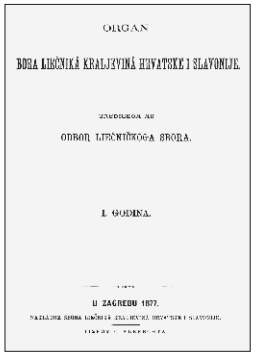
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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



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
Goran 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, 2022.

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

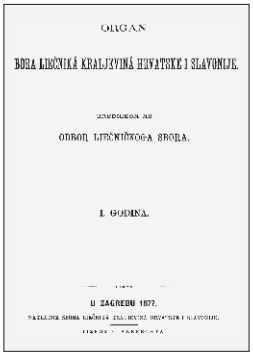
Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu vaše autorstvo, ali ih ni na koji način ne mogu mijenjati ili koristiti u komercijalne svrhe. 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
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

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
Goran 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 2022

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*

Suzana Ljubojević Hadžavdić, Nives Pustišek, Liborija Lugović Mihić, Suzana Ožanić Bulić, Neira Puizina-Ivić, Sandra Peternel, Melita Vukšić Polić, Sandra Marinović Kulišić, Ružica Jurakić Tončić, Slobodna Murat-Sušić, Karmela Husar, Mihael Skerlev, Ivana Martinac Ciglar, Tomislav Duvančić, Vedrana Bulat, Iva Dediol, Ranka Ivanišević, Iva Bojčić, Ines Brajac, Igor Kuric, Lena Kotrulja, Lucija Tomić Babić, Gordana Krnjević-Pezić, Vlatka Čavka, Andrija Stanimirović, Zrinka Bukvić Mokos, Mirna Šitum, Branka Marinović

Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa
Guidelines for treatment of atopic dermatitis 279

Ingrid Belac Lovasić, Martina Bašić Koretić, Paula Podolski, Natalija Dedić Plavetić, Tajana Silovski, Stjepko Pleština, Marijana Jazvić, Željko Soldić, Robert Šeparović, Ana Tečić Vuger, Lidija Beketić Orešković, Ilijan Tomaš, Josipa Flam, Branka Petrić Miše, Marija Ban, Vesna Telesmanić Dobrić, Anuška Budisavljević, Josipa Jović Zlatović, Marijo Nalbani, Željko Vojnović, Zlatko Marušić, Snježana Tomić, Manuela Avirović, Bojan Štambuk, Danko Velimir Vrdoljak, Maja Prutki, Boris Brkljačić, Tade Tadić, Davor Mijatović, Zdenko Stanec, Ivan Milas, Eduard Vrdoljak

Smjernice Hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke (HOD RD-3)
Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with invasive breast cancer – Croatian Oncology Society (BC-3 COS) 295

IZVORNI RADOVI | *ORIGINAL ARTICLES*

Ivan Krečak, Pavle Rončević, Marin Kursar, Marko Lucijanić, Davor Galušić, Stefan Mrđenović, Martina Morić Perić, Iva Ivanko, Hana Matijaca, Josipa Budimir, Sanja Jakelić, Ivana Karaman, Rajko Kušec

Sistemska mastocitoza u Republici Hrvatskoj
Systemic mastocytosis in Croatia 306

Dora Palčevski, Sandra Peternel, Katarina Dujmović-Hasanbegović, Martina Pavletić, Srđan Novak

Cijepljenje protiv SARS-CoV-2 odraslih alergijskih bolesnika – iskustva Kliničkoga bolničkog centra Rijeka
Vaccination against SARS-CoV-2 of adult allergic patients – experience from the Clinical Hospital Center Rijeka . 314

Ivica Bilić, Milan Vujčić, Vana Košta

Analiza rada Hitnoga neurološkog prijma Kliničkoga bolničkog centra Split u jednogodišnjem razdoblju
Work analysis in emergency neurological department of University Hospital Split in one-year period 319

PREGLED | *REVIEW*

Nenad Veček, Tatjana Nemeth Blažić, Diana Nonković, Branka Arch-Veček, Slobodan Mihaljević

Cijepljenje protiv COVID-19 i trudnoća
Vaccination against COVID-19 and pregnancy 323

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA | *HEALTH CARE*

Dražan Butorac, Ivana Stojanović, Ana-Meyra Potkonjak, Meri Margreitner, Tatjana Nemeth Blažić

Informiranost i stavovi liječnika o cjepivu protiv HPV-a u Republici Hrvatskoj
Awareness and attitude of doctors about the HPV vaccine in Croatia 331

IZ HRVATSKE MEDICINSKE PROŠLOSTI | *FROM CROATIAN MEDICAL HISTORY*

Martin Kuhar

„Budućnost naroda tu je na kocki" – eugenika u hrvatskoj medicini do kraja Prvoga svjetskog rata
"The future of our nation is at stake" – eugenics in Croatian medicine until the end of the First World War 340

PISMA UREDNIKU | *LETTERS TO THE EDITOR*

Josip Žunić, Dražen Tufeković, Mario Vrabac

Medicina u okolnostima katastrofa – jesmo li spremni?
Disaster Medicine – Are We Ready? 352

Marijan Kovačić, Ivan Kovačić

Dvostruki piramidalni režanj štitne žlijezde
Double pyramidal lobe of the thyroid gland 354

IN MEMORIAM | *OBITUARIES*

Jure Slapničar, Božo Bota 355

VIJESTI / *NEWS* 313, 353

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 e-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 prijenosu 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).
Originalni 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

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.

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.

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.

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.

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

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 procjenjuje uredнички 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 uredнички 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*.

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 2022;144:279–294
https://doi.org/10.26800/LV-144-9-10-1

Smjernice | Guidelines

Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa

Guidelines for treatment of atopic dermatitis

Suzana Ljubojević Hadžavdić[1]✉, Nives Pustišek[2], Liborija Lugović Mihić[3], Suzana Ožanić Bulić[2], Neira Puizina-Ivić[4], Sandra Peternel[5], Melita Vukšić Polić[6,7], Sandra Marinović Kulišić[1], Ružica Jurakić Tončić[1], Slobodna Murat-Sušić[1], Karmela Husar[1], Mihael Skerlev[1], Ivana Martinac Ciglar[1], Tomislav Duvančić[3], Vedrana Bulat[3], Iva Dediol[3], Ranka Ivaniševič[4], Iva Bojčić[4], Ines Brajac[5], Igor Kuric[6], Lena Kotrulja[8], Lucija Tomić Babić[9], Gordana Krnjević-Pezić[9], Vlatka Čavka[10], Andrija Stanimirović[11,12], Zrinka Bukvić Mokos[1], Mirna Šitum[3], Branka Marinović[1]

[1] Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb
[3] Klinika za kožne i spolne bolesti, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice"
[4] Klinika za kožne i spolne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split
[5] Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka
[6] Zavod za dermatologiju i venerologiju, Klinički bolnički centar Osijek
[7] Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku
[8] Poliklinika za dermatologiju i venerologiju „DermaPlus", Zagreb
[9] Odjel za dermatologiju, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Naftalan, Ivanić Grad
[10] Poliklinika „Vlatka Čavka", Zagreb
[11] Zdravstveno veleučilište, Zagreb
[12] School of Medicine, European University Cyprus, Nikozija, Cipar

Deskriptori
ATOPIJSKI DERMATITIS – dijagnoza, liječenje; DERMATOLOŠKI LIJEKOVI – terapijska uporaba; PROCJENA TEŽINE BOLESTI; KVALITETA ŽIVOTA; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Atopijski dermatitis česta je, kronično recidivirajuća upalna bolest kože karakterizirana složenom etiopatogenezom i raznolikim kliničkim fenotipom. Klinička slika može biti različita, a bolest je obilježena ponavljajućim dermatitisom, izraženim svrbežom i značajnim utjecajem na kvalitetu života oboljele osobe i cijele obitelji. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike prema standardiziranim dijagnostičkim kriterijima, a procjena težine bolesti prema standardiziranim instrumentima za procjenu težine bolesti. Liječenje treba prilagoditi svakom bolesniku, a cilj liječenja je smanjiti simptome svrbeža, obnoviti oštećenu kožnu barijeru, spriječiti egzacerbaciju bolesti, spriječiti odnosno liječiti komplikacije i komorbiditete te smanjiti negativni utjecaj bolesti na kvalitetu života. Zahvaljujući napretku u razumijevanju etiopatogeneze, terapijske mogućnosti su zadnjih godina značajno napredovale. Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora predstavlja smjernice za dijagnostiku i liječenje atopijskog dermatitisa. Smjernice su rezultat konsenzusa hrvatskih stručnjaka za atopijski dermatitis koji su kritički proučili mjerodavnu znanstvenu literaturu, koja se temelji na najboljim dokazima.

Descriptors
DERMATITIS, ATOPIC – diagnosis, therapy; DERMATOLOGIC AGENTS – therapeutic use; SEVERITY OF ILLNESS INDEX; QUALITY OF LIFE; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Atopic dermatitis is a common, chronically recurrent inflammatory skin disease characterized by a complex etiopathogenesis and a variable clinical phenotype. The clinical presentation is heterogeneous, and the disease is characterized by a recurrent dermatitis, intense itching and a significant impact on the quality of life of patients and their family. The diagnosis is based on the clinical presentation according to the standardized diagnostic criteria, while the assessment of disease severity of the disease is based on the standardized tools for disease severity assessment. Treatment should be tailored to each patient profile, and the goal of the treatment is focused on decreasing symptoms and renewing damaged skin barrier, preventing the exacerbation of the disease and preventing or treating the complications and comorbidities, and decreasing the negative influence of the disease on the patient's quality of life. Due to progress in understanding the etiopathogenesis, treatment options have significantly expanded in the past years. The Croatian Society of Dermatovenerology of the Croatian Medical Association is presenting guidelines for diagnosis and treatment of atopic dermatitis. These guidelines are the result of consensus of Croatian experts based on critical analysis of relevant, evidence-based scientific literature.

Atopijski dermatitis (AD) česta je, kronično recidivirajuća upalna bolest, popraćena simptomima svrbeža i bolnosti kože, a pojavljuje se u osoba s atopijskom konstitucijom.[1] AD je poznat i pod sinonimima egzem, neurodermitis, prurigo-egzem, fleksuralni egzem, prurigo Besnier, atopijski egzem, endogeni egzem, astmatski egzem, atopijski egzem / dermatitis sindrom, *pruridermatitis allegica chronica constitutionalis* (Kogoj), *lichen agrius*, infantilni egzem i atopiformni dermatitis.[2,3] U literaturi postoji najviše dvojbi i nejasnoća oko

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Suzana Ljubojević Hadžavdić, https://orcid.org/0000-0002-3640-9567
Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: suzana.ljubojevic@gmail.com

Primljeno 27. travnja 2022., prihvaćeno 1. srpnja 2022.

Tablica 1. Kriteriji Hanifin i Rajka za dijagnozu atopijskog dermatitisa
Table 1. Hanifin and Rajka criteria for atopic dermatitis

Veliki kriteriji (moraju biti prisutna 3) / Major criteria (must have 3)
1. Svrbež / Pruritus
2. Dermatitis koji zahvaća pregibe u odraslih ili lica i ekstenzorne površine u dojenčadi / Dermatitis affecting flexural surfaces in adults or face and extensor surfaces in infants
3. Kroničan ili kronično-recidivirajući dermatitis / Chronic or relapsing dermatitis
4. Osobna ili obiteljska anamneza za kožne i respiratorne alergije / Personal or family history of cutaneous or respiratory allergy
Mali kriteriji (moraju biti prisutna 3) / Minor criteria (must have 3)
1. Promjene na licu – bljedoća lica, eritem lica, hipopigmentirani areali, Dennie-Morganova infraorbitalna brazda, infraorbitalne hiperpigmentacije, helitis, recidivirajući konjunktivitis, nabori prednjeg dijela vrata, Hertogheov znak / Facial features – facial pallor, erythema, hypopigmented patches, Dennie-Morgan infraorbital folds, infraorbital darkening, cheilitis, recurrent conjunctivitis, anterior neck folds, Hertogh sign
2. Trigeri – emocionalni faktori, faktori okoliša, hrana, kožni iritansi / Triggers – emotional factors, enviromental factors, food, skin irritants
3. Komplikacije – sklonost kožnim infekcijama kože, oslabljen stanično posredovan imunitet, predispozicija za keratokonus i kataraktu, reakcije ranog tipa preosjetljivosti / Complications – susceptibility to skin infections, impaired cell-mediated immunity, predisposition to keratoconus or cataracts, immediate skin reactivity
4. Ostalo – početak u ranoj životnoj dobi, suhoća kože, ihtioza, hiperlinearnost dlanova, folikularna keratoza, dermatitis šaka i stopala, egzem bradavica dojki, bijeli dermografizam, *Pityriasis alba,* svrbež pri znojenju, nepodnošenje vune i lipidnih otapala / Other – early age of onset, dry skin, ichthyosis, hyperlinear palms, keratosis pilaris, hand and foot dermatitis, nipple eczema, white dermographism, pityriasis alba, itching on sweating, intolerance to wool and lipid solvents

* Modificirano prema / Modified according to: Hanifin JM, Rajka G[12]

upotrebe termina egzem, atopijski egzem i atopijski dermatitis. Godine 2017. grupa kliničara i istraživača, eksperata za AD, preporučila je uporabu naziva atopijski dermatitis umjesto atopijski egzem.[3]

Prevalencija AD-a je od 2% do 10% u odraslih osoba, odnosno do 20% u djece.[4,5] To je ujedno i jedna od najčešćih bolesti kože.[4] Tipičan početak bolesti je između drugog i šestog mjeseca života; u 45% djece bolest počinje tijekom prvih šest mjeseci, u 60% tijekom prve godine, a u 85% do pete godine života.[5] AD ima tendenciju povlačenja s dobi tako da se u oko 50% djece kožni simptomi povuku do sedme godine života, a u 70% prije adolescentne dobi, no ipak će do čak 30% djece imati AD u odrasloj dobi.[5] AD je često udružen s alergijskom astmom, alergijskim rinokonjunktivitisom, alergijom na hranu te eozinofilnim ezofagitisom.[4] Važno je istaknuti i psihosocijalne komorbiditete poput anksioznosti, depresije, suicidalnosti i drugih.[6,7]

Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora (HDVD HLZ) predstavlja smjernice za dijagnostiku i liječenje AD-a. Smjernice su rezultat konsenzusa hrvatskih stručnjaka za AD koji su kritički proučili mjerodavnu znanstvenu literaturu, koja se temelji na najboljim dokazima. Smjernice su raspravljene na sastanku radne skupine hrvatskih stručnjaka za AD. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Navodima u Smjernicama pridruženi su dokazi odgovarajuće jačine.

Razine preporuka (A; B; C; D) ocijenjene su na temelju razine dokaza (1–4): **A.** Metaanaliza randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT, od engl. *randomised controlled trial*; **1a**) ili pojedinačno RCT (**1b**). **B.** Sustavni pregled kohortnih studija (**2a**) ili pojedinačne kohortne studije ili RCT ograničene kvalitete (**2b**) ili sustavni pregled prikaza serije kontroliranih slučajeva (engl. *case control studies*) (**3a**) ili pojedinačni prikaz serije kontroliranih slučajeva (**3b**). **C.** Serija slučajeva ili studija kontrole slučaja ili kohortna studija ograničene kvalitete (**4**). **D.** Mišljenje stručnjaka (–).[8–11]

Dijagnoza

Dijagnoza AD-a se postavlja na temelju kliničke slike, a procjena težine bolesti određuje se prema standardiziranim kriterijima i indeksima za procjenu težine bolesti. Postoji nekoliko kriterija za postavljanje dijagnoze: najčešće su korišteni kriteriji Hanifin i Rajka, kriteriji „*Millenium*“ i kriteriji Američke akademije za dermatologiju.[12–15] Hanifin i Rajka odredili su 1980. godine kriterije za postavljanje dijagnoze AD-a tako da su definirali osnovne (velike) i sporedne (male) kriterije (tablica 1).[12] Za postavljanje dijagnoze AD-a potrebna su tri od četiri osnovna kriterija i tri od 23 sporedna kriterija. Osnovni kriteriji su svrbež, promjene kože na predilekcijskim mjestima, kronično-recidivirajući tijek, osobna ili obiteljska sklonost atopiji.[12] U sporedne kriterije ubrajaju se hiperlinearnost dlanova i tabana, ihtioza, dermatitis mamila, heilitis, infraorbitalna brazda (Dennie-Morganov infraorbitalni nabor), bijeli dermografizam, bljedilo lica, tamnija koža oko očiju, Hertogheov znak (postranično prorijeđene ili potpuno odsutne obrve), niski rast kose u frontalnoj i temporalnoj regiji, folikularna keratoza i druge (tablica 1).[12] Kriteriji „*Millenium*“ su nastali pregledom literature; razlikuje se atopijski od atopiformnog dermatitisa. Za postavljanje dijagnoze tim kriterijima, uz nalaz povišenoga specifičnog IgE-protutijela i/ili pozitivnog nalaza *prick* testa, potrebno je zadovo-

ljiti i tri glavna kriterija (svrbež, tipičan izgled i distribucija promjena, kronični ili kronično-recidivirajući tijek bolesti).[13] Dijagnostički kriteriji Američke akademije za dermatologiju uključuju: osnovne kriterije (koji moraju biti prisutni): svrbež, dermatitis (akutni, subakutni, kronični), karakteristične kožne promjene s tipičnom distribucijom, kronični ili kronično-recidivirajući tijek dermatitisa; važne kriterije (nalaze se u većine oboljelih, govore u prilog dijagnozi): rani početak bolesti, atopija (pozitivna osobna ili obiteljska anamneza, povišena razina ukupnog IgE-a), suhoća kože; udružene kriterije (koji pomažu u postavljanju dijagnoze, ali nisu specifični za postavljanje dijagnoze): atipični vaskularni odgovor (npr. bljedilo lica, bijeli dermografizam, odgođeno bljedilo), *keratosis pilaris*, *pityriasis alba*, hiperlinearnost dlanova, ihtioza, okularne i periokularne promjene, perioralne/periaurikularne lezije, te lihenifikacija/prurigo promjene.[14,15] Dijagnostički kriteriji navode i bolesti koje je potrebno isključiti poput svraba, seborejičnog dermatitisa, kontaktnoga alergijskog i/ili iritativnog dermatitisa, ihtioze, T-staničnog limfoma, psorijaze, fotosenzitivne dermatoze, imunodeficijencije s promjenama kože, eritodermije drugih uzroka.[14,15] Ukoliko AD ne odgovara na primijenjenu terapiju, treba isključiti različite nutritivne, metaboličke i imunosne poremećaje u djece i kutani T-stanični limfom u odraslih.[14,15] U slučaju pogoršanja dermatitisa ili ukoliko dermatitis slabo reagira na terapiju i/ili se pogoršava, posebice na koži lica i šaka, potrebno je učiniti alergološko testiranje zbog potvrde odnosno isključenja alergijskog kontaktnog dermatitisa.[14,15] Ne postoje dobro definirani biomarkeri za AD. Najčešće korišten laboratorijski parametar jest povišen ukupni, odnosno specifični IgE koji je prisutan u oko 80% oboljelih.[16] Ovisno o vrijednosti ukupnog IgE razlikujemo dva tipa AD-a: „intrinzični" (bolest nije udružena s IgE-om) i „ekstrinzični" (oblik bolesti udružen s povišenim IgE-om).[17]

Određivanje težine bolesti

Postoje brojni instrumenti za procjenu težine AD-a.[14,18–20] Najčešće korišteni indeksi jesu *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD), *Eczema Area and Severity Index* (EASI), *Investigator's Global Assessment* (IGA) i *Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score* (SASSAD).[18,19] Najbolje validirani instrumenti za procjenu težine AD-a su indeks SCORAD i EASI.[18,19] Većina se ovih instrumenata rabi u kliničkim istraživanjima, rijetko u praksi.

Indeks SCORAD uključuje objektivni i subjektivni SCORAD.[18,19] Objektivni SCORAD procjenjuje proširenost bolesti i kliničke parametre kao što su: eritem, edem/papule, učinak grebanja – ekskorijacije, vlaženje/stvaranje krasta, lihenifikaciju i suhoću kože. Svaki klinički parametar ocjenjuje se s 0, 1, 2, 3, ovisno o intenzitetu promjena. Uvijek se preporučuje ocjenjivati najizraženije promjene. Proširenost bolesti ocjenjuje se prema postotku površine kože zahvaćene promjenama kože. Postupak je sljedeći: prvo se na praznoj shemi tijela označi površina tijela zahvaćena promjenama kože, a zatim se prema tzv. pravilu devetke izračuna postotak zahvaćene kože. Za osobe starije od dvije godine postotak površine tijela prema pravilu devetke jest: za prednji dio tijela – glava 4,5%; svaka ruka 4,5%; šake 1%; trup 18%; spolovilo 1%; svaka noga 9%.[19] Za stražnji dio tijela postotci su jednaki i posebno se obračunavaju. Za djecu mlađu od dvije godine primjenjuje se modificirano pravilo devetke: za glavu 8,5% (posebno prednji, posebno stražnji dio), za noge 6%, ne zbrajaju se odvojeno šake, odnosno spolovilo, već su dio obračuna za ruke, odnosno trup.[19] Subjektivni simptomi kao svrbež i nesanica ocjenjuju se analognom ljestvicom od 0 do 10 (0 – nema svrbeža, 10 – najintenzivniji svrbež). Procjenjuju se svrbež odnosno nesanica u protekla tri dana. SCORAD indeks se kreće u rasponu do 103, manji od 25 označava blagi AD, 25 do 50 srednje teški AD, a veći od 50 teški AD.[19]

EASI ocjenjuje zahvaćenu površinu tijela i kliničke parametre.[20] Pri određivanju EASI-ja prvo je potrebno odabrati dio tijela (glava i vrat, trup i genitalije, gornji ekstremiteti, donji ekstremiteti uključujući glutealnu regiju), potom je potrebno označiti postotak zahvaćene površine tijela zasebno za svaki klinički parametar (eritem/induraciju, papule, oticanje/ekskorijacije/lihenifikaciju).[20] Zahvaćenost kože se označava od 0 do 6 (0 = nema promjena kože; 1 = 1–9%; 2 = 10–29%; 3 = 30–49%; 4 = 50–69%; 5 = 70–89%; 6 = 90–100%). EASI ne ocjenjuje suhoću kože i ljuštenje, a ni subjektivne parametre. EASI indeks se kreće u rasponu do 72.[10] Za blagi oblik AD-a se smatra EASI 1,1 – 7,0, srednje teški AD 7,1 – 21,0, a teški AD > 21,1.[20] Osim apsolutnog EASI-ja u kliničkim ispitivanjima često se koriste EASI 50, EASI 75 ili EASI 90, a označavaju 50%, 75% ili 90-postotno poboljšanje AD-a u odnosu na početak liječenja.

Za mjerenje utjecaja AD-a na kvalitetu života oboljelih i članova obitelji na raspolaganju su različiti dermatološki instrumenti. Najčešće korišteni upitnik za ispitivanje kvalitete života u odrasloj dobi jest Indeks kvalitete života dermatoloških bolesnika (DLQI, od engl. *Dermatology Life Quality Index*), a u djece i adolescenata Dječji dermatološki indeks kvalitete života (CDLQI, od engl. *Children's Dermatology Life Quality Index*).[21,22] Prema bodovima ispunjenog upitnika, kvaliteta života se može podijeliti na: bez utjecaja (0–1), mali utjecaj (2–5), srednji utjecaj (6–10), velik utjecaj (11–20) i izuzetno velik utjecaj (21–30) na život bolesnika.[23] Najčešće korišten upitnik za procjenu utjecaja bolesti na obiteljsku kvalitetu života jest Obiteljski indeks kvalitete života (FDLQI, od engl. *Family Dermatology Life Quality Index*).[22,24] Sva tri upitnika službeno su prevedena na hrvatski jezik uz odobrenje autora i nalaze se na službenoj stranici Cardiff University.[22]

Danas postoje brojne internetske stranice i mobilne aplikacije pomoću kojih se (bez naknade) može pristupiti izračunu procjene težine bolesti.[25]

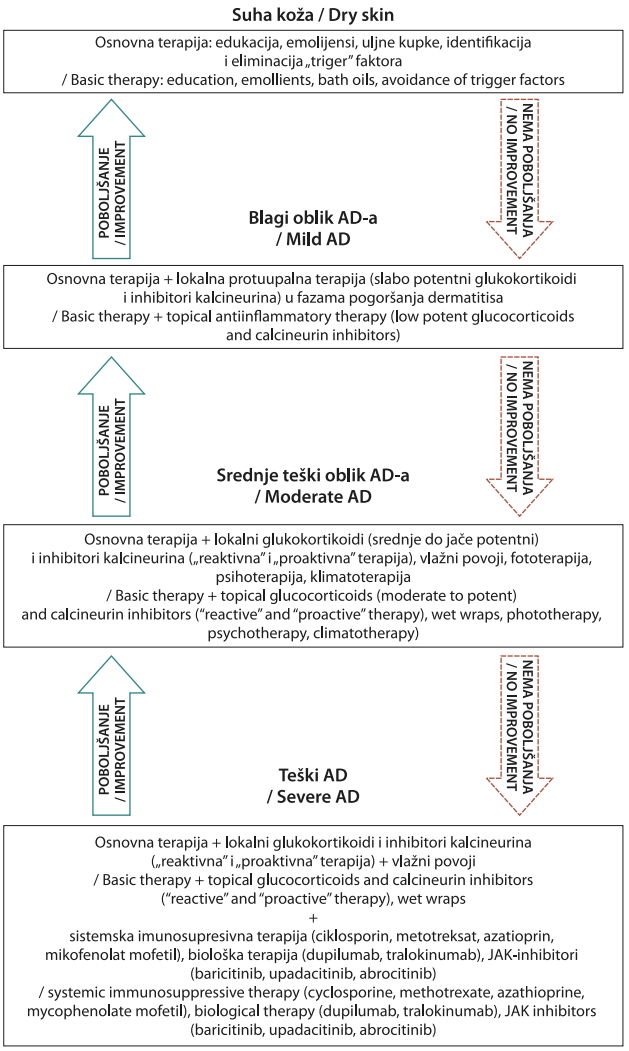
Klinička slika

Klinička slika, ovisno o dobi bolesnika, obilježena je suhom kožom, crvenilom i svrbežom. Atopijski dermatitis je često udružen s drugim atopijskim bolestima kao što su nutritivna alergija, astma i/ili alergijski rinokonjunktivitis. Klinička slika bitno se razlikuje u dojenčadi, starije djece te odraslih bolesnika, stoga prema dobi razlikujemo različite faze AD-a: infantilnu fazu, fazu djetinjstva, adolescentnu fazu i pojavu AD-a u odrasloj dobi. Infantilna faza obuhvaća dojenačku dob i djecu do druge godine života, karakterizirana je znatnim vlaženjem promjena (eksudativan, akutni oblik bolesti) te zahvaćanjem obraza, vlasišta, vrata, trupa i ekstenzornih strana ekstremiteta te dorzuma šaka i stopala. Pelenska regija je tipično pošteđena kao i perioralna regija. Na zahvaćenim područjima razvijaju se eritematozne makule uz papulovezikule ili kruste, odnosno infiltrirani plakovi uz vlaženje i stvaranje krusta. U fazi djetinjstva, tijekom druge i treće godine života, klinička slika se mijenja te je često prisutan polimorfizam sa zahvaćanjem ekstenzornih i fleksornih strana ekstremiteta. S dobi se postupno razvijaju karakteristične papule i žarišta ponajprije na pregibima velikih zglobova, osobito na vratu, laktovima, zapešćima, koljenima i skočnim zglobovima, što je i karakteristika AD-a u kasnijem djetinjstvu. Na mjestima kroničnih lezija intenzivan svrbež dovodi do stalnog češanja i trljanja, što posljedično dovodi do zadebljanja kože, odnosno lihenifikacije. U adolescentnoj fazi (12–18 godina) i odrasloj dobi perzistiraju promjene u pregibima uz promjene na vjeđama, šakama, stopalima praćene jakim svrbežom, ekskorijacijama, lihenifikacijom i razvojem hiperpigmentacija i hipopigmentacija.

Komplikacije AD-a uključuju povećanu učestalost i intenzitet različitih virusnih (*Herpes simplex virus* i *Varicella zoster virus*), gljivičnih (*Malassezia furfur*) i bakterijskih (diseminirana impetiginizacija kože sa *Staphylococcus aureus*) infekcija kože, najvjerojatnije kao posljedica oštećene epidermalne barijere, promjena urođene i stečene imunosti te oštećenja kože zbog grebanja uzrokovanog svrbežom.[1] Rjeđe komplikacije su bolesti oka (keratokonus, odvajanje retine, sljepoća), kašnjenje u rastu ili usporen rast (zbog hipoproteinemije koja nastaje kao posljedica upale, loše prehrane ili pothranjenosti).

Liječenje

Liječenje AD-a obuhvaća opće mjere (edukacija, odgovarajuća njega kože i izbjegavanje čimbenika koji dovode do pogoršanja dermatitisa), lokalno farmakološko liječenje, fototerapiju, sustavno farmakološko liječenje te ostale oblike liječenja poput psihosocijalne podrške, imunoterapije i slično (slika 1). Ciljevi liječenja su smanjiti svrbež, obnoviti epidermalnu barijeru, smanjiti upalu, spriječiti infekciju, liječiti komorbiditete i komplikacije, prevenirati recidive te poboljšati kvalitetu života.



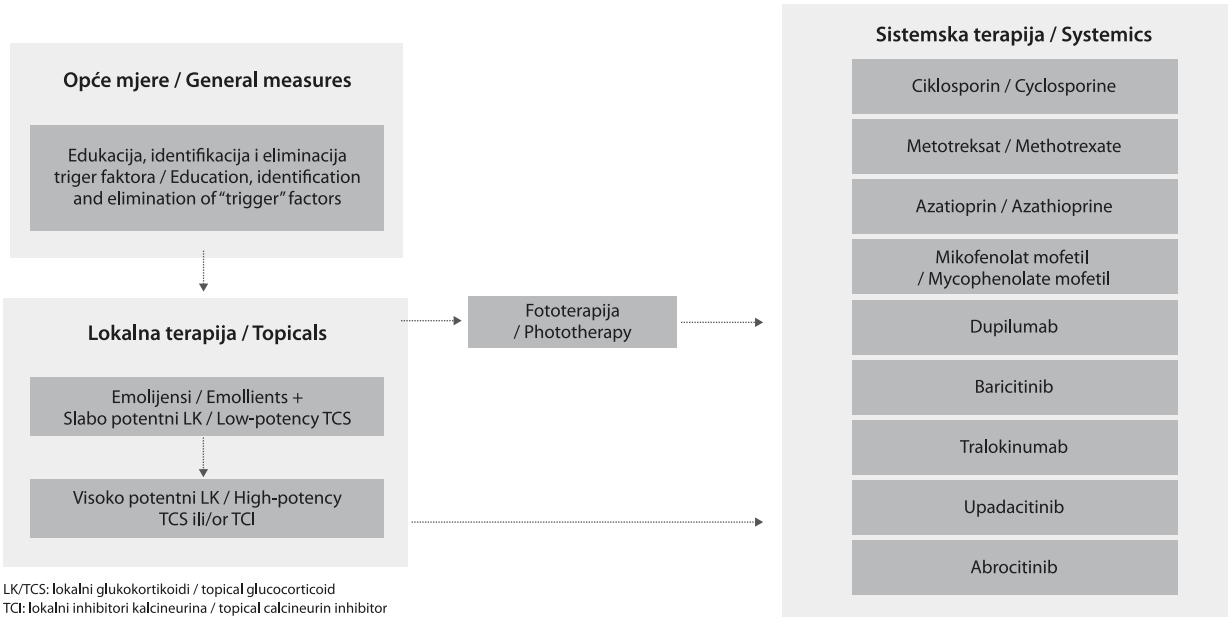
Slika 1. Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa ovisno o kliničkoj slici

Figure 1. Treatment of atopic dermatitis according to clinical picture

Na slici 2 prikazani su algoritmi liječenja AD-a ovisno o težini kliničke slike.

1) Opće mjere

Bolesnicima je važno objasniti prirodu same bolesti (oštećenje kožne barijere, promijenjen imunosni odgovor, značaj mikrobioma kože i utjecaj stresa). Edukacijski program uključuje i preporuke o izbjegavanju određenih iritansa i alergena koji dovode do egzacerbacija bolesti, upute o pravilnoj prehrani te psihoterapijsku potporu.



Slika 2. – Figure 2. Algoritam liječenja atopijskog dermatitisa / Treatment algorithm for atopic dermatitis

Za pranje (kupanje/tuširanje) preporučuje se primjena sredstava koja ne sadržavaju sapune, primjerice, sintetički deterdženti (sindeti) koji su blago kiselog pH (pH 4–6), hipoalergeni i bez mirisa, što ih čini tolerantnijima za kožu bolesnika s AD-om.[8,9] Dovoljno je kupanje jednom dnevno, kroz kraće vrijeme (pet do deset minuta uz temperaturu vode od 27–30°C za djecu i odrasle te nešto ispod 37°C za novorođenčad).[26] Kako bi se održala dobra hidracija kože nakon kupanja ili tuširanja izuzetno je važno što prije, po mogućnosti dok je koža još vlažna, nanijeti emolijens.[27]

Kod bolesnika u akutnom pogoršanju ili u onih sa znakovima impetiginizacije savjetuje se dodavanje antiseptika, poput 0,005% otopine 6% natrij-hipoklorita (izbjeljivača) u vodu za kupanje (na 1,5 l vode stavi se 0,6 do 1,2 ml 6-postotnog Na-hipoklorita), čime se smanjuje broj bakterija na koži bolesnika s AD-om i učestalost potrebe za uporabom lokalnih glukokortikoida i antibiotika (A, 1b).[28,31] Kao antiseptik može se upotrebljavati i kalijev hipermangan u koncentraciji 0,01% (100 mg na 1 litru vode).[32]

Osnova terapije AD-a je redovito korištenje emolijensa. Emolijensi su lokalni pripravci koji povećavaju hidrataciju rožnatog sloja, smanjuju suhoću kože te pretjerani gubitak vode iz kože. Redovita primjena emolijensa smanjuje učestalost recidiva bolesti te smanjuje učestalost korištenja lokalnih glukokortikoida (B, 2a). Minimalna količina emolijensa koja se preporučuje jest 100 do 200 grama tjedno za dijete odnosno 200 do 300 grama tjedno za odraslu osobu (C, 3b).[8,9,33] Emolijensi se sastoje od omekšavajućih, okluzivnih i ovlažujućih sastojaka u kombinaciji s vodom, a mogu biti u obliku kreme, masti, ulja, gela ili losiona. Emolijensi koji sadrže lipidnu komponentu preporučuju se tijekom zimskih mjeseci (C, 3b). Razlikujemo dvije generacije emolijensa. Tradicionalni emolijensi su lokalni pripravci koji ne sadržavaju aktivne sastojke. Oni obično sadržavaju humektante koji poboljšavaju hidrataciju rožnatog sloja (urea i glicerol) i okludente (vazelin) koji smanjuju evaporaciju.[32] Emolijensi „plus" su lokalni preparati koji sadrže aktivnu, nemedicinsku tvar poput saponina, flavonoida i riboflavina iz ekstrakta zobi koji ne sadržavaju proteine, bakterijske lizate i slično.[1] Odabir emolijensa ovisan je o individualnom izboru, a bitno je da bude siguran, djelotvoran, financijski prihvatljiv te hipoalergen, odnosno bez aditiva, mirisa i parfema. Kako bi se postigla i održala zadovoljavajuća hidracija kože potrebno je emolijense nanositi barem dva puta dnevno, obvezno odmah nakon kupanja/tuširanja i laganog brisanja ručnikom.

Za sada nema čvrstih dokaza da dnevna primjena emolijensa u visokorizične djece tijekom prve godine života može odgoditi ili spriječiti AD.[34]

Savjetuje se izbjegavanje relevantnih kontaktnih alergena pozitivnih u epikutanom testu (koji je indicirano napraviti kod bolesnika s perzistentnim dermatitisom, posebice na šakama, stopalima i licu), peludi tijekom doba cvatnje, grinja (D,–). Ukoliko se kontaktni dermatitis na šakama pojavi tijekom adolescentne dobi savjetuje se izbjegavati zanimanja s radom u vlažnim uvjetima (npr. frizeri, kozmetičari, itd.).

Svi bolesnici s AD-om trebaju biti cijepljeni u skladu s nacionalnim planom cijepljenja (B, 2a); međutim, ne savjetuje se cijepljenje tijekom akutnih pogoršanja.

U dojenačkoj dobi svakako se savjetuje isključivo dojenje barem četiri mjeseca (C, 2–3). Između 4. i 6.

mjeseca savjetuje se uvođenje dohrane u visokorizične i u djece s niskim rizikom od nastanka AD-a (B,1). Nema znanstvenih dokaza da se odgodom uvođenja namirnica s višim potencijalom za izazivanje alergija u prehranu djeteta može prevenirati razvoj alergije na hranu odnosno AD-a i druge atopijske bolesti.

Eliminacijske dijete se ne preporučuju rutinski, osim ukoliko je dokazana preosjetljivost na hranu alergološkim testom i potvrđena testom ekspozicije (B, 2b).

Edukativni program u sklopu „Škole atopije" za pacijente i roditelje djece s AD-om predstavlja „zlatni standard" u pristupu i liječenju djece s ovom kroničnom bolesti kože.[32,35,36] Edukacija utječe na poboljšanje kontrole bolesti i poboljšanje kvalitete života za roditelje i oboljelu djecu.[37]

2) Lokalno farmakološko liječenje

Lokalno farmakološko liječenje uključuje lokalnu protuupalnu terapiju (lokalni glukokortikoidi, lokalni imunomodulatori). Primjena lokalnih glukokortikoida i inhibitora kalcineurina smanjuje kolonizaciju bakterijom *Staphylococcus aureus*.[8] Za srednje teške oblike bolesti i kao adjuvantna terapija za teške oblike AD-a dostupni su krisaborol (inhibitor fosfodiesteraze 4), delgocitinib (inhibitor Janus kinaze [JAK]) i ruksolitinib (JAK-inhibitor) koji za sada nisu registrirani u Hrvatskoj. Krisaborol je odobren za djecu od dvije godine s kliničkom slikom blagog do srednje teškog AD-a s upalom zahvaćenom površinom kože manjom od 40%.[32] Ruksolitinib je indiciran za blagi do srednje teški AD od 12 godina.[38]

a) Lokalni glukokortikoidi

Lokalni glukokortikoidi su prva linija lokalnoga protuupalnog liječenja AD-a, a preporučuju se posebice u akutnoj fazi bolesti (D, –). Dijele se prema jačini djelovanja, a razlikujemo europsku i američku klasifikaciju. U Europi su razvrstani u četiri grupe po Niedneru, i to blage (grupa I), srednje (grupa II), jake (grupa III) te vrlo jake djelotvornosti (grupa IV)[39], dok američka literatura navodi sedam grupa od vrlo niske (najniže, grupa VII) do vrlo visoke (najviše, grupa I) jakosti[26]. U liječenju blagih i srednje teških oblika bolesti primjenjuju se slabije potentni lokalni glukokortikoidi, a za srednje teške oblike bolesti i za posebno osjetljive lokacije (lice, genitalna regija, kožni pregibi) moguće je kratkotrajno liječenje najpotentnijim dostupnim pripravkom, nakon čega slijedi postupna zamjena sve slabijim preparatima, ali moguće je započinjanje liječenja slabijim pripravkom te uporaba jače potentnih samo u slučaju neuspjeha.[26] Potentni glukokortikoidi ne bi se smjeli primjenjivati na osjetljivim područjima poput lica, vrata, kožnih pregiba i genitalne regije, gdje je apsorpcija veća i postoji veći rizik od sustavnih nuspojava. Moguće nuspojave lokalnih glukokortikoida jesu: atrofija kože, purpura, teleangiektazije, strije, hipertrihoza, akneiformne lezije i promjene nalik rozaceji (*dermatitis steroidica*, perioralni dermatitis), depigmentacija, usporeno zacjeljivanje rana, egzacerbacija raznih infekcija kože, razvoj kontaktnog dermatitisa te brojne druge.[32]

Liječenje lokalnim glukokortikoidima preporučuje se jednom dnevno (a prema potrebi tijekom nekoliko dana i dva puta dnevno), a s primjenom lokalnog glukokortikoida važno je započeti pri prvoj pojavi simptoma upale.[32]

Propisivanje glukokortikoida odgovarajuće jačine određuje se prema lokalizaciji, izraženosti upale te dobi bolesnika. Prosječne mjesečne količine lokalnih glukokortikoida koje se smatraju sigurnim za dob jesu 15 grama za dojenčad, 30 grama za djecu i 60 do 90 grama za adolescente i odrasle osobe.[8,9,32,33] Najjednostavnija metoda kao mjeru za količinu glukokortikoida primjenjuje jagodicu kažiprsta odrasle osobe (engl. *adult fingertip unit*). Lokalni glukokortikoid istisnut iz tube promjera 5 mm na jagodicu kažiprsta (od distalnoga interfalangealnog zgloba do vrha prsta) odrasle osobe odgovara količini od oko 0,5 g, a to je količina koja je dovoljna za površinu veličine dva dlana odrasle osobe.[40]

Vlažni povoji (engl. *wet-wrap therapy*) mogu se primijeniti kod težih oblika akutnih egzacerbacija bolesti, posebno kod djece, s ciljem postizanja brzoga terapijskog učinka (A, 1b). Riječ je o okluzivnoj tehnici u kojoj se koža na koju je nanesen lokalni pripravak (obično slabije do umjereno potentni lokalni glukokortikoid, ali u fazi regresije bolesti može i emolijens) omota s dva sloja zavoja ili gaze, prvo vlažnim, a potom suhim povojem. Uloga vlažnih povoja jest povećanje prodiranja lokalnog pripravka u kožu, smanjenje gubitka vode i sprječavanje grebanja kože.[26]

Učinak lokalnih glukokortikoida je pojačan ako se primijene tehnikom vlažnih povoja (1b).

b) Lokalni imunomodulatori

Lokalni imunomodulatori ili lokalni inhibitori kalcineurina su takrolimus mast (0,03% i 0,1%) i pimekrolimus krema (1%) i predstavljaju drugu liniju lokalnoga protuupalnog liječenja AD-a. Prednost im dajemo na regijama kao što su lice, vrat, pregibi i anogenitalna regija (A, 1b). Neki bolesnici, posebice oni koji apliciraju takrolimus, mogu imati blago prolazno pogoršanje promjena kože. Stoga se kod akutizacije promjena kože savjetuje prvo tijekom nekoliko dana aplicirati lokalne glukokortikoide, a potom nastaviti s inhibitorima kalcineurina (D, –).[8,11,32] Primjena lokalnih inhibitora kalcineurina nije povezana s povećanim rizikom nastanka nemelanomskih zloćudnih tumora kože, limfoma, kao niti s fotokarcinogenezom.[8,9,11,32]

Lokalni inhibitori kalcineurina mogu se (engl. *„off-label"*) koristiti u dojenčadi i male djece, kod kroničnih dermatitisa lica i pregiba.

Uz aplikaciju inhibitora kalcineurina savjetuje se aplikacija krema za zaštitu od sunca tijekom izlaganja suncu. Ne savjetuje se istovremeno korištenje inhibitora kalcineurina i provođenje fototerapije.

Ukoliko na liječenom mjestu nastane sekundarna virusna infekcija, terapiju inhibitorima kalcineurina potrebno je privremeno prekinuti.

Inhibitore kalcineurina ne preporučuje se upotrebljavati tehnikom okluzije niti tehnikom vlažnih povoja.

