out of 10 in poor nations to miss out on inoculation as west buys up Covid vaccines. The Guardian International Edition. 2020. Dostupno na: /https://www.theguardian.com/society/2020/dec/09/nine-out-of-10-in-poor-nations-to-miss-out-on-inoculation-as-west-buys-up-covid-vaccines. Pristupljeno: 11. 12. 2020.
6. *Dugac Ž, Fatović-Ferenčić S, Kovačić L, Kovačević T.* Care for health cannot be limited to one country or one town only, it must extend to entire world: the role of Andrija Štampar in the building of the World Health Organization. Croat Med J 2008;49(6):697–708.
7. *Nacional.* Starački dom u Splitu se evakuira zbog koronavirusa, CAPAK „Bolest je vjerojatno unio netko od osoblja". 2020. Dostupno na: https://www.nacional.hr/zbog-sumnjena-koronavirus-evakuira-se-staracki-dom-u-splitu/. Pristupljeno: 11. 12. 2020.
8. *DM HUBOL.* Sustav praćenja kontakata se raspao, recite istinu. 2020 Nov 24. HRT. Dostupno na: https://vijesti.hrt.hr/681323/hubol-sustav-pracenja-kontakata-se-raspao-recite-istinu. Pristupljeno: 11. 12. 2020.
9. *Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti.* Narodne novine 79/2007, 113/2008, 43/2009, 130/2017, 114/2018, 47/2020, 134/2020.
10. *Zakon o zdravstvenoj zaštiti.* Narodne novine 100/2018, 125/2019, 147/2020.
11. *Zakon o odgovornosti pravnih osoba za kaznena djela.* Narodne novine 151/2003, 110/2007, 45/2011, 143/2012.
12. *Roksandić Vidlička S.* Kaznena djela protiv zdravlja ljudi. U: Cvitanović L, Derenčinović D, Turković K, Munivrana Vajda M, Dragičević Prtenjača M, Maršavelski A i sur. Kazneno pravo: Posebni dio. Zagreb: Pravni fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2018, str. 253–68.
13. *Ustav RH.* Narodne novine 56/1990, 135/1997, 113/2000, 28/2001, 76/2010, 5/2014.
14. *Međunarodni pakt o gospodarskim, socijalnim i kulturnim pravima.* Opća skupština Ujedinjenih naroda 16. prosinca 1966. (Rezolucija br. 2200 A /XXI/), stupio na snagu 23. ožujka 1976.
15. UNESCO, Opća Deklaracija o bioetici i ljudskim pravima, 19. listopada 2005.
16. *Turković K, Roksandić S.* Reforma kaznenog zakonodavstva u području zdravstva – Kaznena djela protiv zdravlja ljudi *de lege ferenda*. U: Turković K, Roksandić Vidlička S, Maršavelski A, ur. Hrestomatija medicinskoga prava. Zagreb: Pravni fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2016, str. 862.
17. *Babić T, Roksandić S.* Osnove zdravstvenog prava. Zagreb: Tipex; 2006.
18. *Beauchamp TL, Childress JF.* Principles of Biomedical Ethics, 7. izd. Oxford: University Press; 2012.
19. *UN Opća Skupština, Universal Declaration of Human Rights.* 1947. Dostupno na: http://www.un.org/en/universal-declaration-human-rights/. Pristupljeno: 11. 12. 2020.
20. Međunarodni pakt o gospodarskim, socijalnim i kulturnim pravima, Opći komentar broj 14., paragraf 43.
21. *Chirwa DM.* The right to health in international law: Its implications for the obligations of state and non-state actors in ensuring access to essential medicine. South African Journal of Human Rights. 2003;19(4):541–66.
22. *UN Office of the High Commissioner for Human Rights, The right to health, Fact Sheet No.* 31, pg. 5. Para 43–45 of the CESCR General Comment No. 14.
23. *Roksandić S, Mamić K.* Širenje zaraznih bolesti kao prijetnja ostvarivanju ljudske sigurnosti i kaznenopravni mehanizmi u sprječavanju širenja bolesti COVID-19. Hrvatski ljetopis za kaznene znanosti i praksu. 2020;27(2):681–714.
24. *Gregurek R.* Psihološka medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
25. *Jahng KH, Martin LR, Golin CE, DiMatteo MR.* Preferences for medical collaboration: patient – physician congruence and patient outcomes. Patient Educ Couns 2005;57:308–14.
26. *The United States of America against Karl Brandt, Siegfried Handloser, Paul Rostock, Oskar Schroeder, Karl Genzken, Karl*

*Gebhardt, Kurt Blome, Rudolf Brandt, Joachim Mrugowsky, Helmut Poppendick, Wolfram Sievers, Gerhard Rose, Siegfried Ruff, Hans Wolfgang Romberg, Viktor Brack, Hermann Becker-Freyseng, Georg August Weltz, Konrad Schaefer, Waldemar Hoven, Wilhelm Beiglboeck, Adolf Pokorny, Herta Oberheuser, and Fritz Fischer, Defendants.* Spis predmeta dostupan u: Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, Vol. 1. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office; 1949.

27. *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No.* 10, Vol. 2. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office; 1949, str. 1–352.
28. *Roksandić Vidlička S, Galiot V.* Eksperimenti na ljudima kao zločin protiv čovječnosti: od Nürnberškog medicinskog suđenja do predmeta Pfizer. Godišnjak Akademije pravnih znanosti Hrvatske. 2016;1:186–253.
29. *Freyhofer HH.* The Nuremberg Medical Trial, The Holocaust and the Origin of the Nuremberg Medical Code. New York: Palgrave Macmillan; 2004.
30. *Schaller BR.* Understanding Bioethics and the Law, The Promises and Perils of the Brave New World of Biotechnology. Westport and London; 2008.
31. *Annas GJ.* The Legacy of the Nuremberg Doctors' Trial to American Bioethics and Human Rights. Minnesota J Law Scie Technol. 2009;10:19–40.
32. *Sabbatini S.* The infectious diseases experimets conducted on human guinea pigs by Nazis in concentration caps. Infez Med. 2013;21(2):151–66.
33. *Josipović I, Krapac D, Novoselec P.* Stalni međunarodni kazneni sud. Zagreb; 2001, rub. toč. 35.
34. *Bassiouni MC, Baffes TG, Evrard JT.* An Appraisal of Human Experimentation in International Law and Practice: The Need for International Regulation of Human Experimentation. J Crim Law Criminol. 1981;72:1597–666.
35. *Katz J.* Human Sacrifice and Human Experimentation: Reflections at Nuremberg. Yale J Int Law. 1997;22(2):401–18.
36. *Zakon o zaštiti prava pacijenata.* Narodne novine 169/2004, 37/2008.
37. *Bransford CL.* Reconciling paternalism and empowerment in clinical practice: an intersubjective perspective. Social Work. 2011;56(1):33–41.
38. *Subramani S.* The social construction of incompetency: moving beyond embedded paternalism toward the practice of respect. Health Care Anals. 2020;30.
39. *Proso M.* Neka pravna pitanja informiranog pristanka u hrvatskoj legislativi i praksi. Zbornik radova Pravnog fakulteta u Splitu. 2006;43(2):103–14.
40. *Sorta-Bilajac I.* Informirani pristanak – konceptualni, empirijski i normativni problemi. Med Flum. 2011;47(1):37–47.
41. *Jeremić V.* Informirani pristanak: komunikacija između liječnika i bolesnika. European Journal of Bioethics. 2013;4(7): 525–33.
42. *Turković K.* Informirani pristanak i pravo na odbijanje tretmana u Republici Hrvatskoj. U: Turković K, Roksandić Vidlička S, Maršavelski A, ur. Hrestomatija hrvatskoga medicinskog prava. Zagreb: Pravni fakultet Zagreb; 2016, str. 551–6.
43. *Carrel A.* Man, the Unkown. New York; 1935, str. 12.
44. *Hoche AE, Binding K.* Die Freigabe der Vernichtung lebensunwerten Lebens – Ihr Maß und ihre Form, Verlag von felir Meiner in Leipzig 1920, S.32. Dostupno na: http://www.th-hoffmann.eu/archiv/binding/binding.hoche.1920.pdf. Pristupljeno 11. prosinca 2020.
45. *Turković K, Roksandić Vidlička S, Maršavelski A.* Pravni položaj osoba s duševnim smetnjama prema novom Kaznenom zakonu. Zbornik radova V. kongresa pravnika u zdravstvu s međunarodnim sudjelovanjem. U: Turković K, Roksandić Vidlička S, Maršavelski A, ur. Hrestomatija hrvatskoga medicinskog prava. Zagreb: Pravni fakultet; 2016, str. 225–32.
46. *Polšek D.* Sudbina odabranih: Eugeničko nasljeđe u vrijeme genske tehnologije. ArTrezor: Zagreb; 2004, str. 102–4.
47. *Lifton RJ.* The Nazi Doctors: Medical Killing and the Psychology of Genocide. New York: Basic Books; 1988, str. 21–134.
48. *Cuhuna BA.* Historical Aspects of infectious diseases, Part 1. Infect Dis Clin North Am. 2004:xi–xv.
49. *UN.* COVID-19 and Indigenous peoples. Department of Economic and Social Affairs. Dostupno na: https://www.un.org/development/desa/indigenouspeoples/covid-19.html. Pristupljeno: 11. 12. 2020.
50. *Šego M.* Obvezno cijepljenje djece – kršenje ljudskih prava roditelja ili zaštita prava djeteta? Pravni Vjesn. 2014;30(2): 377–91.
51. *Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama.* Narodne novine 76/2014.
52. *Ćemalović O, Mukić E.* Prisilno zadržavanje i prisilni smještaj osoba sa duševnim smetnjama u zdravstvene ustanove – medicinski i pravni aspekti. Fondacija Centar za javno pravo. Knjiga sažetaka Stručna rasprava o smještaju pacijenata s duševnim smetnjama u ustanove socijalne zaštite. Sarajevo; 2014, str. 1–7.
53. *Konvencija za zaštitu ljudskih prava i temeljnih sloboda.* Narodne novine 8/97, 6/99, 14/02, 13/03, 9/05, 1/06, 2/10.
54. *Američka psihijatrijska udruga.* Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje. 5. izd. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2015.
55. *Sercu C, Ayala RA, Bracke P.* How does stigma influence mental health nursing identities? An ethnographic study of the meaning of stigma for nusing role identities in two Belgian psychiatric hospitals. Int J Nurs Stud. 2015;52:307–16.
56. *Arbanas G, Bošnjak D, Sabo T.* Impact of a nursing in psychiatry course on students' attitudes toward mental health disorders. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2017;8:1–7.
57. *Đuras I.* Prisilni smještaj okrivljenika kao duševno oboljelih osoba – ustavni i konvencijski standardi u praksi hrvatskih sudova. Liječn Vjesn. 2018;140:267–273.
58. Europski sud za ljudska prava, Enhorn protiv Švedske, br. 56529/00 od 25. 1. 2005.
59. *Roksandić S, Grđan K.* Covid i naše slobode 1–7. 2020. Dostupno na: https://www.autograf.hr/covid-19-i-nase-slobode-1/. Pristupljeno: 11. 12. 2020.
60. *Roksandić Vidlička S, Zibar L, Čizmić J, Grđan K.* Pravo Jehovinih svjedoka na ostvarivanje kirurške zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj – prema vrijedećim zakonima (*de lege lata*). Liječn Vjesn. 2017;139:91–8.