Dva su moguća načina primjene lokalne protuupalne terapije: reaktivni i proaktivni. Reaktivni oblik terapije uključuje primjenu lokalne protuupalne terapije (lokalni glukokortikoidi ili lokalni inhibitori kalcineurina) samo na promjene kože i to toliko dugo koliko je potrebno da dođe do regresije promjena (A, 1b). Ako se lokalna protuupalna terapija primjenjuje dva puta tjedno na prethodno dermatitisom zahvaćena područja u kombinaciji s aplikacijom emolijensa, takva terapija se naziva proaktivna terapija. U proaktivnoj terapiji prednost treba dati lokalnim inhibitorima kalcineurina. Proaktivnu terapiju savjetuje se koristiti najmanje tri mjeseca, a sigurnost inhibitora kalcineurina potvrđena je i kod proaktivne primjene tijekom razdoblja do pet godina.[41,42] Proaktivni oblik liječenja može spriječiti učestale egzacerbacije AD-a (A, 1b).

Proaktivna terapija s lokalnim glukokortikoidima može se upotrebljavati do 20 tjedana (A, 1b).[8,9]

Proaktivna terapija takrolimusom može se upotrebljavati do godine dana.[32]

c) Lokalni antibiotici

Koža je u oboljelih od AD-a kolonizirana bakterijom *Staphylococcus aureus* u više od 90% bolesnika. Ako nema posebnih indikacija poput očite sekundarne infekcije, prisutnosti beta-hemolitičkog streptokoka ili vidljive superinfekcije kože bakterijom *Staphylococcus aureus,* lokalna primjena antibiotika ne preporučuje se u liječenju AD-a jer ne dovodi do kliničkog poboljšanja niti smanjene potrebe za upotrebom glukokortikoida (D, 2).[8,9,32] Primjena lokalnih antibiotika može biti povezana s razvojem kontaktnog dermatitisa, a dovode i do neželjenog povećanja bakterijske rezistencije.[8,9]

d) Lokalni antihistaminici

Lokalni antihistaminici nemaju značajnog učinka na svrbež, a povećavaju rizik nastanka kontaktne senzibilizacije i fotosenzibilizacije, stoga se njihova primjena ne preporučuje (C, 4).

e) Lokalni antimikotici

Lokalni antimikotici (rjeđe sustavni) savjetuju se u bolesnika s AD-om koji imaju dominantno promjene na koži lica i vrata (engl. *head and neck dermatitis*) zbog kolonizacije *Malassezia furfur* [43] (B, 2b).

f) Ostala lokalna terapija

Lokalni anestetici, terapija cinkom, taninima, katranima ne preporučuju se u liječenju bolesnika s AD-om.

3) Fototerapija

Ako lokalna terapija nije dostatna i/ili po prestanku njene aplikacije brzo nastaju recidivi, savjetuje se provođenje fototerapije (uskospektralna UVB 311 nm terapija, iznimno srednje doze UVA1 terapije) (A, 1b).[10,44] Na početku provođenja fototerapije preporučuje se istovremena primjena lokalnih glukokortikoida i emolijensa (C).[9] Fototerapija na kožu djeluje imunosupresivno, imunomodulatorno, antiinflamatorno i antipruritički. Nedostatak fototerapije je potreba za učestalim dolascima liječniku (3–5 puta tjedno tijekom 6–12 tjedana).[10,44] Prije početka fototerapije neophodno je bolesnika pitati o dotadašnjoj reakciji kože na Sunčevo svjetlo te prima li bolesnik neke lijekove koji mogu uzrokovati fototoksične i/ili fotoalergijske reakcije na koži (npr. antibiotici, antidijabetici, psihofarmaci, diuretici i dr.). Fototerapija se ne preporučuje za bolesnike čiji se AD pogoršava pri izlaganju UV svjetlu. Fototerapija je apsolutno kontraindicirana u bolesnika liječenih zbog melanoma, u sindroma displastičnog nevusa, u bolesnika koji boluju od autoimunih bolesti, u bolesnika s *Xeroderma pigmentosum* te u Bloomova sindroma.[45] Fototerapija se može kombinirati s lokalnim glukokortikoidima i s MTX-om, ali se ne smije kombinirati s ciklosporinom.[46,47] Fototerapija (uskospektralna UVB terapija) nije kontraindicirana u djece, ali je treba koristiti s oprezom (D, –). Kod svakog bolesnika koji je imao više od pet stotina 311 nm UVB ekspozicija obvezatan je pregled cjelokupne kože jedanput godišnje.[48,49]

4) Sustavno farmakološko liječenje

a) Sustavni antibiotici

Komplikacije AD-a poput bakterijskih i virusnih infekcija liječe se sustavnom antimikrobnom terapijom. Kratkotrajna sustavna primjena antibiotika savjetuje se u slučaju klinički uočljivih znakova generalizirane sekundarne bakterijske superinfekcije (prisutnost pustula) (B, 2b).[10] U tom se slučaju uz postojeću lokalnu terapiju uvodi i sustavna antibiotska terapija (obično cefaleksin, no može i flukloksacilin, amoksicilin te amoksicilin i klavulanska kiselina ako ne postoji preosjetljivost).[10,11] Ako nema sekundarne infekcije peroralni antibiotici nisu učinkoviti u liječenju AD-a (1b).

b) Sustavna antivirusna terapija

Sustavna antivirusna terapija indicirana je u slučaju pojave herpetičkog egzema *(eczema herpeticatum)* (D, 4).[1,8,10]

c) Sustavni antihistaminici

Sustavni antihistaminici blokiraju H1 receptore te se desetljećima upotrebljavaju u liječenju svrbeža u bolesnika s AD-om, no studije su pokazale njihov slab ili gotovo nikakav učinak na smanjivanje svrbeža u bolesnika s AD-om.[10] Smatra se da je svrbež u AD-u potaknut s IL-31.[50]

Nema dovoljno dokaza za preporuku sedativnih i nesedativnih peroralnih antihistaminika za liječenje svrbeža u bolesnika s AD-om (A, 1b).

Njihovo korištenje se savjetuje kod udruženosti s ostalim atopijskim bolestima poput alergijskog rinokonjunktivitisa, alergijske astme, alergije na hranu i slično.

d) Sustavna konvencionalna imunosupresivna terapija

U bolesnika kod kojih se ne uspijeva kontrolirati znakove i simptome bolesti optimalnom primjenom lokalnih protuupalnih lijekova i/ili fototerapijom, a jasno je vidljiv utjecaj bolesti na kvalitetu života oboljele osobe indicirano je liječenje sustavnim imunosupresivima (ciklosporin, metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil). Trenutno dostupni sustavni imunosupresivi koriste se *off-label* (osim ciklosporina). Budući da se ciklosporin ne nalazi na osnovnoj listi HZZO-a (HZZO ne odobrava propisivanje ciklosporina jer se prema smjernicama liste HZZO-a ne radi o terapijskoj indikaciji), bolesnici mogu dobiti ciklosporin isključivo putem dnevnih bolnica klinika, kliničkih bolnica ili kliničkih zavoda.

I. Ciklosporin (A; 1a)

Ciklosporin je brzo djelujući sustavni ciklički polipeptid koji smanjuje aktivnosti bolesti 2 do 4 tjedna nakon početka primjene te smanjuje površinu zahvaćene kože kao i stupanj upale preostalih promjena kože nakon šest tjedana korištenja.[32] Preporučena duljina liječenja ciklosporinom jest od 3 do 6 mjeseci (D, –). Nikako se ne savjetuje kontinuirana primjena dulje od dvije godine kontinuirano (A, 1a).[10,51] Trajanje liječenja ciklosporinom ovisi o kliničkoj učinkovitosti i podnošljivosti lijeka (D, –).

Liječenje AD-a ciklosporinom u Hrvatskoj odobrava bolničko Povjerenstvo za lijekove (nije na osnovnoj listi HZZO-a).

Ako se kreće s nižom dozom (2,5 mg/kg dnevno podijeljeno u dvije doze), a unutar 2 do 4 tjedna nema poboljšanja, doza ciklosporina se postupno podiže (0,5 – 1 mg/kg dnevno u intervalu 1–2 tjedna) do maksimalno 5 mg/kg dnevno podijeljeno u dvije doze.[10,30,51]

Kod težih oblika AD-a savjetuje se započeti s višom dozom (5 mg/kg dnevno podijeljeno u dvije doze), te se nakon što nastupi poboljšanje kliničke slike (interval od 4 do 6, maksimalno 8 tjedana) savjetuje postupno (svaka dva tjedna) snižavati dozu za 0,5 – 1 mg/kg dnevno, do najniže učinkovite doze (obično 2,5 – 3 mg/kg dnevno) koju se savjetuje nastaviti tijekom najmanje nekoliko tjedana te potom ukoliko ne nastupi pogoršanje ciklosporin ukinuti, odnosno podići dozu ako nastupi pogoršanje (D, –).[10,32,51,52]

Prije uvođenja ciklosporina (i ukoliko liječenje traje dulje od godinu dana) potrebno je učiniti: kompletnu krvnu sliku (KKS), C-reaktivni protein (CRP), ureju, kreatinin, klirens kreatinina, aspartat-aminotransferazu (AST), alanin-aminotransferazu (ALT), gama-glutamil transferazu (GGT), alkalnu fosfatazu (AP), kreatin kinazu (CPK), laktat dehidrogenazu (LDH), kolesterol, trigliceride, elektrolite kalij (K), magnezij (Mg), urate, urin, mjerenje krvnog tlaka (RR), markere na hepatitis B i C, HIV test, Quantiferonski test, a u osoba koje nisu preboljele ili se ne sjećaju da su preboljele varičele potrebno je učiniti IgM i IgG na virus *Varicella zoster* (VZV) te najmanje četiri tjedna prije uvođenja sustavne terapije provesti profilaksu VZV cjepivom.

Ukoliko bolesnik ima pozitivan Quantiferonski test, potrebno je prije uvođenja sustavne terapije provesti profilaktičnu terapiju za tuberkulozu (u dogovoru s pulmologom).

Savjetuje se ponoviti nakon drugog i četvrtog tjedna te potom svaka dva mjeseca: KKS, CRP, ureju, kreatinin, klirens kreatinina, AST, ALT, GGT, AP, CPK, LDH, kolesterol, trigliceride, elektrolite (K, Mg), urate, RR, a svaka tri mjeseca potrebno je ponoviti kolesterol i trigliceride.

Tijekom terapije nije potrebno mjerenje razine ciklosporina u krvi (D, –).

Kombinirana terapija s UV ne preporučuje se zbog moguće fotosenzibilizacije i karcinogeneze (D, –).

Ne preporučuje se istovremena aplikacija inhibitora kalcineurina i uzimanje ciklosporina.

Tijekom liječenja ciklosporinom ne preporučuje se cijepljenje živim cjepivom zbog mogućih komplikacija i izostanka učinkovitosti cjepiva.[10,52] Kod cijepljenja živim cjepivom potrebno je napraviti prekid korištenja ciklosporina dva tjedna prije i 4–6 tjedana nakon cijepljenja.[10]

Nuspojave ciklosporina su povećana sklonost infekcijama, nefrotoksičnost, hipertenzija, tremor, hipertrihoza, glavobolja, hiperplazija gingive te povećani rizik od razvoja karcinoma kože i limfoma.[10,11,32]

Za sada nema dokaza o teratogenim niti mutagenim svojstvima ciklosporina u trudnica.

Očekivani početak djelovanja ciklosporina jest nakon dva tjedna primjene.

II. Azatioprin (A, 1b)

Azatioprin je imunosupresiv sporog početka djelovanja pa se maksimalni učinak postiže tek za 8 do 12 tjedana.

Za odrasle bolesnike savjetuje se početi s dozom od 50 mg dnevno (D, –), potom postupno, ukoliko nema nuspojava, podizati dozu do 2 do 3 mg/kg dnevno. U djece se preporučuje početi s dozom od 0,5 mg/kg dnevno, potom postupno podizati dozu svakih 7 dana za 0,5 mg/kg dnevno do 1 do 3 mg/kg dnevno (C, 4).[10]

Doza azatioprina ovisi o individualnoj podnošljivosti i aktivnosti enzima tiopurin metil-transferaze (TPMT) izmjerenoj prije uvođenja terapije.[8]

Ako je razina TPMT niska (<6,3 U/mL) kontraindicirana je primjena azatioprina; ukoliko je razina TPMT srednje vrijednosti (6,3 do 15 U/mL), savjetuje se započeti s azatioprinom u dozi od 1 mg/kg dnevno, a ukoliko je doza TPMT visoka (>15,1 – 26,4 U/mL) savjetuje se doza do 2–3 mg/kg dnevno.[53]

Prije uvođenja terapije učiniti: KKS, CRP, ALT, AST, ALP, amilaze u serumu, TPMT, markere na B i C hepatitis, HIV test, Quantiferonski test, a u osoba koje nisu preboljele ili se ne sjećaju da su preboljele varičele potrebno je učiniti IgM i IgG na VZV te najmanje četiri tjedna prije uvođenja sustavne terapije provesti profilaksu VZV cjepivom.

Ukoliko bolesnik ima pozitivni Quantiferonski test potrebno je prije uvođenja sustavne terapije provesti profilaktičnu terapiju (u dogovoru s pulmologom).

Potrebno je svakih 1–2 mjeseca ili prije podizanja doze učiniti: KKS, AST, ALT, GGT, AP i amilaze u serumu.

Fototerapija se ne preporučuje tijekom uzimanja azatioprina. Uz uzimanje azatioprina savjetuje se fotoprotekcija (D, –).

Nuspojave azatioprina su mijelotoksičnost, mučnina, povraćanje, nadutost, gubitak teka, grčevi u trbuhu, glavobolja, povišenje jetrenih enzima, povećani rizik od infekcije (A; 1b).[44]

Očekivani početak djelovanja azatioprina je 8 do 12 tjedana nakon početka uzimanja lijeka.

Azatioprin se može nastaviti uzimati u trudnoći uz postavljenu strogu indikaciju i uz prepolovljenu dozu lijeka.[54]

III. Metotreksat (C, 4)

Metotreksat je antagonist folne kiseline. Može se primijeniti oralno, supkutano i intravenozno.

Primjenjuje se jednom tjedno u početnoj dozi od 5–15 mg tjedno u odraslih bolesnika te između 0,2 i 0,3 mg/kg tjedno za djecu do maksimalne dozvoljene doze od 0,5 mg/kg tjedno za djecu.[10]

Uzimanje metotreksata može smanjiti razinu folata u tijelu. Nedostatak folata može dovesti do simptoma kao što su mučnina i abdominalni bolovi, promjena u krvnoj slici, poremećaj jetrenih enzima, stvaranje afti na sluznici usne šupljine, stoga se 24 sata nakon uzimanja metotreksata savjetuje uzimanje 5 mg folne kiseline.

Prije uvođenja metotreksata (i ukoliko liječenje traje dulje od godinu dana) potrebno je učiniti: KKS, CRP, ureju, kreatinin, AST, ALT, GGT, AP, markere na B i C hepatitis, HIV test, Quaniferonski test, u žena generativne dobi βHCG (humani korionski gonadotropin), a u osoba koje nisu preboljele ili se ne sjećaju da su preboljele varičele potrebno je učiniti IgM i IgG na VZV te najmanje četiri tjedna prije uvođenja sustavne terapije provesti profilaksu VZV cjepivom.

Ako bolesnik ima pozitivni Quantiferonski test potrebno je prije uvođenja sustavne terapije provesti profilaktičnu terapiju (u dogovoru s pulmologom).

U prvom, drugom i četvrtom tjednu te potom svaka dva mjeseca savjetuje se ponoviti KKS, CRP, ureju, kreatinin, AST, ALT, GGT, AP.

Nije opisan sindrom sustezanja (engl. *rebound fenomen*) nakon naglog ukidanja metotreksata te je pogodan za dugotrajnu primjenu.

Obavezatno nakon dvije godine terapije ili ukoliko se pokažu znakovi hepatotoksičnosti (perzistentni trostruki porast jetrenih enzima), savjetuje se učiniti aminopeptid prokolagen tip III N-terminalni peptid (P3NP) u serumu ili fibrosken jetre.[55]

U žena generativne dobi potrebno je provođenje kontracepcije (jedan mjesec prije uvođenja, tijekom terapije i tri mjeseca nakon prestanka uzimanja metotreksata) (B, 3a).

Muškarcima se ne savjetuje planiranje obitelji tijekom liječenja i tri mjeseca nakon završetka liječenja metotreksatom (B, 3a).

Lijek se uglavnom dobro podnosi, ali moguće su manje gastrointestinalne smetnje poput mučnine, dok su rjeđe i teže nuspojave mijelotoksičnost, plućna fibroza, hepatotokičnost. U slučajevima jačih gastrointestinalnih tegoba dolazi u obzir terapija supkutanim oblikom metotreksata.[56]

Očekivani početak djelovanja metotreksata je 8 do 12 tjedana nakon početka uzimanja lijeka.

IV. Mikofenolat-mofetil (C; 4)

Mikofenolat-mofetil ostvaruje svoj imunosupresivni učinak inhibicijom enzima inozin-monofosfat dehidrogenaze, što dovodi do blokade sinteze purina selektivno u limfocitima B i T.[1] Prije uvođenja mikofenolat-mofetila rade se iste pretrage kao prije uvođenja metotreksata.

Doza mikofenolat-mofetila nije točno određena pa se primjenjuje u širokom rasponu od 0,5 do 3 g/dan (uobičajeno 1–2 g/dan) podijeljeno u dvije dnevne doze, i to oralno, u obliku suspenzije, kapsula ili tableta.[32] Za djecu se savjetuje u dozi od 20 i do 50 mg/kg dnevno (C, 4).[33]

Od nuspojava najčešće nastaju blaga mučnina, povraćanje, grčevi u trbuhu, glavobolja i umor.[44]

U žena generativne dobi potrebno je uvođenje kontracepcije.

Očekivani početak djelovanja mikofenolat-mofetila jest 8 do 12 tjedana nakon početka uzimanja lijeka.

V. Sustavni glukokortikoidi (D;–)

Sustavni glukokortikoidi su indicirani samo za kratkotrajnu uporabu (do tjedan dana) kod akutnog pogoršanja srednje teških i teških oblika AD-a (prednizolon ili metilprednizolon u dozi maksimalno 0,5 mg/kg; jedan do maksimalno dva tjedna) (D, –).[28,57] Ako se glukokortikoidi daju dulje od preporučenoga, iznimno je važno dozu postupno smanjivati kako bi se izbjegao tzv. učinak ustezanja (engl. *rebound effect*) obilježen recidivom bolesti s još težom kliničkom slikom.

Sustavni glukokortikoidi se ne preporučuju kao kontinuirana sustavna terapija. Njihova uporaba savjetuje se kratkotrajno kod akutnih i diseminiranih oblika bolesti ili kako bi se premostio period do početka djelovanja ostale sustavne imunosupresivne terapije (D;–).

Očekivani početak djelovanja sistemskih glukokortikoida jest jedan do dva tjedna nakon početka uzimanja lijeka.

Ako bolesnik nema odgovarajućeg odgovora i/ili postoje nuspojave na jedan sustavni konvencionalni imunosupresivni lijek, indicirano je liječenje biološkom terapijom ili terapijom JAK inhibitorima. Ukoliko po ukidanju sustavnoga konvencionalnog imunosupresiva nastupi pogoršanje, kod bolesnika je indicirano liječenje biološkom terapijom ili terapija JAK inhibitorima.

e) Biološka terapija

Biološka terapija (biologici) relativno je nova grupa lijekova koja djeluje specifično na ciljne upalne stanice i/ili medijatore (smanjuje upalu moduliranjem broja, aktivacijom i funkcijom imunoloških stanica ili djelovanjem citokina ili antitijela koja su specifična za AD).[10] Kod žena generativne dobi uz biološku terapiju savjetuje se uzimanje oralnih kontraceptiva. Biološku terapiju potrebno je ukinuti prije začeća. Liječenje biološkom terapijom odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove (u Hrvatskoj trenutno nije odobrena niti jedna biološka terapija za liječenje AD-a).

I. Dupilumab (A; 1a)

U ožujku 2017. u SAD-u je odobren dupilumab kao prva linija terapije za srednje teški i teški oblik AD-a kod odraslih, potom za djecu i adolescente od 12 do 18 godina, a u studenom 2020. godine za liječenje teškog AD-a u djece u dobi od 6 do 11 godina koja su kandidati za sistemsku terapiju.[10,32] Radi se o humanom monoklonskom protutijelu koje inhibira djelovanje interleukina (IL) 4 i IL-13.

Preporučena početna doza za odrasle i adolescente tjelesne mase >60 kg jest 600 mg supkutano, nakon čega se primjenjuje doza od 300 mg supkutano svaki drugi tjedan (A; 1a).[32,58–61]

Nije potrebno provoditi laboratorijsku obradu prije niti tijekom terapije dupilumabom.

Nuspojave dupilumaba su lokalne reakcije kože na mjestu primjene lijeka, konjunktivitis koji regredira nakon standardnoga oftalmološkog liječenja (antihistaminske kapi, ciklosporinske kapi i aplikacija takrolimusa na rub vjeđa), blefaritis, glavobolje i infekcije uzrokovane virusom *Herpes simplex*.[32,58–60]

Očekivani početak djelovanja dupilumaba je 4 do 6 tjedana nakon primjene prve doze lijeka.

Procjena učinka terapije i aktivnost bolesti treba biti evaluirana u 16. tjednu izračunavanjem vrijednosti EASI i/ili SCORAD i/ili DLQI.

Nastavak liječenja moguć je ako je nakon 16 tjedana postignuto najmanje 50-postotno poboljšanje EASI ili SCORAD vrijednosti ili poboljšanje DLQI vrijednosti više od četiri boda, prema procjeni nadležnog liječnika, te je potom potrebno procijeniti učinak svakih šest mjeseci.

Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.

Prije uvođenja lijeka potrebno je odrediti EASI i/ili SCORAD i DLQI.

Za dupilumab se u Hrvatskoj čeka odobrenje od HZZO-a.

II. Tralokinumab

Tralokinumab je humano monoklonsko protutijelo koje specifično neutralizira IL-13, ključni citokin koji izaziva perifernu upalu u AD-u.[62] Tralokinumab u kombinaciji s lokalnim glukokortikoidima pokazao je rano i održano poboljšanje znakova i simptoma AD-a.

EMA (engl. *European Medicines Agency*) odobrila ga je u lipnju 2021., u dozi od 150 mg u obliku supkutanih injekcija, za primjenu svaka dva tjedna u liječenju umjerenog do teškog AD-a u odraslih bolesnika koji su kandidati za sustavnu terapiju.[61]

Najčešće su nuspojave lijeka crvenilo na mjestu aplikacije, infekcije gornjih dišnih putova i konjunktivitis.[61,62]

Tralokinumab nije odobren od HZZO-a u Hrvatskoj za liječenje AD-a.

f) Inhibitori Janus kinaza

Inhibitori Janus kinaza (JAK) su male molekule koje imaju značajan utjecaj na patofiziologiju upalnih bolesti, uključujući i AD. Ciljano inhibiraju nekoliko putova upalnih procesa odjednom i na taj način poboljšavaju znakove i simptome bolesti. JAK-ovi su unutarstanični enzimi koji prenose signale koji proizlaze iz interakcija citokina ili čimbenika rasta i receptora na staničnoj membrani kako bi utjecali na stanične procese hematopoeze i funkciju imunosnih stanica. JAK-ovi

fosforiliraju i aktiviraju prijenosnike signala i aktivatore transkripcije (engl. *Signal Transducers and Activators of Transcription*, STAT) koji moduliraju unutarstaničnu aktivnost uključujući gensku ekspresiju.

Učinak JAK-inhibitora nastupa vrlo brzo, unutar nekoliko dana, ali nakon prestanka uzimanja simptomi se vrlo brzo vraćaju.

Započinjanje terapije JAK-inhibitorima ne savjetuje se kod osoba koje u anamnezi imaju podatak o dubokoj venskoj trombozi.

Kod žena generativne dobi uz terapiju JAK-inhibitorima savjetuje se uzimanje oralnih kontraceptiva.

Liječenje JAK-inhibitorima odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.

Prije uvođenja lijeka potrebno je odrediti EASI i/ili SCORAD i DLQI.

Mogu se koristiti u kombinaciji s lokalnim glukokortikoidima ili s lokalnim inhibitorima kalcineurina.

Prije uvođenja JAK-a (i ukoliko liječenje traje duže od godinu dana) potrebno je učiniti: KKS, CRP, ureju, kreatinin, AST, ALT, GGT, AP, CPK, kolesterol, triglyceride, markere na hepatitis B i C, HIV test, Quantiferonski test, te kod uvođenja baricitiniba i klirens kreatinina.

Nakon četiri tjedna te potom svaka dva mjeseca potrebno je učiniti: KKS, CRP, ureju, kreatinin, AST, ALT, GGT, AP, CPK, a nakon tri mjeseca kolesterol i trigliceride.

Procjena učinka terapije i aktivnost bolesti treba biti evaluirana u 8. tjednu (baricitinib), u 12. tjednu (upadacitinib) odnosno 24. tjednu (abrocitinib) izračunavanjem vrijednosti EASI i/ili SCORAD i/ili DLQI.

Nastavak liječenja moguć je ako je nakon 8 tjedana (baricitinib), 12 tjedana (upadacitinib), 24 tjedna (abrocitinib) postignuto najmanje 50-postotno poboljšanje EASI ili SCORAD vrijednosti ili poboljšanje DLQI vrijednosti više od 4 boda, prema procjeni nadležnog dermatologa. Lijek se nakon toga procjenjuje najmanje jedanput tijekom godine izračunavanjem vrijednosti EASI i/Ili SCORAD i DLQI.

Liječenje odobrava bolničko Povjerenstvo za lijekove.

Procjena učinka terapije i aktivnost bolesti treba biti evaluirana nakon osam tjedana od početka liječenja, određivanjem vrijednosti EASI i/ili SCORAD te DLQI. Nastavak liječenja moguć je ako je nakon osam tjedana postignuto najmanje 50-postotno poboljšanje EASI i/ili SCORAD vrijednosti i poboljšanje DLQI vrijednosti više od četiri boda. Procjena učinka terapije se potom evaluira najmanje jedanput godišnje izračunavanjem vrijednosti EASI i/ili SCORAD i DLQI.

Bolesnici se ne smiju cijepiti živim, atenuiranim cjepivima neposredno prije ili tijekom liječenja.

U slučaju pojave težih infekcija (npr. herpes zoster, eczema herpeticatum i sl.) terapija JAK-inhibitorima se prekida sve dok se infekcija ne izliječi.

U Hrvatskoj su trenutno odobreni baricitinib i upadacitinib, a čeka se odobrenje abracitiniba.

I. Baricitinib

U listopadu 2020. godine u Europi je EMA odobrila baricitinib za liječenje srednje teških i teških oblika AD-a u odraslih. Baricitinib je selektivan i reverzibilan inhibitor JAK1 i JAK2 te na taj način inhibira upalni proces djelovanjem unutar stanice.[63]

Preporučena doza baricitiniba je 4 mg peroralno jednom dnevno, uz hranu ili bez nje, u bilo koje doba dana, a uzima se peroralno.

Doza od 2 mg indicirana je za bolesnike u dobi od ≥ 75 godina ili za bolesnike koji u anamnezi imaju kronične ili rekurentne infekcije ili u bolesnika koji su kandidati za postupno smanjivanje doze nakon što su dozom od 4 mg jedanput na dan postigli održanu kontrolu aktivnosti bolesti.

Nuspojave su infekcije gornjih dišnih putova i hiperkolesterolemija, a rjeđe druge infekcije poput herpesa zostera, herpesa simpleksa, infekcije mokraćnog sustava, gastroenteritisa i tromboembolije.[63]

II. Upadacitinib

Upadacitinib je oralni selektivni JAK1-inhibitor koji je EMA odobrila u kolovozu 2021. za liječenje umjerenog do teškog AD-a u djece starije od 12 godina, adolescenata i odraslih bolesnika koji su kandidati za sustavnu terapiju.[64]

Odobren je u dvije doze od 15 mg i 30 mg i u obliku je peroralnog pripravka.

Preporučena doza za liječenje AD-a je 30 mg dnevno. Doza od 15 mg dnevno preporučuje se za bolesnike u dobi od ≥65 godina i adolescente tjelesne težine najmanje 30 kg.

Upadacitinib značajno i brzo (već od prvog tjedna) dovodi do poboljšanja znakova i simptoma AD-a.[64]

Češće nuspojave su infekcija gornjih dišnih putova, infekcije herpes zoster, akne, povećanje kreatin kinaze u krvi, dok su rjeđi mučnina i trombocitopenija pa je stoga potrebno laboratorijsko praćenje prije uvođenja i tijekom terapije.

III. Abrocitinib

Abrocitinib je mala molekula koja selektivno inhibira JAK1. Inhibicija JAK1 modulira multiple citokine (IL-4, IL-13, IL-31, IL-22 i stromalni timusni limfopoietin) koji su uključeni u patogenezu AD-a i svrbež.[65,66] Abrocitinib je odobren u Velikoj Britaniji u rujnu 2021., a u prosincu 2021. u Europi kao peroralni pripravak u dozi od 100 mg i 200 mg dnevno.

Indiciran je za liječenje srednje teških i teških oblika AD-a u bolesnika starijih od 12 godina.[66]

Najčešće nuspojave su mučnina i respiratorne infekcije gornjeg dišnog trakta.

Tablica 2. Preporuka sa sistemsku terapiju kod atopijskog dermatitisa
Table 2. Recommendation for systemic therapy of atopic dermatitis

	Ciklosporin / Cyclosporine	Metotreksat / Methotrexate	Azatioprin / Azathioprine	Mikofenolat mofetil / Mycophenolate mofetil	Glukokortikoidi / Glucocorticoids
Početna doza (odrasli) / Starting dose (adults)	2,5–5 mg/kg/dnevno / 2.5–5 mg/kg/daily	5–15 mg/tjedno / 5–15 mg/weekly	50 mg/dnevno / 50 mg/daily	1–2 g/dnevno / 1–2 g/daily	0,2–0,5 mg/kg/dnevno / 0.2–0.5 mg/kg/daily
Doza održavanja (odrasli) / Maintenance dose (adults)	2,5–3 mg/kg/dnevno / 2.5–3 mg/kg/daily	15 mg/tjedno, moguće podići i do maksimalno 25 mg/tjedno / Can increase to maximum 25 mg/week	1–3 mg/kg/dnevno / 1–3 mg/kg/daily	1–2 g/dnevno / 1–2 g/daily	Ne savjetuje se / Not recommended
Početna doza (djeca) / Starting dose (children)	2–3 mg/kg/dnevno / 2–3 mg/kg/daily	0,2–0,3 mg/kg/tjedno / 0.2–0.3 mg/kg/weekly	25–50 mg/dnevno / 25–50 mg/daily	20–50 mg/dnevno / 20–50 mg/daily	0,2–0,5 mg/kg/dan / 0.2–0.5 mg/kg/daily
Doza održavanja (djeca) / Maintenance dose (children)	U slučaju nedjelotvornosti postupno podizati dozu do ukupno 5 mg/kg/dnevno / Gradually increase daily total dose in case of inefficiency up to 5 mg/kg/daily	Postupno podizati dozu do 0,5 mg/kg/tjedno / Gradually increase daily total dose up to 0.5 mg/kg/weekly	Postupno podizati dozu svakih 7 dana za 0,5 mg/kg/dnevno do ukupno 1 do 3 mg/kg/dnevno / Gradually increase daily total dose by 0.5 mg/kg/daily every 7 days up to 1–3 mg/kg/daily	Postupno podizati dozu za 500 mg svakih 2–4 tjedna do ukupne doze 30–50 mg/kg/dnevno / Gradually increase daily total dose by 500 mg every 2–4 weeks up to 30–50 mg/kg/daily	Ne savjetuje se / Not recommended
Trudnoća / Pregnancy	Dozvoljeno / Allowed	Teratogen; apsolutno kontraindiciran / Teratogenic; absolutely contraindicated	Proturječni dokazi; moguće u strogim indikacijama / Conflicting data, allowed with strict indication	Teratogen; apsolutno kontraindiciran / Teratogenic; absolutely contraindicated	Dozvoljeno / Allowed
Očinstvo / Fathering	Dozvoljeno / Allowed	Premalo podataka, proturječni podatci, kontraindicirano / Not enough information, conflicting data, contraindicated	Premalo podataka, moguće u strogim indikacijama / Not enough information allowed with strict indication	Proturječni podatci / Conflicting data,	Dozvoljeno / Allowed
Vrijeme potrebno za poboljšanja (tjedni) / Time to respond (weeks)	2–4	8–12	8–12	8–12	1–2
Vrijeme recidiva (tjedni) / Time to relapse (weeks)	<2	>12	>12	>12	<2
Najčešće nuspojave / Most frequent side effects	↑ Kreatinin u serumu / ↑ Serum creatinine ↑ Krvni tlak / ↑ Blood pressure	Hematološke / Hematological ↑ Jetreni enzimi / ↑ Liver enzymes Gastrointestinalne / Gastrointestinal	Hematološke / Hematological ↑ Jetreni enzimi / ↑ Liver enzymes Gastrointestinalne / Gastrointestinal	Hematološke / Hematological Infekcije kože / Skin infection Gastrointestinalne / Gastrointestinal	Cushingov sindrom / Cushing syndrome Osteoporoza / Osteoporosis Šećerna bolest / Diabetes mellitus Hipertenzija / Hypertension

Tablica 2. – Table 2. Nastavak / Continued

	Ciklosporin / Cyclosporine	Metotreksat / Methotrexate	Azatioprin / Azathioprine	Mikofenolat mofetil / Mycophenolate mofetil	Glukokortikoidi / Glucocorticoids
Pretrage prije uvođenja terapije / Laboratory assessments at baseline	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Urin / Urinalysis Testovi za renalnu funkciju (kreatinin, klirens kreatinina) / Renal function tests (creatinine, creatinine clearance) Kreatinin fosfokinaza / Creatine phosphokinase Jetreni enzimi / Liver function tests Urati / Uric acid Elektroliti / Electrolytes Magnezij / Magnesium Lipidogram / Lipids HIV test Quantiferonski test / Quantiferon test Hepatitis B i/and C Krvni tlak / Blood pressure IgM i IgG na VZV* / IgM and IgG for VZV*	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Testovi za renalnu funkciju / Renal function tests Jetreni enzimi / Liver function tests Hepatitis B i/and C HIV test Quantiferonski test / Quantiferon test IgM i IgG na VZV* / IgM and IgG for VZV*	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Testovi za renalnu funkciju / Renal function tests Jetreni enzimi / Liver function tests Amilaze / Amylase TPMT Hepatitis B i/and C HIV test Quantiferonski test / Quantiferon test IgM i IgG na VZV* / IgM and IgG for VZV*	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Testovi za renalnu funkciju / Renal function tests Jetreni enzimi / Liver function tests HIV test Quantiferonski test / Quantiferon test IgM i IgG na VZV* / IgM and IgG for VZV*	Nije potrebno / None
Kontrolne pretrage tijekom terapije / Laboratory assessments at follow-up monitoring	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Urin / Urinalysis Određivanje renalne funkcije / Renal function tests Jetreni enzimi / Liver function tests Lipidi / Lipids Mg, K, mokraćna kiselina / Mg, K, uric acid Krvni tlak / Blood pressure	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Testovi za renalnu funkciju / Renal function tests Jetreni enzimi / Liver function tests	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Testovi za renalnu funkciju / Renal function tests Jetreni enzimi / Liver function tests Amilaze / Amylase	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Testovi za renalnu funkciju / Renal function tests Jetreni enzimi / Liver function tests Quantiferonski test / Quantiferon test	Ne savjetuje se dugotrajna terapija / Long-term therapy is not advised
Razine preporuka; Razine dokaza / Strength of recommendation; Evidence grade	A; 1a	C; 4	A; 1b	C; 4	D; –

* Ukoliko bolesnik nije prebolio ili se ne sjeća da je prebolio varičele / If the patient has not had or does not remember having chickenpox
VZV: varicella zoster virus TPMT: enzim tiopurin metil-transferaza/ thiopurine methyltransferase; K: Kalij/Potassium; Mg: magnezij/magnesium

Učinak abrocitiniba na promjene kože kod bolesnika s AD-om očekuje se unutar dva tjedna od početka primjene, a učinak na svrbež unutar 24 sata.[65,66]

g) Ostalo

U kliničkoj fazi II i/ili III ispitivanja brojni su drugi lokalni, peroralni i supkutani biološki lijekovi (lebrikizumab, nemolizumab, risankizumab, itd.) i JAK inhibitori.

Ostali oblici liječenja uključuju imunoterapiju, psihoterapijsku podršku te dodatne i alternativne metode liječenja.

Specifična imunoterapija se savjetuje u bolesnika s AD-om koji imaju udruženu alergijsku astmu ili alergijski rinitis te u onih kojima se kožne promjene pogoršavaju u kontaktu s kućnom prašinom. Ona se provodi jedino ukoliko se pokaže klinička relevantnost sa specifičnim IgE-om na određeni alergen (B, 2a).

Budući da je jasno da psihološki i emocionalni čimbenici utječu na tijek AD-a i često uzrokuju pogoršanja dermatitisa, a s druge strane sâm AD izrazito podiže razinu stresa i anksioznosti u oboljelih, savjetuje se psihoterapijska podrška (A, 1a). Najčešće su korištene terapije bihevioralno-kognitivna terapija, *„mindfulness“* tehnike, različite tehnike opuštanja i autogeni trening.[10,67]

Zaključak

Atopijski dermatitis je bolest kože visoke incidencije, kompleksne etiopatogeneze, kliničke slike i terapije. Srednje teški i teški oblici bolesti imaju značajan utjecaj na kvalitetu života samih bolesnika i njihovih obitelji. Posljednjih godina došlo je do napretka u liječenju bolesnika s AD-om i uvođenja novih lijekova u terapiju. Ovim smjernicama osigurat će se plansko i sistematsko liječenje oboljelih u skladu s europskim i svjetskim smjernicama s ciljem postizanja optimalne učinkovitosti i sigurnosti liječenja.

Postupnik za liječenje atopijskog dermatitisa (slika 1, tablica 2)

Osnova liječenja svakog bolesnika s AD-om uključuje edukaciju oboljelih i članova obitelji, redovitu primjenu emolijensa, prepoznavanje i izbjegavanje čimbenika pogoršanja dermatitisa.

Kod blagih oblika AD-a (SCORAD <25, EASI 1,1-7,0) uz svakodnevnu njegu kože (emolijensi), u lokalnoj terapiji u razdobljima pogoršanja dermatitisa savjetuje se lokalna protuupalna terapija (lokalni glukokortikoidi slabije jačine djelovanja) te prema potrebi (u slučaju sekundarne infekcije) antimikrobna terapija. Za liječenje dermatitisa na licu, vratu, pregibima i genitalnoj regiji savjetuje se aplikacija inhibitora kalcineurina (takrolimus mast 0,03% ili 0,1%, pimekrolimus krema 1%).

Za srednje teške oblike AD-a (SCORAD 25-50, EASI 7,1-21) uz svakodnevnu njegu kože (emolijensi), savjetuje se reaktivna i proaktivna aplikacija lokalnih protuupalnih preparata (glukokortikoidi jače potentnosti i inhibitori kalcineurina). Ako lokalna terapija nije dostatna i/ili po prestanku njene aplikacije brzo nastaju recidivi, savjetuje se provođenje fototerapije (uskospektralna UVB terapija, iznimno UVA1 terapija ili PUVA terapija). Ako unatoč primjeni lokalne protuupalne terapije i fototerapije ne dođe do poboljšanja, savjetuje se uvođenje sustavne konvencionalne terapije.

Za teške oblike AD-a (SCORAD >50, EASI >21,1) kod kojih nema poboljšanja na lokalnu terapiju i/ili fototerapiju, indicirano je uz svakodnevnu njegu kože (emolijensi) i sustavno imunosupresivno liječenje (ciklosporin ili metotreksat ili azatioprin ili mikofenolat mofetil) u prosječnom trajanju 1 – 8,5 mjeseci.

Za srednje teške i teške oblike AD-a kod kojih nema poboljšanja na lokalnu terapiju i/ili fototerapiju, nema odgovarajućeg odgovora i/ili postoje nuspojave na jedan sustavni konvencionalni imunosupresivni lijek, indicirano je liječenje biološkom terapijom ili terapijom JAK-inhibitorima. Ukoliko po ukidanju sustavnoga konvencionalnog imunosupresiva nastupi pogoršanje, kod bolesnika je indicirano liječenje biološkom terapijom ili terapija JAK-inhibitorima.

LITERATURA

1. *Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N.* Atopijski dermatitis. Zagreb: Medicinska naknada; 2019.
2. *Lipozenčić J, Ljubojević S, Marinović Kulišić S.* Atopijski dermatitis u odraslih. U: Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 239–46.
3. *Silverberg JI, Thyssen JP, Paller AS, Drucker AM, Wollenberg A, Lee KH i sur.* What's in a name? Atopic dermatitis or atopic eczema, but not eczema alone. Allergy. 2017;72:2026–30.
4. *Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C.* Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. Allergy. 2015;70:836–45.
5. *Bieber T.* Atopic dermatitis. Ann Dermatol. 2010;22(2):125–37.
6. *Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL.* Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2013;131:428–33. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.041.
7. *Patel KR, Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI.* Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. J. Am. Acad. Dermatol. 2019;80:402–10. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.063.
8. *Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C i sur.* Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. J Eur Acad Derm Venereol. 2012;26 (8):1045–60.
9. *Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner i sur.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5):657–82.

10. *Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A i sur.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(6):850–78.
11. *Damiani G, Calzavara-Pinton P, Stingeni L, Hansel K, Cusano F, "Skin Allergy" Group of SIDeMaST; "ADOI" (Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani) i sur.* Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis – Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Dermatol Ther. 2019;32(6):e13121.
12. *Hanifin JM, Rajka G.* Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1980;92(2):44–7.
13. *Schram ME, Leeflang MMG, Den Ottolander JP, Spuls PI, Bos JD.* Validation and refinement of the Millennium Criteria for atopic dermatitis. J Dermatol. 2011;38(9):850–8.
14. *Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL i sur.* Guidelines of care for management of atopic dermatitis. Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338–51.
15. *Eichenfield LH, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB.* Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2003;49(6):1088–95.
16. *Kabashima K.* New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among barrier, allergy, and pruritus as a trinitiy. J Dermatol Sci. 2013;70(1):3–11.
17. *Wütrich B, Schmid-Grendelmeier P.* The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemilogy, natural course, and immunology of IgE-associated ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. J Invest Allergol Clin Immunol. 2003;13 (1):1–5.
18. *Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K i sur.* Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(6):1337–47.
19. *European Task Force on Atopic Dermatitis.* Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993;186(1):23–31.
20. *Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M.* The eczema area and severity index: assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001;10(1):11–8.
21. *Lewis-Jones MS, Finlay Ay.* The children's dermatology life quality index (CDLQI): Initial validation and practical use. Br J Dermatol. 1995;132(6):942–9.
22. *Cardiff University School of Medicine.* Quality of life questionnaires. 2019 Mar. Dostupno na: https://www.cardiff.ac.uk /medicine/resources/quality-of-life-questionnaires. Pristupljeno: 26. rujna 2021.
23. *Rehal B, Armstrong A.* Health outcomes measures in atopic dermatitis: A systematic review of trends in disease severity and Quality of-life instruments 1985–2010. PLoS ONE. 2011;6(4):e17520.
24. *Basra MKA, Sue-Ho R, Finlay AY.* The Family Dermatology Life Quality Index: measuring the secondary impact of skin disease. Br J Dermatol. 2007;156(3):528–38.
25. *Mediately Baza Lijekova.* Dostupno na: https://mediately.co/hr/tools. Pristupljeno: 21. rujna 2021.
26. *Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K i sur.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):116–32.
27. *Gelmetti C, Wollenberg A.* Atopic dermatitis – all you can do from the outside. Br J Dermatol. 2014;170(Suppl 1):19–24.
28. *Ryan C, Shaw RE, Cockerell CJ, Hand S, Ghali, FE.* Novel sodium hypochlorite cleanser shows clinical response and excellent acceptability in the treatment of atopic dermatitis. Pediatr Dermatol. 2013;30(3):308–15.
29. *Wong SM, Ng TG, Baba R.* Efficacy and safety of sodium hypochlorite (bleach) baths in patients with moderate to severe atopic dermatitis in Malaysia. J Dermatol. 2013;40(11):874–80.
30. *Hon KL, Tsang YC, Lee VW, Pong NH, Ha G, Lee ST i sur.* Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce Staphylococcus aureus colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized, placebo-controlled cross-over trial. J Dermatolog Treat. 2016;27(2):156–62.
31. *Tanya MB, Kerryn AG.* Use of bleach baths for the treatment of infected atopic eczema. Australs J Dermatol 2013;54(4): 251–8. doi: 10.1111/ajd.12015.
32. *Wollenberg A, Christen-Zach E.* Taieb A, Paul C,Thyssen JP, de Bruin-Weller M i sur. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper of diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:2717–44.
33. *Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, Kabashima K, Sugaya M, Murota H i sur.* Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016. J Dermatol. 2016;43(10): 1117-45.
34. *Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, Montgomery AA, Thomas KS, Brown SJ i sur.* Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. Lancet. 2020;395(10228):962–72.
35. *Barbarot S, Bernier C, Deleuran M, De Raeve L, Eichenfield L, El Hachem M i sur.* Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis: position paper on objectives and recommendation. Pediatr Dermatol. 2013;30(2):199–206.
36. *Stalder JF, Bernier C, Ball A, De Raeve L, Gieler U, Deleuran M i sur.* Therapeutic patient education in atopic dermatitis: worldwide experience. Pediatr Dermatol. 2013;30(3):329–34.
37. *Pustišek N, Šitum M, Vurnek Živković M, Ljubojević Hadžavdić S, Vurnek M, Niseteo T.* The significance of structured parental educational intervention on childhood atopic dermatitis: a randomized controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:806–12.
38. *Ruxolitinib Cream Approved for Short-term Treatment of Atopic Dermatitis.* Dostupno na: https://www.ajmc.com/view/ruxolitinib-cream-approved-for-short-term-treatment-of-atopic-dermatitis. Pristupljeno: 10. ožujka 2022.
39. *Niedner R, Iliev D.* Dermatological local therapy. How to control eczema. MMW Fortschr Med. 2001;143(24):33–8.
40. *Long CC, Finlay AY.* The finger-tip unit — a new practical measure. Clin Exp Dermatol. 1991;16(6):444–7.
41. *Reitamo S, Rustin M, Harper J, Kalimo K, Rubins A, Cambazard F i sur.* A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. Br J Dermatol. 2008;159:942–51.
42. *Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, Vertruyen A, Schuttelaar ML, Zhu X i sur.* Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. Pediatrics 2015; 135: 597–606.
43. *Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, Beck LA, De Benedetto A, Dhar S.* The role of bacterial skin infections in

atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. Br J Dermatol. 2020;182(6):1331–1342. doi: 10.1111/bjd.18643.