In memoriam | Obituaries



## Dr. Marijan (Zlatko) Magdić
## [1. 9. 1946. – 26. 10. 2021.]

*Trenutak nas donese,*
*trenutak i odnese.*
*Živjeli kao planina*
*ili list što se trese.*

Otišao je naš Zlatko, poštovani i ugledni ogulinski liječnik, specijalist otorinolaringolog i sportski djelatnik, čije će ime ostati upisano zlatnim slovima u povijest ogulinske bolnice, ogulinskog zdravstva i sporta. Otišao je tiho, nakon teške bolesti koja mu je oduzela radost da sa svojom obitelji uživa u mirovini, u ponovno stečenoj slobodi, bez fiksnih obveza i iznenadnih hitnih telefonskih poziva.

Svim svojim bićem i životom pripadao je svom Ogulinu, a radom i humanošću za pacijente pokazivao je istinske ljudske vrijednosti. Bio je marljiv, samozatajan, predan i ozbiljan u poslu, a njegov život primjer je valjano upotrijebljenog vremena. Ne može netko biti dobar liječnik ako nije i dobar čovjek. Iako nije želio velike riječi i pompu pri svom odlasku sa životne scene, nemoguće je ne iskazati osjećaje dubokog poštovanja i zahvalnosti nakon dugogodišnjeg zajedničkog rada u operacijskoj sali.