44. *Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN i sur.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 3. Management and treatment of atopic dermatitis with phototerapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014;71(2):327–49.
45. *Young A.* Carcinogenicity of UVB phototherapy assesed. Lancet. 1995;346:1431–2.
46. *Moela TJr, Soter NA, Lim HW.* Are topical corticosteroids useful adjunctive therapy for the treatment of psoriasis with ultraviolet radiation? A review of the literature. Arch Dermatol. 1991;127:1708–13.
47. *Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA.* Combined methotreaxate-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1982;7:758–62.
48. *Seccombe E, Wynne MD, Clancy C, Godfrey KM, Fityan A.* A retrospective review of phototherapy in children, at a tertiary paediatric unit. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2021;37:34–8.
49. *Hunjan MK, Brockley JR, Buka R, Ramesh R.* Treatment of paediatric eczema with narrowband ultraviolet light B therapy. Photoderamtol Photoimmunol Photomed. 2020;37:105–10.
50. *Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead GI i sur.* The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(2):500–8.
51. *Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, Mohd Mustapa MF, Tebbs VM, Yesudian PD.* British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. Br J Dermatol. 2019;180 (6):1312–38.
52. *Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K i sur.* S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis – short version. Allerg J Int. 2016;25:82–95.
53. *Davari DR, Nieman EL, McShane DB, Morrell DS.* Current Perspectives on the Management of Infantile Atopic Dermatitis. J Asthma Allergy. 2020;13:563–73.
54. *Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P i sur.* European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33:1644–59.
55. *Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little R, Horan M i sur.* Raplacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. Br J Dermatol. 2005;152:451–8.
56. *Yin L VC, Cadwaladr B, Chen KS, Yesudian PD.* Subcutaneous methotrexate in the management of atopic dermatitis: A series of 12 patients. Am Acad Dermatol. 2015;72. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.310
57. *Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD i sur.* Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. Br J Dermatol. 2018;178(3):768–75.
58. *Dupixent (dupilumab) injection (package insert).* United States Food and Drug Published June 2019. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761055s014lbl.pdf. Pristupljeno: 1 listopada 2021.
59. *Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R i sur.* Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2014;371:130–9.
60. *Thaci D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K i sur.* Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose ranging phase 2b trial. Lancet. 2016;387: 40–52.
61. *Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP i sur.* Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). Br J Dermatol. 2021;184(3): 437–49.
62. *Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP i sur.* Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). Br J Dermatol. 2021;184(3):437–49.
63. *Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R i sur.* Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. Br J Dermatol. 2020;183:242–55.
64. *Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Chih-Ho Hong H, Papp KA, Reichet K i sur.* Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(3):877–84.
65. *Pfizer provides update on u. S.* FDA review of abrocitinib and xeljanz® filings | pfpfizeruscom. Dostupno na: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-provides-update-us-fda-review-abrocitinib-and. Pristupljeno 1. listopada 2021.
66. *Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C i sur.* Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020;156(8):863–73.
67. *Montgomery K, Thompson AR.* The potential role of mindfulness in psychosocial support for dermatology patients. Clin Dermatol. 2018;36(6):743–7.

Liječ Vjesn 2022;144:295–305
https://doi.org/10.26800/LV-144-9-10-2

Smjernice | Guidelines

Smjernice Hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke (HOD RD-3)

Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with invasive breast cancer – Croatian Oncology Society (BC-3 COS)

Ingrid Belac Lovasić[1], Martina Bašić Koretić[2], Paula Podolski[2], Natalija Dedić Plavetić[2], Tajana Silovski[2], Stjepko Pleština[2], Marijana Jazvić[3], Željko Soldić[3], Robert Šeparović[4], Ana Tečić Vuger[4], Lidija Beketić Orešković[5], Ilijan Tomaš[6], Josipa Flam[6], Branka Petrić Miše[7], Marija Ban[7], Vesna Telesmanić Dobrić[8], Anuška Budisavljević[9], Josipa Jović Zlatović[10], Marijo Nalbani[11], Željko Vojnović[12], Zlatko Marušić[13], Snježana Tomić[14], Manuela Avirović[15], Bojan Štambuk[16], Danko Velimir Vrdoljak[17], Maja Prutki[18], Boris Brkljačić[19], Tade Tadić[20], Davor Mijatović[21], Zdenko Stanec[22], Ivan Milas[23], Eduard Vrdoljak[7]✉

[1] Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka
[2] Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb
[3] Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[4] Zavod za internističku onkologiju, KBC Sestre milosrdnice, Klinika za tumore, Zagreb
[5] Zavod za onkologiju i radioterapiju, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[6] Zavod za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek
[7] Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split
[8] Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu, OB Zadar, Zadar
[9] Odjel internističke onkologije i hematologije, OB Pula, Pula
[10] Odjel internističke onkologije, OB Šibenik, Šibenik
[11] Odjel za onkologiju, OB Dubrovnik, Dubrovnik
[12] Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, OB Varaždin, Varaždin
[13] Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb
[14] Zavod za patologiju i sudsku medicinu i citologiju, KBC Split, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split
[15] Zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka
[16] Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split
[17] Zavod za kirurško onkologiju, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[18] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb
[19] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KB Dubrava, Zagreb
[20] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split
[21] Zavod za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju i kirugije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb
[22] Poliklinika Edumed
[23] Zavod za onkoplastičnu kirurgiju, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Deskriptori
TUMORI DOJKE – dijagnoza, liječenje, patologija; MULTIMODALNO LIJEČENJE; MASTEKTOMIJA; PROTUTUMORSKI KEMOTERAPIJSKI PROTOKOLI; NEOADJUVANTNO LIJEČENJE; TUMORSKI STADIJ; INVAZIVNOST TUMORA; TUMORSKE METASTAZE; PRAĆENJE BOLESNIKA – metode; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Rak dojke je najčešći zloćudni tumor u žena koji se može probirom, redovitim kontrolama i zdravstvenim odgojem otkriti u ranim stadijima bolesti i uspješno liječiti. Metode liječenja uključuju kirurgiju, kemoterapiju, radioterapiju, endokrinu terapiju, imunoterapiju, ciljanu terapiju te simptomatsko-suportivnu terapiju, koja se primjenjuje ovisno o stadiju bolesti, biološkim obilježjima tumora i općem stanju, dobi i komorbidetima bolesnica. Plan liječenja definira multidisciplinarni tim. S obzirom na pojavnost ove bolesti, mogućnost ranog otkrivanja i mogućeg značajnog učinka terapijskih postupaka na tijek bolesti, potrebno je definirati i pravilno standardizirati pristup u dijagnostici, liječenju i praćenju ovih bolesnica. U tekstu su iznesene smjernice s ciljem primjene standardiziranih postupaka u svakodnevnom radu s bolesnicama s rakom dojke u Republici Hrvatskoj.

Descriptors
BREAST NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; COMBINED MODALITY THERAPY; MASTECTOMY; ANTINEOPLASTIC COMBINED CHEMOTHERAPY PROTOCOLS; NEOADJUVANT THERAPY; NEOPLASM STAGING; NEOPLASM INVASIVENESS; NEOPLASM METASTASIS; AFTERCARE – methods; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Breast cancer is the most common cancer in women, which can be diagnosed early through screening, early detection and through education. When diagnosed early, it can be successfully treated. Treatment modalities include surgery, chemotherapy, radiotherapy, endocrine therapy, immunotherapy, targeted therapy and supportive therapy applied depending on the stage of the disease, tumor and patient´s characteristics.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-pošta: edo.vrdoljak@gmail.com

Primljeno 19. svibnja 2022., prihvaćeno 22. kolovoza 2022.

Treatment should be defined by a multidisciplinary team. Due to the incidence of this disease, opportunity of early detection and possible significant influence of various treatment modalities on the course of the disease, it is important to define and implement a standardized approach for diagnosis , treatment and monitoring algorithm. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the procedures and criteria for diagnosis,treatment and monitoring of breast cancer patients in the Republic of Croatia.

Hrvatsko onkološko društvo, stručno društvo Hrvatskoga liječničkog zbora, izradilo je treću inačicu smjernica za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke.[1,2] Nova verzija smjernica donosi standardizirane postupnike u koje su uvrštene novosti u dijagnostici, liječenju i praćenju bolesnica oboljelih od raka dojke. Najviše novosti se odnosi na implementaciju novih lijekova potput inhibitora o ciklinima ovisnih kinaza, alpelisiba, trastuzumab-derukstekana, tukatiniba i drugih koji značajno mijenjaju ishode liječenja navedenih bolesnica.

Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga stručnjaka koji su najprije raspravljeni u radnoj skupini, a potom usuglašeni elektroničkim putem između svih navedenih autora. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Razina dokaza je 2A i viša, osim ako nije drugačije navedeno. Cilj smjernica je standardizirati i ujednačiti postupke dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica oboljelih od raka dojke kod nas, sve s konačnim ciljem poboljšanja ishoda liječenja. Plan liječenja trebao bi donijeti multidisciplinarni tim u koji moraju biti uključeni kirurg, radiolog, patolog i onkolog, a moguće je uključiti i druge specijalnosti (citologa, specijalista nuklearne medicine, psihologa, fizijatra, fizioterapeuta). Liječenje se ne smije započeti bez odluke multidisciplinarnog tima, osim u hitnim stanjima.

Incidencija i mortalitet

Prema podatcima Hrvatskog registra za rak za 2018. godinu, u Republici Hrvatskoj incidencija raka dojke je 134,7/100.000 po grubim stopama i 94,4/100.000 po dobno standardiziranim stopama te je od raka dojke oboljelo 2845 žena.[3] U istoj godini umrlo je 789 bolesnica od raka dojke, mortalitet je 37,3/100.000 po grubim stopama te 21/100.000 po dobno standardiziranim stopama.[3]

Dijagnoza bolesti

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkog pregleda, radioloških pretraga i patohistološke potvrde bolesti iz materijala uzetog širokom iglom. Iznimno se dijagnoza može postaviti temeljem citološke punkcije (npr. papilarne intracistične promjene) (I, A).

Patologija

Patohistološki nalaz materijala dobivenog biopsijom širokom iglom treba uključiti: mjesto biopsije, veličinu tumora prema radiološkom nalazu, broj i ukupnu dužinu primljenih cilindara, histološki tip tumora, nuklearni gradus, postotak i intenzitet imunohistokemijske obojenosti estrogenskih receptora (ER) i progesteronskih receptora (PR), HER2 (engl. *human epidermal growth factor receptor*) status određen metodom imunohistokemije uz dodatnu SISH (engl. *silver in situ hybridization*) u slučaju dvojbenog nalaza (score 2+), Ki-67 proliferacijski indeks te imunofenotip tumora i B kategoriju (I, A).

Patohistološki nalaz na operativnom materijalu treba uključiti: vrstu operativnog zahvata, veličinu uzorka tkiva dojke, broj i lokaciju svih tumora u uzorku tkiva dojke, histološki tip tumora, histološki gradus tumora, postotak neinvazivne komponente, status ER, PR i HER2 receptora, proliferacijski indeks Ki 67, prisutnost limfovaskularne i perineuralne invazije i imunofenotip tumora (I, A).

Ako je ER i PR nalaz na biopsiji širokom iglom negativan, nesiguran, ili ako nije učinjeno bojenje, analizu treba ponoviti. U slučaju nesuglasja nalaza, konačnim se nalazom smatra onaj iz operativnog materijala. HER2 status treba ponoviti i ukoliko je bio pozitivan na biopsiji širokom iglom kod invazivnih NOS (engl. *non otherwise specified*) tumora niskog gradusa, visokih vrijednosti ER i PR, te kod invazivnog mucinoznog, kribriformnog, tubularnog i adenoid-cističnog karcinoma koji su po definiciji HER2 negativni.[4–6] Također se mora navesti udaljenost invazivne i neinvazivne komponente od najbližeg reznog ruba (definirati o kojem je rubu riječ), tip limfadenektomije (biopsija limfnog čvora stražara ili disekcija aksile), ukupan broj izvađenih i pozitivnih limfnih čvorova, tip presadnice u limfnim čvorovima (makropresadnice, mikropresadnice, izolirane tumorske stanice), veličinu najvećeg metastatskog depozita u limfnom čvoru i eventualno nalaz proboja kapsule limfnog čvora te stadij bolesti pTN i patološki prognostički stadij.[4,5]

Konačna patohistološka dijagnoza treba biti postavljena prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije i TNM klasifikaciji (od engl. *Tumor Node Metastasis*).[7]

Nakon neoadjuvantnog liječenja na operativnom nalazu kod postojanja rezidualne bolesti potrebno je navesti sve parametre kao i kod primarno kirurški liječenog raka dojke uz određivanje stupnja rezidualne bolesti – RCB (od engl. *Residual Cancer Burden*). U slučaju RCB II ili III savjetuje se ponoviti ER, PR i HER2 status te Ki67[8] (I, A).

Inicijalna obrada i određivanje stadija bolesti

Inicijalna obrada i određivanje stadija bolesti obuhvaća:

- osobnu i obiteljsku anamnezu, opće stanje, funkcije, menopauzalni status te komorbiditete;
- klinički pregled dojki i regionalnih limfnih čvorova;
- dijagnostičku obradu: kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, mamografija, ultrazvuk (UZV) dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova i, ovisno o ostalim nalazima, u obzir dolazi i magnetska rezonancija (MR) dojki[9].

Za potvrdu maligne bolesti potrebno je učiniti biopsiju širokom iglom ili vakuumom potpomognutu biopsiju suspektne tvorbe pod kontrolom UZV-a, mamografije ili MR-a. Kod sumnje na postojanje multicentričnog ili multifokalnog tumora dojke potrebno je učiniti biopsiju najmanje dva tumora u različitim kvadrantima (multicentrični tumor) ili dva tumora u istom kvadrantu (multifokalni tumor) za dokaz bolesti. Citološka punkcija nije metoda izbora za postavljanje dijagnoze karcinoma dojke. Pri sumnji na presadnice u pazušne limfne čvorove, potrebno je učiniti biopsiju limfnog čvora pod UZV kontrolom, eventualno citološku punkciju. Ukoliko se planira neoadjuvantno liječenje, u bioptirane tvorbe dojke i/ili aksile potrebno je postaviti tkivni marker.[9] (I, A)

Pri klinički uznapredovalijim stadijima, u slučaju postojanja kliničkih simptoma ili laboratorijskih nalaza koji odstupaju od normale, mogu se dodati ostali dijagnostički postupci kako bi se utvrdila proširenost bolesti: kompjutorizirana tomografija (CT) pluća, trbuha i zdjelice te scintigrafija kostiju, u određenim slučajevima i PET CT (engl. *Positron Emission Tomograpy*).[10] (I, A)

Očuvanje plodnosti

Sa svim premenopauzalnim bolesnicama treba provesti razgovor o utjecaju sustavne terapije na plodnost. Sve pacijentice koje žele zatrudnjeti nakon završetka liječenja trebaju se javiti specijalistima za humanu reprodukciju[11] prije početka liječenja. (II, A)

Plan liječenja

Plan liječenja donosi se na multidisciplinarnom timu i temelji se na obilježjima bolesti, prediktivnim i prognostičkim čimbenicima te obilježjima i željama bolesnica.

Lokalna terapija

Lokalna terapija uključuje kirurgiju i radioterapiju (RT).

Kirurgija

Kirurško liječenje uključuje poštedne i radikalne zahvate. Prilikom poštednih zahvata (tumorektomija, segmentektomija i kvadrantektomija) u područje tumorskog ležišta treba postaviti titanske klipse, kako bi se obilježilo točno mjesto za radioterapijski „*boost*".[12]

Zahvati kojima se potpuno odstranjuje tkivo dojke (mastektomija, mastektomija s očuvanjem kože, mastektomija s očuvanjem kože i bradavice), indicirani su kod multicentričnih tumora, nemogućnosti postizanja negativnog ruba nakon opetovanih resekcija, u slučaju prethodne RT dojke, nepovoljnog omjera veličine tumora i dojke, u nekim komorbiditetima kada je bolje izbjeći RT (npr. sklerodermija, eritemski sistemski lupus). Kod kirurškog zahvata može se odmah učiniti rekonstrukcija (primarna rekonstrukcija) ili se ista može učiniti naknadno (odgođena rekonstrukcija). Primarna rekonstrukcija ne preporučuje se kod inflamatornih karcinoma dojke.[12] (I, A)

Obvezno je resecirano tkivo orijentirati (koncima, bojom). Ukoliko je resecirano dodatno tkivo treba ga obilježiti koncima uz jasno navođenje prema kojem rubu je napravljena resekcija, kako bi se u patohistološkom nalazu moglo precizno izjasniti o statusu resekcijskih rubova. Negativnim reznim rubom za invazivni karcinom smatra se onaj bez boje na rubu, a za komponentu *in situ* onaj veći od 2 mm. Također je obvezna procjena stupnja proširenosti bolesti u pazušne limfne čvorove (I, A).

U klinički pozitivnih pazušnih limfnih čvorova često se inicijalno počinje s neoadjuvantnim liječenjem te se patohistološki dokazane metastatski promijenjene limfne čvorove treba obilježiti markerom prije početka liječenja. Disekcija pazuha (I./II. etaža) preporučuje se kod multicentričnih tumora, kod opsežne zahvaćenosti lifmnih čvorova aksile te kada se kod operativnog zahvata ne uspije diferencirati limfni čvor stražar. Ako je opsežna zahvaćenost prvih dviju etaža, potrebno je proširiti disekciju i na III. etažu (I, A).

Kod klinički negativnih limfnih čvorova preporučuje se učiniti biopsiju limfnog čvora stražara (engl. *sentinel lymph node*). Potreba za dodatnom disekcijom pazuha nakon provedene biopsije limfnog čvora stražara donosi se na multidisciplinarnom timu i generalno se temelji na broju pregledanih i udjelu pozitivnih limfnih čvorova i stupnja njihove zahvaćenosti tumorom. Visok omjer pozitivnih u odnosu na pregledane čvorove te perikapsularno širenje tumora u načelu predstavljaju indikaciju za disekciju pazuha. Adjuvantna lokoregionalna RT i sustavna terapija (indicirana prema obilježjima bolesti) postižu jednake stope lokoregionalne kontrole bolesti kod bolesnica s pozitivnim limfnim čvorom stražarom, te se disekcija pazuha u ovih bolesnica može izbjeći (III, A).

Ako radiološka obrada pokaže zahvaćenost limfnih čvorova pazuha, a pazuho je klinički negativno, savjetuje se učiniti biopsiju limfnog čvora stražara i obilježiti ga tkivnim markerom. Preporučuje se pozitivni limfni čvor obilježiti tkivnim markerom prije početka liječe-

nja kako bi se nalaz lažno negativnih limfnih čvorova pri kirurškom stupnjevanju smanjio na minimum. Ukoliko se u bolesnica koje su provele neoadjuvantno liječenje nađu pozitivni čvorovi nakon biopsije limfnog čvora stražara, potrebno je operativni zahvat proširiti u disekciju pazuha.[10,13] (III, A)

Radioterapija

Adjuvantna radioterapija (RT) značajno smanjuje rizik lokalnog povrata bolesti i specifični mortalitet od raka dojke.[14,15] Preporučuje se započeti RT unutar osam tjedana od operativnog zahvata. (I, A) Ukoliko je indicirana adjuvantna kemoterapija, RT se provodi četiri tjedna od završetka kemoterapije. Iznimno se RT može izostaviti u bolesnica visoke životne dobi s malim tumorima, povoljne biologije bolesti, uz odluku tima. (III, A)

Radioterapija je indicirana:

- nakon svih poštednih zahvata;
- nakon mastektomije u T3 i T4 tumorima, kada je pozitivan resekcijski rub ili manji od 1 mm, a koji se ne može dalje resecirati, te ako postoji ekstenzivna limfovaskularna invazija;
- adjuvantna RT torakalne stijenke i regionalne limfne drenaže indicirana je također ukoliko su pozitivni limfni čvorovi pazuha, neovisno o broju pozitivnih limfnih čvorova.[15,16] (I, B)

Danas se preferira hipofrakcionirana RT u gotovo svih bolesnica.[17,18] Doze RT su od 42,5 Gy u 15–16 frakcija. Ako se primjenjuje standardno frakcioniranje doze su 46–50 Gy/23–25 frakcija.[19] (I, A) Nakon poštedne operacije dojke zrači se cijela dojka, potom se na ležište tumora primjenjuje dodatna doza zračenja (tzv. *boost* doza), u dozi od 10–16 Gy u 4–8 frakcija, osobito u bolesnica mlađih od 50 godina, kod tumora visokog gradusa, kod fokalno pozitivnih rubova, tumora većih od 3 cm, prisutne limfovaskularne invazije, prisutne ekstenzivne intraduktalne komponente, drugih rizičnih čimbenika vezanih uz povrat bolesti.[25] Radioterapija se može izostaviti u starijih bolesnica, s hormonski ovisnim tumorima niskog ili intermedijarnog gradusa i negativnim rubom većim od ≥2 mm, tumorima manjim od 3 cm.[20] Radioterapijske doze na prsnu stijenku (i rekonstruiranu dojku) su 45–50,4 Gy/25–28 frakcija.[19] (I, A) Akcelirana parcijalna RT (vanjskim izvorima zračenja ili brahiterapijom) značajno skraćuje trajanje adjuvantne RT (III, A). Koncept parcijalne RT temelji se na činjenici da se većina lokalnih povrata bolesti događa na mjestu tumorskog ležišta, što je i podloga apliciranju *boosta* na tumorsko ležište. Dosadašnji podatci o učinku parcijalne RT pokazuju niske stope lokalnog povrata bolesti.[21] Intraoperativna RT, koja se može provesti elektronima ili fotonima, pokazala je značajno više stope lokalnog povrata bolesti, osim u tumorima vrlo niskog rizika.[21] (III, B)

Ukoliko je provedeno neoadjuvantno liječenje, preporuke za provođenje adjuvantne RT su nekonzistentne i temelje se uglavnom na retrospektivnim i opservacijskim studijama jer prospektivne i randomizirane studije za sada nedostaju, a rezultate očekujemo. (III, B) Stoga je preporuka da se trebamo koristiti inicijalnim stadijem bolesti, prije početka neoadjuvantne sistemske terapije, kako bismo odredili polje zračenja u adjuvantnoj RT. (III, C)

Neo/adjuvantno sustavno liječenje

Sustavno liječenje uključuje primjenu kemoterapije (KT), endokrine terapije (ET), imunoterapije te suportivno-simptomatske terapije. Odluka o vrsti sustavnog liječenja temelji se na stadiju i biologiji bolesti (imunofenotip tumora, gradus, Ki67 proliferacijskog indeksa, prisutnost/odsutnost perivaskularne i perineuralne invazije) te na obilježjima bolesnice (dob, opće stanje, komorbiditeti, želje bolesnice). Ako se provodilo neoadjuvantno liječenje, adjuvantni dio liječenja temelji se s jedne strane na inicijalnim obilježjima bolesti, ali i na postterapijskim obilježjima bolesti definiranima na patohistološkom nalazu nakon operacije. (I, A) Sustavno se liječenje treba započeti unutar šest tjedana od operativnog zahvata, a neoadjuvantno liječenje što prije, a najdulje četiri tjedna od postavljanja dijagnoze.[10]

Adjuvantna KT indicirana je u bolesnica s HER2 pozitivnim tumorima, trostruko negativnim tumorima, luminalnim tumorima visokog rizika i kod pozitivnih limfnih čvorova pazuha, jasno uvažavajući pri tome i veličinu primarnog tumora. Danas se kao standard primjenjuje kombinacija antraciklina i taksana (AC-T protokol) koji se u mlađih bolesnica ili u onih s agresivnijim oblikom bolesti primjenjuje u intenziviranoj formi (engl. *dose dense*) uz profilaktičku primjenu filgrastima ili pegfilgrastima. (I, A) U bolesnica s kardiološkim komorbiditetom savjetuju se tzv. neantraciklinski protokoli (TC protokol). Kemoterapija koja uključuje samo antracikline (četiri ciklusa EC, AC) rjeđe se primjenjuje, i to u visoko selektiranih bolesnica sa srednjim ili nižim rizikom od povrata bolesti.[10,22,23] (I, A)

U bolesnica s kardiovaskularnim rizicima potrebno je prije početka liječenja učiniti UZV srca i pregled kardiologa.[10,23]

Neoadjuvantna KT indicirana je u liječenju lokalno uznapredovalog raka dojke, inflamatornog raka dojke, kod nepovoljnog odnosa veličine tumora i veličine dojke. Indicirana je također u operabilnih, trostruko negativnih i HER2 pozitivnih tumora koji su ≥ 2 cm, te kod luminalnog visokorizičnog raka dojke, kao i u tumora s inicijalno pozitivnim limfnim čvorovima pazuha, uz prethodnu raspravu na multidisciplinarnom timu. Neoadjuvantna KT uključuje kombinaciju antraciklina i taksana, osim iznimno kada komorbiditeti ili nuspojave ne dopuštaju njezinu primjenu.[10] (I, A)

U liječenju HER2-pozitivnih tumora dojke moguće je izostaviti antracikline te terapiju provesti dvojnom anti-HER2 terapijom te taksanom uz karboplatinu.[24] (I, A) Kod trostruko negativnog raka dojke dodavanje soli platine u neoadjuvantno liječenje nije standardna opcija, treba je razmotriti kod pomno izabranih bolesnica (BRCA [engl. *breast cancer gene*] mutacije ili deficijencija homologne rekombinancije) uz dogovor na multidisciplinarnom timu.[10] (I, A)

Kada se nakon neoadjuvantne terapije trostruko negativnog i visokorizičnog luminalnog B raka dojke ne postigne potpuni patološki odgovor, savjetuje se adjuvantno provesti KT kapecitabinom kroz 6–8 ciklusa.[25] (III, B) U ovom slučaju RT se primjenjuje sekvencijski s kapecitabinom, najčešće nakon kemoterapije kapecitabinom, osim u slučaju prisutnosti pozitivnih ili blizih rubova te visoke zahvaćenosti aksilarnih čvorova tumorom te posljedično veliku vjerojatnost ranoga lokoregionalnog recidiva bolesti, kada se savjetuje prvo ordinirati lokoregionalnu adjuvantnu RT.[10] (III, B)

Odluka o primjeni KT u luminalnih HER2-negativnih tumora donosi se na temelju ostalih čimbenika rizika i vodeći računa o koristi, kao i nuspojavama KT. Ako postoji mogućnost, u odluci o adjuvantnom liječenju kod graničnih slučajeva savjetuje se iskoristiti genske eseje za određivanje rizika povrata bolesti.[26–28] (I, A)

Anti-HER2 terapija

U bolesnica s HER2-pozitivnim rakom dojke indicirana je primjena anti-HER2 terapije bilo u sklopu adjuvantnog i/ili neoadjuvantnog liječenja u kombinaciji s KT.

U adjuvantnom liječenju primjenjuje se anti-HER2 terapija u trajanju od ukupno godine dana, a primjena započinje usporedno s taksanskim dijelom kemoterapijskog protokola.[10,29,30] (I, A) U ovisnosti o visini rizika povrata bolesti primjenjuje se trastuzumab ili kombinacija pertuzumaba i trastuzumaba u bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima.[31] (I, A) U bolesnica s malim HER2-pozitivnim rakom dojke (<2 cm), negativnim limfnim čvorovima pazuha i bez drugih rizičnih čimbenika savjetuje se izostaviti iz terapije antracikline i provesti liječenje adjuvantno kombinacijom paklitaksela i trastuzumaba.[32] (I, A) U iznimnim slučajevima (dob, komorbiditeti, odbijanje kemoterapije) moguće je provesti terapiju trastuzumabom uz ET.[10]

U neoadjuvantnom liječenju preporučuje se dvojna anti-HER2 terapija pertuzumabom i trastuzumabom paralelno s primjenom taksana.[33] (I, A) U slučaju postizanja potpunoga patološkog odgovora u bolesnica s inicijalno pozitivnim limfnim čvorovima preporučuje se dvojnu terapiju pertuzumabom i trastuzumabom nastaviti do ukupno godinu dana. (I, A) U ostalih bolesnica preporučuje se nastaviti adjuvantno liječenje samim trastuzumabom također do ukupno godinu dana.[34] U bolesnica u kojih nije postignut potpuni patološki odgovor preporučuje se adjuvantno liječenje trastuzumab-emtanzinom (T-DM1) do ukupno godinu dana anti-HER2 terapije.[35] (I, A)

Prije početka liječenja potrebno je učiniti ultrazvuk srca uz određivanje istisne frakcije lijeve klijetke, bolesnice klinički pratiti i pretragu ponavljati svaka tri do četiri mjeseca tijekom trajanja terapije. (I, A)

Endokrina terapija

Adjuvantna ET indicirana je u liječenju svih tumora koji imaju izražene ER i PR bez obzira na razinu izraženosti.[10,36,37] (I, A) Odabir lijeka ovisi o riziku povrata bolesti, menopauzalnom statusu i komorbiditetima. Prije početka liječenja potrebno je točno definirati menopauzalni status. Postmenopauza se definira: kad je dob pacijentice ≥60 godina, kad je od zadnjeg menstrualnog ciklusa prošlo više od 12 mjeseci (bez utjecaja ikakve terapije – kemoterapije, tamoksifena, ovarijalne supresije), te kod kojih je učinjena obostrana ovarijektomija. Potrebno je, posebno u dvojbenim situacijama, inicijalno odrediti hormonski status – FSH (folikul-stimulirajući hormon), LH (luteinizirajući hormon) i estradiol, a za potpuno precizan status AMH (antimilerov hormon). (I, A)

U premenopauzalnih bolesnica s niskim rizikom povrata bolesti primjenjuje se tamoksifen kroz pet do deset godina uz redovito praćenje debljine endometrija i morfologije jajnika.[38] Tijekom primjene tamoksifena potrebno je svakih šest mjeseci obaviti kontrolni pregled ginekološkim ultrazvukom. Ukoliko bolesnice u tijeku navedenog liječenja postanu postmenopauzalne, tamoksifen se može zamijeniti aromataznim inhibitorom (AI) (anastrozol, letrozol, eksemestan).[39] (I, A)

U premenopauzalnih bolesnica s višim ili visokim rizikom povrata bolesti savjetuje se uvođenje u jatrogenu menopauzu bilo ovarijesalpingektomijom ili primjenom LHRH agonista (od engl. *luteinising hormone release hormone*) uz primjenu preferencijalno AI.[40–42] (I, A)

U postmenopauzalnih bolesnica preporučuje se primjena AI, ali i tamoksifena u slučaju kontraindikacija za AI ili teškog podnošenja istih.[39] Trajanje liječenja ovisi o riziku povrata bolesti te podnošenju terapije, uz preporuku o petogodišnjem liječenju u bolesnica s niskim i srednjim rizikom povrata bolesti te desetogodišnjim liječenjem u bolesnica s višim rizikom povrata bolesti (pozitivni limfni čvorovi i dobar omjer učinkovitosti i toksičnosti na individualnoj razini). Više je načina sekvencioniranja i odabira terapije: tamoksifen kroz dvije do tri godine, potom AI kroz dvije do tri godine do ukupno pet godina; AI kroz pet godina; kako u luminalnih karcinoma dojke postoji rizik kasnog povrata bolesti, moguće je provesti i produženu ET: pet godina tamoksifena, potom pet godina AI.

Ukoliko je bolesnica i dalje premenopauzalna moguće je produžiti i ET tamoksifenom do ukupno deset godina.[10] (I, A) Uz početak liječenja inhibitorom aromataze potrebno je učiniti denzitometriju.

Neoadjuvantna ET može se primijeniti u postmenopauzalnih bolesnica visoke dobi, s komorbiditetima, u situacijama kada ne očekujemo korist od KT, a ne postoji mogućnost operativnog zahvata. Učinak ET je sporiji, te se ista savjetuje ordinirati najkraće šest mjeseci (individualna procjena potrebne duljine liječenja s većom vjerojatnošću dubljeg odgovora s duljim trajanjem liječenja). (I, A) Ovisno o učinku, treba je nastaviti do postizanja maksimalnog odgovora.[43]

Adjuvantna primjena bifosfonata

Bifosfonati se savjetuju svim postmenopauzalnim bolesnicama, bez obzira na status hormonskih receptora, gradus, zahvaćenost limfnih čvorova pazuha te primjenu adjuvantne kemoterapije. Primjenjuju se paralelno s početkom ET, bilo svakih šest mjeseci tijekom tri godine, tijekom dvije godine svaka četiri mjeseca sa zolendroničnom kiselinom ili orlani ibadronat denvno kroz tri godine. Prije početka primjene potrebno je učiniti stomatološki pregled (+/– ortopan), denzitometriju, te prije svake aplikacije razinu kalcija, ureje i kreatinina.[44,45] (II, A)

Liječenje lokalno recidivirajućeg i proširenog raka dojke

Izolirani lokalni recidiv liječi se kao novi primarni tumor s ciljem izlječenja koristeći lokalne metode liječenja (kirurgiju i RT) te sustavno liječenje, ovisno o biologiji i stadiju bolesti te ranije provedenom liječenju i vremenu proteklom od istog.[46] (I, A)

Ciljevi liječenja metastatske bolesti jesu održavanje kvalitete života, produženje vremena do progresije bolesti i ukupnog preživljenja, kontrola simptoma i sprječavanje komplikacija bolesti, poboljšanje općeg stanja bolesnice. (I, A)

Budući da je karcinom dojke heterogena bolest i biologija se može promijeniti u odnosu na primarni proces dojke, potrebno je kod postavljene dijagnoze metastatske bolesti učiniti biopsiju presadnica te odrediti status hormonskih i HER2 receptora. Preporučuje se također učiniti BRCA testiranje tzv. *germline* mutacija, u trostruko negativnog raka preporučuje se učiniti i PD-L1 testiranje, a kod luminalnog HER2-negativnog raka PIK3CA testiranje.[46] (I, A)

Kod liječenja hormonski ovisnih, HER2-negativnih tumora treba najprije eksplorirati ET, čak i kod visceralne metastatske bolesti. Kemoterapija se u ovih bolesnica indicira u slučaju visceralne krize i kad su ostale metode liječenja eksplorirane.[46] (I, A)

Odabir ET ovisi o menopauzalnom statusu, prethodno primijenjenoj terapiji te radi li se o primarnoj ili sekundarnoj endokrinoj rezistenciji.

Premenopauzalne bolesnice treba liječiti kao postmenopauzalne, a ako nisu u menopauzi savjetovati ovarijalnu supresiju ili ovarijektomiju. (I, A) Standardna prva linija liječenja za većinu luminalnih HER2-negativnih tumora uključuje kombinaciju CDK4/6 inhibitora u kombinaciji s ET, bilo s AI ili fulvestrantom. (I, A) U drugoj liniji preporučuje se ET koja nije ordinirana u prvoj liniji, sama ili u kombinaciji s CDK4/6 inhibitorom ako nije ordiniran u prvoj liniji.[47–58] (I, A) U postmenopauzalnih bolesnica s PIK3Cα mutacijom nakon progresije na CDK4/6 inhibitor savjetuje se liječenje alpelisibom u kombinaciji s fulvestrantom.[56,60] (I, A) Nakon daljnje progresije razmotriti dalje opcije ET i eventualno primjenu everolimusa.[46] (III, B)

Kada se eksploriraju endokrino i anti-HER2 liječenje i njihove kombinacije, i ostane samo kemoterapija kao jedina terapijska opcija sustavnog liječenja, ista se ordinira sekvencijski kao monoterapija, vodeći računa o prethodno primljenim citostaticima, kumulativnim dozama te vremenu proteklom od eventualne adjuvantne primjene. (I, A)

U liječenju metastatskog trostruko negativnog raka dojke okosnica liječenja je i dalje kemoterapija. (I, A) U bolesnica u kojih je dokazana ekspresija PDL1 u ≥ 1% imunoloških stanica u tkivu tumora u prvoj liniji liječenja ili nakon progresije koja uslijedi nakon 12 mjeseci od adjuvantnog liječenja, savjetuje se primjena kombinacije nab-paklitaksela i atezolizumaba.[61–63] (I, A) U bolesnica u kojih je dokazana zametna BRCA mutacija, savjetuje se terapija PARP inihibitorima (talazoparibom, olaparibom), nakon primjene kombinacije CDK4/6 i ET kod luminalnih tumora te u prvoj liniji terapije kod trostruko negativnih tumora.[64–67] (I, A)

Primjena sacituzumab govitekana u liječenju trostruko negativnog raka dojke, ukoliko je dostupan, savjetuje se u bolesnica s refraktornom metastatskom bolešću.[68] (III, B)

U svih HER2-pozitivnih bolesnica treba u liječenje uključiti anti-HER terapiju. (I, A) U prvoj liniji se preporučuje aplicirati kombinaciju pertuzumaba, trastuzumaba i taksana (docetaksel, paklitaksel).[46,69] (I, A) Taksani se mogu nakon određenog broja ciklusa te ovisno o opsegu bolesti i podnošenju terapije i izostaviti (učinak postignut u prosjeku sa šest ciklusa docetaksela, bez dodatnog učinka naknadnih ciklusa). U liječenju luminalnih HER2-pozitivnih karcinoma može se uz pertuzumab/trastuzumab dodati i ET, posebice u terapiji održavanja.[46] (I, A) Za sada optimalno trajanje i sekvencioniranje nije definirano, ali se savjetuje primjena anti-HER2 terapije do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. U drugoj liniji zasad se primjenjuje trastuzumab emtanzin, međutim, temeljem rezultata najnovijih istraživanja optimalno bi bilo primijeniti trastuzumab deruksteka n.[46,70,71] (I, A) U trećoj liniji se savjetuje trastuzumab

derukstekan, ako ga pacijentica nije primila u drugoj liniji, ili TDM1 ako je primila trastuzumab derukstekan.[72] (III, A) U slučaju progresije HER2-pozitivne bolesti u mozak savjetuje se upotreba tukatiniba u kombinaciji s trastuzumabom i kapecitabinom.[73] (III, A) Inače, savjetuje se kontinuirana anti-HER2 blokada u kombinaciji s nekim drugim lijekovima ovisno o tome što je bolesnica primila ranije i što je od navedenih lijekova dostupno (trastuzumab nakon progresije u prvoj liniji, TDM1, neratinib, lapatinib, tukatinib, trastuzumabderukstekan.[46]

U bolesnica s koštanim presadnicama indicirana je terapija bisfosfonatima ili denosumabom te palijativna RT koja se primjenjuje kod bolnih koštanih presadnica ili prijeteće frakture.[9] (I, A)

Posebni oblici raka dojke

Rak dojke u muškaraca

Rak dojke u muškaraca liječi se istim protokolima kao i u žena. Mastektomija je uniformni operativni zahvat. Općenito, ishodi liječenja u muškaraca su lošiji nego kod žena te im se kod liječenja i praćenja treba posvetiti posebna pažnja.[74,75] Standarna ET je tamoksifen, dok se terapija inhibitorom aromataze, ali uz LHRH agonist, može razmotriti kada postoji jasna kontraindikacija za tamoksifen.[74] (I, A)

Rak dojke u trudnica

Dijagnoza raka dojke u trudnoći se postavlja temeljem kliničke slike, mamografije (uz primjenu zaštitne pregače) i UZV pregleda dojke i aksile, a potvrda bolesti iz tkiva dobivenog biopsijom širokom iglom, eventualno citološkom analizom. Procjenu stupnja proširenosti treba svesti na minimum. Kod negativnih limfnih čvorova dovoljno je učiniti rendgensku snimku srca i pluća (uz primjenu zaštitne pregače), uz standardne laboratorijske pretrage. Pretrage treba nadopuniti UZV pregledom abdomena i MR-om kralježnice kod T3 stadija bolesti ili bolesnica s pozivnim limfnim čvorovima. Prilikom odluke o liječenju treba voditi računa o gestacijskoj dobi, općem stanju i preferencijama bolesnice s obzirom na prekid/nastavak trudnoće i jasno ju informirati o svim modalitetima liječenja. U slučaju ranog operabilnog raka dojke operira se, s tim da se ne radi biopsija limfnog čvora stražara, nego disekcija pazuha vodeći pritom računa o eventualnoj potrebi adjuvantne RT koja je u trudnoći kontraindicirana. Kemoterapija se ne ordinira u prvom trimestru nikako, a u ostala dva ordiniraju se standardni protokoli (antraciklini i ciklofosfamid te taksani uz oprez). (I, A) Savjetuje se prekinuti kemoterapiju tri do četiri tjedna prije termina poroda. (I, A) Terapija trastuzumabom i ET tijekom trudnoće je kontraindicirana. Odluke se tijekom liječenja donose na multidisciplinarnom timu uz stalne konzultacije s ginekologom.[76–79]

Preporuke za kontrolu i praćenje

Praćenje bolesnica podrazumijeva klinički pregled dojki uz detaljnu anamnezu i praćenje simptoma i nuspojava terapije, koje treba napraviti svaka tri do četiri mjeseca tijekom prve dvije godine (svakih šest mjeseci kod tumora niskog rizika), potom svakih šest mjeseci do ukupno pet godina, potom jednom godišnje, uz prilagodbe kontrola ovisno o riziku. (I, A)

Redovnu godišnju mamografiju (s tomosintezom) savjetuje se učiniti bolesnici starijoj od 35 godina sa zdravom drugom dojkom ili nakon poštednoga kirurškog zahvata. U slučaju gustoga žljezdanog tkiva ili preboljeloga lobularnog invazivnog karcinoma savjetuje se učiniti i komplementarni UZV dojki. Ako je bolesnica mlađa od 35 godina, tada se savjetuje učiniti UZV dojki jednom godišnje, a umjesto mamografije godišnji MR dojki (svakih šest mjeseci naizmjenično). (I, A) Nakon obostrane mastektomije (s rekonstrukcijom ili bez rekonstrukcije) nije potrebno raditi rutinske radiološke pretrage osim u slučaju kliničke sumnje na recidiv, kada se može učiniti UZV ili MR prednje torakalne stijenke.[80] (I, A) Nakon preboljenoga invazivnog karcinoma dojke kod muškaraca u slučaju ginekomastije treba raditi mamografiju zdrave dojke jednom godišnje, a UZV pregled kod nejasnih nalaza mamografije ili simptomatskih bolesnika. (I, A)

Denzitometrija se savjetuje u bolesnica na ET jednom u dvije do tri godine, a u slučaju osteoporoze prema preporuci endokrinologa. Ostale se dijagnostičke postupke ne preporučuje provoditi rutinski, već prema procjeni ordinarijusa ovisno o eventualnim simptomima i/ili odstupanjima u nalazima. U okviru praćenja preporučuje se bolesnice potaknuti na promjenu životnog stila u smislu redovite tjelovježbe i primjene zdrave prehrane s ciljem očuvanja ili postizanja optimalne tjelesne mase. U bolesnica s neželjenim posljedicama lokalnog liječenja savjetuje se konzultacija fizijatra.

U žena koje nakon adjuvantnog liječenja planiraju trudnoću savjetuje se začeće nakon minimalno 18–24 mjeseca po završetku liječenja. (I, A)

U bolesnica s diseminiranom bolesti potrebno je praćenje simptoma bolesti i nuspojava terapije te kontrola učinkovitosti terapije (obično se provodi svaka dva do tri mjeseca, po potrebi češće). Redovita kontrolna obrada obično uključuje radiološke pretrage (CT toraksa, abdomena i zdjelice te scintigrafija kostiju, po mogućnosti istom metodom, te određivanje tumorskih biljega Ca15-3 i CEA. (I, A) Prije primjene bifosfonata treba učiniti inicijalni stomatološki pregled, redovito pratiti funkciju bubrega i razinu kalcija.

U bolesnica s metastatskom bolešću u sklopu evaluacije stanja potrebno je pravodobno uključiti palijativnu skrb i simptomatsko-suportivnu terapiju, kao i psihoonkološku skrb.

Dodatak 1 / Appendix 1

Razina dokaza / Levels of evidence[81]

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. *Tomek R, Oreskovic LB, Vrdoljak E, Soldic Z, Podolski P, Plestina S i sur.* [Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with invasive breast cancer]. Liječ Vjesn. 2012;134(1–2):1–5.
2. *Separovic R, Ban M, Silovska T, Oreskovic LB, Soldic Z, Podolski P i sur.* [Clinical Guidelines for Diagnosis, Treatment and Monitoring of Patients with Invasive Breast Cancer-Croatian Oncology Society]. Liječ Vjesn. 2015;137(5–6):143–9.
3. *Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F i sur.* Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2019;5(12):1749–68.
4. *Hammond ME.* ASCO-CAP guidelines for breast predictive factor testing: an update. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2011;19(6):499–500.
5. *Hammond ME, Hicks DG.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing Clinical Practice Guideline Upcoming Modifications: Proof That Clinical Practice Guidelines Are Living Documents. Arch Pathol Lab Med. 2015;139 (8):970–1.
6. *Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS i sur.* Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(11):1364–82.
7. *Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ i sur.* Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290–303.
8. *Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G i sur.* Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. Ann Oncol. 2015;26(7):1280–91.
9. *Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P i sur.* Breast cancer. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5(1):66.
10. *Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT i sur.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. Ann Oncol. 2019;30(8):1194–220.
11. *Peccatori FA, Azim HA, Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V i sur.* Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi160–70.
12. *Association of Breast Surgery at B.* Surgical guidelines for the management of breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2009;35 Suppl 1:1–22.
13. *Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ i sur.* Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. J Clin Oncol. 2016;34(10):1072–8.
14. *Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE i sur.* Radiotherapy or surgery of the ax-

illa after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2014;15 (12):1303–10.

15. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R i sur.* Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011;378(9804):1707–16.
16. *Ebctcg, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F i sur.* Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014;383(9935):2127–35.
17. *Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S i sur.* Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med. 2010;362(6): 513–20.
18. *Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ i sur.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2013;14(11): 1086–94.
19. *Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C i sur.* Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol. 2018;8(3):145–52.
20. *Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM, investigators PI.* Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(3):266–73.
21. *Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, Scherer P, Ciabattoni A, Petoukhova A i sur.* ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer. Radiother Oncol. 2020;149: 150–7.
22. *Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P i sur.* Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol. 2019;30(10):1541–57.
23. *Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Ismaila N, Allison KH, Anders CK i sur.* Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. J Clin Oncol. 2019;37 (22):1965–77.
24. *van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentje VO i sur.* Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(12):1630–40.
25. *Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I i sur.* Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. 2017;376(22):2147–59.
26. *Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF i sur.* Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2015;373(21):2005–14.
27. *Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S i sur.* 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(8): 717–29.
28. *Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R i sur.* The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. Clin Cancer Res. 2014;20(5):1298–305.
29. *Genuino AJ, Chaikledkaew U, The DO, Reungwetwattana T, Thakkinstian A.* Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019;12(8):815–24.
30. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative g.* Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. Lancet Oncol. 2021;22(8):1139–50.
31. *Piccart M, Procter M, Fumagalli D, Azambuja Ed, Clark E, Ewer MS i sur.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. J Clin Oncol. 2021;39(13):1448–57.
32. *Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK i sur.* Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372(2):134–41.
33. *Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC i sur.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(1):25–32.
34. *von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G i sur.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):122–31.
35. *von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M i sur.* Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380 (7):617–28.
36. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G.* Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;365(9472):1687–717.
37. *Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D i sur.* Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021;39(35):3959–77.
38. *Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V i sur.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet. 2013;381(9869):805–16.
39. *Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J i sur.* Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol. 2010; 28(3):509–18.
40. *Francis PA, Regan MM, Fleming GF.* Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372(17):1673.

41. *Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I i sur.* Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2014;371(2): 107–18.
42. *Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I i sur.* Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(2):122–37.
43. *Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU i sur.* Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol. 2005;23(22):5108–16.
44. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G.* Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1353–61.
45. *Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank ES i sur.* Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2017;35(18): 2062–81.
46. *Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, Andre F i sur.* 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623–49.
47. *Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F i sur.* Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;381(4):307–16.
48. *Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A i sur.* Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;382(6):514–24.
49. *Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, Laurentiis MD, Im S-A i sur.* Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018;36(24):2465–72.
50. *Sledge GW, Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X i sur.* The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology. 2020;6(1): 116–24.
51. *George W, Sledge J, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K i sur.* MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol. 2017;35(25):2875–84.
52. *Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N i sur.* Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(7):904–15.
53. *Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S i sur.* Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(18):1738–48.
54. *Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA i sur.* Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Canc Res Treat. 2019;174(3):719–29.
55. *Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J i sur.* MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(32): 3638–46.
56. *Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S i sur.* Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–), advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol. 2017;35(15_suppl):1038–.
57. *Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N i sur.* Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425–39.
58. *Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J i sur.* MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(32): 3638–46.
59. *Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS i sur.* Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380(20): 1929–40.
60. *Andre F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA i sur.* Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. Ann Oncol. 2021;32(2):208–17.
61. *Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H i sur.* Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(22): 2108–21.
62. *Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM i sur.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020;396(10265):1817–28.
63. *Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM i sur.* KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):1000–.
64. *Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Marcom PK, Nanda R i sur.* TBCRC 048: A phase II study of olaparib monotherapy in metastatic breast cancer patients with germline or somatic mutations in DNA damage response (DDR) pathway genes (Olaparib Expanded). J Clin Oncol. 2020; 38(15_suppl):1002–.
65. *Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B i sur.* OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2019;30(4):558–66.
66. *Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N i sur.* Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2017;377(6):523–33.
67. *Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H i sur.* Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2018;379(8): 753–63.

68. *Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR i sur.* Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380(8):741–51.
69. *Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M i sur.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2013;14(6):461–71.
70. *Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J i sur.* Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2012;367(19):1783–91.
71. *Trastuzumab Deruxtecan Data Impresses at ESMO.* Cancer Discov. 2021;11(11):2664–5.
72. *Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K i sur.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;382(7):610–21.
73. *Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E i sur.* Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. J Clin Oncol. 2020;38(23):2610–9.
74. *Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P i sur.* Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. Ann Oncol. 2018;29(2):405–17.
75. *Vrdoljak E, Gligorov J, Wierinck L, Conte P, De Greve J, Meunier F i sur.* Addressing disparities and challenges in underserved patient populations with metastatic breast cancer in Europe. Breast. 2021;55:79–90.
76. *Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Lok C, Amant F.* Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development. Lancet Child Adolesc Health. 2017;1(4):302–10.
77. *Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, Farquharson M.* Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. Lancet Oncol. 2007;8(6):536–44.
78. *Boere I, Lok C, Vandenbroucke T, Amant F.* Cancer in pregnancy: safety and efficacy of systemic therapies. Curr Opin Oncol. 2017;29(5):328–34.
79. *Lambertini M, Goldrat O, Clatot F, Demeestere I, Awada A.* Controversies about fertility and pregnancy issues in young breast cancer patients: current state of the art. Curr Opin Oncol. 2017;29(4):243–52.
80. *Prutki M, Petrovečki M, Valković Zujić P, Ivanac G, Tadić T, Štimac D i sur.* Smjernice za radiološko dijagnosticiranje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke. Liječ Vjesn. 2022;144(1–2):1–14.
81. *Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S i sur.* GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. Br Med J. 2004;328(7454):1490.

Liječ Vjesn 2022;144:306–313
https://doi.org/10.26800/LV-144-9-10-3

Izvorni rad | Original article

Sistemska mastocitoza u Republici Hrvatskoj

Systemic mastocytosis in Croatia

Ivan Krečak[1,2]✉, Pavle Rončević[3], Marin Kursar[4], Marko Lucijanić[5,6], Davor Galušić[7,8], Stefan Mrđenović[9,10], Martina Morić Perić[10,11], Iva Ivanko[12], Hana Matijaca[12], Josipa Budimir[1], Sanja Jakelić[13], Ivana Karaman[14], Rajko Kušec[5,6]

[1] Odjel interne medicine, Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik
[2] Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka
[3] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet, KBC Zagreb, Zagreb
[4] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet, KB Merkur, Zagreb
[5] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet, KB Dubrava, Zagreb
[6] Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb
[7] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Split
[8] Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split
[9] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek, Osijek
[10] Medicinski fakultet, Sveučilište u Osijeku, Osijek
[11] Opća bolnica Zadar, Zadar
[12] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[13] Odjel dermatologije i venerologije, Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik
[14] Zavod za patologiju i citologiju, KBC Split, Split

Deskriptori
SISTEMSKA MASTOCITOZA – dijagnoza, farmakoterapija, patologija; ANTIHISTAMINICI – terapijska uporaba; INTERFERON ALFA – terapijska uporaba; KLADRIBIN – terapijska uporaba; OSIP – etiologija; ISHOD LIJEČENJA; ANALIZA PREŽIVLJENJA; HRVATSKA

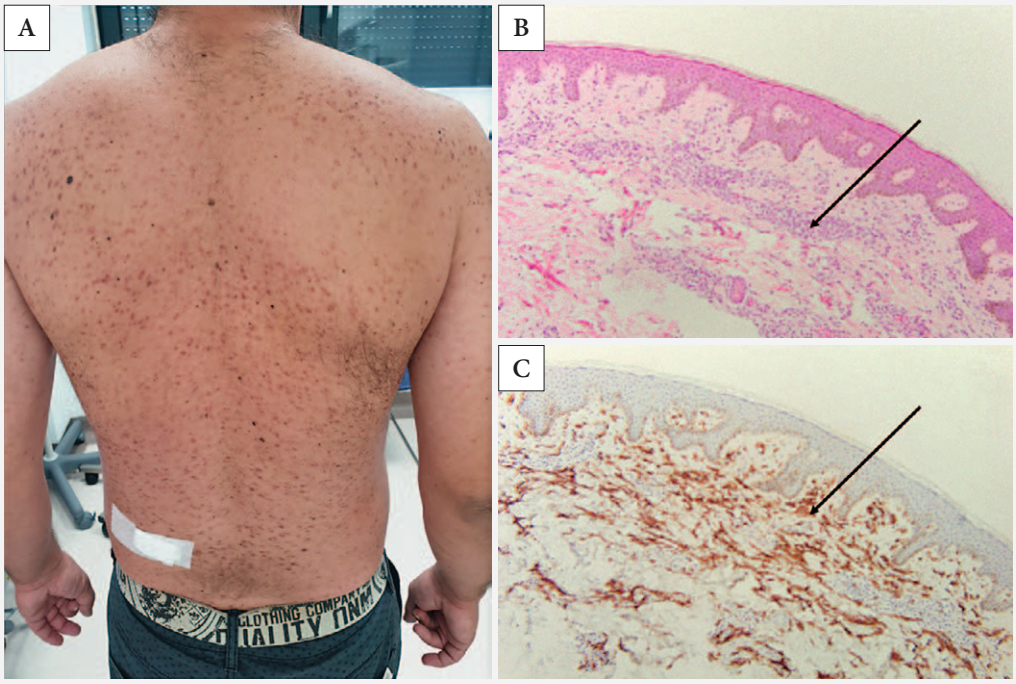
SAŽETAK. *Cilj:* Ciljevi ove studije bili su identificirati bolesnike sa sistemskom mastocitozom (SM) u Republici Hrvatskoj (RH) i analizirati njihove kliničke karakteristike. *Ispitanici i metode:* Retrospektivno su iz osam hematoloških centara u RH identificirani bolesnici sa SM. Analizirane su kliničke karakteristike, te načini i ishodi liječenja ovih bolesnika. *Rezultati:* Uključeno je 20 bolesnika, medijan dobi bio je 40,5 godina (raspon 24–77), a većinu su činile žene (n=12). Dominirali su bolesnici s indolentnom SM (ISM, n=11), dok je učestalost agresivne SM (ASM, n=4), „šuljajuće" sistemske mastocitoze (SSM, n=3) i SM s pridruženom zloćudnom hematološkom bolešću (SM-AHND, n=2) bila manja. Gotovo su svi bolesnici imali kožni osip, a značajan broj njih i dispeptične smetnje, alergijsku dijatezu, bolove u kostima i osteoporozu. Antihistaminike je primala većina bolesnika, a citoredukciju 10 bolesnika (ISM=3, SSM=2, ASM=4, SM-AHND=1). Većina bolesnika koja je zahtijevala citoreduktivno liječenje primala je interferon alfa-2a (2 ISM, 1 SSM i 3 ASM), dva steroida (1 ISM i 1 SM-AHND), te po jedan imatinib (SSM) i kladribin (ASM). Svi su bolesnici liječeni u prvoj liniji interferonom alfa-2a i kladribinom postigli parcijalnu remisiju, a dva bolesnika liječena imatinibom i steroidom bila su refraktorna na liječenje. Nije bilo prekida liječenja interferonom zbog nuspojava. Nakon medijana praćenja od 33 mjeseca preminulo je troje bolesnika, jedan s ASM i oba s SM-AHND. Medijan preživljenja bolesnika s ISM/SSM nije dostignut naspram bolesnika s ASM/SM-AHND, gdje je iznosio 105 mjeseci (p=0,009). *Zaključak:* Kliničke karakteristike i ishodi liječenja bolesnika sa SM u RH slični su onima iz velikih svjetskih centara. Najčešće korišten citoreduktivni lijek u RH bio je interferon alfa-2a koji se pokazao sigurnim i učinkovitim.

Descriptors
MASTOCYTOSIS, SYSTEMIC – diagnosis, drug therapy, pathology; HISTAMINE ANTAGONISTS – therapeutic use; INTERFERON-ALPHA – therapeutic use; CLADRIBINE – therapeutic use; EXANTHEMA – etiologija; TREATMENT OUTCOME; SURVIVAL ANALYSIS; CROATIA

SUMMARY. *Aim:* The aims of this study were to identify patients with systemic mastocytosis (SM) in Croatia and to analyze their clinical characteristics. *Patients and methods:* Patients with SM treated at eight hospitals in Croatia were retrospectively identified and their clinical characteristics, treatment patterns and outcomes were analyzed. *Results:* Twenty patients were included, median age was 40.5years (range 24-77), and most were females (n=12) . Patients with indolent SM (ISM, n=11) predominated, followed by aggressive SM (ASM, n=4), smoldering SM (SSM, n=3) and SM with an associated hematological neoplastic disorder (SM-AHND, n=2). Only one patient (with ASM) did not have cutaneous involvement, and a significant proportion of SM patients had dyspepsia, allergic diathesis, bone pains and osteoporosis. Antihistamines were administered in the majority of the patients, whereas ten patients needed cytoreductive treatment (ISM, n=3, SSM n=2, ASM, n=4, SM-AHND, n=1). Most SM patients in need for cytoreduction received interferon alpha-2a (two ISM, one SSM and three ASM), two received steroids (one ISM and one SM-AHND), one received imatinib (SSM) and the last patient was treated with cladribine (ASM). All patients treated first-line with interferons and cladribine achieved partial remission, whereas two patients treated with imatinib and steroid were refractory. None of the patients discontinued interferon due to drug-related side-effects. After a median follow-up of 33 months, three patients died, one with ASM and two with SM-AHND.The median survival of ISM/SSM patients was higher than in ASM/SM-AHND patients in whom it was 105 months (p=0.009). *Conclusion:* Clinical characteristics and treatment outcomes of SM patients in Croatia are comparable to those from large international centers. The most commonly administered cytoreductive drug in Croatia was interferon alpha-2a which was shown to be safe and effective.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Ivan Krečak, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0002-8642-305X
Odjel interne medicine,
Opća bolnica Šibensko-kninske županije,
Stjepana Radića 83, 22000 Šibenik,
e-pošta: krecak.ivan@gmail.com

Primljeno 13. siječnja 2022.,
prihvaćeno 1. srpnja 2022.



Slika 1. A) Tipičan makulopapulozni osip u bolesnika sa sistemskom mastocitozom, B) infiltracija dermisa kože mastocitima (Giemsa, histokemija, povećanje 100x), C) mastociti u dermisu kože (imunohistokemija CD117/c-KIT, povećanje 100x)

Figure 1. A) Typical maculopapular rash in a patient with systemic mastocytosis, B) mast cell infiltration of the dermis (Giemsa stain, histochemistry, magnification 100x), C) mast cells in dermis (immunohistochemistry CD117/c-KIT, magnification 100x)

Sistemska mastocitoza (SM) je heterogena skupina bolesti karakterizirana zloćudnom proliferacijom mastocita. Za razliku od dječje dobi u kojoj prevladava kožni oblik sa čestom spontanom remisijom, kod odraslih se bolesnika mastocitoze češće prezentiraju kao sistemski oblik s nakupljanjem mastocita u različitim tkivima.[1] Ove zloćudne bolesti vrlo su rijetke, npr. procijenjena incidencija SM u Danskoj je tek 0,89 na 100.000 stanovnika.[2] Patofiziološki se u >90% odraslih bolesnika otkrije aktivirajuća mutacija receptora mastocitnog faktora rasta (c-KIT) uzrokovana zamjenom valina aspartatom u kodonu 816 (D816V), no opisane su i druge varijante (npr. V560G, D815K, D816Y, D816F, D816H, D820G).[1,3]

Klinički se simptomi i znakovi SM mogu podijeliti u dvije skupine; prva (svrbež, rinitis, konjunktivitis, suhi kašalj, napadi crvenila kože, mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, bolovi u trbuhu) uzrokovana je otpuštanjem različitih mastocitnih medijatora (npr. histamin, heparin, različiti prostaglandini i leukotrijeni, tumor-nekrotizirajući faktor alfa i drugi), dok je druga skupina posljedica infiltracije različitih organa mastocitima (hepatomegalija, splenomegalija, limfadenopatija) što u uznapredovaloj fazi bolesti može uzokovati i njihovu disfunkciju (pancitopenija, koagulopatija, portalna hipertenzija, ascites, osteolize, patološke frakture kostiju, hipoalbuminemija, malapsorpcija).[1] Slika 1. prikazuje tipičan osip i patohistološki nalaz kože u bolesnika sa SM, dok su dijagnostički kriteriji SM prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) prikazani u tablici 1.[4]

Podjela SM uključuje indolentne sistemske mastocitoze (engl. *indolent systemic mastocytosis*, ISM), „šuljajuće“ sistemske mastocitoze (engl. *smoldering systemic mastocytosis*, SSM), agresivne sistemske mastocitoze (engl. *aggressive systemic mastocytosis*, ASM), SM s pridruženom zloćudnom hematološkom bolešću (engl. *systemic mastocytosis with associated hematological neoplastic disorder*, SM-AHND) te izuzetno rijetke mastocitne leukemije (engl. *mast cell leukemia*, MCL).[1,4] Vrlo važno je naglasiti da je navedena podjela SM i od kliničkog značaja, s obzirom na to da bolesnici s ASM, SM-AHND i MCL imaju znatno lošiju prognozu u odnosu na bolesnike s ISM i SSM. S druge strane, prognoza SM-AHND ovisi i o tipu pridružene hematološke bolesti. Primjerice, bolesnici sa SM i pridruženom mijeloproliferativnom neoplazmom (engl. *myeloproliferative neoplasm*, MPN) imaju značajno bolju prognozu u odnosu na bolesnike s pridruženim mijelodisplastičnim sindromom (engl. *myelodisplastic syndrome*, MDS).[1,5]

S obzirom na to da je SM rijetka bolest, ne postoje randomizirane kliničke studije koje bi definirale opti-

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za sistemsku mastocitozu prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji
Table 1. Diagnostic criteria for systemic mastocytosis according to World Health Organization[4]

Veliki kriterij / Major criterion
Multifokalni gusti infiltrati mastocita (>15 u nakupinama) u bioptatu koštane srži i/ili drugim ekstrakutanim organima potvrđeni imunohistokemijskim metodama (CD117, CD25, triptaza) / Presence of multifocal, dense mast cell infiltrates (>15 in aggregates) confirmed with immunohistochemical stains (CD117, CD25, tryptase) in bone marrow and/or other extracutaneous organs
Mali kriteriji / Minor criteria
>25% mastocita u koštanoj srži i/ili drugim ekstrakutanim organima atipične su morfologije / >25% mast cells in bone marrow and/or other extracuteneous organs are morphologically atypical
Prisutnost aktivirajuće C-KIT (D816V) mutacije u krvi, koštanoj srži ili ekstrakutanim organima / Detection of C-KIT (D816V) mutation in blood, bone marrow or extracutaneous organs
Mastociti u koštanoj srži i/ili ekstrakutanim organima pokazuju koekspresiju CD117, CD2 i/ili CD25 / Mast cells in bone marrow and/or extracutaneous organs co-express CD117 with CD2 and/or CD5
Trajno povišena koncentracija serumske triptaze (>20 ng/mL) / Serum tryptase persistently >20 ng/mL
Dijagnoza sistemske mastocitoze postavlja se u slučaju prisutnosti jednoga velikog i jednoga malog kriterija ili u slučaju prisutnosti tri mala kriterija. / Diagnosis of systemic mastocytosis is made by either (1) the major criterion plus any of the minor criteria or (2) any three minor criteria.

malno liječenje; stoga se u svakodnevnom kliničkom radu pri odabiru liječenja najčešće koriste retrospektivni podatci iz velikih svjetskih centara. Kako je životni vijek bolesnika s ISM i SSM uglavnom jednak onom iz opće populacije[5], liječenje je u ovih bolesnika primarno usmjereno na simptome bolesti. U tu se svrhu koriste različiti antihistaminici (antagonisti H1 i H2 receptora) i inhibitori leukotrijena (npr. montelukast) koji dobro djeluju na kožne smetnje, alergijske simptome i ulkusnu bolest, potom bisfosfonati za liječenje osteoporoze i koštanih bolova, dok se adrenalin i steroidi mogu koristiti kod bolesnika s anafilaktičnim reakcijama i značajno izraženim alergijskim simptomima.[1,6] U bolesnika s ISM i SSM koji ne odgovaraju na simptomatsko liječenje te kod bolesnika s ASM, SM-AHND i MCL potrebno je citoreduktivno liječenje, uglavnom interferonom alfa-2a ili kladribinom za koje se čini da imaju podjednak učinak uz drukčiji profil nuspojava.[7–13] Dio bolesnika sa SM odgovor na liječenje može postići i tirozin-kinaznim inhibitorom imatinibom, pogotovo oni bez tipične (D816V) c-KIT mutacije.[12–15] Također, dobri rezultati u liječenju bolesnika s ASM, SM-AHND i MCL dobiveni su primjenom višestrukog tirozin-kinaznog inhibitora midostaurina.[16] Vrlo recentno, ohrabrujuće rezultate u liječenju uznapredovale SM pokazao je i selektivni c-KIT inhibitor avapritinib.[17] Naposljetku, kod mlađih (<60 godina) bolesnika s ASM, SM-AHND i MCL u obzir dolazi i alogena transplatacija krvotvornih matičnih stanica.[18]

S obzirom na to da u Republici Hrvatskoj (RH) ne postoje podatci o ishodima liječenja bolesnika sa SM, cilj ove studije bio je pokušati identificirati bolesnike sa SM u RH, analizirati njihove kliničke karakteristike te načine liječenja i prognozu ovih bolesnika u svakodnevnom kliničkom radu u RH.

Bolesnici i metode

Dizajn studije

Ovo je bila retrospektivna opservacijska neintervencijska studija provedena u razdoblju od listopada 2003. do rujna 2020. o liječenju SM u hrvatskim hematološkim centrima. U istraživanju je sudjelovalo osam centara koji su liječili bolesnike sa SM: Klinički bolnički centar (KBC) Zagreb, KBC Sestre milosrdnice, KBC Split, KBC Osijek, Klinička bolnica (KB) Merkur, KB Dubrava, Opća bolnica (OB) Zadar i OB Šibensko-kninske županije. KB Sv. Duh, OB Slavonski Brod, OB Dubrovnik, OB Pula i OB Varaždin nisu liječili bolesnike sa SM, dok su u KBC Rijeka liječeni bolesnici sa SM, no podatci o njihovom liječenju nisu bili dostupni za ovo istraživanje. Retrospektivno su iz dostupne medicinske dokumentacije zabilježeni i analizirani demografski, klinički i laboratorijski podatci te načini liječenja i vremena praćenja bolesnika sa SM. U istraživanju nisu sudjelovale trudnice ni maloljetni bolesnici.

Dijagnoze

Dijagnoza SM postavljena je prema kriterijima SZO-a iz 2016. (tablica 1), a podtipovi SM klasificirani su ovisno o prisutnosti „B“ i „C“ nalaza te o postotku mastocita u aspiratu koštane srži i/ili perifernoj krvi (tablica 2). Ukratko, kod bolesnika sa SSM prisutno je dva ili više „B“ nalaza, dijagnoza ASM postavljena je kod bolesnika s jednim ili više „C“ nalaza, dok bolesnici s ISM mogu imati samo jedan „B“ nalaz i ni jedan „C“ nalaz.[4]

Organomegalije i prisutnost ascitesa definirani su palpacijom i/ili radiološki (ultrazvukom ili kompjutoriziranom tomografijom). Kompletan odgovor (engl. *complete response*, CR) definiran je kao potpuna rezolucija svih sistemskih simptoma povezanih s degranulacijom mastocita (svrbež, crvenilo kože, gastrointestinalni simptomi) kao i znakova povezanih s prisutnošću mastocitnog tumora (kožne promjene, oporavak hepatomegalije, splenomegalije, limfadenopatije i rezolucija citopenija), dok je parcijalni odgovor (engl. *partial response*, PR) definiran kao djelomična rezolucija sistemskih simptoma povezanih s degranulacijom

Tablica 2. Klasifikacija sistemske mastocitoze
Table 2. Classification of systemic mastocytosis[4]

	„B"-nalazi / B findings	„C"-nalazi / C findings	Kriterij za mastocitnu leukemiju / Mast cell leukemia criteria
	• >30% mastocita u bioptatu koštane srži i koncentracija serumske triptaze >200 ng/mL / Bone marrow biopsy showing >30% infiltration by mast cells and serum tryptase >200 ng/mL • Hepatomegalija i/ili splenomegalija i/ili limfadenopatija / Hepatomegaly and/or splenomegaly and/or lymphadenopathy • Displazija i/ili mijeloproliferacija u nemastocitnom odjeljku koštane srži, no bez kriterija za pridruženu hematološku bolest, te s normalnim ili diskretno abnormalnim krvnim nalazima / Signs of dysplasia and/or myeloproliferation in non-mast cell lineage bone marrow compartment, no prominent cytopenias or cytoses, and no criteria for associated hematological neoplastic disorder	• Citopenije (granulociti <1.5x10^9/L, hemoglobin <100 g/L, trombociti <100x10^9/L) / Cytopenias (granulocytes <1.5x10^9/L, hemoglobin <100 g/L, platelets <100x10^9/L) • Splenomegalija s hipersplenizmom / Splenomegaly with hypersplenism • Hepatomegalija sa znacima jetrenog zatajenja (portalna hipertenzija, ascites, koagulopatija) / Hepatomegaly with liver impairment (portal hypertension, ascites, coagulopathy) • Osteolize i/ili patološke frakture / Osteolyses and/or pathological fractures • Malapsorpcija s hipoalbuminemijom i gubitkom tjelesne težine / Malabsorption with hypoalbuminemia and weight loss • Životno ugrožavajuće stanje zbog infiltracije drugih organa mastocitima / Life-threatening condition due to mast cell infiltration of other organs	• ≥20% atipičnih mastocita u perifernoj krvi i/ili aspiratu koštane srži / ≥ 20% atypical mast cells in peripheral blood and/or bone marrow aspirate
Indolentna sistemska mastocitoza / Indolent systemic mastocytosis	1	–	–
„Šuljajuća" sistemska mastocitoza / Smoldering systemic mastocytosis	≥2	–	–
Agresivna sistemska mastocitoza / Aggressive systemic mastocytosis	–	≥1	–
Mastocitna leukemija / Mast cell leukemia	–	–	Potreban / Necessary
SM s pridruženom hematološkom neoplazmom / Systemic mastocytosis with associated hematological neoplastic disorder	Kriterij za sistemsku mastocitozu i dokaz druge pridružene hematološke zloćudne bolesti poput mijelodisplastičnog sindroma, mijeloproliferativne neoplazme, akutne leukemije ili limfoma / Criteria for systemic mastocytosis and the evidence of associated hematological neoplastic disorder such as myelodisplastic syndrome, myeloproliferative neoplasm, acute leukemia or lymphoma		

mastocita te djelomična redukcija znakova povezanih s tumorom mastocita, bez pojave novih lezija ili progresije bolesti. S obzirom na malen i heterogen broj bolesnika u studiji, te različite oblike citoreduktivnog liječenja (gdje je terapijski odgovor na kladribin uobičajeno brži od onog interferona alfa-2a) nismo inzistirali na točnoj definiciji vremena u kojem je došlo do najboljega kliničkog odgovora.

Statističke analize

Licencirani statistički program *MedCalc*®, verzija 20.006 (Ostend, Belgija) korišten je pri svim statističkim analizama. Shapiro-Wilkov test korišten je za analize normalnosti distribucije podataka. Za opis kliničkih karakteristika bolesnika korištene su deskriptivne statističke metode, dok je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) analizirano Kaplan-Meierovom metodom kao vrijeme od dijagnoze do smrti ili zadnje kontrole, a za usporedbu preživljenja između pojedinih skupina korišten je *log-rank* test.

Etička načela

Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom. Etička povjerenstva svih uključenih centa-

ra odobrila su istraživanje. S obzirom na to da se radi o studiji retrospektivnog dizajna, informirani pristanak bolesnika nije tražen. Bolesnik Opće bolnice Šibensko-kninske županije pristao je na objavu slika i potpisao informirani pristanak.

Rezultati

Demografske karakteristike

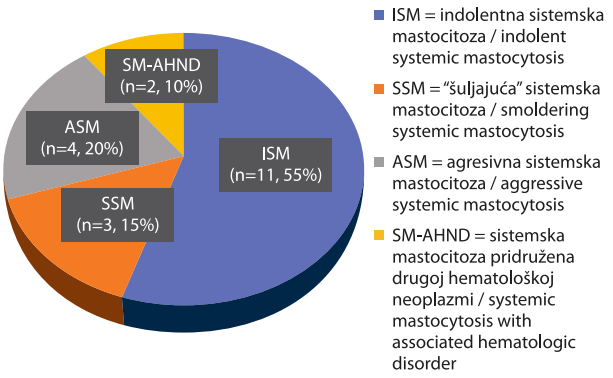
Retrospektivno je identificirano 20 bolesnika sa SM u RH: šest u KBC-u Zagreb, pet u KB Merkur, tri u KB Dubrava, dva u KBC-u Split, te po jedan u KBC-u Osijek, KBC-u Sestre milosrdnice, OB Zadar i OB Šibensko-kninske županije. Osamnaest bolesnika (90%) dijagnosticirano je u razdoblju od 2011. do 2020., a tek su dva bolesnika dijagnosticirana 2003. i 2004. godine.

Dominirali su bolesnici s ISM (n=11), dok je učestalost ASM (n=4), SSM (n=3) i SM-AHND (n=2) bila znatno niža (slika 2). Što se tiče pridruženih hematoloških neoplazmi u bolesnika s SM-AHND, jedan je bolesnik imao MDS, neklasificiran (engl. *myelodysplastic syndrome-unclassifiable*, MDS-u), a drugi MDS/MPN, također neklasificiran (engl. *MDS/MPN-unclassifiable*, MDS/MPN-u). Nismo identificirali bolesnike s MCL. Bolesnici s ISM liječeni su u KBC-u Zagreb (n=6) i KB Merkur (n=5), bolesnici sa SSM u KB Dubrava (n=1), OB Zadar (n=1) i OB Šibenik (n=1), bolesnici s ASM u KBC-u Split (n=2), KBC-u Osijek (n=1) i KB Dubrava (n=1), a oni sa SM-AHND u KBC-u Sestre milosrdnice (n=1) i KB Dubrava (n=1).

Medijan dobi bolesnika pri dijagnozi bio je 40,5 godina (raspon 24–77), a većinu su činile žene (n=12, 60%). Bolesnici s ASM/SM-AHND bili su stariji (medijan dobi 70 godina, raspon 31–77) od bolesnika s ISM/SSM (medijan dobi 36,5 godina, raspon 24–58).

Klinička slika

Samo jedna bolesnica nije imala kožne promjene (s ASM, iz KBC-a Split), a većina (n=12) je imala dispeptične tegobe (četiri s ISM, tri sa SSM, tri sa ASM i oba sa SM-AHND). U deset bolesnika (četiri s ISM, tri sa SSM, oba sa SM-AHND i jedan s ASM) rađena je gastroskopija i u svih je nađen patološki supstrat, u osam njih gastroduodenitis, u tri erozije želuca (dva sa ISM i jedan sa SSM), jedan je bolesnik (sa SSM) imao infiltraciju sluznice želuca mastocitima, a jedan i adenokarcinom jednjaka (bolesnik sa SM-AHND-MDS/MPN). Osam bolesnika (pet s ISM, dva sa SSM i jedan s ASM) imalo je alergijsku dijatezu, tri su bila alergična na nesteroidne reumatike (jedan s ISM i dva sa SSM), dva (s ISM) na ambroziju, plijesan, grinje, prašinu i dlake, dva su imala urtikarije i bronhospazme (jedan s ISM i jedan s ASM), a jedan (s ISM) kožne reakcije na ubode insekata. Čak deset bolesnika (dva s ISM, tri sa SSM, četiri s ASM i oba sa SM-AHND) imalo je bolove



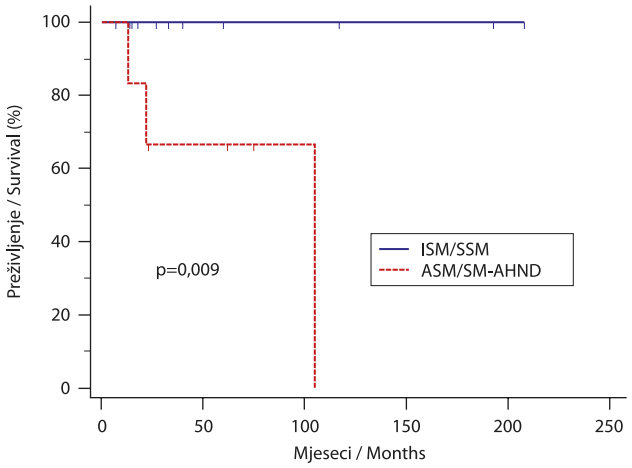
Slika 2. Udio pojedinih tipova sistemske mastocitoze u Republici Hrvatskoj

Figure 2. Proportions of different systemic mastocytosis subtypes in Croatia

u kostima, šest (dva sa SSM, tri s ASM i bolesnik sa SM-AHND-MDS/MPN) osteoporozu, a jedan je bolesnik (s ASM) zadobio i patološku frakturu kosti.

Mutacija c-KIT određena je u većine (n=14) bolesnika (u sedam s ISM, tri sa SSM, dva s ASM i u oba sa SM-AHND) i bila je pozitivna u njih 12 (pet s ISM, tri sa SSM, dva sa ISM i u oba bolesnika sa SM-AHND). S druge strane, koncentracija serumske triptaze određena je tek u devet bolesnika (šest s ISM, 1 sa SSM i dva s ASM), no u svih je bila iznad referentnih vrijednosti (>13,5 μg/L). Medijan postotka mastocita u patohistološkoj analizi koštane srži bio je 20% (raspon 3–90), a u pet je bolesnika infiltracija koštane srži prikazana opisno, kao više manjih „žarišta" mastocita.

Bolovi u kostima bili su relativno česti (kod dva bolesnika s ISM, tri sa SSM, tri sa ASM i oba sa SM-AHND), dok je osteoporoza bila nešto rjeđa (kod dva bolesnika s SSM, tri sa ASM i bolesnika sa SM-AHND-MDS/MPN). Generalizirani umor je bio klinički problem u dva bolesnika s ISM, dva sa SSM, četiri sa ASM i u oba bolesnika sa SM-AHND. Palpacijski uvećana jetra i slezena mogle su se naći u pet bolesnika, kod tri s ASM, te u jednog bolesnika sa SSM i kod bolesnika sa SM-AHND-MDS/MPN, dok je ascites bio rijedak i javio se u samo jednog bolesnika s ASM i kod bolesnika sa SM-AHND-MDS/MPN. Povišenu koncentraciju serumske alkalne fosfataze (>142 U/L za muškarce; >119 IU/L za žene) imalo je šest bolesnika (jedan s ISM, dva sa SSM, dva s ASM i bolesnik sa SM-AHND-MDS/MPN), dok je malapsorpcija bila prisutna u samo dvoje bolesnika, kod jednog s ASM i u bolesnika sa SM-AHND-MDS/MPN. Zanimljivo, niti jedan bolesnik nije imao vrućicu, trombocitopeniju ili povišene vrijednosti serumske laktat dehidrogenaze, a vrlo mali broj njih (jedan bolesnik s ISM, jedan sa SSM, jedan s ASM i bolesnik sa SM-AHND-MPN/MDS) imao je anemiju (hemoglobin < 120 g/L za žene; <130 g/L za muškarce). Granulocitopeniju (broj granulocita < 1,5 x10^{9}/L) imao je samo jedan bolesnik s ASM.



Slika 3. Preživljenje bolesnika s indolentnom (engl. *indolent systemic mastocytosis*, ISM) i „šuljajućom" sistemskom mastocitozom (engl. *smoldering systemic mastocytosis*, SSM) bilo je znatno bolje u odnosu na bolesnike s agresivnom sistemskom mastocitozom (engl. *aggressive systemic mastocytosis*, ASM) i sistemskom mastocitozom s pridruženom hematološkom neoplazmom (engl. *systemic mastocytosis with associated hematological disorder*, SM-AHND).

Figure 3. Survival of patients with indolent (ISM) and smoldering systemic mastocytosis (SSM) was significantly better than that of patients with aggressive systemic mastocytosis (ASM) and systemic mastocytosis with an associated hematological disorder (SM-AHND).

Liječenje

Antihistaminike je primalo 16 (11 s ISM, dva s ASM i tri sa SSM, bisfosfonate dva (oba s ASM), a citoreduk-ciju 10 bolesnika (tri s ISM, dva sa SSM, četiri sa ASM i jedan sa SM-AHND-MDS/MPN). Jedan je bolesnik sa SM-AHND-MDS samo opserviran. Što se tiče ISM/SSM, svih pet bolesnika je primalo citoreduktivno liječenje zbog kožnih promjena refraktornih na antihistaminike, a dva bolesnika (jedan s ISM i jedan sa SSM) dodatno i zbog bolova u kostima. Većina bolesnika koja je zahtijevala citoreduktivno liječenje primala je interferon alfa-2a (dva s ISM, jedan sa SSM i tri s ASM), dva steroid (po jedan s ISM i SM-AHND-MDS/MPN), te po jedan imatinib (SSM) i kladribin (ASM). Većina bolesnika liječena interferonom alfa-2a primala je pegilirani oblik lijeka (n=4).

Nisu zabilježene KR na liječenje bilo kojim citoreduktivnim lijekom. Svi su bolesnici s ISM/SSM (n=3) i ASM (n=3) liječeni interferonom alfa-2a postigli PR. Jedina bolesnica liječena kladribinom (ASM) postigla je PR, no progredirala je nakon 11 mjeseci liječenja i trenutno je u tijeku liječenje imatinibom. Jedini bolesnik liječen imatinibom (SSM) kao i jedan bolesnik sa ISM liječen monoterapijom steroidom (prednizonom) bili su refraktorni na liječenje i progredirali su vrlo brzo, oba nakon tri mjeseca liječenja. Kod oba bolesnika nova PR postignuta je interferonom alfa-2a. Jedan bolesnik s SM-AHND-MDS/MPN imao je konkomitantni adenokarcinom jednjaka od kojega je vrlo brzo preminuo; liječen je steroidom (prednizonom), a klinički odgovor nije mogao biti okarakteriziran.

Medijan trajanja liječenja interferonom alfa-2a bio je 66 mjeseci (raspon 2–96), a liječenje ovim lijekom bolesnici su tolerirali dobro i ni jedan nije morao prekinuti liječenje zbog nuspojava. Slično, jedina bolesnica liječena kladribinom (ASM) primila je ukupno devet ciklusa ovog lijeka (u dozi od 5mg/m^2 kroz 7 dana), što je također podnosila dobro, te nije zabilježeno infektivnih komplikacija ili citopenija gradusa 3 ili 4.

Medijan praćenja bio je 33 mjeseca (raspon 7–208) i svi su bolesnici s ISM i SSM živi, dok je preminulo troje bolesnika, jedan s ASM i oba sa SM-AHND. Kako je ranije navedeno, jedan je bolesnik sa SM-AHND (MDS/MPN) preminuo od pridruženog adenokarcinoma jednjaka, a ne od krvne bolesti, dok su preostala dva bolesnika umrla od SM. Kao što se može vidjeti na slici 3, medijan preživljenja bolesnika s ISM/SSM nije dostignut, naspram bolesnika s ASM/SM-AHND gdje je iznosio 105 mjeseci (p=0,009).