Rad u operacijskoj sali nosi sa sobom odgovornost za ljudski život i zahtijeva potpuno predavanje svom pozivu, bez ostatka, a tako je dr. Magdić i radio. Bio je bard ogulinske otorinolaringologije, a početak seže u 1982. godinu, kada je nakon završene specijalizacije iz otorinolaringologije osnovao uspješnu službu: odjel i ambulantu za ORL. Bio je virtuoz u svom poslu, predani operater i ugodan suradnik s kojim smo se osjećali sigurno u operacijskoj sali. Pacijenti su se prepuštali njegovim rukama s punim povjerenjem i bili zadovoljni rezultatima njegovog rada. Ostvarena suradnja s kolegama na poslu bila je na visokom nivou, a osoblje njegovog odjela odnosilo se s poštovanjem prema svom šefu. Postojalo je nepisano radno pravilo koje je primjenjivao: svoje operirane pacijente obvezno je postoperativno kontolirao u poslijepodnevnim satima. Znali smo da ga uvijek možemo zvati u slučaju bilo kakvog problema iz njegovog područja i obvezno se spremno odazivao bez obzira na vrijeme. Često je njegova predanost poslu bila na štetu njegove obitelji, ali uvijek je imao potporu svoje supruge Karmele i time se potvrdila misao da iza svakog uspješnog muškarca stoji predana žena. Njihovi sinovi Hrvoje i Domagoj nastavljaju očev časni životni primjer kao vrhunski intelektualci, primjerni članovi naše zajednice i uzori svojoj djeci.

Iz životopisa ću izdvojiti:

Dr. Marijan (Zlatko) Magdić rođen je 1. rujna 1946. u Ogulinu. Školovao se u Ogulinu, gdje 1965. godine završava gimnaziju, a Medicinski fakultet završava u Zagrebu 1973. godine.

Godine 1974. zapošljava se u tadašnjem Medicinskom centru Ogulin.

Period od 1978. do 1982. godine provodi na specijalizaciji u Zagrebu kao učenik čuvenog profesora otorinolaringologije Ive Padovana.

Od 1982. godine radi kao specijalist ORL, osnivač je i šef službe za ORL gotovo punih 40 godina.

Uz poslove šefa ORL bio je na funkciji upravitelja bolnice od 6. studenoga 1990. do 11. listopada 1994. te pomoćnik ravnatelja Opće bolnice Ogulin od 12. listopada 1994. do 28. studenoga 2000. godine.

Sudionik je Domovinskog rata (1. rujna 1991. – 20. ožujka 1993.).

Radio je u OB Ogulin do odlaska u mirovinu 31. kolovoza 2014. godine.

Bio je dugogodišnji član Savjeta za zdravlje Karlovačke županije te predsjednik Odbora za zdravstvo grada Ogulina.

Dr. Magdić imao je ispunjen, sadržajan život te je uz obitelj i svoj poziv bio posvećen sportu, nogometu i tenisu. Postizao je vrijedne rezultate jer je i sportu pristupao s velikim žarom i ozbiljnošću. Bio je član nogometne momčadi NK „Jedinstvo" od 1961. najprije kao junior, poslije kao senior do 1967. godine.

Od 1975. do 1980. godine bio je igrač i kapetan NK „Mrežnica". Nakon aktivnog igranja postaje članom veteranske momčadi nogometnih klubova „Ogulin" i „Montmontaža" iz Zagreba.

Aktivno je sudjelovao u sportskom životu svoga Ogulina, tri mandata kao dopredsjednik Športske zajednice grada Ogulina i član Upravnog odbora Sportskog saveza Karlovačke županije.

Od 1989. godine do svoga preranog odlaska bio je predsjednik teniskog kluba „Ogulin". U tom periodu klub je izgradio četiri teniska igrališta s rasvjetom te uredio klupske prostorije. Iznjedreni su perspektivni sportaši i sportašice koji su igrali u reprezentaciji Hrvatske, a postignuti su značajni rezultati seniorske momčadi teniskog kluba „Ogulin".

Za svoj rad dobio je nekoliko značajnih priznanja: 1985. godine priznanje za doprinos u razvoju nogometa u Ogulinu, 1997. godine nagradu Zajednice športskih udruga grada Ogulina za najboljeg sportskog djelatnika godine, te iste, 1997. godine priznanje za promicanje tenisa i rad teniskog kluba „Ogulin". Godine 2005. dobio je Nagradu za životno djelo u sportu grada Ogulina i Karlovačke županije.