Rasprava

U sedamnaestogodišnjem razdoblju (2003. – 2020.) u RH smo identificirali 20 bolesnika sa SM, što zaista potvrđuje kako je SM vrlo rijetka bolest.[1,2] Naravno, vjerojatno je prevalencija bolesnika sa SM u RH i viša, no poznato jest da šarolika simptomatologija i različit spektar težine simptoma SM utječe i na prepoznavanje ove bolesti. Primjerice, bolesnici s manje izraženim simptomima često i ne traže liječničku pomoć, dok oni s alergijskim simptomima, gastrointestinalnim smetnjama ili osteoporozom često budu liječeni od strane drugih specijalista, poput alergologa, pulmologa, gastroenterologa ili endokrinologa, a da se i ne pomišlja na eventualnu podležeću hematološku zloćudnu bolest.[19] U tom je smjeru i podatak da je medijan trajanja simptoma do dijagnoze SM i u većim svjetskim centrima 33 mjeseca (raspon 0–516).[5] Također, s obzirom na to da je većina (90%) bolesnika sa SM u RH dijagnosticirana u razdoblju od 2011. do 2020. godine, vjerojatno je i napredak dijagnostičkih metoda (patoloških i molekularnih tehnika) znatno utjecao na prepoznavanje i dijagnostiku SM. Naposljetku, s ovim pregledom nije obuhvaćen ni dio maloljetnih bolesnika sa SM u RH, iako treba naglasiti da je prevalencija SM u dječjoj dobi znatno niža nego u odraslih.[1] Poštujući navedeno, jedan od ciljeva ovog rada bio je osvijestiti kliničare na prisutnost ove bolesti, ali i dati kratki osvrt na simptome i dijagnostiku SM. Slično literaturnim podatcima,[1,5,6,11,20] gotovo su svi odrasli bolesnici sa SM u našoj studiji imali kožni osip, a značajan dio njih alergijsku

dijatezu, dispeptične smetnje, bolove u kostima i osteoporozu. Dakle, u slučaju kombinacije navedenih simptoma, a poglavito u slučaju kožnog osipa koji je prisutan u gotovo svih odraslih bolesnika sa SM[20], diferencijalno-dijagnostički je potrebno razmotriti i SM. Dijagnostiku u pravom smjeru može usmjeriti značajno povišena koncentracija serumske triptaze, a koja je bila povišena u svih bolesnika sa SM u našoj studiji (tj. u onih u kojih je određena). Ovdje treba dodatno naglasiti i da se povišene vrijednosti serumske triptaze ponekad mogu naći i u drugim zloćudnim hematološkim bolestima, kroničnoj urtikariji, parazitarnim infekcijama ili u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.[22] Konačan dokaz prisutnosti klonalne proliferacije mastocita jest mutacija c-KIT (D816V) koja se molekularnim tehnikama (lančana reakcija polimerazom) može dokazati u perifernoj krvi, koštanoj srži, ali i u kožnim promjenama bolesnika.

Iako se češće dijagnosticira u mlađih, SM se može javiti i u starijih bolesnika, a u tom je slučaju češća prisutnost ASM i SM-AHND. Kod bolesnika s ASM i SM-AHND osip je rjeđi, a prema definiciji[4] češće su organomegalije i citopenije, uz lošije preživljavanje[21]. Slično, i u našoj su studiji bolesnici s ASM i SM-AHND bili stariji, češće s organomegalijom, ascitesom, osteoporozom, bolovima u kostima i malapsorpcijom. Naposljetku, ti su bolesnici imali i statistički značajno lošije preživljenje u odnosu na bolesnike s ISM i SSM (slika 3), što upućuje na važnost pravovremenog prepoznavanja i preciznog klasificiranja bolesnika sa SM.

Većina je bolesnika sa SM u našoj studiji liječena antihistaminicima (16 bolesnika), a tek manji dio njih (dva bolesnika) bisfosfonatima (oba s ASM). Zanimljivo, kod trećine bolesnika s ISM i SSM bilo je potrebno citoreduktivno liječenje, većinom zbog kožnih promjena refraktornih na antihistaminike, što upućuje na značajan subjektivni teret kožnih promjena kod bolesnika sa SM. To mogu biti estetske smetnje (poglavito u žena), svrbež, te recidivne urtikarije koje značajno ometaju kvalitetu života bolesnika sa SM.[1,5]

Najčešće korišten citoreduktivni lijek bio je interferon alfa-2a. Ovim je lijekom u svih bolesnika liječenih u prvoj liniji postignuta PR, a kod preostala dva bolesnika PR je postignuta u drugoj liniji liječenja, što potvrđuje vrlo dobar klinički učinak interferona alfa-2a u SM. Važno je naglasiti i da su KR uz citoreduktivno liječenje rijetke i prema podatcima iz većih centara[7–9,12,13] te da nepostizanje KR u slučaju dobre redukcije simptoma ne bi trebao biti razlog za prekid liječenja. Nadalje, klinički odgovor na liječenje interferonom alfa-2a često se javlja i nakon više mjeseci liječenja.[6–9,11,13] Slično, medijan trajanja liječenja interferonom alfa-2a u našoj je studiji bio 66 mjeseci i ni jedan bolesnik nije morao prekinuti liječenje zbog nuspojava, što je vjerojatno posljedica dobre tolerancije pegiliranog oblika interferona alfa-2a koji je ipak nešto češće primjenjivan. S druge strane, broj bolesnika liječenih imatinibom (n=1), steroidom (n=2) i kladribinom (n=1) ipak je bio premalen da bismo mogli donijeti adekvatne zaključke o učincima ovih lijekova. Preciznije, bolesnik liječen imatinibom i jedan bolesnik liječen steroidom bili su refraktorni na liječenje, dok je drugi bolesnik liječen steroidom preminuo od pridruženog adenokarcinoma jednjaka te odgovor na liječenje nije mogao biti okarakteriziran. Jedina bolesnica s ASM liječena kladribinom imala je PR u trajanju od 11 mjeseci, što je u skladu s literaturnim podatcima.[10,12,13]

Nedostatci ovog istraživanja jesu retrospektivni dizajn, relativno kratko vrijeme praćenja te malen broj uključenih bolesnika i događaja. Također, zbog retrospektivnog dizajna studije, kao i zbog prepoznatih problema u objektivizaciji odgovora na liječenje SM, a zbog čega su nedavno i revidirani kriteriji odgovora na liječenje u bolesnika sa SM[23], određene parametre bolesti poput kvantifikacije ascitesa, jetrene disfunkcije, stupnja koagulopatije i hipoalbuminemije nismo mogli uključiti u procjenu odgovora na citoreduktivno liječenje.

Bez obzira na navedene nedostatke, ovo je prva studija koja je analizirala kliničke karakteristike i ishode liječenja bolesnika sa SM u svakodnevnoj kliničkoj praksi u RH. Prema našim rezultatima, kliničke karakteristike i ishodi liječenja bolesnika sa SM u RH slični su onima iz drugih svjetskih centara.[1,5,6,11,13] Zanimljivo, bez obzira na indolentan klinički tijek i povoljnu prognozu ISM i SSM, ipak je u trećine ovih bolesnika bilo potrebno citoreduktivno liječenje, a najčešće korišten lijek bio je interferon alfa-2a koji se pokazao sigurnim i učinkovitim.

LITERATURA

1. *Pardanani A.* Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2019;94(3):363–77.
2. *Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C i sur.* Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. Br J Haematol. 2014;166(4):521–8.
3. *Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L i sur.* KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. Leukemia. 2015;29(6):1223–32.
4. *Valent P, Akin C, Metcalfe DD.* Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. Blood. 2017;129(11):1420–7.
5. *Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH i sur.* Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. Blood. 2009;113(23):5727–36.
6. *Pardanani A.* How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). Blood. 2013;121(16):3085–94.

7. *Bjerrum OW.* Interferon-α treatment in systemic mastocytosis. Curr Drug Targets. 2011;12(3):433–6.
8. *Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, Simon J, Gallais IV, Beaudry P i sur.* Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. Br J Haematol. 2002;119(4):1090–7.
9. *Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, Raphaël M, Martin A, Brière J i sur.* Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. Pathol Biol (Paris). 2004;52(5):294–9.
10. *Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch J, Chandesris MO, Elie C i sur.* Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. Blood. 2015;126 (8):1009–16.
11. *Scherber RM, Borate U.* How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. Br J Haematol. 2018;180(1):11–23.
12. *Pardanani A, Tefferi A.* Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. Curr Opin Hematol. 2010;17 (2):125–32.
13. *Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A.* Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxy.urea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. Am J Hematol. 2009;84(12):790–4.
14. *Droogendijk HJ, Kluin-Nelemans HJ, van Doormaal JJ, Oranje AP, van de Loosdrecht AA, van Daele PL.* Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: a phase II trial. Cancer. 2006;107(2):345–51.
15. *Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M, Manshouri T, Quintás-Cardama A, Luthra R i sur.* Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. Leuk Res. 2009;33(11):1481–4.
16. *Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O i sur.* Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med. 2016;374(26): 2530–41.
17. *Bose P, Verstovsek S.* Avapritinib for Systemic Mastocytosis. Expert Rev Hematol. 2021;14(8):687–96.
18. *Ustun C, Gotlib J, Popat U, Artz A, Litzow M, Reiter A i sur.* Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(8):1348–56.
19. *Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G.* Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. J Intern Med. 2016;279(3): 211–28.
20. *Berezowska S, Flaig MJ, Ruëff F, Walz C, Haferlach T, Krokowski M i sur.* Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. Mod Pathol. 2014;27(1): 19–29.
21. *Wang SA, Hutchinson L, Tang G, Chen SS, Miron PM, Huh YO i sur.* Systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast cell lineage disease: clinical significance and comparison of chomosomal abnormalities in SM and AHNMD components. Am J Hematol. 2013;88(3):219–24.
22. *Lee AYS.* Elevated Serum Tryptase in Non-Anaphylaxis Cases: A Concise Review. Int Arch Allergy Immunol. 2020; 181(5):357–364.
23. *Gotlib J, Pardanani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O i sur.* International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. Blood. 2013;121(13):2393–401.

Vijest | News

24. godišnji kongres
Hrvatskoga reumatološkog društva
s međunarodnim sudjelovanjem

Hibridni kongres

Hotel Lone, Rovinj, 27.–30. 10. 2022.

Glavna tema kongresa: Autoinflamatorne bolesti
Organizator: Hrvatsko reumatološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora
Predsjednik kongresa: prof. dr. sc. Branimir Anić
Tehnički organizator: Globtour Event d. o. o., Business Park Radnička cesta 1a, 10000 Zagreb
Kontakt: hrd@globtour.hr; mice@globtour.hr; T. +385 1 4820122; M. +385 91 481 00 21

Liječ Vjesn 2022;144:314–318
https://doi.org/10.26800/LV-144-9-10-4

Izvorni rad | Original article

Cijepljenje protiv SARS-CoV-2 odraslih alergijskih bolesnika – iskustva Kliničkoga bolničkog centra Rijeka

Vaccination against SARS-CoV-2 of adult allergic patients – experience from the Clinical Hospital Center Rijeka

Dora Palčevski[1,2], Sandra Peternel[1,2]✉, Katarina Dujmović-Hasanbegović[1,2], Martina Pavletić[1,2], Srđan Novak[1,2]

[1] Klinički bolnički centar Rijeka
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Deskriptori
ANAFILAKSIJA – epidemiologija, etiologija;
BNT162 CJEPIVO – nuspojave;
CIJEPLJENJE – nuspojave;
COVID-19 -- prevencija;
SARS-CoV-2

SAŽETAK. *Uvod:* Uz korištenje preventivnih mjera (nošenje maski, higijena ruku, izolacija), masovno cijepljenje pučanstva ostaje najučinkovitiji način u borbi protiv pandemije COVID-19. Jedna od ozbiljnih reakcija preosjetljivosti na cjepivo jest anafilaksija. Cilj ovoga rada bio je prikazati iskustva Kliničkoga bolničkog centra (KBC) Rijeka u probiru i cijepljenju bolesnika u kojih postoji povećan rizik za razvoj anafilaksije ili srodne teške alergijske reakcije na cjepivo protiv SARS-CoV-2. *Ispitanici i metode:* U istraživanje su uključeni podatci o svim bolesnicima koji su registrirani u ambulanti za e-savjetovanje KBC-a Rijeka tijekom 2021. godine, kojima je postavljena indikacija za cijepljenje u bolničkim uvjetima te koji su tijekom iste godine primili barem jednu dozu cjepiva protiv COVID-19. Upit o potrebi cijepljenja u bolničkim uvjetima postavljao je liječnik obiteljske medicine, a indikaciju je postavljao tim bolničkih liječnika alergologa. Pri cijepljenju je isključivo primjenjivano *Pfizer (Comirnaty®)* cjepivo. *Rezultati:* Od bolesnika kojima je kroz e-savjetovanje postavljena indikacija za cijepljenje u bolničkim uvjetima, tijekom 2021. godine cijepljeno je ukupno 451. Pritom je samo prvu dozu cjepiva primilo 138, obje doze 308, a docjepnu dozu pet bolesnika. Najčešća indikacija za cijepljenje putem dnevne bolnice bila je anamneza anafilaksije ili anafilaktoidne reakcije i to u 330 bolesnika (73,2%). Ukupno 97 bolesnika (21,5%) upućeno je zbog anamneze neanafilaktičke alergijske reakcije, njih 17 (3,8%) zbog anamneze angioedema, a sedam bolesnika (1,6%) zbog ostalih razloga. Među bolesnicima cijepljenim putem dnevne bolnice niti jedan nije razvio anafilaktičku reakciju na cjepivo protiv SARS-CoV-2. Zabilježeno je ukupno šest blažih reakcija prilikom aplikacije cjepiva. *Zaključak:* U kontekstu morbiditeta i mortaliteta od COVID-19, korist cijepljenja daleko nadmašuje rizik od pojave anafilaksije, koja je liječiva. Ipak, potreban je nadzor pri cijepljenju osoba koje u anamnezi imaju anafilaksiju ili alergiju na neku od komponenti primjenjivanog cjepiva.

Descriptors
ANAPHYLAXIS – epidemiology, etiology;
BNT162 Vaccine – adverse effects;
VACCINATION – adverse effects;
COVID-19 – prevention and control;
SARS-CoV-2

SUMMARY. *Introduction:* In addition to preventive measures (wearing masks, hand hygiene, isolation), mass vaccination of the population remains the most effective means of combatting the COVID -19 pandemic. One of the serious hypersensitivity reactions to the vaccine is anaphylaxis. The aim of this study was to present the experience of the Clinical Hospital Center (CHC) Rijeka with screening and vaccination of patients at increased risk for anaphylaxis or similar severe allergic reaction to the SARS-CoV-2 vaccine. *Participants and Methods:* The study included data from all patients registered in the electronic consultation system of CHC Rijeka in 2021, in whom vaccination in hospital setting was indicated and who had received at least one dose of the vaccine against COVID -19 in the same year. The inquiry about the need for vaccination at the day hospital was made by a general practitioner, and the indication was made by a team of hospital allergologists. Only Pfizer's vaccine (Comirnaty®) was used for vaccination. *Results:* In 2021, a total of 451 patients were vaccinated based on the prior e-consultation. Of these, 138 received only the first dose of the vaccine, 308 received both doses, and five patients received three doses. The most common indication for in-hospital vaccination was a history of anaphylaxis or anaphylactoid reaction, in 330 (73.2%) patients. A total of 97 patients (21.5%) were referred for a history of non-anaphylactic allergic reaction, 17 (3.8%) for angioedema, and seven patients (1.6%) for other reasons. None of the patients vaccinated at the day hospital developed an anaphylactic reaction to the SARS-CoV-2 vaccine. A total of six patients reported mild reactions after vaccine administration. *Conclusion:* In the context of COVID -19 morbidity and mortality, the benefit of vaccination far outweighs the risk of anaphylaxis, which is readily treatable in the hospital setting. However, caution and prolonged monitoring is still warranted when vaccinating individuals with a history of anaphylaxis or allergy to any of the components of the administered vaccine.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Sandra Peternel, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-8590-0451
Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, e-pošta: sandra.peternel@uniri.hr

Primljeno 30. travnja 2022., prihvaćeno 1. srpnja 2022.

Bolest uzrokovana koronavirusom 2019 (COVID-19) pogodila je stotine milijuna ljudi diljem svijeta, otkada ju je u ožujku 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija proglasila pandemijom. Do sada je u svijetu zabilježeno više od pet milijuna smrti povezanih s posljedicama COVID-19[1], a starije osobe i osobe s pridruženim bolestima najugroženije su skupine za komplikacije od COVID-19. Pandemija je do sada pokazala značajne medicinske, ekonomske i socijalne posljedice.[2] Od početka pandemije bilo je mnogih različitih pokušaja u liječenju COVID-19 i komplikacija bolesti, no bez većeg uspjeha. Uz korištenje preventivnih mjera u borbi protiv pandemije (nošenje maski, higijena ruku, izolacija), masovno cijepljenje pučanstva ostaje najučinkovitiji način za smanjivanje širenja virusa, pobola, smrtnosti i ograničavanje pandemije.[3]

U prosincu 2020. godine Američka agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*, FDA) izdala je odobrenje za cjepivo *Pfizer-BioNTech* za prevenciju COVID-19. Inicijalno je cjepivo primjenjivano prvenstveno u starijih osoba i među zdravstvenim radnicima. U prvih deset dana u SAD-u je primijenjeno gotovo dva milijuna doza cjepiva, pri čemu je registrirano 0,2% nuspojava. Od toga je 175 slučajeva prijavljeno kao ozbiljnija alergijska reakcija, uključujući i anafilaksiju.[4] Smatra se da je uzrokom anafilaksije najvjerojatnije polietilen glikol (PEG), komponenta novih mRNA cjepiva.[5]

Cilj ovog rada bio je ispitati učestalost pojave anafilaksije i drugih potencijalnih alergijskih reakcija na primjenu *Pfizer* (*Comirnaty*®) mRNA cjepiva protiv SARS-CoV-2, u odraslih alergijskih bolesnika koji su cijepljeni u bolničkim uvjetima u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Rijeka.

Ispitanici i metode

U ovo istraživanje uključeni su svi bolesnici koji su registrirani u ambulanti za e-savjetovanje za cijepljenje alergijskih bolesnika KBC-a Rijeka kroz 2021. godinu, kojima je postavljena indikacija za cijepljenje u bolničkim uvjetima te koji su tijekom 2021. godine primili barem jednu dozu cjepiva *Pfizer* protiv COVID-19. Navedeno savjetovanje utemeljeno je u ožujku 2021. godine, u suradnji s Nastavnim zavodom za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije i specijalistima obiteljske medicine. Upit o eventualnoj potrebi cijepljenja u bolničkim uvjetima postavljao je liječnik obiteljske medicine putem uputnice A5 s popratnim anamnestičkim i drugim medicinskim podatcima bolesnika. Opravdanost indikacije procjenjivao je tim bolničkih liječnika koji su činili specijalisti alergologije i kliničke imunologije ili specijalisti dermatologije i venerologije koji se uže bave alergologijom. Sukladno tomu, liječnik obiteljske medicine mogao je za slanje upita A5 izabrati jedno od dva radilišta, ovisno o načinu na koji se manifestirala alergija i je li bolesnik već ranije praćen od strane dermatologa ili kliničkog imunologa. U slučaju nejasnih upita isti su bili vraćeni, sa zahtjevom za dodatnim pojašnjenjem anamneze, kliničkih manifestacija prethodnih alergijskih reakcija ili dostavom drugih relevantnih medicinskih podataka potrebnih za procjenu bolesnika. Pojedini su bolesnici zbog potrebe razjašnjenja anamneze kontaktirani telefonski ili su dostavili dodatnu medicinsku dokumentaciju putem e-pošte.

U svih bolesnika kojima je postavljena indikacija za cijepljenje u bolničkim uvjetima, dan prije samog cijepljenja učinjen je PCR test na SARS-CoV-2 iz brisa nazofarinksa. Prilikom dolaska na cijepljenje bilo je potrebno isključiti prisutnost akutne febrilne bolesti ili drugoga akutnog medicinskog stanja. Pri cijepljenju je primjenjivano isključivo *Pfizer* (*Comirnaty*®) cjepivo. Cijepljenje drugom dozom cjepiva protiv SARS-CoV-2 provodilo se također prema pozivu, u vremenskom odmaku od prve doze sukladno aktualnim preporukama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Za vrijeme cijepljenja bolesnike je nadgledao tim koji se sastojao od medicinske sestre Ambulante za alergologiju i kliničku imunologiju, liječnika (specijalista ili specijalizanta s Klinike za bolesti srca i krvnih žila, Objedinjenoga hitnog medicinskog prijema ili Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu i liječenje boli), još jedne medicinske sestre sa spomenutih klinika i liječnika dermatovenerologa u pripravnosti za eventualne potrebe hospitalizacije. Bolesnicima je prije početka cijepljenja bio postavljen venski put, a premedikacija nije primjenjivana. Nakon primjene cjepiva bolesnici su bili opservirani u periodu od sat vremena.

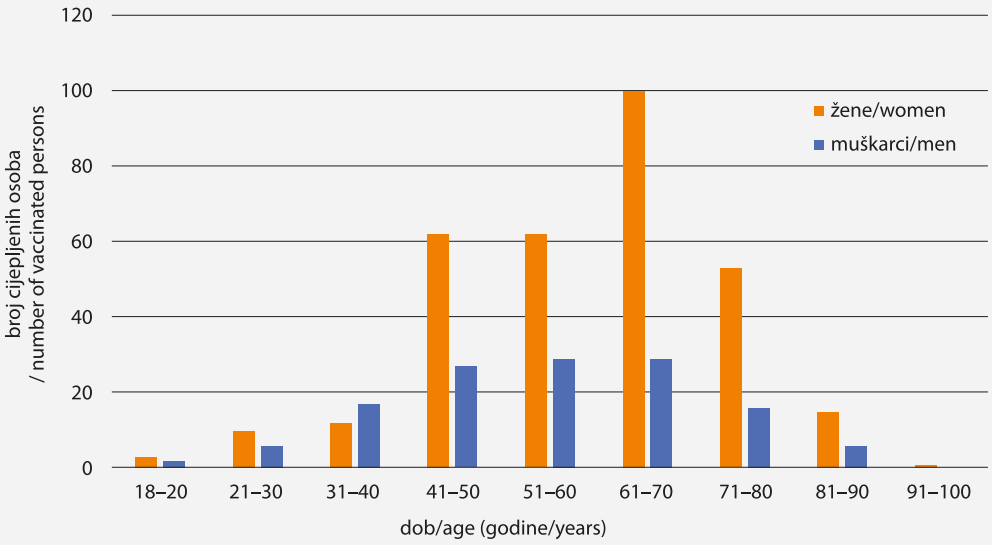
Za prikupljanje podataka korišten je bolnički informatički sustav, IBIS. Za obradu podataka korišten je *Excel*, *Microsoft Office*.

Rezultati

Od bolesnika kojima je do 31. prosinca 2021. kroz e-savjetovanje postavljena indikacija za cijepljenje u bolničkim uvjetima, u istom je periodu cijepljeno njih 451. Pritom je 138 bolesnika primilo samo prvu dozu, 308 obje doze, a pet ih je primilo i docjepnu odnosno treću dozu.

Medijan dobi cijepljenih bolesnika iznosi 60, a prosječna dob 58,2 godine. Najmlađi bolesnik koji je cijepljen u bolničkim uvjetima u trenutku cijepljenja imao je 18, a najstariji 91 godinu. Što se tiče raspodjele po spolu, većinu (71%) bolesnika cijepljenih u bolničkim uvjetima činile su osobe ženskog spola. Dobna i spolna distribucija detaljnije su prikazane na slici 1.

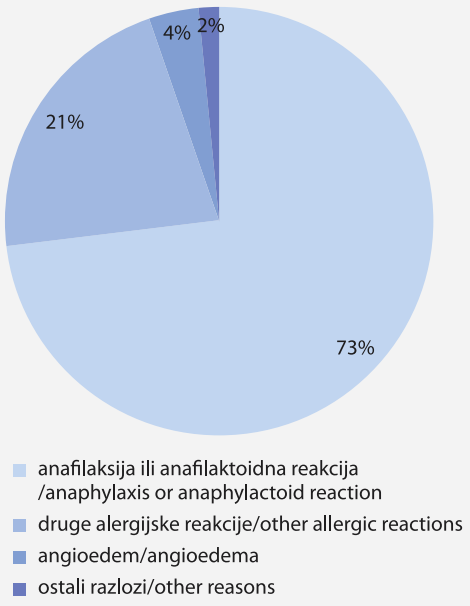
Indikacije temeljem kojih su bolesnici probrani za cijepljenje u bolničkim uvjetima prikazane su na slici 2. Najčešća indikacija bila je anamneza anafilaksije ili



Slika 1. Raspodjela po dobi i spolu osoba cijepljenih protiv COVID-19 u bolničkim uvjetima tijekom 2021. godine

Figure 1. Distribution by age and gender of persons vaccinated against COVID-19 in hospital setting during 2021

anafilaktoidne reakcije i to u 330 slučajeva, 97 bolesnika probrano je zbog druge vrste alergijske reakcije poput urtikarije uzrokovane parenteralnom primjenom lijeka ili anamneze preosjetljivosti na višestruke lijekove, njih 17 zbog anamneze izoliranog angioedema, a sedam bolesnika upućeno je na cijepljenje u bolničkim uvjetima zbog ostalih razloga (hereditarni angioedem, nedavni cerebrovaskularni inzult, BCGitis i ostali, nemedicinski razlozi). Što se tiče najčešćih alergena koji su bili uzrokom ranije alergijske reakcije na kojoj se temeljila indikacija za cijepljenje u bolničkim uvjetima, u 258 slučajeva (57,7 %) to su bili antibiotici, od čega 216 penicilin, koji je u 76,4% bolesnika bio primijenjen parenteralno, u 16,3% peroralno, a u 7,4% nije bio poznat način primjene lijeka. Slijedeće po učestalosti bile su reakcije na neki od analgoantipiretika, u ukupno 62 bolesnika (13,8%) s postavljenom indikacijom za cijepljenje u bolničkim uvjetima, te prethodne alergijske reakcije na razna cjepiva u 37 (8,2%) bolesnika. Anafilaktične ili srodne teške reakcije preosjetljivosti na ubod insekta bile su uzrok kod 24 bolesnika (5,3%), reakcije na jodni kontrast kod 22 bolesnika (4,9%), a u 47 (10,4%) bolesnika indikacija je postavljena zbog alergijskih reakcija ostalih uzroka (uvođenje u anesteziju, kemoterapija, hrana i nepoznati uzroci). U bolesnike koji su zbog nemedicinskih razloga prilikom e-savjetovanja probrani za cijepljenje u bolničkim uvjetima, iako u anamnezi nemaju povijest anafilaktičkih ili srodnih teških reakcija, ubrojene su osobe koje su prilikom masovnih cijepljenja stanovništva odbijene na cijepnom punktu ili koje stanuju daleko od prve dostupne hitne medicinske pomoći, a imale su anamnezu blagih reakcija preosjetljivosti na primjenu nekog lijeka ili cjepiva.



Slika 2. Indikacije za cijepljenje protiv COVID-19 u bolničkim uvjetima tijekom 2021. godine

Figure 2. Indications for vaccination against COVID-19 in hospital setting during 2021

Od 451 bolesnika koji su cijepljeni u bolničkim uvjetima (769 primijenjenih doza) niti jedan bolesnik nije razvio anafilaktičku reakciju na cjepivo protiv SARS-CoV-2. Također nije zabilježena pojava urtikarije, angioedema ili otežanog disanja. Zabilježeno je ukupno šest reakcija prilikom aplikacije cjepiva, koje su procijenjene kao nealergijske. Dvije reakcije zabilježene su u muškaraca (vazovagalna reakcija i kratkotrajni pad krvnog tlaka na 90/50 mm Hg) te tri reak-

cije u žena (prolazna opća slabost i mučnina, trnjenje u ruci, glavobolja i lokalno crvenilo na mjestu primjene). Sve su se reakcije povukle unutar predviđenog perioda opservacije od sat vremena te niti jedna reakcija nije zahtijevala hospitalizaciju ili daljnje liječenje.

Osam bolesnika je zbog anamneze alergijske reakcije na primjenu prve doze cjepiva *Pfizer* protiv COVID-19 (u drugim ustanovama, prije e-savjetovanja), upućeno na dodatno testiranje na PEG i samo cjepivo u KBC Zagreb. Od navedenih bolesnika jedna je bolesnica učinila preporučeno testiranje te nakon što alergija na PEG nije potvrđena cijepila se drugom dozom cjepiva bez posljedica. Druga bolesnica, koja je u anamnezi imala urtikariju i gušenje nakon primjene praška za čišćenje crijeva koji sadrži PEG3350, upućena je na testiranje na PEG i samo cjepivo u KBC Zagreb, rezultat kojega nije potvrdio preosjetljivost te je potom cijepljena bez nuspojava.

Diskusija

Anafilaksija je sistemska alergijska reakcija, definirana kao ozbiljna, životno ugrožavajuća reakcija s brzim nastupom (u nekoliko minuta do sati). Reakcija može u nekoliko minuta progredirati od kože ili oralne sluznice (oticanje usana ili jezika) do multiorganskog zahvaćanja organa, abdominalnih grčeva i povraćanja, stridora, dispneje, *wheezinga*, hipotenzije i cirkulatornog kolapsa (zbog masovnog gubitka tekućine u ekstravaskularne prostore).[6] Može se pojaviti nakon izlaganja alergenima iz različitih izvora, uključujući hranu, otrove, lijekove i cjepiva. Sva cjepiva imaju potencijal za razvoj anafilaktičke reakcije.[7] Anafilaktoidne reakcije je nemoguće prema kliničkoj slici sa sigurnošću razlikovati od prave anafilaksije. Karakterizira ih aktivacija mastocita zbog kemijskih i fizičkih okidača, neovisnih o IgE-protutijelima, no mehanizam nije u potpunosti poznat.[8]

Rizik za pojavu anafilaksije nakon bilo kojeg oblika imunizacije jest malen, a procjenjuje se na 1,31 događaj na milijun primijenjenih doza cjepiva. Točnije, 33 slučaja anafilaksije na 25.173.965 primijenjenih doza cjepiva (95% CI, 0,90–1,84).[7] Stope učestalosti pojave anafilaksije na primjenu cjepiva protiv COVID-19 ovise o načinu prikupljanja podataka te iznose 2,5–4,7/milijun kod pasivnog prijavljivanja, 4,8–5,1/milijun kod aktivnog praćenja i 7,91–10,67/milijun u meta-analizama.[9,10] Cjepiva protiv COVID-19 ukupno su peta po učestalosti prijavljenih slučajeva anafilaksije, nakon cjepiva protiv bjesnoće, krpeljnog meningoencefalitisa, *ProQuad* (morbila, parotitisa, rubele i varičele) i humanog papilomavirusa (redom 70,77, 20, 19,8 i 13,65 slučajeva na 10^6 primijenjenih doza). Iako to govori u prilog zaista malog rizika za pojavu anafilaksije, ipak je učestalost anafilaksije nakon primjene cjepiva protiv COVID-19 i do deset puta veća negoli nakon primjene cjepiva protiv gripe.[5] Pritom se učestalost pojave anafilaksije razlikuje za pojedine vrste registriranih cjepiva protiv COVID-19 te iznosi 8,58 slučajeva na 10^6 doza za *Spikevax*, 10,44 na 10^6 doza za *Comirnaty*, 19,39 na 10^6 doza za *Vaxzevria* i 7,99 na 10^6 doza za cjepivo *Janssen*.[4]

Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) procjenjuje kako 87% alergijskih reakcija prijavljenih na cjepivo nije ozbiljno te uključuje simptome poput svrbeža, osipa, osjećaja grebanja u grlu i blažih respiratornih simptoma.[4] Alergijske reakcije na cjepiva najčešće se ne razvijaju na aktivne sastojke, već na neku od pomoćnih tvari, uključujući proteine jaja, želatinu, formaldehid, timerosal i neomicin. Ekscipijenti se u cjepiva dodaju kako bi stimulirali jaču imunološku reakciju, spriječili bakterijsku kontaminaciju ili stabilizirali cjepivo tijekom pohrane i transporta. Navedeni ekscipijenti predstavljaju značajan čimbenik u razvoju IgE-posredovanih i trenutnih reakcija povezanih s cjepivima. Drugi ekscipijenti, kao što su PEG i polisorbati, koriste se kako bi poboljšali topivost u vodi kod lijekova i cjepiva. PEG do sada nije korišten u cjepivima, a polisorbati su identificirani kao rijetki uzorci alergijskih reakcija na cjepiva. PEG ima ulogu stabiliziranja lipidnih nanočestica koje sadrže mRNA. Guma i lateks, koji mogu biti dio štrcaljke prilikom aplikacije cjepiva ili čepova na bočicama u kojima se cjepivo čuva, također su potencijalni uzrok anafilaksije.[7] Za bolesnike u kojih se sumnja na IgE-posredovanu alergiju na PEG, prvenstveno one koji su imali alergijsku reakciju pri primjeni prve doze mRNA cjepiva protiv COVID-19, kožni test na PEG mogao bi se koristiti u evaluaciji.[11,12]

Reakcije na cjepiva nealergijske etiologije mnogo su češće. Cjepiva aktiviraju imunološki sustav, zbog čega mogu prouzrokovati manje nuspojave koje uključuju porast tjelesne temperature i lokalnu imunološku reakciju na mjestu primjene cjepiva. Nealergijske reakcije također uključuju reakcije povezane s anksioznošću koje mogu imitirati alergijsku reakciju.[13] Vazovagalne reakcije poznati su uzrok hipotenzije i sinkopa povezanih s primjenom injekcija, uključujući i cijepljenje. Panični napadaji i anksiozne reakcije također se mogu prezentirati simptomima sličnim alergijskim reakcijama, poput crvenila, nedostatka zraka, tahikardije i vrtoglavice.[11] Sukladno navedenom, takve su reakcije detektirane i u našoj skupini bolesnika u malom broju. Razlike među spolovima u pojavi neželjenih reakcija (povišena tjelesna temperatura, bolnost, upala) uočene su u primjeni različitih cjepiva te su one učestalije u žena. Točni mehanizmi koji bi bili uzrok različitim reakcijama nisu poznati, no genetski i hormonalni čimbenici vjerojatno igraju ulogu. Poznato je kako spolni hormoni imaju ulogu u imunomodulaciji.[7]

U japanskom istraživanju, u skupini zdravstvenih radnika među kojima je bilo primjenjivano cjepivo

Pfizer protiv COVID-19, točnije, među onima u kojih je došlo do razvoja neke vrste alergijske reakcije nakon primjene cjepiva, u 35 od ukupno 47 slučajeva bolesnici su imali u anamnezi od ranije poznate alergijske bolesti ili alergijske reakcije na hranu i/ili lijekove.[14] Slične podatke prezentira i CDC; većina bolesnika s potvrđenom anafilaktičkom reakcijom na cjepivo *Pfizer-BioNTech* mRNA imalo je u anamnezi alergijske reakcije (81%, 17/21), a 33% (7/21) imalo je u anamnezi anafilaksiju.[14] U našoj skupini od 451 bolesnika s ranijom anamnezom anafilaksije ili srodnih alergijskih reakcija na lijekove, tj. na ukupno 769 primijenjenih doza, nismo detektirali niti jedan slučaj rane, neposredne alergijske reakcije preosjetljivosti. S obzirom na to da se radi o specifičnoj populaciji s povećanim rizikom za pojavu alergijskih reakcija, uključujući anafilaksiju, ovakvi rezultati ipak govore u prilog tomu da su ozbiljne reakcije na primjenu cjepiva *Comirnaty* rijetke.

Prema preporukama Kanadskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju, za osobe s potencijalnom alergijom na cjepivo protiv COVID-19 ili bilo koju od njegovih komponenti potrebna je procjena od strane alergologa. To uključuje osobe u kojih se sumnja na alergijsku reakciju nakon primjene prve doze cjepiva protiv COVID-19 ili osobe koje imaju potvrđenu alergiju na neku od komponenti cjepiva. Procjena od strane alergologa nije potrebna za ljude s anamnezom nepovezanih alergija, uključujući alergije na hranu, lijekove, otrov insekata i alergene iz okoliša. U takvih se pojedinaca cjepivo protiv COVID-19 može primijeniti bez posebnih predostrožnosti.[13] U našoj skupini bolesnika u nekim je slučajevima cijepljenje u bolničkim uvjetima odobreno i za osobe koje ne odgovaraju u potpunosti navedenim uputama. Tako su, primjerice, u bolničkim uvjetima cijepljeni bolesnici koji su po mjestu stanovanja udaljeni od veće bolnice ili kod kojih je postojao izražen strah od cijepljenja, u svrhu poticanja što većeg cijepljenja među općom populacijom. Točne podatke o postojanju alergijske dijateze u naših pacijenata uključenih u ovo istraživanje nije bilo moguće prikupiti zbog nepostojanja uniformne medicinske dokumentacije za sve bolesnike.

Što se tiče same primjene cjepiva u bolesnika kod kojih je postavljena indikacija za cijepljenje u bolničkim uvjetima, sva bi se cjepiva u tih bolesnika trebala primjenjivati u uvjetima gdje je moguće zbrinjavanje anafilaksije, a pojedinci bi trebali biti zadržani na promatranju 15–30 minuta nakon primjene cjepiva.[13]

Zaključak

U ovom istraživanju u populaciji odraslih osoba s ranijom anamnezom teških alergijskih reakcija nije uočena niti jedna neposredna, tj. rana reakcija preosjetljivosti na primijenjeno cjepivo. Detektirane reakcije bile su blage, prolazne i nealergijske prirode. Stoga, u kontekstu morbiditeta i mortaliteta od COVID-19, korist od cijepljenja daleko nadmašuje rizik od pojave anafilaksije, koja je liječiva.[4] Ipak, potreban je nadzor pri cijepljenju bolesnika koji u anamnezi imaju anafilaksiju ili alergiju na neku od komponenti primjenjivanog cjepiva.

LITERATURA

1. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.* Dostupno na: https://covid19.who.int/. Pristupljeno: 15. 2. 2022.
2. *Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S i sur.* Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med. 2020; 383(27):2603–15.
3. *Hagin D, Freund T, Navon M, Halperin T, Adir D, Marom R i sur.* Immunogenicity of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in patients with inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(3):739–49.
4. *CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration.* Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States, December 14–23, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70:46–51.
5. *Maltezou HC, Anastassopoulou C, Hatziantoniou S, Poland GA, Tsakris A.* Anaphylaxis rates associated with COVID-19 vaccines are comparable to those of other vaccines. Vaccine. 2022;40(2):183–6.
6. *Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S i sur.* EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. Allergy. 2021;76(6):1629–39.
7. *McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP i sur.* Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(3): 868–78.
8. *Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S i sur.* Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2007;25(31):5675–84.
9. *Park LH, Montgomery CJ, Boggs LN.* Anaphylaxis after the Covid-19 vaccine in a patient with cholinergic urticaria. Mil Med. 2021: usab138. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851711/.
10. *Kelso JM.* Covid-19: allergic-reactions-to-sars-cov-2-vaccines. UpToDate. Pristupljeno: 3. 3. 2022.
11. *Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone Jr CA, Robinson LB, Long AA i sur.* mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(4):1423–37.
12. *Erdeljic Turk V.* Anaphylaxis associated with the mRNA COVID-19 vaccines: approach to allergy investigation. Clin Immunol. 2021;227:108748.
13. *Vander Leek TK, Chan ES, Connors L, Derfalvi B, Ellis AK, Upton JE i sur.* COVID-19 vaccine testing & administration guidance for allergists/immunologists from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI). Allergy Asthma Clin Immunol. 2021;17(1):29.
14. *Iguchi T, Umeda H, Kojima M, Kanno Y, Tanaka Y, Kinoshita N i sur.* Cumulative adverse event reporting of anaphylaxis after mRNA COVID-19 vaccine (Pfizer-BioNTech) injections in Japan: the first-month report. Drug Saf. 2021;44(11): 1209–14.

Liječ Vjesn 2022;144:319–322
https://doi.org/10.26800/LV-144-9-10-5

Izvorni rad | Original article

Analiza rada hitnoga neurološkog prijma Kliničkoga bolničkog centra Split u jednogodišnjem razdoblju

Work analysis in emergency neurological department of University Hospital Split in one-year period

Ivica Bilić[1]✉, Milan Vujčić[2], Vana Košta[1]

[1] Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split
[2] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

Deskriptori
HITNA BOLNIČKA SLUŽBA – statistički podatci; ZLOUPORABA ZDRAVSTVENIH USLUGA – prevencija, statistički podatci; KLINIČKE BOLNICE – statistički podatci; NEUROLOGIJA; TRIJAŽA – statistički podatci; PRETRPANOST; RADNO OPTEREĆENJE

SAŽETAK. Prenapučenost odjela hitne službe rastući je problem u hitnim službama diljem svijeta. Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi stupanj opterećenosti Hitnoga neurološkog prijema (HNP) Kliničkoga bolničkog centra (KBC) Split, utvrditi najučestalije razloge dolaska i procijeniti njihovu opravdanost. Napravili smo retrospektivnu analizu svih bolesnika pregledanih u našem HNP-u tijekom jednogodišnjeg razdoblja. U tom periodu pregledano je ukupno 8.146 pacijenata, u prosjeku 22 bolesnika na dan. Najučestaliji razlog dolaska je bio moždani udar (1.822 bolesnika – 22%), ali više od polovice pregledanih pacijenata procijenjeni su kao ne-hitni bolesnici i upućeni su na daljnju ambulantnu obradu. Čak 1.616 pacijenata prezentiralo se sa (sub)akutnim tegobama vratnog i leđnog dijela kralježnice. Ovim istraživanjem dokazali smo preopterećenost HNP-a i postojanje vrlo velikog broja ne-hitnih bolesnika u hitnom prijemu. Smatramo da bi bolja edukacija bolesnika, ali i liječnika obiteljske medicine i hitne medicine trebala pomoći u rješavanju ove problematike.

Descriptors
EMERGENCY SERVICE, HOSPITAL – statistics and numerical data; HEALTH SERVICES MISUSE –prevention and control, statistics and numerical data; HOSPITALS, UNIVERSITY – statistics and numerical data; NEUROLOGY; TRIAGE – statistics and numerical data; CROWDING; WORKLOAD

SUMMARY. Overcrowding of emergency departments all over the world has been recognised as one of the growing problems. The aim of our investigation was to determine the level of overcrowding in the neurological emergency room of the University Hospital Centre Split. This is a retrospective analysis of all patients that were examined in our emergency reception during the one-year period. We examined 8146 patients (around 22 patients per day). The main reason of their arrival was stroke (1,822 patients – 22%) but more than half of the patients were judged as non-urgent and they were sent to outpatient treatment. A total of 1,616 patients presented to the emergency department with (sub)acute complaints of cervical or lumbar spine. With this investigation we proved that there is a problem of overcrowding in our neurological emergency room and the existence of a very large number of non-urgent patients. We believe that better education of patients and doctors could be the solution of this problem.

Neurološke bolesti imaju velik i rastući udio u ljudskoj patologiji te je odgovarajuća organizacija i provedba specijalističko-konzilijarne i bolničke zdravstvene zaštite jedan od prioriteta nacionalne strategije zdravstva. Hitna stanja u neurologiji zahtijevaju skrb koja je usmjerena vitalno ugroženim bolesnicima. Prenapučenost odjela hitne službe rastući je problem u hitnim službama diljem svijeta.[1–4] Velik priljev bolesnika u hitnu službu može kompromitirati sigurnost hitnih bolesnika i odgoditi njihovo pravovremeno zbrinjavanje. S velikim brojem bolesnika u hitnoj službi ugrožena je privatnost i povjerenje bolesnika, povećani su troškovi i broj nepotrebnih pretraga, dolazi do preopterećenja osoblja hitne službe i narušavanja odnosa između bolesnika i liječnika.[4–9] Ranije su hitne službe bile mjesta zbrinjavanja politraumatiziranih i životno ugroženih bolesnika, ali je u posljednje vrijeme to sve češće mjesto primarnog kontakta bolesnika i zdravstvenog sustava ili svojevrsna socijalna i karitativna ustanova. I u Hrvatskoj, a i u svijetu sve je veći broj bolesnika koji se svakodnevno zbrinjavaju u hitnim bolničkim službama.[1,11] Nisu u potpunosti jasni razlozi dolaska ne-hitnih bolesnika u hitne prijeme, neki navode da su smatrali da je njihovo stanje hitno[3], neki dolaze jer su im njihovi liječnici obiteljske medicine nedostupni ili ih namjerno izbjegavaju.[3,4,10] Upravo zbog takve prakse stvaraju se gužve i nepotrebno se opterećuje hitni prijem, zbog čega pacijenti koji su doista ozbiljno bolesni možda čekaju dulje vrijeme za pregled, što može ugroziti njihovu sigurnost i odgoditi njihovo pravovremeno zbrinjavanje. Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi stupanj opterećenosti hitnog neurološkog prijema KBC-a Split, odrediti udio ne-hitnih bolesnika i njihove karakteristike te napraviti osnovu za daljnja istraživanja nakon što nastupi reorganizacija rada hitnih službi u našoj ustanovi. Pretraživanjem

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Ivica Bilić, https://orcid.org/0000-0002-0046-1486
Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-pošta: ibilic@kbsplit.hr

Primljeno 1. prosinca 2021., prihvaćeno 25. svibnja 2022.