Pomalo zaokružujem životnu priču moga dragog i uvaženog kolege. Ostale su uspomene na fotografijama zadnjega radnog dana iz operacijske sale kao svjedočanstvo jednoga neponovljivog vremena. Naš zadnji razgovor vodili smo u bolnici i bio je to oproštaj, što se moglo osjetiti između izgovorenih i neizgovorenih riječi. Zato sada kažem, u ime svih kolegica i kolega i u svoje osobno ime: poštovani doktore Magdić, hvala Vam za sve dobro!

Naše su misli uz članove njegove obitelji, suprugu Karmelu, sinove Hrvoja i Domagoja s njihovim obiteljima te ostalu tugujuću rodbinu i prijatelje.

Našeg ćemo kolegu zadržati u trajnom sjećanju.

Počivao u miru Božjem!

*dr. sc. Danijela Tomić, spec. anesteziolog*



## Duško Matas
## [8. 3. 1933. – 26. 8. 2021.]

Duško Matas, kolega neuropsihijatar, subspecijalist forenzičar, vrstan znanstvenik, diplomirani pravnik, enigmatičar, jedan iz prve generacije najznačajnijih hrvatskih haiđina (Devidé, Petrović, Funda, Marijanović, Maretić, Plažanin…) napustio nas je zauvijek 26. kolovoza 2021. blago u Gospodinu preminuvši nakon duge i teške bolesti. Dosmrtno ga je najodanije njegovala i šest godina se skrbila o njemu četvrta kći Tijana, nakon što je nekoliko godina ranije izgubio i suprugu, našu cijenjenu kolegicu Arniku Ajdu Winterhalter-Matas.

Pišući ovaj tužan nekrolog sjećam se lijepih naših druženja od 1971., naše zajedničke šestogodišnje edukacije na specijalizaciji u KB „Dr. Mladen Stojanović", posla u istoj ustanovi DZ Sekretarijata za unutrašnje poslove SR Hrvatske u Šarengradskoj, krasnog prijateljevanja sve do njegova preseljenja na elizejske poljane i na hrvatski haiku Parnas. Kao koautori pisali smo znanstvene radove i publicirali ih u časopisu *Čovjek i promet* i drugdje. Osnovali smo Književni klub Hrvatskoga liječničkog zbora, a naše su pjesme uvrštene u antologiju *Liječnici pisci u hrvatskoj književnosti od Dimitrije Demetra do danas* (HAZU, 2007.). Naše je haikue preko kćeri iz Genove slao u talijanske antologije, kao i na međunarodne i tuzemne haiku natječaje, od Krapine i Samobora do Ludbrega i Ivanić-Grada.

Hrvatskoj haiku poeziji davao je Duško Matas znatan doprinos i snažan poticaj. Zajedno smo putovali, često bili cimeri, *ami-cochoni* u hotelskim sobama, na kongresima, jednako kao i na ljetovanjima u Selcu. Korigirao je moje kajkavske i čakavske haikue. Objavio je tri samostalne zbirke, među kojima je najznačajnija *Ljubavna priča* (1999.) te sudjelovao u nekoliko zajedničkih zbirki (*Sedam putova*, 2000.; *Novih sedam putova*, 2003.; *Olovka i kist*, 2010.).

Iznad svega human liječnik, svima je najsrdačnije pomagao; bio je odan obiteljski prijatelj, njegovao je džentlmenske manire, nikad u posjet nije došao bez poklona za moju suprugu. Bio je nematerijalist, doktor znanosti i primarijus.

Nakon što sam se svojedobno oduševio njegovim stihotvorjem, uveo me u haiku pjesništvo te sam od 2008. i sâm počeo objavljivati svoje trostihe.

Na oproštaju od Duška, 30. kolovoza na mirogojskome krematoriju, potekle su mi suze. Ostat će nam svima u vječnoj uspomeni kao plemenit drug, prijatelj i iznad svega liječnik.

S pravom je zaslužio počasti *post mortem* hrvatske haiku zajednice, Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatske liječničke komore, suradnika i svih nas njegovih poštovatelja, koji ćemo kad-tad otići za njim na neko bolje mjesto.

*Ljubomir Radovančević*