Tablica 1. Raspodjela broja pregleda u Hitnom neurološkom prijemu prema kalendarskim mjesecima
Table 1. Distribution of the number of examined patient in neurological emergency room through months

Mjesec / Month	Frekvencija / Frequency	Postotak / Percentage
Siječanj / January	637	7,8%
Veljača / February	622	7,6%
Ožujak / March	720	8,8%
Travanj / April	619	7,6%
Svibanj / May	690	8,5%
Lipanj / June	653	8,0%
Srpanj / July	772	9,5%
Kolovoz / August	704	8,6%
Rujan / September	713	8,8%
Listopad / October	685	8,4%
Studeni / November	699	8,6%
Prosinac / December	632	7,8%
Ukupno / Total	8.146	100%

literature utvrdili smo da trenutno nema sličnih studija za usporedbu s ostalim gradovima u Republici Hrvatskoj.

Metode

Istraživanje je provedeno retrospektivnom analizom podataka koji su prikupljeni iz protokola hitnoga neurološkog prijema Kliničkoga bolničkog centra Split i odnose se na jednogodišnje razdoblje (2015. godinu). Subjekti istraživanja su svi bolesnici (oba spola, stariji od 18 godina) koji su od 1. siječnja do 31. prosinca 2015. godine zaprimljeni u ambulantu hitnoga neurološkog prijema KBC-a Split. Podatci za svakog pacijenta uključivali su kalendarski mjesec, datum, dan i sat prijema, dob i spol bolesnika, dijagnozu, potrebu za dodatnim konzilijarnim pregledom druge specijalnosti i konačnu odluku o daljnjem liječenju i obradi. Za statističku analizu podataka korišten je *MedCalc software*, χ^2 test i t-test za nezavisne uzorke, a *p* vrijednost koja je iznosila $p<0,05$ smatrana je statistički značajnom.

Rezultati

U hitnom neurološkom prijemu (HNP) KBC-a Split u 2015. godini pregledano je ukupno 8.146 pacijenata, što je prosječno 22 bolesnika dnevno. Statistički značajno veći broj pregledanih bile su žene; pregledano je 4.557 (55,9%) žena i 3.589 (44,1%) muškaraca ($P<0,0001$; $\chi^2=114,791$; DF=1). Prosječna dob žena bila je 58,95±19,92 (raspon 18–101), a muškaraca 59,16 ± 18,41 godina (raspon 18–94). Nije bilo statistički značajne razlike u dobi u odnosu na spol pacijenata ($P=0,6358$; t=–0,474; DF=8144).

U tablici 1 prikazana je raspodjela svih pregleda u 2015. godini prema kalendarskim mjesecima. Može se uočiti da postoji statistički značajna razlika između broja pregleda u travnju i srpnju u odnosu na ostale mjesece ($p=0,0002$; $\chi^2=35,599$; DF=11). Najmanji broj pacijenata (N=619) pregledan je u travnju, a najveći u srpnju (N=772).

Tablica 2. Raspodjela broja pregleda prema danima u tjednu
Table 2. Distribution of the number of examinations per days of the week

Dan / Day	Frekvencija / Frequency	Postotak / Percentage
Ponedjeljak / Monday	1.411	17,3%
Utorak / Tuesday	1.333	16,4%
Srijeda / Wednesday	1.226	15,0%
Četvrtak / Thursday	1.194	14,7%
Petak / Friday	1.230	15,1%
Subota / Saturday	932	11,4%
Nedjelja / Sunday	820	10,1%
Ukupno / Total	8.146	100%

Tablica 3. Deset najučestalijih dijagnoza u našem Hitnom neurološkom prijemu
Table 3. Ten most common diagnoses in our neurological emergency department

Dijagnoza / Diagnosis	Frekvencija / Frequency	Postotak / Percentage
Moždani udar / Stroke	1.822	24,43 %
Glavobolja / Headache	1.218	16,33 %
Lumbosakralni sindrom / Lumbosacral syndrome	1.213	16,26 %
Vrtoglavica / Dizziness	950	12,74 %
Sinkopa (krize svijesti) / Syncope	622	8,34 %
Epilepsija / Epilepsy	503	6,74 %
TIA	469	6,29 %
Cervikobrahijalni sindrom / Cervicobrachial syndrome	403	5,40 %
Periferna pareza ličnog živca / Peripheral facial nerve paresis	132	1,77 %
Parkinsonova bolest / Parkinson's disease	127	1,70 %
Ukupno / Total	7.459	100%

Kada je riječ o raspodjeli ukupnog broja pregleda prema danima u tjednu, može se uočiti da je najviše pregleda obavljeno ponedjeljkom, njih 1.411 (17,3%), a najmanje subotom – 932 (11,4%) i nedjeljom – 820 (10,1%) (tablica 2). Postoji statistički značajna razlika između broja pregleda subotom i nedjeljom u odnosu na druge dane ($P<0,0001$; $\chi^2=232,728$; DF=6).

Najveći broj pregleda obavljen je tijekom dana, od čega najviše u razdoblju između 10 i 11 sati (N=715; 8,8% ukupnog broja bolesnika), a najmanji broj pre-

Tablica 4. Daljnja obrada kod deset najučestalijih dijagnoza u našem Hitnom neurološkom prijemu
Table 4. Further evaluation of patients with one of the ten most common diagnoses in our neurological emergency department

Dijagnoza / Diagnosis	Ambulantna obrada / Outpatient evaluation	Hospitalizacija / Hospitalization	Konzilijarni pregled / Consultant examination	Hospitalizacija Intenzivna njega / Hospitalization Intensive care	Dnevna bolnica / Day hospital	Ukupno / Total
Moždani udar / Stroke	335 (18,4%)	977 (53,6%)	21 (1,2%)	236 (13,0%)	253 (13,9%)	1.822
Glavobolja / Headache	734 (60,3%)	117 (9,6%)	32 (2,6%)	14 (1,1%)	321 (26,4%)	1.218
Lumbosakralni sindrom / Lumbosacral syndrome	980 (80,8%)	116 (9,6%)	7 (0,6%)	2 (0,2%)	108 (8,9%)	1.213
Vrtoglavica / Dizziness	606 (63,8%)	88 (9,3%)	122 (12,8%)	3 (0,3%)	131 (13,8%)	950
Sinkopa (krize svijesti) / Syncope	356 (57,2%)	68 (10,9%)	9 (1,4%)	7 (1,1%)	182 (29,3%)	622
Epilepsija / Epilepsy	141 (28,0%)	109 (21,7%)	6 (1,2%)	44 (8,7%)	203 (40,4%)	503
TIA	200 (42,6%)	178 (38,0%)	7 (1,5%)	7 (1,5%)	77 (16,4%)	469
Cervikobrahijalni sindrom / Cervicobrachial syndrome	352 (87,3%)	25 (6,2%)	6 (1,5%)	0	20 (5,0%)	403
Periferna pareza facijalisa / Peripheral facial paresis	61 (46,2%)	4 (3,0%)	61 (46,2%)	0	6 (4,5%)	132
Parkinsonova bolest / Parkinson's disease	85 (66,9%)	21 (16,5%)	2 (1,6%)	0	19 (15,0%)	127
Ukupno / Total	3.850	1.703	273	313	1.320	7.459

gleda zabilježen je između četiri i pet sati ujutro (N=27; 0,3% ukupnog broja bolesnika), što se pokazalo statistički značajno (P<0,0001; χ^2=3763,268; DF=23).

Nakon što su primljeni i pregledani u HNP-u pacijentima je postavljena radna dijagnoza. Ukupno je postavljeno 46 različitih radnih dijagnoza. U tablici 3 prikazano je deset najučestalijih dijagnoza koje obuhvaćaju 91,6% (N=7459) svih dijagnoza. Statistički značajno najučestalija dijagnoza je moždani udar (P<0,0001; χ^2=38597,601; DF=45).

Nakon pregleda u HNP-u hospitalizirano je 26,8% (N=2181) bolesnika, na ambulantnu obradu upućeno je 51,4% pacijenata (N=4187), u dnevnu bolnicu upućeno je njih 18,2% (N=1481), a njih 3,6% (N=297) upućeno je na konzilijarni pregled.

Među hospitaliziranim bolesnicima najveći je udio onih s dijagnozom moždanog udara, u dnevnu bolnicu ih je najviše upućeno s dijagnozom epilepsije i glavobolje, a na konzilijarni pregled s dijagnozom vrtoglavice. Ambulantno je obrađeno najviše bolesnika s cervikobrahijalnim i lumbosakralnim sindromom. Detaljniji prikaz naveden je u tablici 4.

Od 8.146 pacijenata primljenih u HNP, njih 88 (1%) odbilo je predloženu hospitalizaciju, osam (0,09%) ih je samovoljno napustilo HNP, a kod troje (0,03%) bolesnika u HNP-u je proglašena smrt.

Rasprava

Prenapučenost odjela hitne službe rastući je problem tijekom zadnjih godina u hitnim službama diljem svijeta.[1–4] Velik priljev bolesnika u hitne službe kompromitira pravovremeno i pravovaljano zbrinjavanje hitnih bolesnika, ali ugrožava i rad pa čak i zdravlje zdravstvenog osoblja koje u tom zbrinjavanju sudjeluje.[1] Smatramo vrlo važnim upozoriti na postojeći problem i istovremeno postaviti osnovu za daljnja praćenja i procjenu učinkovitosti reorganizacije rada hitnih službi u našoj ustanovi.

U ovom istraživanju obuhvaćeni su svi pacijenti koji su primljeni u hitni neurološki prijem KBC-a Split tijekom 2015. godine, njih 8.146. U Klinici za neurologiju svakodnevno su dežurna dva neurologa: jedan koji je zadužen i odgovoran za rad u stacionaru Klinike i intenzivnoj njezi te je konzilijarni neurolog za stacionarni dio cijelog KBC-a, te drugi neurolog koji je odgovoran za rad u hitnom neurološkom prijemu. Prosječno je dnevno u HNP-u tijekom 2015. godine pregledano 22 bolesnika, što dovoljno govori o prenapučenosti prijema. Analizirajući broj pregleda kroz kalendarske mjesece uočeno je da je statistički značajna razlika između broja pregleda u travnju i srpnju u odnosu na ostale mjesece u godini. U travnju je bilo najmanje pregleda – 619 bolesnika, dok ih je u srpnju bilo najviše – 772 bolesnika. Najveći broj pregleda tijekom srpnja vrlo lako je pojasniti povećanim priljevom pacijenata tijekom turističke sezone, dok najmanji opseg posla u travnju nije u potpunosti jasan. Razmatrali smo meteorološke prilike kao jedno od mogućih objašnjenja, ali prema podatcima Državnoga hidrometeorološkog zavoda cijela zima 2015. godine bila je dosta blaga i stabilna i nije bilo nekih većih oscilacija

tijekom mjeseci koji bi možda mogli utjecati na incidenciju moždanog udara koji predstavlja najučestaliju dijagnozu u našoj hitnoj ambulanti (24%).

Ukoliko promatramo raspodjelu pregleda prema danima u tjednu, postoji statistički značajno manji broja pregleda subotom (11,4%) i nedjeljom (10,1%) u odnosu na druge dane, dok je broj pregleda ponedjeljkom najveći (17,3%), što je u skladu s podatcima u literaturi.[9] Moguće je da bolesnici tijekom vikenda nisu smatrali da se radi o urgentnoj problematici, ali su zbog trajanja tegoba i nakon konzultacije s liječnicima obiteljske medicine upućeni u hitni prijem.

U našem istraživanju statistički značajno više pregledanih bolesnika bile su žene (55,9%), što se podudara s podatcima iz literature.[1,3,4,12] Iako treba naglasiti da su rezultati vezani za povezanost spola i ne-hitnih pregleda prilično nekonzistentni i u preglednom članku Uscher-Pinesa i suradnika iz 2013. godine, koji su obradili 26 članaka koji se bave ovom problematikom u Sjedinjenim Američkim Državama od 1990. te nije pronađena značajna povezanost između spola i većeg broja ne-hitnih pregleda.

Deset najučestalijih dijagnoza postavljenih u HNP-u (91,6%) bili su: moždani udar, glavobolja, lumbosakralni sindrom, vrtoglavica, sinkopa, epilepsija, tranzitorna ishemijska ataka (TIA), cervikobrahijalni sindrom, periferna pareza facijalnog živca i Parkinsonova bolest. Statistički značajno najučestalije postavljena dijagnoza je moždani udar (24,4%), hitno medicinsko stanje koje zahtijeva hitnu zdravstvenu skrb i vrlo često hitno liječenje (tromboliza primjenom rekombiniranog tkivnog aktivatora plazminogena, mehanička trombektomija) u kojem je svaka minuta iznimno značajna, a što prevelik broj ne-hitnih pacijenata u našoj hitnoj ambulanti znatno otežava. Više od polovice (51,4%) pregledanih pacijenata procijenjeni su kao ne-hitni pacijenti i upućeni su na ambulantnu obradu, dok je samo 26,8% bolesnika hospitalizirano u našoj Klinici. U literaturi je postotak ne-hitnih bolesnika u hitnim prijemima od 5% do 62%.[3,4] Naši ostali bolesnici upućeni su u dnevnu bolnicu ili na konzilijarne preglede drugih specijalnosti. Poseban naglasak stavljamo na bolesnike s lumbosakralnim i cervikobrahijalnim sindromom koji zajedno čine velik broj pregledanih bolesnika (21,7%). Većina tih bolesnika (80,8% i 87,3%) poslana je na ambulantnu obradu i liječenje uz propisanu analgetsku terapiju, što se svakako moglo učiniti i u ambulanti obiteljske medicine (ili u dežurnoj službi u Domu zdravlja).

Mnogo je razloga za dolazak ne-hitnih pacijenata na hitne prijeme: needuciranost bolesnika, ali i liječnika, loša organizacija rada ambulanti i dežurstava obiteljske medicine i hitne medicinske pomoći, namjerno izigravanje sustava s ciljem dobivanja konzilijarnog pregleda i mišljenja specijalista na koje bi inače trebalo čekati mjesecima i slično.

Zaključak

Dugoročno rješenje problematike povezano je s reorganizacijom zdravstvenog sustava, uspostavom objedinjenoga hitnog bolničkog prijema (bar u našoj ustanovi), ali i s uspostavljanjem bolje komunikacije s liječnicima obiteljske medicine, mogućnosti telefonskih konzultacija, intenzivnije edukacije u vidu predavanja i radionica za liječnike, ali i za bolesnike.

Smatramo da je važnost naše studije upravo u tome što ukazuje na postojanje problema prenapučenosti hitnih prijema, posebice ne-hitnim bolesnicima, a ujedno i predstavlja osnovu za daljnja istraživanja i provjeru učinkovitosti reorganizacijskih i edukacijskih mjera.

Ograničenje naše studije jest to što je napravljena monocentrično i što ne postoji mogućnost usporedbe s drugim hitnim neurološkim službama s obzirom na razliku u organizaciji rada hitnih službi.

LITERATURA

1. *Wilper AP, Woolhandler S, Lasser KE, McCormick D, Cutrona SL, Bor DH i sur.* Waits to see an emergency department physician: U.S. trends and predictors, 1997–2004. Health Aff. (Millwood). 2008;27:84–95.
2. *Eitel DR RS, Malvehy MA, Killeen JP, Pines JM.* Improving service quality by understanding emergency department flow: a White Paper and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. J Emerg Med. 2010; 38:70–9.
3. *Bianco A, Pileggi C, Angelillo IF.* Non-urgent visits to a hospital emergency department in Italy. Public Health. 2003;117: 250–5.
4. *Uscher-Pines L, Pines J, Kellermann A, Gillen E, Mehrotra A.* Emergency department visits for nonurgent conditions: systematic literature review. Am J Manag Care. 2013;19:47–59.
5. *Bernstein SL, D'Onofrio G.* Public health in the emergency department: Academic Emergency Medicine consensus conference executive summary. Acad Emerg Med. 2009;16:1037–9.
6. *Moskop JC, Sklar DP, Geiderman JM, Schears RM, Bookman KJ.* Emergency department crowding, part 1-concept, causes, and moral consequences. Ann Emerg Med. 2009;53:605–11.
7. *Trout A, Magnusson AR, Hedges JR.* Patient satisfaction investigations and the emergency department: what does the literature say? Acad Emerg Med. 2000;7:695–709.
8. *Vieth TL, Rhodes KV.* The effect of crowding on access and quality in an academic ED. Am J Emerg Med. 2006;24: 787–94.
9. *Derlet RW, Richards JR.* Overcrowding in the nation's emergency departments: complex causes and disturbing effects. Ann Emerg Med. 2000;35:63–8.
10. *Redstone P, Vancura JL, Barry D, Kutner JS.* Nonurgent use of the emergency department. J Ambul Care Manage. 2008;31: 370–6.
11. *McCaig LF, Burt CW.* National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2002 emergency department summary. Adv Data. 2004;340:1–34.
12. *Hansen CK, Fisher J, Joyce NR, Edlow JA.* A prospective evaluation of indications for neurological consultation in the emergency department. Int J Emerg Med. 2015;8(1):74.

Liječ Vjesn 2022;144:323–330
https://doi.org/10.26800/LV-144-9-10-6

Pregled | Review

Cijepljenje protiv COVID-19 i trudnoća

Vaccination against COVID-19 and pregnancy

Nenad Veček[1], Tatjana Nemeth Blažić[2], Diana Nonković[3], Branka Arch-Veček[4], Slobodan Mihaljević[4]

[1] Zavod za perinatalnu medicinu, Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[2] Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti, Zagreb
[3] Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Služba za epidemiologiju, Split
[4] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Deskriptori
COVID-19 – epidemiologija, komplikacije, prevencija; INFEKTIVNE KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI – epidemiologija, prevencija, virologija; SARS-CoV-2 – patogenost; CJEPIVA PROTIV COVID-19 –imunologija, nuspojave; gRNK CJEPIVA – imunologija, nuspojave; CIJEPLJENJE – nuspojave; ISHOD TRUDNOĆE – epidemiologija; PRIJEVREMENI PORODAJ – epidemiologija

SAŽETAK. Cjepivo je najučinkovitija medicinska preventivna mjera kojom se smanjuje rizik od razvoja teških oblika bolesti COVID-19. U trudnica je prepoznata sklonost za razvoj težeg oblika bolesti nakon 28. tjedna trudnoće s posljedičnim negativnim zdravstvenim ishodima ploda (uglavnom zbog prijevremenog porođaja), pa trudnice zahtijevaju povećanu preventivnu skrb tijekom pandemije bolesti COVID-19. Cijepljene trudnice imaju niži rizik za razvoj težeg oblika bolesti, smrtnog ishoda, prijevremenog poroda i mrtvorođenja u usporedbi s necijepljenima pa međunarodna stručna društva gotovo jednoglasno preporučuju cijepljenje trudnica i žena oko trudnoće glasničkim cjepivima (gRNK). Sigurnosni profil cijepljenja gRNK cjepivom trudnica u bilo kojoj fazi trudnoće, žena oko trudnoće i opće populacije jest jednak. Trudnicama, bez obzira na trajanje trudnoće, dojiljama i ženama koje planiraju trudnoću ili liječe neplodnost preporučuje se cijepljenje protiv COVID-19 bez odgađanja. Ne preporučuje se odgađanje cijepljenja trudnicama koje se oklijevaju cijepiti tijekom organogeneze. Trudnicama i babinjačama treba preporučiti docjepljivanje šest mjeseci nakon cijepljenja. Odluku o cijepljenju treba donijeti žena osobno, a nakon što ju medicinski djelatnik informira o stručno i znanstveno argumentiranoj dobrobiti i potencijalnim rizicima cijepljenja.

Descriptors
COVID-19 – complications, epidemiology, prevention and control; PREGNANCY COMPLICATIONS, INFECTIOUS – epidemiology, prevention and control, virology; SARS-CoV-2 – pathogenicity; COVID-19 VACCINES – adverse effects, immunology; mRNA VACCINES – adverse effects, immunology; VACCINATION – adverse effects; PREGNANCY OUTCOME – epidemiology; PREMATURE BIRTH – epidemiology

SUMMARY. Vaccine is the most effective preventive health measure that reduces the risk of developing a severe form of COVID-19 disease. Since it was determined that pregnant women were prone to develop more severe forms of the disease after being pregnant for 28 weeks with the consequent adverse pregnancy outcome (mainly due to the premature delivery), increased preventive care is required in pregnancy during the pandemic of COVID-19. Vaccinated pregnant women are at a lower risk for severe forms of disease, lethal outcome, preterm labour and stillbirth compared with their unvaccinated counterparts, thus the vaccination during pregnancy with mRNA vaccine is recommended by the majority of International Societies for Obstetrics and Gynaecology. The mRNA vaccine safety is equal in pregnant women at any stage of pregnancy, both in women becoming pregnant and the general population as well. It is recommended that pregnant women, regardless of the duration of their pregnancy, along with breastfeeding women, women who are planning a pregnancy or treating infertility should be immediately vaccinated against COVID-19. Vaccination postponement due to organogenesis is not recommended. Both pregnant and puerperal women should be advised to get a booster six months after vaccination. Any pregnant woman should decide for herself whether to get vaccinated, after being informed by a medical professional of vaccine risks and benefits based on professional and scientific arguments.

Cijepljenje u trudnoći

Utjecaj trudnoće na COVID-19

Imunološke promjene u trudnoći uzrokuju pojačavanje humoralnog imuniteta na račun slabljenja staničnog imuniteta uvjetovanog limfocitima T. Količina limfocita T (pomoćničkih CD4+ [engl. *T-helper*] i ubilačkih CD8+ [engl. *T-killer*]) smanjuje se, a time i kapacitet uklanjanja virusom zaraženih stanica. Opisane promjene smanjuju obuzdavanje širenja virusne infekcije u tijelu, odnosno povećavaju sklonost trudnica za razvoj težeg tijeka bolesti. To dokazuje metaanaliza koja nalazi da trudnice imaju veći rizik od prijama u jedinicu intenzivne medicine (JIM) (OR=2,13; 95 % CI 1,53-2,95), mehaničke ventilacije (OR=2,59; 95 % CI 2,28-2,94) i izvantjelesnog disanja – ECMO (OR= 2,02; 95 % CI 1,22-3,34) u usporedbi s COVID-19 bolesnicama iste dobi koje nisu trudne.[2]

Fiziološke promjene u trudnoći odnose se i na pojačanu sklonost zgrušavanju krvi, što je otegotna okol-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Nenad Veček, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-0304-7766
Zavod za perinatalnu medicinu, Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: nvecek@gmail.com
Prim. dr. sc. Diana Nonković, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-0879-3554
Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Služba za epidemiologiju, Vukovarska 46, 21000 Split, e-pošta: diana.nonkovic@nzjz-split.hr

Primljeno 30. prosinca 2021., prihvaćeno 22. kolovoza 2022.

nost pri težem kliničkom tijeku bolesti COVID-19, jer tada upalne promjene dodatno povećavaju rizik prvenstveno za plućnu trombozu. Izostanak kretanja tijekom boravka trudnice u JIM-u i endotelitis izazvan prodorom SARS-CoV-2 u endotelne stanice dodatni su razlozi izrazito visokog rizika za nastanak tromboze, bilo difuzne mikrovaskularne tromboze ili tromboembolijskog incidenta.[3]

Dodatni metabolički zahtjevi rastućeg ploda odgovorni su za respiracijske promjene u trudnoći u smislu povećane potrebe za opskrbom kisikom. To se postiže putem većeg broja udaha u minuti. Kod težeg tijeka bolesti može nastati upala pluća koja će dodatno smanjiti oksigenacijsku sposobnost pluća, odnosno respiracijski kapacitet trudnice. Osim toga, povećana maternica mehanički sprječava širenje baze pluća tijekom disanja i smanjuje funkcionalnu rezervu pluća. Zato je dovršenje trudnoće potporna mjera liječenja s ciljem smanjenja respiracijskih zahtjeva trudnice i mobilizacije funkcionalne rezerve pluća.

Utjecaj COVID-19 na trudnoću

Rizik za prijevremeni porod u trudnica oboljelih od bolesti COVID-19 iznosi 22,5%.[4] U simptomatskog oblika bolesti spomenuti rizik je znatno veći, o čemu govori prospektivna studija u kojoj se svakoj trudnici oboljeloj od COVID-19 pridružilo dvije zdrave trudnice podjednakog trajanja trudnoće. Rezultati istraživanja su pokazali da je relativni rizik za prijevremeni porod 2,1 puta veći (RR=2,1; 95% CI 1,67-2,62), a relativni rizik za pojavnost jedne od deset teških novorođenačkih bolesti 3,45 puta veći (RR=3,45; 95% CI 2,14-5,56).[4] Prethodno istaknuti rizici za nepovoljan ishod trudnoće bili su znatno manji i podjednaki u asimptomatskih i zdravih trudnica. Prospektivna kohortna studija provedena u Engleskoj dokazala je da trudnice s teškim oblikom bolesti imaju najveći rizik za neželjeni ishod trudnoće.[5] Trudnice s teškim oblikom bolesti u odnosu na trudnice s blažim oblicima simptomatske bolesti imaju znatno veći rizik od prijevremenog poroda od 28. do 32. tjedna trudnoće (17,8 % vs. 1,9 %, aOR=18,97; 95% CI 12,62-28,51), od primitka novorođenčeta u JIM (66,7 % vs. 14,7 %, aOR=11,61; 95% CI 9,28-14,52) te od mrtvorođenja (3,3 % vs. 1,2 %, aOR=2,51; 95% CI 1,35-4,66). Obje studije dokazuju da rizik od neželjenog ishoda trudnoće pozitivno korelira s težinom bolesti.[4,5] Razlog korelacije je paralelizam između porasta težine bolesti i povećanja rizika kako za ijatrogeni prijevremeni porod s posljedičnom nezrelošću djeteta tako i za razvoj virusne upale posteljice.

Ijatrogeni prijevremeni porod prvenstveno je terapijska mjera u liječenju teških oblika bolesti majke s posljedičnom ugroženosti djeteta ili bez nje, a rijetko isključivo zbog ugroženosti djeteta u asimptomatskih trudnica.[5,6] Rizik za porod mrtvorođenčeta u akutno oboljelih u odnosu na zdrave trudnice jest povećan (8,5% vs. 3,4%).[7] Spomenuti rizik također je povećan i u trudnica s asimptomatskim oblikom bolesti.[7]

U većine mrtvorođenčadi nađena je opsežna upala pripadajuće posteljice (SARS-CoV-2 placentitis), karakterizirana oštećenjem trofoblastnog tkiva s periviloznim nakupljanjem fibrina i kroničnim histiocitnim intervilozitisom (engl. *chronic histiocytic intervillositis*).[8] Opisane promjene ometaju prolazak tvari kroz posteljicu, razaraju preostalo posteljično tkivo, potiču napredovanje zatajenja posteljice te ugrožavaju plod.[7,8] A popratni višestruki trombohematomi posteljice mogu dovesti plod u smrtnu opasnost, pri čemu bi virusom potaknuta aktivacija trombocita mogla imati neku ulogu.[10,11,12]

Cjepiva protiv COVID-19

U Republici Hrvatskoj (RH) cijepljenje je dostupno svim zainteresiranim osobama (uključujući i trudnice, žene koje planiraju trudnoću i dojilje). Cjepivo protiv COVID-19 uspješno sprječava razvoj teškog oblika bolesti, smrtnog ishoda trudnice, fetalne ugroženosti te smrti ploda.[13] Poželjno je da se žene koje planiraju trudnoću cijepe prije trudnoće, osobito ako imaju rizične čimbenike za teži oblik bolesti poput debljine, hipertenzije, dijabetesa ili imaju profesionalno veći rizik za zarazu ili rade s osjetljivim skupinama stanovništva. Američka Administracija za hranu i lijekove (FDA), Europska agencija za lijekove (EMA) i Hrvatska agencija za lijekove (HALMED) ne zabranjuju upotrebu cjepiva protiv COVID-19 u trudnoći, tako da se i trudnice mogu cijepiti.

U Europskoj uniji (EU) i u RH trenutno je odobreno i dostupno pet različitih cjepiva protiv bolesti COVID-19: *Comirnaty* (*Pfizer-BioNTech*), *Spikevax* (*Moderna*), *Vaxzevria* (*AstraZeneca-Oxford*), *Janssen* (*Johnson&Johnson*) i *Nuvaxovid* (*Novovax*). *Vaxzevria* i *Janssen* ubrajaju se u skupinu vektorskih cjepiva i to podskupinu cjepiva s virusnim vektorom nesposobnim za razmnožavanje. Kao vektori služe adenovirusi prehlade čimpanze (ChAdOx1) u *Vaxzevriji*, odnosno čovjeka tip 26 (Ad26.) u *Janssenu* koji ovijaju DNK genom za kodiranje proteina šiljka (engl. *spike protein*). Doza cjepiva sadrži $5x10^8$ virusnih čestica – vektora, pri čemu se *Vaxzevria* daje u dvije i ima barem $2,5x10^8$ infektivnih jedinica (engl. *infectious units, Inf. U*) aktivne tvari, a *Janssen* u jednoj dozi i ima barem $10^{8,92}$ infektivnih jedinica aktivne tvari.[14,15,16]

Comirnaty i *Spikevax* pripadaju skupini gRNK cjepiva, daju se u dvije doze, a razlikuju se po količini gRNK molekula u dozi cjepiva. Doza cjepiva *Comirnatyja* sadrži 30 μg, a *Spikevaxa* 100 μg gRNK molekula. U te skupine cjepiva, gRNK molekula s uputom za

sintezu proteina šiljka ovijena je lipidnim omotačem, tzv. nanočesticom.

Nuvaxovid pripada skupini proteinskih cjepiva i daje se u dvije doze. Doza cjepiva sadrži 5 μg proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 uz adjuvans *Matrix-M*.[17]

Mehanizam djelovanja neproteinskih cjepiva[18]

Primjena neproteinskih cjepiva rezultira imunološkim odgovorom zasnovanim na humoralnoj i staničnoj imunosti na protein šiljka. Nakon što pomoću virusnog, odnosno lipidnog omotača DNK ili gRNK uđe u antigen-prezentirajuću stanicu (APS), započinje imunološki odgovor. U vektorskih cjepiva gen iz DNK se prepisuje u gRNK i pristupa ribosomima, dok u gRNK cjepivima gRNK molekula iz cjepiva izravno pristupa ribosomima te kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2. U APS-u se stvara protein šiljka, tj. antigen koji putuje prema staničnoj membrani.[18] Dio sintetiziranih proteina šiljka zaustavit će se na staničnoj membrani, gdje im pristupaju limfociti CD8+ (ubilački limfociti) i započinju proces staničnog imunološkog odgovora koji završava njihovom senzibilizacijom. Dio tih senzibiliziranih limfocita pretvara se u memorijske T-stanice (engl. *memory T cells*) koje se pohrane u tijelu i osiguravaju osobi brži i jači imunološki odgovor pri ponovnom susretu s tim specifičnim antigenom. Drugi dio sintetiziranih proteina oslobađa se iz stanice i njih prihvaćaju drugi APS koji će protein šiljka potom izložiti limfocitima CD4+ (pomoćnički limfociti) i potaknuti nastanak specifičnih protutijela.

Učinkovitost i sigurnost cijepljenja protiv COVID-19 u trudnoći

Tijekom pandemije COVID-19 cjepiva utemeljena na gRNK tehnologiji prvi put su upotrijebljena za cijepljenje trudnica i ostalog stanovništva. Pokazalo se da izazivaju jednaku humoralnu i staničnu imunosnu reakciju u trudnoći i izvan nje.[18–20] Učinak cjepiva *Comirnaty* procijenjen je retrospektivnom studijom na kohorti cijepljenih trudnica i s njima pridruženim necijepljenim trudnicama. Studija je pokazala da su cijepljene trudnice znatno rjeđe obolijevale 28. dan nakon početka cijepljenja (aHR=0,22; 95% CI 0,11-0,43).[13] Učinkovitost cijepljenja u trudnoći mjerena na osnovi sprječavanja simptomatske bolesti iznosi 78%.[13] Metaanaliza 18.828 u trudnoći cijepljenih trudnica pokazala je da učinkovitost cjepiva sedmoga dana nakon druge doze, mjerena na osnovi nalaza molekularnog testa RT-PCR (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*), iznosi 89,5 % (95% CI 69,0-96,4%).[21] Obje procjene su niže nego u općoj populaciji nakon prve, odnosno druge doze.[13,21,22] Važno je istaknuti da je spomenuta metaanaliza također dokazala da cijepljena kohorta trudnica u odnosu na necijepljene trudnice ima 15% nižu stopu mrtvorođenosti (pooled OR=0,85; 95% CI 0,73-0,99).[21]

Dok ne budu završena ciljana istraživanja o učinkovitosti vektorskih cjepiva protiv COVID-19 u trudnoći, babinju i dojenju, teorija da su učinkovita počiva na iskustvu u primjeni vektorskog cjepiva protiv ebole u trudnoći.[23] Međutim, to cjepivo zasnovano je na živom atenuiranom vektoru koji izaziva jaču imunološku reakciju u usporedbi s odobrenim cjepivima protiv COVID-19 u kojih se virusni vektori ne razmnožavaju. Premda smanjene učinkovitosti zbog druge klase vektora i trudnoće, smatra se da su cjepiva dovoljno učinkovita da zaštite trudnice, babinjače i dojilje.[24]

Još uvijek nije objavljena randomizirana ciljana prospektivna studija o sigurnosti cjepiva u trudnica ni za jednu vrstu cjepiva. Najviše podataka o sigurnosti u trudnoći dostupno je za gRNK cjepiva te za sada nije zamijećen sigurnosni signal koji bi upućivao na mogućnost ozbiljnih ili ugrožavajućih nuspojava niti na neželjen učinak na trudnoću nakon njihove primjene.[25] Do 20. prosinca 2021., prema internetskoj aplikaciji *v-safe* u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) samoprijavilo se 180.289 trudnica cijepljenih gRNK cjepivom. Putem službenog registra „*v-safe pregnancy registry*" prati se daljnji tijek i ishod trudnoće u njih 8.749. Preliminarno objavljeni rezultati na 275 završenih trudnoća ne pokazuju povišene rizike u cijepljenih trudnica u usporedbi s općom populacijom trudnica ni u jednom od praćenih ishoda trudnoće.[26] Praćeni su slijedeći ishodi: spontani pobačaj, mrtvorođenost, prijevremeni porod, zastoj u rastu, nakaznosti djeteta i novorođenačka smrt. Podjednaka stopa prijevremenih poroda i mrtvorođenosti potvrđuje osim sigurnosti cjepiva u trudnoći i njegovu učinkovitost u zaštiti nerođenog djeteta.[26] Važna je prednost da lipidne nanočestice s gRNK ne izazivaju nusimunizaciju u cijepljene osobe, što uzrokuje snažniji ciljani imunološki odgovor na protein šiljka nakon druge doze i veću učinkovitost, u usporedbi s adenovirusnim vektorskim cjepivom.[27] U potonjih, nusimunizacija na virusne vektore u svakoj sljedećoj dozi takvog cjepiva oslabljuje ciljani imunološki odgovor.

Za virusna vektorska cjepiva protiv bolesti COVID-19, izvan trudnoće, uočena je vrlo rijetka specifična nuspojava karakterizirana stvaranjem tromba s trombocitopenijom, tzv. sindrom tromboze s trombocitopenijom (STT) (engl. *Vaccine induced thrombotic thrombocytopenia,* VITT i *Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome*, TTS). Procijenjena pojavnost nuspojave iznosi 15,2 na milijun za *Vaxzevriju*, odnosno 8,9 na milijun za cjepivo *Janssen*, uz nešto češće javljanje u žena životne dobi od 18 do 40 godina.[28,29] Procjene Svjetske zdravstvene organizacije su nešto niže: 10–15 na milijun za *Vaxzevriju* i 2–3 na milijun za cjepivo *Janssen*.[30] Treba istaknuti da je STT uočen samo kod

vektorskih adenovirusnih cjepiva protiv COVID-19, a objašnjava se prolaskom adenovirusnog vektora u krvotok, vezanjem s trombocitnim faktorom 4, stvaranjem protutijela na taj kompleks koja križno imunološki reagiraju s trombocitnim faktorom 4 i započinju stvaranje krvnih ugrušaka.[31]

Njemačko udruženje za ginekologiju i porodništvo (DGGG) i Kraljevsko udruženje ginekologa i porodničara (RCOG) zagovaraju odabir gRNK cjepiva u trudnoći.[32,33] Američko društvo ginekologa i opstetričara (ACOG) načelno preporučuje sva odobrena neproteinska cjepiva uz napomenu da se pri odabiru vektorskog cjepiva (*Janssen*) trudnici mora istaknuti i iscrpno objasniti moguća nuspojava STT-a. Većina cijepljenih trudnica u SAD-u cijepljena je gRNK cjepivom.[29]

S obzirom na kratko vrijeme primjene, iskustvo s proteinskim cjepivom u trudnica jest ograničeno te za sada nema preporuka za cijepljenje trudnica *Nuvaxovidom*.[17]

Kada trudnice treba cijepiti

ACOG i RCOG preporučuju cijepljenje trudnica bez odgode i bez obzira na trajanje trudnoće.[29,33]

Kao i u drugih lijekova koji se godinama primjenjuju u trudnoći, postoji psihološki otpor cijepljenju protiv COVID-19 tijekom organogeneze, za što ne postoji znanstveno uporište.[25,26] Štetan učinak povišene tjelesne temperature na ljudski plod u razvoju nije dokazan.[34] Zato mogućnost nuspojave izrazito povišene vrijednosti tjelesne temperature (više od 38,5°C) u trajanju duljem od 24 sata nije razlog za odgađanje cijepljenja. Unatoč tomu, mnoge se trudnice iz psiholoških motiva odlučuju na cijepljenje nakon završene organogeneze. Razumijevajući takve trudnice, prva doza se može odgoditi i ponuditi nakon 12. tjedna trudnoće, a druga svakako prije 24. tjedna trudnoće. U tom slučaju, trudnice ugrožavaju sebe tijekom razdoblja nezaštićenosti, a nejasno je koliko doprinose otpornosti djeteta svojim protutijelima stvorenim na protein šiljka koja prelaze kroz posteljicu na plod.[19]

Dokazano je da pojedine bolesti i stanja pogoduju nastanku teškog oblika bolesti COVID-19. To su: dob, postojanje kroničnih bolesti i stanja smanjenog imuniteta uslijed bolesti ili terapije, prekomjerna tjelesna masa i debljina, dijabetes i hipertenzija.[35,36] Provedena metaanaliza pokazala je da su trudnice s rizičnim čimbenicima jednako ugrožene u trudnoći kao i takve osobe koje nisu trudne.[2] Zato je potrebno tim trudnicama preporučiti cijepljenje bez odgode, a svakako prije ulaska u 28. tjedan trudnoće, kada su rizici za razvoj komplikacija bolesti COVID-19 najveći, kako se prethodno utvrđenom zdravstvenom riziku ne bi pridodao i rizik povezan s trudnoćom. U trudnica bez postojanja zdravstvenih rizičnih čimbenika nevezanih za trudnoću potrebno je razmotriti stupanj izloženosti zarazi sa SARS-CoV-2. Trudnice koje su profesionalno izložene znatnom riziku zaraze ili riziku prijenosa zaraze ranjivoj skupini zbog posla (zdravstveni radnici, radnici u sustavu socijalne skrbi koje pružaju uslugu smještaja korisnika), kao i riziku od zaraze zbog velike incidencije bolesti u populaciji, treba preporučiti cijepljenje bez odgode.

U SAD-u su trudnice izdvojene kao posebna skupina povećanog rizika prema preporukama američkog Centra za prevenciju i kontrolu bolesti (CDC).[37] U RH Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) upozorava na povišeni rizik od teškog oblika bolesti COVID-19 u trudnoći, čime su trudnice i njihovi liječnici dobili službeni stav o utjecaju trudnoće na tijek i ishod COVID-19 u trudnoći.[38]

Cijepljenje prije trudnoće i nakon poroda

Kao ni za trudnice, niti za žene koje planiraju trudnoću i babinjače nema završenih randomiziranih prospektivnih istraživanja o učinkovitosti i sigurnosti cjepiva te njihovom učinku na fiziološke procese dojenja i zanošenja. Postoje ograničeni podatci o dobrobitima cijepljenja koje treba imati na umu pri procjeni dobiti i rizika u tim situacijama.

Cijepljenje žena oko trudnoće

Ni stručna društva ni regulatorna tijela u SAD-u i Ujedinjenom Kraljevstvu (UK) ne uvjetuju cijepljenje negativnim testom na trudnoću pa je moguće da između prve i planirane druge doze žena utvrdi da je bila trudna u vrijeme cijepljenja ili da zanese nakon cijepljenja.[39] Tada nema prepreka za nastavak trudnoće i savjetuje se primitak druge doze cjepiva prema planu cijepljenja.

U trudnica sa zdravstvenim čimbenicima za težak oblik bolesti ili veoma izloženim zarazi (profesionalno ili zbog velike incidencije bolesti u populaciji) preporuka je da se drugom dozom cijepe bez odgode. U ostalih trudnica, druga doza cjepiva može se iz razumijevanja psiholoških motiva trudnice iznimno odgoditi do završetka embriogeneze, uz provođenje osobnih nefarmakoloških mjera zaštite.

Za žene u generativnoj dobi u UK se savjetuje prioritetno cijepljenje gRNK cjepivima, ali im se ostavlja mogućnost izbora i vektorskog cjepiva.[33] Zato se tek iznimno trudnice nađu u situaciji da moraju odlučivati hoće li nastaviti cijepljenje u drugoj dozi vektorskim cjepivom i prihvatiti rizik od pojave STT-a koji se može pojaviti i nakon druge doze ili za drugu dozu primiti gRNK cjepivo. Rizik od STT-a nakon druge doze *Vaxzevrije* je 1:600.000.[40] Iskustva s cijepljenjem gRNK cjepivima u drugoj dozi nakon prve doze *Vaxzevrije* su ograničena i dobivena su na osobama koje nisu trudne. Rezultati praćenja kombiniranih shema cijep-

ljenja adenovirusnih i gRNK cjepiva pokazuju da se njima potiče snažniji imunološki odgovor izražen stvaranjem veće količine protutijela na protein šiljka i limfocita T u usporedbi sa cijepljenjem dvjema dozama *Vaxzevrije*, uz nešto veću reaktogenost.[27,41] Ipak, prerano je zaključivati o učinkovitosti i sigurnosti zaštite takvim postupkom u trudnoći.

U RH je Hrvatski zavod za javno zdravstvo u vezi s *Vaxzevrijom* preporučio da se u situaciji niskog intenziteta epidemije u osoba mlađih od 50 godina zbog rizika od vrlo rijetke nuspojave STT cijepi drugim cjepivom.[42] To u praksi znači cijepljenje gRNK cjepivom. Time bi se izbjegla potreba za zamjenom vrste cjepiva pri cijepljenju drugom dozom. Ako se ipak žena cijepila prvom dozom cjepiva *Vaxzevria*, moguće ju je cijepiti drugom dozom gRNK cjepivom već nakon četiri tjedna, no ipak je bolje produljiti razdoblje do primitka druge doze kako bi se smanjila vjerojatnost nuspojava.

Cijepljenje žena koje planiraju trudnoću ili liječe neplodnost

Znanstveno je opovrgnuta teza da cjepivo protiv COVID-19 smanjuje uspješnost zanošenja i povećava rizik od pobačaja. Protivnici cijepljenja promiču pretpostavku da proteini šiljka SARS-CoV-2 i posteljice – sincitin imaju jednake biokemijske strukture pa bi imunološka reakcija izazvana na protein šiljka također ometala ili spriječila djelovanje sincitina, proteina s važnom ulogom za pretvorbu citotrofoblasta u sinciocitotrofoblast tijekom implantacije oplođene jajne stanice. Usporedba slijeda aminokiselina nije potvrdila sličnost između ovih dvaju proteina pa je i odbačena pretpostavka o križnoj imunološkoj reakciji.[43] Epidemiološki pokazatelji također opovrgavaju ovu tezu, jer ni u trudnica oboljelih od COVID-19 ili cijepljenih protiv COVID-19 nije zabilježena veća učestalost ranih spontanih pobačaja.[21,44,45] U potonjih je još nađena i podjednaka učestalost neplaniranih trudnoća u usporedbi s općom populacijom.[46]

Rezultati prospektivne studije o uspješnosti liječenja metodom prenošenja zamrznutih zametaka (FET, engl. *frozen embryo transfer*) pokazali su podjednaku stopu implantacije i urednog razvoja rane trudnoće u bolesnica s postojećim kao i onih bez postojećih protutijela na protein šiljka SARS-CoV-2 u serumu. Nisu primijećene ni razlike u skupini bolesnica s postojećim protutijelima između onih u kojih su protutijela stečena prirodno i cijepljenjem gRNK cjepivom. To upućuje na zaključak da preboljenje ili cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ne utječe na uspjeh liječenja medicinski potpomognutom oplodnjom.[47]

Američko društvo za reproduktivnu medicinu (ASRM) i ACOG preporučuju cijepljenje žena koje planiraju trudnoću ili liječe neplodnost.[29,48] RCOG je suglasan da se žene koje planiraju trudnoću ili liječe neplodnost cijepe uz pridržavanje preporuke o davanju prednosti gRNK cjepivima.[31,32] Europsko udruženje za humanu reprodukciju (ESHRE) suzdržalo se od općih preporuka o cijepljenju protiv COVID-19 za žene koje ulaze u postupak liječenja, osvrnuvši se tek na žene s kliničkim rizicima od težeg oblika COVID-19 za koje savjetuje cijepljenje.[49] Hrvatska stručna društva preporučuju cijepljenje ženama koje planiraju trudnoću ili liječe neplodnost.[50]

Cijepljenje dojilja

Dojilje su tijekom babinja također pod povećanim rizikom od razvoja težeg oblika bolesti COVID-19, jer nakon poroda kapacitet za obuzdavanje virusne infekcije raste polako kako se broj limfocita T (CD4+ i CD8+) postupno vraća na stanje prije trudnoće.[2]

Cijepljenjem se zaštićuje i dijete te druge osobe u okolini, jer se povećanjem otpornosti majke smanjuje rizik od prijenosa eventualne zaraze na dijete. To je važno zato što primjena cjepiva protiv COVID-19 nije odobrena za novorođenčad. Osim toga, u majčinom mlijeku dokazana su protutijela (klase IgG i IgA) potaknuta cjepivom, no još nije poznato štite li ona dojenče i koliko učinkovito.[51] Radi svega prethodno navedenog, DGGG, ACOG i RCOG preporučuju cijepljenje dojilja i to osobito u babinju.[29,32,33,52] DGGG i RCOG prioritetno savjetuju gRNK cjepivo, dok u SAD-u sva cjepiva dolaze u obzir.[29,32,33]

Docjepljivanje i mutirane varijante SARS-COV-2

Učinkovitost zaštite cjepivom s vremenom opada za blaži oblik bolesti COVID-19, što u budućnosti nije isključeno ni za teške oblike bolesti koji zahtijevaju hospitalizaciju i liječenje u JIM-u.[53] To se pokušava spriječiti docjepljivanjem.

Zbog rizika od teškog oblika bolesti i smrti u trudnoći ACOG savjetuje docjepljivanje trudnica (engl. *booster*) šest mjeseci nakon završetka cijepljenja cjepivom *Comirnaty*, odnosno dva mjeseca nakon cjepiva *Janssen*.[29] Preporukom su obuhvaćene i trudnice cijepljene prije trudnoće. RCOG savjetuje docjepljivanje tri mjeseca nakon cijepljenja. Društva se razilaze i oko cjepiva za docjepljivanje, pa ACOG preporučuje sva u SAD-u odobrena cjepiva, a RCOG isključivo gRNK.[29,33]

Pojava mutiranih varijanti SARS-CoV-2 koje izazivaju zabrinutost (engl. *variant of concern*, VOC), varijanti od značaja (engl. *variant of interest*, VOI) i varijanti pod nadzorom (*variants under monitoring*), među kojima su i delta varijanta (B.1.617.2) i delta plus varijanta (AY.4.2) povećala je težinu bolesti COVID-19 u trudnoći. Retrospektivna kohortna studija istražila je ishode trudnica s COVID-19 prije i nakon pojave delta varijante i utvrdila da je pojava delta varijante u trudnica dovela do porasta učestalosti teških i kritičnih oblika bolesti (13% vs. 36%, RR=2,76;

95% CI 1,73-4,40) te primitka u JIM (8% vs. 29%, RR= 3,42; 95% CI 1,91-6,11).[54] Kako je u delta kohorti bilo 3% cijepljenih cjepivom *Comirnaty*, proizlazi da je u necijepljenih trudnica COVID-19 u trudnoći s delta varijantom rizičniji od bolesti uzrokovane prvobitnom varijantom SARS-CoV-2. Rezultati druge retrospektivne studije pokazuju da je u cijepljenih trudnica učestalost teških i kritičnih oblika bolesti COVID-19 (0,08% vs. 0,66%; aOR 0,10; 95% CI 0,01-0,49), te općenito pojave COVID-19 u trudnoći (1,1% vs. 3,3%; aOR 0,31; 95% CI 0,17-0,51) tijekom dominacije delta varijante smanjena u usporedbi s necijepljenim trudnicama.[55] Sve navedeno potvrđuje da cjepivo *Comirnaty* učinkovito štiti od delta varijante SARS-CoV-2 u trudnoći.

Zaključak

O cijepljenju protiv COVID-19 u trudnoći i oko trudnoće odlučuje žena osobno, no kako bi donijela informiranu odluku na temelju znanstvenih i stručnih spoznaja potrebno je da joj zdravstveni djelatnik objasni mogućnosti cijepljenja i znanstveno i stručno utemeljene sve dobrobiti kao i rizike vezane uz ponuđeno cjepivo.

Iako je prema dostupnim podatcima očito da cijepljenje osigurava najbolje uvjete za očuvanje zdravlja u trudnoći i povoljne ishode trudnoće te da pruža najbolje izglede za uredan razvoj nerođenog djeteta, iz statističkih podataka s niskim udjelima cijepljenih žena u trudnoći i oko trudnoće (29,7–77,4%) razvidno je da znatan dio trudnica oklijeva s cijepljenjem ili se odbija cijepiti.[56] Provedeno je istraživanje kojim su se utvrdili presudni čimbenici za prihvaćanje cijepljenja trudnica. Rezultati istraživanja su pokazali da je svijest trudnice o važnosti, učinkovitosti i sigurnosti cjepiva protiv COVID-19 ključna za postizanje visokih postotaka cijepnih obuhvata trudnica.[52] Stoga bi strategija javnozdravstvene skrbi trebala uključivati kvalitetno i ciljano osmišljene aktivnosti poboljšanja prosvjećivanja i zdravstvene pismenosti stanovništva i trudnica o nepoželjnom učinku bolesti COVID-19 u trudnoći te dostupnim mogućnostima smanjenja rizika za zarazu i teške oblike bolesti. To se može ostvariti informiranjem i savjetovanjem o učinkovitosti, sigurnosti i dobrobitima cijepljenja protiv COVID-19.

LITERATURA

1. *Vousden N, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P i sur.* The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: A national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). PLoS One. 2021;16(5):e0251123. doi: 10.1371/journal.pone.0251123.
2. *Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T i sur.* Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. Br Med J. 2020; 370:m3320: doi: 10.1136/bmj.m3320.
3. *Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H i sur.* SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. Circ Res. 2021 Apr 30;128(9):1323–6. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902.
4. *Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A i sur.* Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatr. 2021:175:817–26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
5. *Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C i sur.* Management and implications of severe COVID-19 in pregnancy in the UK: data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort. Acta Obstetr Gynecol Scand. 2022;101(4):461–70. doi: 10.1111/aogs.14329.
6. *Debelenko L, Katsyv A, Chong AM, Peruyero L, Szabolcs M, Uhlemann AC.* Trophoblast damage with acute and chronic intervillositis: disruption of the placentalbarrier by severe acute respiratory syndrome coronavirus. Hum Pathol. 2021; 109:69–79. doi:10.1016/j.humpath.2020.12.004.
7. *Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A i sur.* Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. Am J Obstetr Gynecol. 2021;225(5):522.e1-522.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.016.
8. *Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, Baldewijns M, Blomberg M, Bouachba A i sur.* Placental Tissue Destruction and Insufficiency from COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death from Hypoxic-Ischemic Injury: A Study of 68 Cases with SARS-CoV-2 Placentitis from 12 Countries. Arch Pathol Lab Med. 2022 Feb 10. doi: 10.5858/arpa.2022-0029-SA. *Online ahead of print*.
9. *Marton T, Hargitai B, Hunter K, Pugh M, Murray P.* Massive Perivillous Fibrin Deposition and Chronic Histiocytic Intervillositis a Complication of SARS-CoV-2 Infection. Pediatr Dev Pathol. 2021;24:450–4. doi: 10.1177/10935266211020723.
10. *Huynh A, Sehn JK, Goldfarb IT, Watkins J, Torous V, Heerema-McKenney A i sur.* SARS-CoV-2 Placentitis and Intraparenchymal Thrombohematomas Among COVID-19 Infections in Pregnancy. JAMA Netw Open. 2022;5(3):e225345. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.5345.
11. *Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y i sur.* SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. J Hematol Oncol. 2020;13:120. doi: 10.1186/s13045-020-00954-7.
12. *Uzun G, Pelzl L, Singh A, Bakchoul T.* Immune-Mediated Platelet Activation in COVID-19 and Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. Front Immunol. 2022; 13:837629. doi: 10.3389/fimmu.2022.837629.
13. *Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G i sur.* Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. JAMA. 2021;326:728–35. doi: 10.1001/jama.2021.11035.
14. *Astrazeneca AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19 Published 23 November 2020.* Dostupno na: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222hlr.html. Pristupljeno 30. 11. 2021.
15. *Vaxzevria, COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]).* Sažetak opisa lijekova. Dostupno na: https://www.ema.euro-

pa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_hr.pdf. Pristupljeno 30. 11. 2021.

16. *COVID-19 Vaccine Janssen, INN-Ad26.*COV2-S, recombinant. European Medicines Agency Science Medicine health EMA/158424/2021 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report COVID-19 Vaccine Janssen Updated 11 March 2021. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf. Pristupljeno 30. 11. 2021.
17. *European Medicines Agency.* Nuvaxovid COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted). Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid. Pristupljeno 16. 5. 2022.
18. *Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A i sur.* Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. Cell. 2020;183:158–68 e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017.
19. *Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N i sur.* Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. Am J Obstetr Gynecol. 2021;225(3):303.e1-303.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.023.
20. *Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J i sur.* Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. JAMA. 2021;325(23):2370–80. doi: 10.1001/jama.2021.7563.
21. *Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O'Brien P, Morris E i sur.* Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. Nat Commun. 2022;13(1):2414. doi: 10.1038/s41467-022-30052-w.
22. *Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S i sur.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020;383(27):2603–15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
23. *Legardy-Williams JK, Carter RJ, Goldstein ST, Jarrett OD, Szefer E, Fombah AE i sur.* Pregnancy Outcomes among Women Receiving rVSVΔ-ZEBOV-GP Ebola Vaccine during the Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola. Emerg Infect Dis. 2020;26(3):541–8. doi: 10.3201/eid2603.191018.
24. *Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK i sur.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2021;397(10269):99–111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
25. *Centers for Desease Control and Prevention.* V-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry Updated December 20, 2021. Dostupno na: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html. Pristupljeno 27. 12. 2021.
26. *Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L i sur.* Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. N Engl J Med. 2021;384(24):2273–82. doi: 10.1056/NEJMoa2104983.
27. *Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S i sur.* Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens medRxiv preprint. doi: https://doi.org/10.1101/2021.06.13.21258859.
28. *Government of the United Kingdom.* Coronavirus vaccine – weekly summary of Yellow Card reporting Updated 10. Oct 2021. Dostupno na: https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting. Pristupljeno 15. 10. 2021.
29. *The American College of Obstetricians and Gynecologists.* COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care-Practice advisory December 2020. Updated Dec 3. 2021. Dostupno na: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care. Pristupljeno 3. 11. 2021.
30. *World Health Organisation.* Statement for healthcare professionals: How COVID-19 vaccines are regulated for safety and effectiveness Joint Statement from the International Coalition of Medicines Regulatory Authorities and World Health Organization. Dostupno na: https://www.who.int/news/item/11-06-2021-statement-for-healthcare-professionals-how-covid-19-vaccines-are-regulated-for-safety-and-effectiveness. Pristupljeno 22. 6. 2021.
31. *Baker AT, Boyd RJ, Sarkar D, Teijeira-Crespo A, Chan CK, Bates E i sur.* ChAdOx1 interacts with CAR and PF4 with implications for thrombosis with thrombocytopenia syndrome. Sci. Adv. 2021;7(49):eabl8213. doi: 10.1126/sciadv.abl8213.
32. *Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.*V. Empfehlung der COVID-19-Impfung für schwangere und stillende Frauen. Dostupno na: https://www.dggg.de/leitlinien-stellungnahmen/stellungnahmen/empfehlung-der-covid-19-impfung-fuer-schwangere-und-stillende-frauen-1347/. Pristupljeno 21. 6. 2021.
33. *Royal College of Obstetrics and Gynecology.* COVID-19 vaccines, pregnancy and breastfeeding Updated 20 December 2021. Dostupno na: https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/covid-19-vaccines-and-pregnancy/covid-19-vaccines-pregnancy-and-breastfeeding/. Pristupljeno 24. 12. 2021.
34. *Sass L, Urhoj SK, Kjærgaard J, Dreier JW, Strandberg-Larsen K, Andersen AMN.* Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2017;17(1):413. doi: 10.1186/s12884-017-1585-0.; 17:413-21.
35. *Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE i sur.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584(7821):430–6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
36. *Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y i sur.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. Br Med J. 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
37. *Centers for Desease Control and Prevention.* People with Certain Medical Conditions Updated May 13, 2021. Dostupno na: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html. Pristupljeno 21. 6. 2021.
38. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Cijepljenje protiv COVID-19: Najčešća pitanja i odgovori. veljača 2020. Updated svibanj 2021. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/cijepljenje-protiv-covid-19-bolesti-najcesca-pitanja-i-odgovori/. Pristupljeno 21. 6. 2021.

39. *Government of the United Kingdom.* COVID-19: the green book, chapter 14a-Coronavirus (COVID-19) vaccination information for public health professionals. November 2020. Updated December 14, 2021. Dostupno na: https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a. Pristupljeno 23. 12. 2021.
40. *Government of the United Kingdom.* Coronavirus vaccine – weekly summary of Yellow Card reporting Updated 2021 May 27. Dostupno na: https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting. Pristupljeno 21. 6. 2021.
41. *Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J i sur.* Reactogenicity and immunogenicity of BNT162b2 in subjects having received a first dose of ChAdOx1s: Initial results of a randomised, adaptive, phase 2 trial (CombiVacS). Lancet. 2021;398(10295):121–30. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01420-3.
42. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Privremena dopuna preporukama o cijepljenju protiv bolesti COVID-19. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/privremena-dopuna-preporukama-o-cijepljenju-protiv-bolesti-covid-19-2/. Pristupljeno 21. 6. 2021.
43. *Kloc M, Uosef A, Kubiak JZ, Ghobrial RM.* Exaptation of Retroviral Syncytin for Development of Syncytialized Placenta, Its Limited Homology to the SARS-CoV-2 Spike Protein and Arguments against Disturbing Narrative in the Context of COVID-19 Vaccination. Biology (Basel). 2021;10(3):238. doi: 10.3390/biology10030238.
44. *Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL i sur.* Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. JAMA. 2021;326 (16):1629–31. doi: 10.1001/jama.2021.15494.
45. *Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY i sur.* Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. N Engl J Med. 2021;385(16):1533-5. doi: 10.1056/NEJMc2113891.
46. *Male V.* Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? Nature Reviews Immunology volume 2021;21(4):200–1. doi: 10.1038/s41577-021-00525-y.
47. *Morris RS.* SARS-CoV-2 spike protein seropositivity from vaccination or infection does not cause sterility. F S Rep. 2021;2(3):253–5. doi: 10.1016/j.xfre.2021.05.010.
48. *American Society for Reproductive Medicine.* ASRM COVID-19 Task Force Update #15 May 19. Dostupno na: https://www.asrm.org/news-and-publications/news-and-research/press-releases-and-bulletins/asrm-covid-19-task-force-update-15/. Pristupljeno 21. 6. 2021.
49. *European Society of Human Reproduction and Embryology.* ESHRE STATEMENT ON COVID-19 vaccination and medically assisted reproduction-Statement from the ESHRE COVID-19 Working Group January 2021 Update 18 February. Dostupno na: https://www.eshre.eu/Europe/Position-statements/COVID19/vaccination. Pristupljeno 21. 6. 2021.
50. *Šimunić V, Pavičić Baldani D, Zlopaša G, Roje D, Večeк N.* Preporuke parovima koji planiraju trudnoću, parovima koji prolaze kroz postupke medicinski potpomognute oplodnje, trudnicama i dojiljama. Zašto se treba cijepiti protiv COVIDa-19. Medix. 2021:149Suppl 1;1–8.
51. *Romero Ramírez DS, Lara Pérez MM, Carretero Pérez M, Suárez Hernández MI, Martín Pulido S, Pera Villacampa L i sur.* SARS-CoV-2 Antibodies in Breast Milk After Vaccination. Pediatrics. 2021;148(5):e2021052286. doi: 10.1542/peds.2021-052286.
52. *The Joint Committee on Vaccination and Immunisation.* JCVI advises on COVID-19 vaccine for people aged under 40. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) has issued advice to the UK government on the use of the coronavirus (COVID-19) Oxford/AstraZeneca vaccine for people aged under 40. Published 7 Mai 2021. Dostupno na: https://www.gov.uk/government/news/jcvi-advises-on-covid-19-vaccine-for-people-aged-under-40. Pristupljeno 21. 6. 2021.
53. *Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S i sur.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. N Engl J Med. 2021; 385(19):1761–73. doi: 10.1056/NEJMoa2110345.
54. *Seasely AR, Blanchard CT, Arora N, Battarbee AN, Casey BM, Dionne-Odom J i sur.* Maternal and Perinatal Outcomes Associated With the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta (B.1.617.2) Variant. Obstetr Gynecol. 2021;138(6):842–4. doi: 10.1097/AOG.0000000000004607.
55. *Morgan JA, Biggio JR Jr, Martin JK, Mussarat N, Chawla HK, Puri P i sur.* Maternal Outcomes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Vaccinated Compared With Unvaccinated Pregnant Patients. Obstetr Gynecol. 2022;139(1):107–9. doi: 10.1097/AOG.0000000000004621.
56. *Januszek SM, Faryniak-Zuzak A, Barnaś E, Łoziński T, Góra T, Siwiec N i sur.* The Approach of Pregnant Women to Vaccination Based on a COVID-19 Systematic Review. Medicina (Kaunas). 2021;57(9):977. doi: 10.3390/medicina57090977.

Liječ Vjesn 2022;144:331–339
https://doi.org/10.26800/LV-144-9-10-7

Zdravstvena zaštita | Health care

Informiranost i stavovi liječnika o cjepivu protiv HPV-a u Republici Hrvatskoj

Awareness and attitude of doctors about the HPV vaccine in Croatia

Dražan Butorac[1], Ivana Stojanović[1], Ana-Meyra Potkonjak[1]✉, Meri Margreitner[2], Tatjana Nemeth Blažić[3]

[1] Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Ordinacija opće/obiteljske medicine dr. Meri Margreitner
[3] Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Deskriptori
LIJEČNICI – psihologija, statistički podatci; STAV ZDRAVSTVENIH DJELATNIKA; CJEPIVA PROTIV HUMANOG PAPILOMA VIRUSA – terapijska uporaba; CIJEPLJENJE – statistički podatci; TUMORI VRATA MATERNICE- prevencija; ANKETE I UPITNICI; HRVATSKA

SAŽETAK. *Uvod:* Primarna prevencija raka vrata maternice uključuje informiranje i poticanje svijesti o odgovornom spolnom ponašanju i metodama prevencije spolno prenosivih infekcija i kontracepcije. U okviru mjera primarne prevencije, cijepljenje protiv humanog papilomavirusa (HPV) jest dostupna i učinkovita dopuna mjerama zaštite od premalignih i malignih lezija anogenitalne regije. Cilj rada bio je istražiti znanje, mišljenja, stavove o cijepljenju i status cijepljenja liječnika protiv HPV-a u Hrvatskoj. *Metode:* Deskriptivna, opažajna, presječna studija provedena je među članovima Hrvatske liječničke komore koristeći elektronički upitnik. Analizirana su sociodemografska obilježja ispitanika, znanja, mišljenja i stavovi o cijepljenju, status cijepljenja i spremnost na cijepljenje ispitanika i njihove djece. Analiza rezultata provedena je hi-kvadrat testom. *Rezultati:* U analiziranoj skupini (N=1,688 od 18,421) ispitanika, zagovarateljima/cama cijepljenja smatra se 91,59% (N=1546), protivnicima 3,14% (N=53), a 5,27% (N=89) nema stav prema cijepljenju. Udio liječnika cijepljenih protiv HPV-a iznosi 12,32% (N=208), 19,73% (N=333) je cijepilo dijete, 46,64% (N=632 od 1355) onih koji nisu cijepili ili nemaju djecu, planira to učiniti. Najveću skupinu cijepljenih liječnika čine liječnici bez specijalizacije (n=112 od 371, 30,19%), mlađe dobne skupine. Većina liječnika (99,17%, N=1674) smatra da je cjepivo protiv HPV-a dostupno u Republici Hrvatskoj, 86,85% (N=1466) smatra da je cijepljenje namijenjeno osobama oba spola starijima od 9 godina, 60,55% ispitanika (N=1022) smatra da cervikalna displazija ne predstavlja kontraindikaciju za cijepljenje. Kao najčešći razlozi protivljenja cijepljenju protiv HPV-a navedene su nuspojave i mišljenje da je cijepljenje nepotrebno. *Zaključak:* Većina ispitanika ovog istraživanja ima pozitivan stav o cijepljenju protiv HPV-a. Iako je stopa liječnika i njihove djece cijepljenih protiv HPV-a razmjerno niska, većina ispitanika spremna je cijepiti svoje dijete. Niska stopa cijepljenih liječnika vjerojatno je posljedica manjeg broja ispitanika mlađih dobnih skupina koji su imali priliku biti cijepljeni. Ipak, spremnost na cijepljenje djece važan je pokazatelj stava o cijepljenju.

Descriptors
PHYSICIANS – psychology, statistics and numerical data; ATTITUDE OF HEALTH PERSONNEL; PAPILLOMAVIRUS VACCINES – therapeutic use; VACCINATION – statistics and numerical data; UTERINE CERVICAL NEOPLASMS – prevention and control; SURVEYS AND QUESTIONNAIRES; CROATIA

SUMMARY. *Introduction:* Primary prevention of cervical cancer includes informing, raising awareness about responsible sexual behavior, prevention of sexually transmitted infections, and contraception. As part of primary prevention, human papillomavirus (HPV) vaccination is an available and effective additional protective method against premalignant and malignant anogenital lesions. This study aimed to investigate physician's knowledge, opinions, and attitudes about vaccination and HPV vaccination status in Croatia. *Methods:* A descriptive, observational, cross-sectional study was conducted among members of the Croatian Medical Chamber by using electronic questionnaire. Socio-demographic characteristics of the respondents, knowledge, attitudes and willingness for vaccination, vaccination status of respondents and their children were analyzed by chi-square test. *Results:* In the analyzed group (N=1,688 of 18,421), 91.59% respondents (N=1,546) advocate, 3.14% (N=53) oppose, and 5.27% (N=89) do not have attitude towards vaccination. The share of physicians vaccinated against HPV is 12.32% (N=208), 19.73% (N=333) vaccinated their child, and 46.64% (N=632 of 1,355) who did not vaccinat their children or do not have any , intend to do it. The majority of vaccinated physicians do not have specialization (30.19%, N=112 of 371), and belong to younger age groups. The majority (99.17%, N=1,674) believethat the HPV vaccine is available in Croatia, 86.85% (N=1,466) believe that vaccination is intended for both sexes older than nine years, and 60.55% of respondents (N=1,022) believe that cervical dysplasia is not a contraindication for vaccination. The commonest reasons for opposing HPV vaccination are side effects and opinion that vaccination is unnecessary. *Conclusion:* Most respondents have a positive attitude about HPV vaccination. Despite the low HPV vaccination rate of physicians and their children, most respondents are willing to vaccinate their children. The low vaccination rate is probably due to the smaller number of younger respondents who have had the opportunity to be vaccinated. Nevertheless, willingness to vaccinate children is an important indicator of the attitude towards vaccination.

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

Primljeno 10. kolovoza 2021.,
prihvaćeno 27. svibnja 2022.

Humani papilomavirus (HPV) najčešći je virusni uzročnik infekcija spolnog sustava. Vjerojatnost da će žena ili muškarac u dobi do 45 godina biti izloženi HPV-u veća je od 80%.[1] Infekcija je najčešća u prvim godinama nakon stupanja u seksualne odnose, tj. u dobi do 25 godina.[2] Većina infekcija je asimptomatska, a samoizlječenje nastupa unutar dvije godine u više od 90% slučajeva.[3] U manjem broju slučajeva nastaje kronična infekcija.

Dugotrajna infekcija visokorizičnim tipovima HPV-a glavni je uzročnik raka vrata maternice. Čimbenici koji povećavaju rizik za kroničnu infekciju visokorizičnim tipovima HPV-a su upotreba oralnih kontraceptiva ili liječenje sistemskim glukokortikoidima u prvoj godini nakon nastanka infekcije.[4] Tipovi HPV-a 16 i 18 najčešći su uzročnici malignih promjena vrata maternice.[5]

Rak vrata maternice povezan je s tipovima HPV-a 16 i 18 u 70% slučajeva.[6] U Hrvatskoj je 2018. godine prevalencija tipova HPV-a 16 i 18 iznosila 18%.[7] U žena dobi od 30 do 39 godina rak vrata maternice treći je najčešći rak, nakon raka dojke i štitnjače.

Dobno standardizirane stope incidencije raka vrata maternice u Hrvatskoj iznosile su 2018. godine 10,9 na 100.000, a smrtnost je bila 4,3 na 100.000.[8] Primarna prevencija raka vrata maternice uključuje javnozdravstvene metode koje se koriste s ciljem prevencije infekcije HPV-om, edukaciju o spolnom i reproduktivnom zdravlju djece i mladih te cijepljenje protiv HPV-a kao najučinkovitiju metodu. Sekundarna prevencija podrazumijeva preventivni ginekološki pregled i organizirani nacionalni probir, a tercijarna prevencija liječenje invazivnog oblika raka vrata maternice.[9]

Cjepivo protiv HPV-a u većini zemalja svijeta primjenjuje se od 2006. godine.[10] U Hrvatskoj je četverovalentno cjepivo registrirano 2007. godine, a dvovalentno 2008. godine.[8] U to vrijeme cijepljenje je bilo dostupno uz plaćanje ili sufinanciranjem lokalnih sredina, pojedinih gradova i županija. Godine 2015. cjepivo protiv HPV-a uvedeno je u Nacionalni program cijepljenja u sklopu kojega je preporučeno besplatno dobrovoljno cijepljenje protiv infekcije HPV-om za učenice osmog razreda osnovne škole. Sljedeće godine preporučeno je besplatno dobrovoljno cijepljenje protiv infekcije HPV-om za djevojčice i dječake iz osmog razreda osnovne škole i prvih razreda srednjih škola. Od 2019. godine do danas provodi se javnozdravstvena akcija besplatnog cijepljenja za sve osobe do 25. godine starosti kako bi se mladima pružila dodatna prilika za cijepljenje. Godine 2015. u Hrvatskoj je registrirano devetvalentno cjepivo. Sva tri registrirana cjepiva pružaju zaštitu protiv HPV-a tipova 16 i 18. Devetvalentno cjepivo protiv HPV-a dodatno štiti od pet onkogenih tipova HPV-a (31, 33, 45, 52, 58), uzročnika premalignih promjena vrata maternice i raka vrata maternice.

Stavovi društva o cijepljenju, uključujući i cijepljenje protiv HPV-a, velikim su dijelom određeni načinom komunikacije i svim informacijama koje pacijenti primaju od liječnika.[11] Nepovjerenje liječnika u sigurnost i učinkovitost cjepiva protiv HPV-a utječe i na kvalitetu i odabir informacija koje pružaju pacijentima.[12] Roditelji koji su potpuno informirani o sigurnosti cjepiva i upoznati s njegovima potencijalnim rizicima manje su podložni znanstveno neutemeljenim porukama raznih skupina i protivnika cijepljenja.[11] Neprestano propitkujući razinu znanja, potičemo da se stavovi o cijepljenju osnažuju, potkrijepljeni novim podatcima zasnovanima na medicinskim dokazima.

Ispitanici i metode

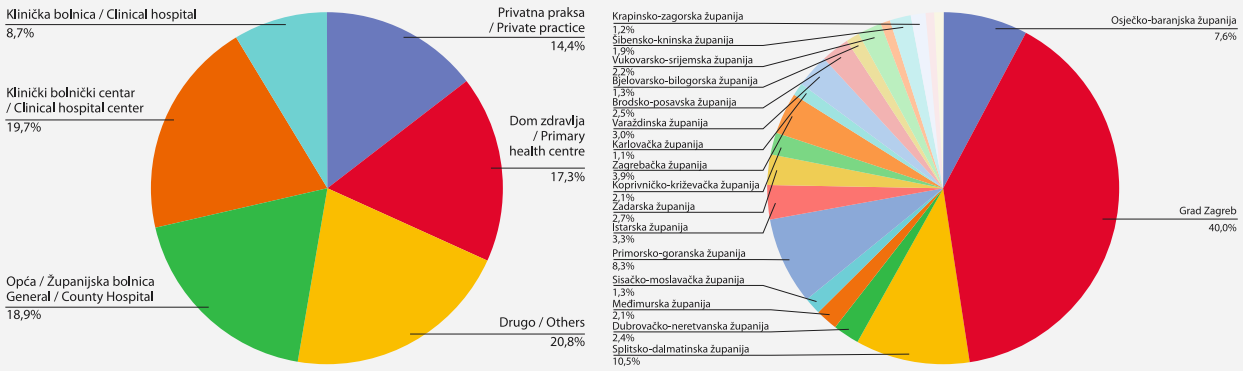
Istraživanje je deskriptivna, opažajna, presječna studija (engl. *cross-sectional study*). Ispitanici su liječnici u Republici Hrvatskoj, članovi Hrvatske liječničke komore (HLK). U suradnji s HLK-om, ispitanicima je poslan elektronički upitnik *Informiranost i stav liječnika o HPV cjepivu u Republici Hrvatskoj* koji je bio dostupan od 12. do 31. listopada 2020. godine. Pozivi za sudjelovanje i upitnik poslani su svim liječnicima čije su se adrese elektroničke pošte nalazile u bazi HLK.

Pitanja su se odnosila na znanja, mišljenja i stavove liječnika o cijepljenju, dostupnosti cjepiva protiv HPV-a, procijepljenosti, ali i spremnosti na cijepljenje ispitanika osobno ili njihove djece. Promatrana su sociodemografska obilježja: dob, spol, prebivalište, radni staž i zaposlenost ispitanika prema radnom mjestu. Ispitanicima je postavljeno i pitanje utječe li trenutna pandemija COVID-19 na stav opće populacije o cijepljenju protiv HPV-a.

Dodatno su izdvojeni i analizirani odgovori specijalizanata i specijalista ginekologije i opstetricije, infektologije, obiteljske medicine, školske medicine, epidemiologije i javnozdravstvene medicine koji svojim svakodnevnim radom i informiranjem djece, mladih i njihovih roditelja o prevenciji HPV-om uzrokovanih bolesti potiču svijest o važnosti cijepljenja protiv HPV-a.

Rezultati

Elektronički upitnik primilo je ukupno 18.421 ispitanika. Upitnike je ispunilo 1.688 ispitanika, što predstavlja stopu odgovora od 9,2%. Ispitanici su većinom ženskog spola (1.233 od 1.688; 73,05%), dobne skupine od 31 do 49 godina (714 od 1.688; 42,3%) s prebivalištem u Gradu Zagrebu (slika 1). Više od polovice ispitanika su specijalisti (1.016 od 1.688; 60,19%), zatim liječnici bez specijalizacije (387 od 1.688; 22,93%) i specijalizanti (285 od 1.688; 16,88%). Prema godinama radnog iskustva, 621 (36,79%) ispitanika ima manje od 10 godina, 714 (42,3%) ispitanika ima između 10 i 30 godina, a 353 (20,91%) ispitanika ima više



Slika 1. Raspodjela ispitanika prema mjestu rada i prebivalištu

Figure 1. Distribution of respondents by place of work and residence

od 30 godina radnog iskustva (tablica 1). Sociodemografska obilježja ispitanika prikazana su u tablici 1.

Na pitanja o izvoru informacija o cjepivu protiv HPV-a s mogućnošću višestrukih odgovora, 1.281 ispitanika kao odgovor je navelo stručnu literaturu i predavanja. Medije poput interneta, televizije, radija i novina navelo je 669 ispitanika, a drugo 822 ispitanika. Na pitanja koja se odnose na dostupnost cjepiva protiv HPV-a gotovo su svi ispitanici – njih 1.674 (99,17%) odgovorili da je cjepivo dostupno, a 14 ispitanika (0,83%) odgovorilo je da ne zna, od kojih 13 pripada skupini specijalista. Usporedbom odgovora liječnika bez specijalizacije, specijalizanata ili specijalista na pitanje o dostupnosti cjepiva, odgovor na pitanje nije znalo razmjerno više specijalista. (p vrijednost = 0,040347) (tablica 2).

Velika većina ili više od četiri petine ispitanika, njih 1.466 (86,85%) smatra da je cijepljenje protiv HPV-a preporučeno svim osobama obaju spolova starijima od 9 godina, dok manji dio, njih 185 (10,96%) smatra da je cijepljenje preporučeno samo za žene reproduktivne dobi, 27 (1,6%) ispitanika ne zna za koju ciljnu skupinu je cijepljenje preporučeno, a 10 (0,59%) ispitanika smatra da cjepivo nikome nije preporučeno. Na ovo pitanje ne postoji statistički značajna razlika odgovora između grupa ispitanika: liječnika bez specijalizacije, specijalista i specijalizanata (p vrijednost = 0,123924) (tablica 2).

Više od polovine, 1.022 (60,55%) ispitanika misli da se žena s anamnestičkim podatkom liječenja cervikalne displazije može cijepiti protiv HPV-a, trećina odnosno 497 (29,44%) ispitanika ne zna odgovor na ovo pitanje, a samo 169 (10,01%) ispitanika smatra da nije ispravno cijepiti navedenu skupinu pacijentica. Dokazana je statistički značajna razlika (p=0,01348) između odgovora grupa ispitanika: liječnika bez specijalizacije, specijalizanata i specijalista. U skupini liječnika bez specijalizacije njih 261 (67,44%) odgovorilo je da cer-

Tablica 1. Sociodemografski pokazatelji

Table 1. Sociodemographic indicators

Sociodemografski pokazatelji / Sociodemographic indicators	N	%
Spol / Gender		
Žene / Women	1.233	73,05
Muškarci / Men	455	26,95
Dob / Age		
≤30	386	22,87
31–49	714	42,3
≥50	588	34,83
Mjesto rada / Place of work		
Dom zdravlja / Primary health care centre	293	17,36
Opća ili Županijska bolnica / General or County Hospital	320	18,96
Klinička bolnica / Clinical Hospital	147	8,71
Klinički bolnički centar / Clinical Hospital Centre	333	19,73
Privatna praksa / Private practice	243	14,4
Drugo / Other	352	20,85
Stručna osposobljenost prema završenoj specijalizaciji / Professional status according to the completed medical degree		
Liječnici bez specijalizacije / Medical doctors	387	22,93
Specijalizanti / Residents	285	16,88
Specijalisti / Specialists	1.016	60,19
Godine radnog staža / Years of work experience		
<10	627	36,79
10–30	714	42,3
>30	353	20,91

Tablica 2. Usporedba odgovora na pitanja o cjepivu prema završenoj specijalizaciji
Table 2. Comparison of answers to questions about vaccine in relation to the level of specialisation

	Liječnici bez specijalizacije / Edical doctors	Specijalizanti / Residents	Specijalisti / Specialists	p vrijednost / p value
Odgovori na pitanje o dostupnosti cjepiva / Answers to the question about vaccine availability				
Dostupno / Available	386 (99,74%)	285 (100%)	1003 (98,72%)	
Nije dostupno / Not available	0	0	0	**0,040347**
Ne znam / I do not know	1 (0,26%)	0	13 (1,28%)	
Odgovori na pitanje kome je cjepivo preporučeno / Answers to the question of to whom the vaccine is recommended to				
Nikome / To no one	2 (0,52%)	0	8 (0,79%)	
Ženama reproduktivne dobi / To women of reproductive age	35 (9,04%)	31 (10,88 %)	119 (11,71%)	0,123924
Svima starijima od 9 godina / To everyone older than 9 years	347 (89,66%)	252 (88,42%)	867 (85,33%)	
Ne znam / I do not know	3 (0,78%)	2 (0,7%)	22 (2,17%)	
Odgovori na pitanje predstavlja li liječenje cervikalne displazije kontraindikaciju za cijepljenje / Answers to the question whether the treatment of cervical dysplasia represents a contraindication to vaccination				
Ne / No	261 (67,44%)	168 (59,11%)	593 (58,37%)	
Da / Yes	35 (9,04%)	35(12,37%)	99 (9,74%)	**0,01348**
Ne znam / I do not know	91 (23,51%)	82 (28,52%)	324 (31,89%)	

vikalna displazija ne predstavlja kontraindikaciju za cijepljenje, 35 (9,04%) je odgovorilo da predstavlja, a 91 (23,51%) ne zna predstavlja li podatak o liječenju cervikalne displazije kontraindikaciju za cijepljenje. Na isto pitanje, 168 (59,11%) specijalizanata smatra da liječenje cervikalne displazije ne predstavlja kontraindikaciju, 35 (12,37%) da predstavlja kontraindikaciju, a 82 (28,52%) nije znalo odgovor. U skupini specijalista, njih 593 (58,37%) odgovorilo je da liječenje cervikalne displazije ne predstavlja i 99 (9,74%) da predstavlja kontraindikaciju za cijepljenje, a 324 (31,89%) nije znalo odgovor.

Na pitanje o statusu cijepljenja protiv HPV-a samo je 208 (12,32%) liječnika izjavilo da je cijepljeno protiv HPV-a. U grupi ispitanika koji nisu cijepljeni, njih 100 (6,76%) se planira cijepiti, njih 1.168 (78,92%) izjavilo je da se neće cijepiti, a 212 (14,32%) ispitanika ne zna hoće li se cijepiti protiv HPV-a. Udio ispitanika s obzirom na status cijepljenja i spremnost na cijepljenje prema dobnim skupinama prikazan je na slici 2.

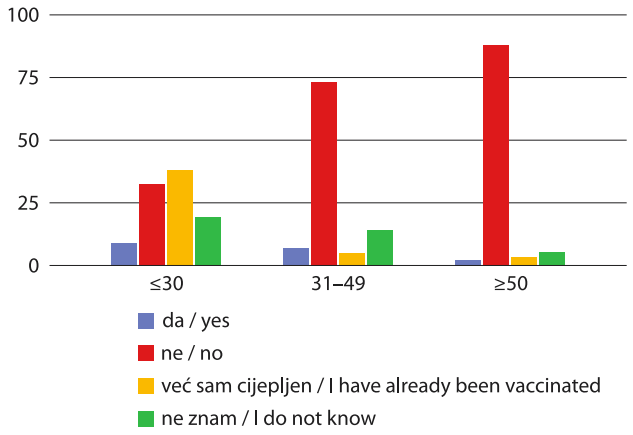
Analizirajući stopu cijepljenih liječnika svih specijalnosti, najveću skupinu cijepljenih protiv HPV-a čine liječnici bez specijalizacije (n=112 od 371; 30,19%), otorinolaringolozi (n=6 od 31; 19,35%), opći kirurzi (n=2 od 13; 15,38%), epidemiolozi (n=2 od 13; 15,38%), internistički onkolozi (n=1 od 7; 14,29%), infektolozi (n=3 od 21; 14,29%), specijalisti školske i adolescentne medicine (n=8 od 59; 13,56%), pedijatri (n=13 od 96; 13,54%), specijalisti javnozdravstvene medicine (n=1 od 8; 12,5%).

Analizirajući udio cijepljene djece u skupini od 1.059 ispitanika koji imaju djecu, 333 (31,4%) liječnika je cijepilo svoje dijete protiv HPV-a, a 726 (68,56%) ispitanika to nije učinilo. Ispitanici koji nisu cijepili svoju djecu ili nemaju djecu (ukupan broj 1.355), planiraju u budućnosti cijepiti svoje dijete protiv HPV-a u 46,64% (632 ispitanika), 217 (16,01%) ispitanika to ne planira učiniti, dok 139 (10,26%) ispitanika ne zna, a 367 (27,08%) onih koji nemaju djecu ne razmišlja još o tome. Dokazana je statistički značajna razlika stope cijepljene djece prema dobnim skupinama njihovih roditelja ($p<0,0001$). Najviše je cijepljene djece roditelja starijih od 50 godina (slika 3).

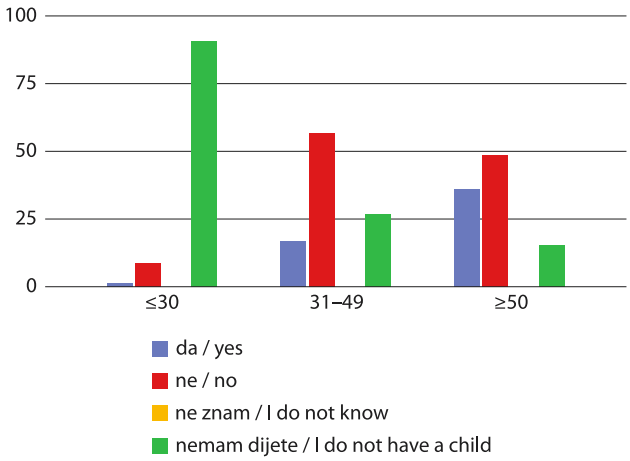
Da su zagovaratelji/ce cijepljenja smatra 1.546 (91,59%) ispitanika, 53 (3,14%) ispitanika izjasnilo se da su protivnici cijepljenja, a 89 (5,27%) ispitanika nema svoj stav prema cijepljenju općenito. Kao najčešći razlozi protivljenja cijepljenju protiv HPV-a navedene su nuspojave i mišljenje da je cijepljenje nepotrebno.

Najviše ispitanika, njih 651 (38,57%) smatra da pandemija COVID-19 pozitivno utječe na stav šire populacije o potrebi cijepljenja, 342 (20,26%) ispitanika smatra da pandemija ima negativan utjecaj na mišljenje šire populacije o potrebi cijepljenja, 336 (19,91%) ispitanika smatra da nema navedenog utjecaja, a 359 (21,27%) ispitanika nema mišljenje o tome.

Usporedbom odgovora liječnika koji sudjeluju u javnozdravstvenim mjerama promicanja važnosti cijepljenja dobiveni su sljedeći rezultati: liječnici specijalisti



Slika 2. Udio ispitanika s obzirom na status cijepljenja i spremnost na cijepljenje prema dobnim skupinama
Proportion of respondents with regard to their vaccination status and readiness for vaccination by age groups



Slika 3. Udio ispitanika koji su cijepili djecu prema dobnim skupinama
Figure 3. Proportion of respondents who vaccinated their children by age groups

epidemiologije (n=13) većinom su ženskog spola (n=11; 84,62%), dobne skupine iznad 50 godina (n=8, 61,54%) s najčešćim prebivalištem u Gradu Zagrebu (n=4; 30,77%). Iz ove skupine 2 (15,38%) ispitanika cijepljeno je protiv HPV-a, 10 (76,92%) se ne planira cijepiti, a jedan ispitanik ne zna želi li cijepljenje protiv HPV-a. Među ispitanicima koji imaju djecu (n=11), više njih (n=7; 3,63%) cijepilo je svoje dijete, a 4 (36,36%) ispitanika nije cijepilo dijete protiv HPV-a.

Liječnici specijalisti infektologije (n=21) većinom su muškog spola (n=12; 57,14%), dobne skupine između 31 i 49 godina (n=13; 61,9%) s najčešćim prebivalištem u Gradu Zagrebu (n=7; 33,33%). Iz skupine liječnika infektologa, protiv HPV-a cijepljena su 3 (14,29%) ispitanika, njih 14 (66,67%) se ne planira cijepiti, dvoje planira cijepljenje (9,52%), a dvoje ispitanika (9,52%) ne zna želi li cijepljenje protiv HPV-a. Među ispitanicima koji imaju djecu (n=12), četvero ispitanika (33,33%) cijepilo je dijete, a 8 (66,67%) ispitanika nije cijepilo dijete protiv HPV-a.

Liječnici specijalizanti i specijalisti školske medicine koji su sudjelovali u istraživanju (n=59) većinom su ženskog spola (n=56; 94,92%), dobne skupine iznad 50 godina (n=29; 49,15%), s najčešćim prebivalištem u Gradu Zagrebu (n=16; 27,12%) te radnim mjestom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti koja ne uključuje domove zdravlja (n=48; 81,6%). Iz ove skupine 8 (13,56%) ispitanika cijepljeno je protiv HPV-a, 2 (3,39%) se planira cijepiti, dok ostatak ne zna odgovoriti ili ne planira cijepljenje protiv HPV-a. Među ispitanicima koji imaju djecu (n=44) više njih (n=24; 54,55%) nije cijepilo svoje dijete, a 20 (45,45%) ispitanika je cijepilo dijete protiv HPV-a.

Liječnici specijalisti javnozdravstvene medicine (n=8) većinom su ženskog spola (n=6; 75%), dobne skupine iznad 50 godina (n=6, 75%) s najčešćim prebivalištem u Gradu Zagrebu (n=3; 37,5%). Iz ove skupine jedan ispitanik (12,5%) cijepljen je protiv HPV-a, a njih 7 (87,5%) ne planira cijepljenje. Među ispitanicima koji imaju djecu (n=6), niti jedan ispitanik nije cijepio svoje dijete, a 4 (66,67%) ispitanika to planira učiniti u budućnosti.

Liječnici specijalizanti i specijalisti ginekologije i opstetricije koji su sudjelovali u istraživanju (n=199; 11,79%) većinom su ženskog spola (n=124; 62,31%), stariji od 50 godina (n=95; 47,74%), s najčešćim prebivalištem u Gradu Zagrebu (n=84; 42,21%) te radnim mjestom u privatnoj praksi (n=55; 27,64%). Iz ove skupine 14 (7%) ispitanika cijepljeno je protiv HPV-a, 12 (6,03%) se planira cijepiti, dok ostatak ne zna odgovoriti ili ne planira cijepljenje protiv HPV-a. Među ispitanicima koji imaju djecu (n=157) malo više od dvije trećine njih (n=107; 68,15%) nije cijepilo svoje dijete, a 50 (31,85%) ispitanika je cijepilo dijete protiv HPV-a.

Liječnici specijalizanti i specijalisti obiteljske medicine koji su sudjelovali u istraživanju (n=75) većinom su ženskog spola (n=65; 86,67%), dobne skupine starijih od 50 godina (n=47; 62,67%), s najčešćim prebivalištem u Gradu Zagrebu (n=22; 29,33%) te radnim mjestom u domu zdravlja (n=40; 53,33%). Iz ove skupine 4 (5,33%) ispitanika cijepljeno je protiv HPV-a, 2 (2,67%) se planira cijepiti, dok ostatak ne zna odgovoriti ili ne planira cijepljenje protiv HPV-a. Među ispitanicima koji imaju djecu (n=57) gotovo dvije trećine njih (n=36; 63,16%) nije cijepilo svoje dijete, a malo više od jedne trećine, 21 (36,84%) ispitanika cijepilo je dijete protiv HPV-a.

Usporedbom odgovora navedenih skupina liječnika nije utvrđena statistički značajna razlika među odgovorima na pitanje o dostupnosti cijepljenja (p= 0,9711708412), na pitanje kojim dobnim skupinama je cijepljenje preporučeno (p= 0,078567596), o spremno-

sti na cijepljenje (p= 0,6966141126), cijepnom statusu djece ispitanika (p= 0,1016076325), spremnosti na cijepljenje djece protiv HPV-a (p= 0,219653667) i stava o cijepljenju općenito (p=0,4216013231).

Statistički značajna razlika (p= 2e-7) dokazana je uspoređujući odgovore na pitanje može li se žena s anamnezom cervikalne displazije cijepiti protiv HPV-a. Specijalisti javnozdravstvene medicine odgovorili su pozitivno na pitanje u 87,5% slučajeva (n=7), specijalizanti ili specijalisti školske medicine u 86,44% (n=51) slučajeva, specijalizanti ili specijalisti ginekologije i opstetricije u 80,40% (n=160), specijalizanti i specijalisti epidemiologije u 76,92% (n=10), specijalizanti i specijalisti infektologiije u 76% slučajeva (n=16), a specijalizanti ili specijalisti obiteljske medicine u 52% (n=39) slučajeva.

Rasprava

Strateška savjetodavna skupina stručnjaka za imunizaciju (engl. *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* – SAGE) definirala je pojam oklijevanja s cjepivom kao odgađanje u primanju cjepiva ili odbijanje cijepljenja unatoč dostupnosti usluga cijepljenja.[13] Zahvaljujući programu obvezatnog cijepljenja, Hrvatska niz godina bilježi uspješnost u kontroli bolesti protiv kojih se cijepi uz dobar odaziv populacije. Međutim, pojedinačna protivljenja posljednjih godina dovela su do polarizacije mišljenja o potrebi cijepljenja. Na lošiji odaziv utječe razmišljanje roditelja o sastavu i nuspojavama cjepiva, socijalni i ekonomski čimbenici, a u određenoj mjeri i zagovaranje alternativnih metoda liječenja i javni pozivi protivnika cijepljenja.[14] Rezultati populacijske studije provedene na uzorku od 1.000 ispitanika u Republici Hrvatskoj pokazali su da je udio ispitanika koji odbijaju cijepljenje 10,6%, a oklijeva 19,5% ispitanika.[14] Uz javnozdravstvene akcije poticanja svijesti o važnosti cijepljenja, pružanje specifičnih mjera prevencije oslanja se na rad liječnika koji pružaju informacije o cijepljenju temeljene na medicinskim dokazima.

Savjetodavni odbor za imunizaciju (engl. *Advisory Committee on Immunization Practices* – ACIP) Centra za kontrolu bolesti i prevenciju (engl. *Center for disease control and prevention* – CDC) preporučuje sustavno cijepljenje djevojčica i dječaka dobi od 11 i 12 godina, a s cijepljenjem se može započeti od 9 godina starosti. Naknadno cijepljenje preporučuje se i za osobe dobi do 26 godina koje nisu prethodno cijepljene. Odluka o cijepljenju nakon 26. godine je individualna i donosi se na temelju procjene pojedinačnih rizika.[15] Iako je cjepivo protiv HPV-a u Sjedinjenim Američkim državama registrirano za primjenu u osoba do dobi od 45 godina, analize troškovne učinkovitosti nisu opravdale njegovu sustavnu primjenu u starijoj dobi.[5] U Hrvatskoj je cijepljenje protiv HPV-a dostupno i besplatno za sve osobe koje pohađaju osmi razred osnovne škole, a ovisno o raspoloživosti cjepiva i za sve osobe do 25. godine starosti.[16] Cijepiti se mogu i žene i muškarci nakon ove dobi.

Promatrajući socioekonomske pokazatelje, 90% smrtnih slučajeva od raka vrata maternice u svijetu bilježi se u zemljama s niskim dohotkom, slabo razvijenim sustavom probira na rak vrata maternice i suboptimalnom onkološkom skrbi.[17] U ovim zemljama procijepljenost djevojčica kojima je cijepljenje protiv HPV-a namijenjeno iznosi 3%.[10] U zemljama svijeta s visokim dohotkom stopa procijepljenosti djevojčica u dobi od 10 do 20 godina iznosila je 2014. godine 32%.[18] Iste godine u Europi stopa procijepljenosti primarne ciljne skupine djevojčica u dobi od 9 do 14 godina, kao i populacije u kojoj je provedeno naknadno cijepljenje iznosila je oko 50%.[19] U velikoj švedskoj studiji koja je uključivala 1,672.983 žena dobi do 30 godina, 527.871 (32%) žena primilo je barem jednu dozu četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a. Omjer stope incidencije raka vrata maternice kod žena koje su primile cjepivo i onih koje nisu bio je 0,12 (95% CI, 0,00 do 0,34) među ženama koje su cijepljene prije navršene 17. godine života i 0,47 (95% CI, 0,27 do 0,75) među ženama koje su cijepljene u dobi od 17 do 30 godina.[20]

Rezultati našeg istraživanja upućuju na nisku stopu cijepljenih liječnika protiv infekcije HPV-om u Republici Hrvatskoj. Udio cijepljenih liječnika protiv infekcije HPV-om u ovom istraživanju iznosi 12,32%. U skupini ispitanika značajno je više cijepljenih žena nego muškaraca. Od ispitanika koji nisu cijepljeni protiv HPV-a samo 6,76% planira to učiniti u budućnosti.

Podatci o procijepljenosti liječnika u drugim zemljama su ograničeni, a dio se odnosi na spremnost liječnika na cijepljenje. Istraživanje provedeno na nešto manjem broju ispitanika (istraživanje je uključivalo 1.152 liječnika i medicinskih sestara zaposlenih u javnim bolnicama u Hong Kongu) pokazalo je da je 30,2% liječnika i 21,2% medicinskih sestara sklono cijepiti se protiv HPV-a.[21] Pozitivan stav o cijepljenju protiv HPV-a izrazila je i većina ispitanika studije provedene u Velikoj Britaniji, s visokim udjelom ispitanika koji bi preporučili cijepljenje drugima (98,3%). U navedenoj skupini 88,2% ispitanika smatralo je kako je cijepljenje preporučeno i osobama muškog spola.[22] U norveškoj studiji provedenoj među zdravstvenim djelatnicima pitanje o spremnosti na cijepljene vlastite djece bilo je pokazatelj stava o cijepljenju. Udio liječnika koji su bili spremni cijepiti vlastito dijete protiv HPV-a iznosio je 68%, a medicinskih sestara 93%. Spremnost na cijepljenje vlastite djece korelirala je s mlađom dobi ispitanika, profesijom medicinskih sestara, manjom zabrinutošću zbog nuspojava i neslaganjem stručnih mišljenja.[23]

U istraživanju u kojemu je sudjelovalo 2.000 liječnika iz Saudijske Arabije, udio cijepljenih iznosio je

7,6%. Manje od polovine, tj. 41,2% izrazilo je spremnost na cijepljenje, ali je većina, njih 77,6%, izrazila spremnost na cijepljenje vlastite djece.[24] U manjem američkom istraživanju u kojemu je sudjelovalo 63 liječnika udio cijepljenih ginekologa i otorinolaringologa iznosio je 29%. Većina necijepljenih, njih 80,4% iskazalo je spremnost na cijepljenje.[25]

Stope procijepljenosti liječnika u različitim društvima potrebno je analizirati sukladno stupnju edukacije liječnika, izloženosti infekciji HPV-om, spoznaji o toj infekciji i seksualnoj aktivnosti. Na odluku o cijepljenju utječe i cijena cjepiva, kao i socioekonomske razlike društva.[26]

Prema novijim istraživanjima udisanje aerosola s česticama DNK HPV-a za vrijeme zahvata kirurškog liječenja premalignih i malignih lezija vrata maternice izlaže medicinske djelatnike riziku nastanka bolesti povezanih s infekcijom HPV-om (orofaringealnog karcinoma, laringealne papilomatoze).[27] U kontestu profesionalne izloženosti infekciji HPV-om, a uz primjenu odgovarajućih mjera zaštite od infekcije koje uključuju nošenje maski (N95), korištenje uređaja za sukciju dima i ventilaciju operacijske sale, Američko društvo za kolposkopiju i cervikalnu patologiju preporučuje cijepljenje protiv HPV-a svih medicinskih radnika s profesionalnom izloženošću ovom virusu.[28]

Odgovori ispitanika istraživanja na pitanja kome je cjepivo preporučeno i predstavlja li cervikalna displazija kontraindikaciju za cijepljenje ukazuju na potrebu za većom edukacijom liječnika. Cijepljenje je poželjno učiniti prije prvoga spolnog odnosa[29], no cjepivo protiv HPV-a se preporučuje i spolno aktivnim osobama. Dosadašnja istraživanja su pokazala da je cjepivo protiv HPV-a korisno primijeniti i kod osoba koje su liječene zbog premalignih lezija vrata maternice.[16] Liječnici, ispitanici ovog istraživanja, kao jedan od najčešćih razloga protivljenja cijepljenju protiv HPV-a naveli su nuspojave i mišljenje da je cjepivo nepotrebno. Svjetska zdravstvena organizacija prati nuspojave i sigurnost cjepiva protiv HPV-a od 2007. godine.[30] Prijavljene nuspojave većinom su blage i uključuju lokalne reakcije na mjestu uboda. Do 2016. godine u svijetu je iskorišteno više od 200 milijuna doza cjepiva protiv HPV-a, koje se pokazalo sigurnim.[30] Druge češće zabilježene nuspojave su glavobolja, mučnine, blago povišena tjelesna temperatura, bolovi u mišićima i zglobovima i slično. Teške alergijske reakcije nakon primjene cjepiva protiv HPV-a vrlo su rijetke.

Prema nordijskoj studiji koja obuhvaća period praćenja od 14 godina dokazana učinkovitost četverovalentnog cjepiva protiv cervikalnih displazija visokog stupnja iznosila je 100% tijekom više od 12 godina, s tendencijom prema kontinuiranoj zaštiti u trajanju od 14 godina nakon cijepljenja, pri čemu nije potrebna dodatna doza cjepiva.[31] Osim visokorizičnih tipova HPV-a 16 i 18, četverovalentno kao i dvovalentno cjepivo pružaju križnu zaštitu i protiv drugih onkogenih tipova: tipova HPV-a 31 i 45. U odnosu na ova cjepiva, deveterovalentno cjepivo protiv HPV-a dokazano štiti protiv infekcija uzrokovanih tipovima HPV-a 31, 33, 45, 52 i 58 tijekom šest godina od primjene cjepiva kod žena dobi od 16 do 26 godina.[29] U ovoj dobnoj skupini dokazana je učinkovitost od oko 97% protiv lezija cerviksa, vulve i vagine visokog stupnja povezanih s tipovima HPV-a 31, 33, 45, 52 i 58.[29] U vremenu od 90 mjeseci nakon cijepljenja deveterovalentnim cjepivom protiv HPV-a, više od 90% djevojčica i dječaka dobi od 9 do 15 godina imalo je zaštitna protutijela na svaki od tipova HPV-a protiv kojih cjepivo pruža zaštitu.[32]

Udio obitelji u gradu Zagrebu u kojima su djeca dobi do 18 godina cijepljena dodatnim preporučenim cjepivima, a koja nisu u kalendaru obveznog cijepljenja, iznosi 12%. Analizirana dodatna cjepiva uključuju cjepivo protiv pneumokoka, rotavirusa, gripe, vodenih kozica, krpeljnog meningoencefalitisa, hepatitisa A, hepatitisa B i druga, pritom ne ubrajajući cjepivo protiv HPV-a. O infekciji HPV-om nedovoljno je informiran svaki drugi roditelj. Roditelji uglavnom smatraju infekciju HPV-om spolno prenosivom bolešću i ne povezuju ju s nastankom raka vrata maternice. Svaki treći roditelj ne zna da je cjepivo dostupno, a tek svaki četvrti roditelj zna da je cjepivo besplatno za djevojčice i dječake iz osmih razreda osnovne škole. Udio obitelji u kojima je barem jedno dijete cijepljeno protiv HPV-a iznosi 11%. Spremnost na cijepljenje izrazilo je razmjerno više roditelja ženske djece nego muške, a svaki šesti roditelj smatra da je nepotrebno cijepiti muško dijete.[33]

U našem istraživanju liječnici stariji od 50 godina imaju očekivano najmanju procijepljenost, ali su oni u najvećem broju cijepili svoju djecu. Status cijepljenja djece cjepivom protiv HPV-a u ovom istraživanju poslužio je kao izravan pokazatelj stava liječnika o cijepljenju. Liječnici mlađi od 30 godina imaju očekivano najveću procijepljenost, a razlog najmanjeg udjela cijepljene djece u toj dobnoj skupini mogla bi biti činjenica da njihova djeca nisu dosegla dob kada je moguće cijepljenje u Republici Hrvatskoj. U skupini roditelja dobi od 30 do 49 godina značajno je manje cijepljene djece nego u skupini roditelja dobi iznad 50 godina. Razlog najvećeg broja cijepljene djece roditelja starijih od 50 godina mogla bi biti činjenica da su njihova djeca stekla dob tijekom koje je cijepljenje dostupno u Republici Hrvatskoj. Prema odgovorima liječnika svih dobnih skupina možemo očekivati bolju procijepljenost njihove djece u budućnosti.

Nedostatci istraživanja

Rezultati prikazani u ovom istraživanju prikupljeni su upitnikom koji je ispitanicima bio dostupan putem

poveznice poslane elektroničkom poštom. Unatoč činjenici da su prikupljeni podatci anonimni i da se ispunjavanje nije odvijalo uz prisutnost ispitivača, stopa odgovora ispitanika je niska. Uz tehničke razloge, dostupnost poveznice i pristup internetu, uzrok niske stope odgovora mogao bi biti smanjen interest ispitanika za predmetnu tematiku. Iz tog razloga moguće je zaključiti kako su istraživanju pristupili ispitanici s većim interesom i znanjem o infekciji HPV-om i cijepljenju, a navedeni rezultati u tom slučaju nisu dovoljno objektivan pokazatelj veće populacije liječnika. Podatci o mišljenju i stavovima o cijepljenju, statusu cijepljenja i spremnosti na cijepljenje ispitanika i njihove djece prikazani su udjelima. Iako rezultati daju uvid u trenutno stanje pojedinih karakteristika populacije, nije moguće zaključiti o uzročno-posljedičnoj povezanosti sociodemografskih obilježja, znanja, mišljenja i stavova o cijepljenju sa statusom cijepljenja ispitanika i njihove djece.

Zaključak

Većina ispitanika ovog istraživanja ima pozitivan stav o cijepljenju protiv HPV-a. Iako je stopa liječnika i njihove djece cijepljenih protiv HPV-a razmjerno niska, većina ispitanika ističe kako su spremni cijepiti svoje dijete u budućnosti. Niska stopa cijepljenih liječnika vjerojatno je posljedica manjeg broja ispitanika mlađih dobnih skupina koji su imali priliku biti cijepljeni. Ipak, spremnost na cijepljenje vlastite djece važan je pokazatelj stava o cijepljenju. Od struka koje sudjeluju u javnozdravstvenim mjerama promicanja važnosti cijepljenja najveći udio cijepljenih liječnika zabilježen je kod specijalista i specijalizanata epidemiologije, infektologije, školske medicine, potom javnozdravstvene medicine te specijalista i specijalizanata ginekologa, a zatim kod liječnika obiteljske medicine. Prema dobnima skupinama, najviše cijepljenih protiv HPV-a zastupljeno je u osoba mlađih od 30 godina, liječnika bez specijalizacije. Veći udio mladih u ukupnom broju cijepljenih protiv HPV-a ukazuje na potrebu dostupnosti cjepiva kao preduvjeta uspješne procijepljenosti. Primarna prevencija raka vrata maternice dugotrajan je proces čiji će se rezultati vidjeti nakon nekoliko godina. U ovom trenutku nastavlja se pozitivan trend.

LITERATURA

1. *Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE.* The Estimated Lifetime Probability of Acquiring Human Papillomavirus in the United States. Sex Transm Dis. 2014;41:660–4.
2. *Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L.* Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol. 2018;47:14–26.
3. *Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Caruntu C, Sarbu MI, Matei C i sur.* New insights in the pathogenesis of HPV infection and the associated carcinogenic processes: The role of chronic inflammation and oxidative stress. J Immunol. Res [serial on the Internet]. Dostupno na: https://doi.org/10.1155/2018/5315816. Pristupljeno 21. 4. 2021.
4. *Stensen S, Kjaer SK, Jensen SM, Frederiksen K, Junge J, Iftner T i sur.* Factors associated with type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infection: A population-based study. Int J Cancer. 2016;138(2):361–8.
5. *Oliveira CR, Niccolai LM.* Monitoring. HPV vaccine impact on cervical disease: Status and future directions for the era of cervical cancer elimination. Prev Med [serial on the Internet]. Dostupno na: https://doi.10.1016/j.ypmed.2020.106363. Pristupljeno 4. 4. 2021.
6. *González JV, Deluca GD, Correa RM, Liotta DJ, Basiletti JA, Fellner MD i sur.* Strong reduction in prevalence of HPV16/18 and closely related HPV types in sexually active adolescent women following the introduction of HPV vaccination in Argentina. Papillomavirus Res. [serial on the Internet]. Dostupno na: https://doi.10.1016/j.pvr.2020.100208. Pristupljeno 4. 4. 2021.
7. *hpvcenter.*net [Internet]. Barcelona: Croatia Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2018 [cited 2021 Aug 1]. ICO/IARC HPV Information Centre. Dostupno na: https://hpvcentre.net/statistics/reports/HRV_FS.pdf. Pristupljeno 1. 8. 2021.
8. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Bilten incidencija raka u Hrvatskoj 2018. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/bilten-incidencija-raka-u-hrvatskoj-2018-godine. Pristupljeno 3. 4. 2021.
9. *World Health Organization.* Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. 2. izd. 2014;366–78.
10. *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.
11. *Leask J, Chapman S, Hawe P, Burgess M.* What maintains parental support for vaccination when challenged by anti-vaccination messages? A qualitative study. Vaccine. 2006;24:7238–45.
12. *Collange F, Fressard L, Pulcini C, Sebbah R, Peretti-Watel P, Verger P.* General practitioners' attitudes and behaviors toward HPV vaccination: A French national survey. Vaccine. 2016;34:762–8.
13. *MacDonald NE, SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy.* Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. Vaccine. 2015;33:4161–4.
14. *Repalust A, Šević S, Rihtar S, Štulhofer A.* Childhood vaccine refusal and hesitancy intentions in Croatia: insights from a population-based study. Psychol Heal Med. 2017;22:1045–55.
15. cdc.gov [Internet]. Atlanta: HPV Vaccine Recommendations [cited 2021 Aug 08]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Dostupno na: https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html. Pristupljeno 8. kolovoza 2021.
16. hzjz.hr [Internet]. Zagreb: Provedbeni program imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva i pojedince pod povećanim rizikom od: tuberkuloze, hepatitisa A i B, bjesnoće, žute groznice, kolere, trbušnog tifusa, tetanusa, malarije, streptokokne bolesti [cited 2021 Aug 08]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/05/PROVED-

BENI-PROGRAM-II._2017.pdf. Pristupljeno 8. kolovoza 2021.

17. *Hull R, Mbele M, Makhafola T, Hicks C, Wang SM, Reis RM i sur.* Cervical cancer in low and middle.income countries. Oncol Lett. 2020;20:2058–74.
18. *Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX i sur.* Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: A pooled analysis. Lancet Glob Heal. 2016;4:e453–63.
19. *Acampora A, Grossi A, Barbara A, Colamesta V, Causio FA, Calabrò GE i sur.* Increasing HPV vaccination uptake among adolescents: A systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2020;17:1–14.
20. *Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F i sur.* HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med. 2020;383:1340–8.
21. *Cheung T, Lau JT, Wang JZ, Mo P, Siu CK, Chan RT i sur.* The acceptability of HPV vaccines and perceptions of vaccination against HPV among physicians and nurses in Hong Kong. Int J Environ Res Public Health. 2019;16:1–16.
22. *Nilsen K, Aasland OG, Klouman E.* The HPV vaccine: knowledge and attitudes among public health nurses and general practitioners in Northern Norway after introduction of the vaccine in the school-based vaccination programme. Scand J Prim Health Care. 2017;35(4):387–95.
23. *Sherman SM, Cohen CR, Denison HJ, Bromhead C, Patel H.* A survey of knowledge, attitudes and awareness of the human papillomavirus among healthcare professionals across the UK. Eur J Public Health. 2020;30:10–6.
24. *Anfinan NM.* Physician's knowledge and opinions on human papillomavirus vaccination: a cross-sectional study, Saudi Arabia. BMC Health Serv Res. 2019:963.
25. *Stanley C, Secter M, Chauvin S, Selk A.* HPV vaccination in male physicians: A survey of gynecologists and otolaryngology surgeons' attitudes towards vaccination in themselves and their patients. Papillomavirus Res. 2018;5:89–95.
26. *Canon C, Effoe V, Shetty V, Shetty AK.* Knowledge and Attitudes Towards Human Papillomavirus (HPV) Among Academic and Community Physicians in Mangalore, India. J Canc Educ. 2017; 32:382–91.
27. *Harrison R, Huh W.* Occupational Exposure to Human Papillomavirus and Vaccination for Health Care Workers. Obstetr Gynecol. 2020;136:663–5.
28. *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.* ASCCP Recommends HPV Vaccination for Providers. [Internet]. 2020. Dostupno na: https://www.asccp.org/Assets/d3abdb05-25c5-4e58-9cec-05c11fb2b920/637177876310030000/hpv-vaccine-member-announcment-02-19-20-pdf. Pristupljeno 1. kolovoza 2021.
29. *Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA i sur.* Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;390:2143–59.
30. *Brotherton JML, Zuber PLF, Bloem PJN.* Primary Prevention of HPV through Vaccination: Update on the Current Global Status. Curr Obstetr Gynecol Rep. 2016;5:210–24.
31. *Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadottir L, Munk C i sur.* Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. EClinicalMedicine [serial on the Internet]. Dostupno na: https://doi.10.1016/j.eclinm.2020.100401. Pristupljeno 4. 4. 2021.
32. *Olsson SE, Restrepo JA, Reina JC, Pitisuttithum P, Ulied A, Varman M i sur.* Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: Interim analysis after 8 years of follow-up. Papillomavirus Res [serial on the Internet]. Dostupno na: https://doi.10.1016/j.pvr.2020.100203. Pristupljeno 4. 4. 2021.
33. *spolnozdravlje.*hr [Internet] Zagreb: Stavovi i informiranost roditelja o spolnom zdravlju i rizicima spolne aktivnosti s naglaskom na HPV infekciju [cited 2021 Aug 1]. Grad Zagreb, Gradski ured za zdravstvo i povjerenstvo grada Zagreba za prevenciju infekcije HPV-om i drugih spolno prenosivih bolesti. Dostupno na: https://www.zagreb.hr/userdocsimages/arhiva/zdravlje/Stavovi%20i%20informiranost%20roditelja%20o%20spolnom%20zdravlju%20i%20rizicima%20spolne%20aktivnosti%20s%20naglaskom%20na%20HPV%20infekciju.pdf. Pristupljeno 1. kolovoza 2021.

Liječ Vjesn 2022;144:340–351
https://doi.org/10.26800/LV-144-9-10-8

„Budućnost naroda tu je na kocki" – eugenika u hrvatskoj medicini do kraja Prvoga svjetskog rata

"The future of our nation is at stake" – eugenics in Croatian medicine until the end of the First World War

Martin Kuhar[1]

[1] Odsjek za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest i filozofiju znanosti, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb

Deskriptori
EUGENIKA – metode, povijest; JAVNO ZDRAVSTVO – povijest; ZDRAVSTVENA POLITIKA – povijest; TUBERKULOZA – povijest; SIFILIS – povijest; ALKOHOLIZAM – povijest; LIJEČNICI – povijest; MEDICINSKI FAKULTETI – povijest; POVIJEST 19. STOLJEĆA; POVIJEST 20. STOLJEĆA; HRVATSKA

SAŽETAK. Rad donosi analizu okolnosti pojave prvih eugeničkih rasprava na području Hrvatske od kraja devetnaestog stoljeća do 1918. godine. Na temelju uvida u radove objavljene u *Liječničkom vjesniku* pokazalo se da se eugenička razmatranja najčešće pojavljuju u liječničkim raspravama o tzv. socijalnim bolestima (tuberkuloza, sifilis, alkoholizam), a u kontekstu tada aktualnih javnozdravstvenih politika. Hrvatski su liječnici, slijedeći Lamarckovu pretpostavku o nasljeđivanju stečenih svojstava, vjerovali da se poboljšanjem socijalno-higijenskih uvjeta i edukacijom, ali i prisilnim mjerama poput zabrane braka može utjecati na zdravlje nasljednog materijala te time spriječiti degeneracija naroda. Njihova su polazišta individualnog karaktera i nisu dovela do utemeljenja eugeničkih društava ili razrađenih eugeničkih programa, no utjecala su na ranu institucionalizaciju hrvatske medicine. Eugeničke koncepcije koje inzistiraju na nacionalnom prosperitetu putem biološkog osnaženja nadovezivale su se na južnoslavenski politički projekt te retorički, simbolički i ideološki oponirale Habsburškoj monarhiji.

Descriptors
EUGENICS – history, methods; PUBLIC HEALTH – history; HEALTH POLICY – history; TUBERCULOSIS – history; SYPHILIS – history; ALCOHOLISM – history; PHYSICIANS – history; SCHOOLS, MEDICAL – history; HISTORY, 19TH CENTURY; HISTORY, 20TH CENTURY; CROATIA

SUMMARY. The paper analyzes the circumstances behind the first eugenic discussions in Croatia from the end of the nineteenth century until 1918. Based on the original articles published in *Liječnički vjesnik*, it can be demonstrated that eugenic thinking mostly permeated the medical debates on the so-called social diseases (tuberculosis, syphilis, alcoholism) in the context of public health policies. Following the Lamarckian notion on the inheritance of acquired characteristics, Croatian physicians believed that the health of the hereditary material could be improved and the nation's degeneration reversed by improving the social-hygienic conditions and education, but also with coercive measures such as marriage prohibitions. Although their deliberations did not lead to the founding of eugenic societies or elaborate eugenic programs, they did influence the early institutionalization of Croatian medicine. Eugenic concepts that insisted on national prosperity through biological strengthening added to the South Slavic political project and rhetorically, symbolically and ideologically opposed the Habsburg Monarchy.

Termin „eugenika" prvi je put upotrijebio nećak Charlesa Darwina Francis Galton 1883. godine, a definirao ju je kao znanost o čimbenicima i metodama koji poboljšavaju urođene rasne osobitosti.[1] Na toj su se bazi tijekom idućih desetljeća konstruirale različite eugeničke teorije i prakse diljem svijeta. Sve donedavno historiografija je bila zaokupljena analizama eugenike u industrijaliziranim zemljama Zapada, poput Njemačke i Sjedinjenih Američkih Država, gdje je uključivala ozakonjenje metoda poput zabrane sklapanja braka, sterilizacije pa čak i eutanazije.[2,3] U posljednje vrijeme povjesničari medicine počeli su istraživati eugeniku u zemljama središnje i jugoistočne Europe, pokazujući da ona ondje nije egzistirala kao dominantno prisilni program kontrole razmnožavanja, nego da je bila duboko povezana s javnozdravstvenim projektima i populacijskom politikom.[4–12] Te su studije također ustvrdile da je eugenika na tim prostorima crpila svoje ideje i iz Lamarckove teorije o nasljeđivanju stečenih svojstava.[13,14]

Nastavljajući se na novija europska istraživanja, u ovome ću radu prikazati okolnosti pojave prvih eugeničkih stajališta na našim prostorima te identificirati ključne teme kojima se eugenika bavila od prijelaza s devetnaestog na dvadeseto stoljeće do kraja Prvoga svjetskog rata. Navedeno razdoblje ključno je za razumijevanje temeljnih postulata hrvatske eugenike i kasnijih događaja u međuraću. Pritom ću ukazati na utjecaj eugeničkih razmišljanja na ideološka stajališta naših liječnika, oblikovanje hrvatskoga javnog zdravstva te početke organizacije preventivnih javnozdravstvenih programa. U tekstu ću, nadalje, pokazati prodor eugeničkih ideja i u pojedine medicinske grane poput psihijatrije te, konačno, izdvojiti pitanja populacijske politike koja su preokupirala osnivače Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Martin Kuhar, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-3917-8143
Odsjek za povijest medicinskih znanosti, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Gundulićeva 24/III, 10000 Zagreb, e-pošta: mkuhar@hazu.hr

Primljeno 5. travnja 2022., prihvaćeno 1. srpnja 2022.

Kontekst i obilježja eugenike na području Hrvatske

Hrvatska politika druge polovine devetnaestog stoljeća pa sve do kraja Prvoga svjetskog rata bila je podređena odlukama koje su se donosile iz dvaju političkih centara Austro-Ugarske – Beča i Budimpešte. Ipak, procesi izgradnje nacionalnog identiteta odvijali su se usprkos političkim ograničenjima, a jedan od elemenata bila je i izgradnja zdravstvenog sustava. Ključna godina za zdravstvo bila je 1874., kada je utemeljen Zbor liječnika te donesen prvi zdravstveni zakon u Hrvatskoj i Slavoniji. Iste godine osnovano je i moderno zagrebačko sveučilište, ali bez medicinskog fakulteta koji će biti izgrađen tek 1917. godine. Medicina se polagano diferencira u struke, a radi se i na institucionalnoj izgradnji zdravstvenog sustava. Primjerice, 1879. osniva se psihijatrijska bolnica u Stenjevcu, 1908. Dječji ambulatorij u Zagrebu, a 1909. godine otvara se lječilište za tuberkulozu Brestovac. Forenzička znanost ubrzano se razvija, osobito forenzička kemija čiji je osnivač Srećko Bošnjaković,[15] te forenzička psihijatrija koju predvodi Ivo Žirovčić.[16–18] Ključni alat distribucije medicinskog znanja i praktičnih iskustava među liječnicima u tome je razdoblju službeno glasilo Zbora liječnika *Liječnički vjesnik*, koji počinje izlaziti 1877. godine.

Bez obzira na određene pomake, hrvatsko se zdravstvo na prijelazu stoljeća suočavalo s brojnim problemima. Bolnice su uglavnom bile karitativne ustanove s ograničenim mogućnostima dijagnostike i terapije, a patile su i od malih kapaciteta u odnosu na potrebe populacije. Broj liječnika bio je nizak, a njihov raspored nepovoljan, dok su mnogi ruralni prostori bili posve bez liječnika.[19] Siromaštvo je uvjetovalo otežan pristup liječničkim uslugama, a konzervativna ruralna populacija izražavala je otvoreno nepovjerenje prema liječnicima i često je koristila usluge nadriliječnika.[20–24] Proračun za zdravstvo po nekim je procjenama bio barem četiri puta niži od potrebnog.[19]

Dominantan javnozdravstveni problem u tome razdoblju bile su zarazne bolesti poput tuberkuloze, difterije, tifusa i šarlaha, uz vrlo visok mortalitet dojenčadi i djece.[25–27] Loši higijenski uvjeti, siromaštvo i nerazvijen zdravstveni sustav onemogućavali su snažniji prirodni prirast i tako potencirali osjećaj rasipanja biološkog potencijala nacije. Teorije o degeneraciji širile su se u to vrijeme po zapadnim zemljama, a hrvatski liječnici koji su se školovali u inozemstvu, ponajprije u Austriji, Njemačkoj, Italiji, Češkoj i Mađarskoj, preuzimali su ih i prilagođavali specifičnim hrvatskim okolnostima. Prema povjesničaru Michalu Šimůneku upravo su pesimistične rasprave o degeneraciji i njenim oblicima, pojavama i posljedicama bile osnovna karakteristika eugenike prije 1914. godine.[28]

Ne čudi stoga činjenica da se već početkom dvadesetog stoljeća u Hrvatskoj javljaju ideje o potrebi izgradnje zdrave nacije preko zdravog potomstva. Jedan od utemeljitelja hrvatske pedijatrije i voditelj dječjeg odjela u Bolnici milosrdnih sestara Radovan Marković u svojoj je knjizi *Dječja njega* iz 1904. godine najavio kako svojim djelom želi pridonijeti „boljku obitelji, u prvom redu djece hrvatske, da budu tielom i duhom zdravija, krepča i po tome koristnija obćemu narodnomu napredku".[29] Dvije godine kasnije održana je i izložba za tjelesni odgoj i školsku higijenu na kojoj su prikazani statistički podatci o pomoru djece, uz popratne fotografije s natpisima poput „djeca zdrava roditeljska slava" ili „što brojnija i bujnija djeca, to roditeljima manja last ali veća čast".[30] U svojem je najznačajnijem djelu *Zdravstvo spolnoga života* iz 1914. godine prvi hrvatski seksolog Fran Gundrum Oriovčanin ustvrdio da nema većega grijeha od ženidbe onog muškarca koji „boluje od kakve bolesti, za koju možda i znade, da je potomstvo njegovo može naslijediti".[31] Iste je godine u jednome od najranijih eugeničkih tekstova napisanih u Hrvatskoj općinski liječnik iz Erdevika i stručnjak za zdravstveno zakonodavstvo Adolf Spitzer zagovarao „ograničenje suvišnih poroda" kako „od naslijedjene bolesti bolujući roditelji" ne bi rađali „hereditarno opterećenu djecu".[32] Među te bolesti Spitzer je uvrstio tuberkulozu, progresivne bolesti srca, teške neurološke bolesti, sifilis, ponovljeni abortus i usku zdjelicu. Usprkos nepostojanju zakonodavnih eugeničkih mjera u Hrvatskoj, držao je „svetom dužnošću da se ordiniranjem dobrog, ali zdravlju neškodljivog sredstva zapriječi trudnoća bolesnice" u takvim slučajevima.[32] Nemoguće je, dakako, utvrditi jesu li, u kojoj mjeri i na koji način liječnici zaista slijedili Spitzerove prijedloge u praksi.

Ovi primjeri pokazuju da su već na početku 20. stoljeća postavljeni temelji duboke povezanosti između zdravlja potomstva, nacionalnog opstanka i ekonomskog napretka koja će karakterizirati dobar dio rasprava o zdravstvu u idućih pedeset godina. Suočeni s teško rješivim zdravstvenim poteškoćama, a kroz svoje školovanje u inozemstvu upoznati s novim eugeničkim koncepcijama, hrvatski liječnici počinju zagovarati stvaranje zdrave nacije borbom protiv različitih oblika degeneracije. Ta nastojanja u Hrvatskoj poprimaju dodatan antiimperijalistički i antimonarhistički karakter. Takva je koncepcija bila odgovor na izrazite mađarizacijske tendencije tijekom vladavine bana Karolyja Khuen-Héderváryja (1883. – 1903.), ali i kasnijih represivnih režima koji su u Hrvatskoj postavljani kako bi zauzdali rastuće studentske nemire i pojavu separatističkih ideja. Pred Prvi svjetski rat dolazi, naime, do jačega političkog povezivanja Hrvata i Srba i budućnost Hrvatske mnogi su vidjeli izvan Monarhije. Reflektirajući te političke događaje, *Liječnički vje-*

snik pod uredničkom palicom oftalmologa, književnika i panslavista Vladimira Jelovšeka počinje tiskati posebnu rubriku *Iz slavenske medicinske literature*, u kojoj se obrađuju i teme iz populacijske politike, maltuzijanizma i eugenike.[33–36] Organiziraju se izložbe i sveslavenski kongresi s temama iz socijalne medicine, a na jednome od njih u Pragu 1914. godine tadašnji potpredsjednik Zbora Miroslav Čačković izjavljuje da se ne osjeća kao član jednoga slavenskog naroda, već kao „Slaven, kao član naše slavenske općenitosti".[33] Hrvatski liječnici zbog razmjene iskustava odlaze na boravke u Srbiju, gdje se pod utjecajem Društva za čuvanje narodnog zdravlja i časopisa *Zdravlje* te njegovoga urednika i Štamparovog mentora Milana Jovanovića-Batuta razvija eugenika. Eugeničke koncepcije koje inzistiraju na nacionalnom prosperitetu putem biološkog osnaženja na taj se način nadovezuju na južnoslavenski politički projekt i simbolički i ideološki opiru staroj i „degeneriranoj" Monarhiji.

Eugenika kao socijalna terapija

Nedavno je povjesničar Björn Felder ustvrdio da su se u baltičkim provincijama Ruskog Carstva ideje povezane s eugenikom pojavile već prije Prvoga svjetskog rata i da su se uglavnom ticale pitanja darvinizma, degeneracije, nasljeđivanja te su povezane s kampanjama protiv alkoholizma, spolnih bolesti i tuberkuloze.[37] Sličan oblik imala je i hrvatska eugenika, ponajprije zbog činjenice da su ove bolesti, kasnije nazvane socijalnim, predstavljale glavne javnozdravstvene izazove toga doba. S tim je povezana i preferencija hrvatskih liječnika prema lamarkizmu, odnosno ideji da se za života stečena svojstva nasljeđuju. Lamarkizam je, s jedne strane, legitimirao javnozdravstvene programe usmjerene popravljanju očigledno loših higijenskih uvjeta, a s druge strane – u dominantno konzervativnoj sredini – omogućavao prepakiranje vjerskih uputa o umjerenosti i apstinenciji kao znanstvenih činjenica.

Tuberkuloza: „neprijatelj ljudskog roda"

Konceptualizacija tuberkuloze kao socijalne bolesti koja ugrožava biološki, a onda i politički opstanak hrvatskog naroda bila je rezultat dvaju čimbenika: visokog morbiditeta i mortaliteta od te bolesti, kao i neuspjeha različitih metoda u borbi protiv nje. Vlada je 1903. godine izradila naputke protiv širenja te bolesti, a tri godine kasnije donijela i novi zdravstveni zakon koji je trebao osnažiti borbu protiv tuberkuloze, no te su mjere ostale bez značajnijeg učinka.[38] Prvo lječilište za oboljele od tuberkuloze osnovao je ftizeolog Milivoj Dežman 1909. godine u Brestovcu pokraj Zagreba, no ono je imalo malen kapacitet i prvenstveno su ga mogli koristiti pripadnici bogatijih slojeva društva. Iz tih je razloga Andrija Štampar, koji je još kao bečki student medicine pomagao Dežmanu u Brestovcu, kasnije odbacio kurativni pristup tuberkulozi i sama lječilišta kao efikasnu javnozdravstvenu metodu.[39]

Za eugenička promišljanja tuberkuloze početkom 20. stoljeća ključan je bio epistemološki proces unutar kojega se evidentno dokazana bakteriološka paradigma pokušavala uskladiti sa svakodnevnom liječničkom praksom koja je ukazivala na to da iz istih socijalno-higijenskih uvjeta neki pojedinci razviju bolest, dok se drugi čine na nju otporni. Rješenje te zagonetke za liječnike bilo je jednostavno: tuberkuloza jest zarazna bolest, no određeni pojedinci imaju veću hereditarnu sklonost oboljenju. Nadalje, prema tada dominantnoj lamarkističkoj perspektivi, liječnici su vjerovali da se ta sklonost mogla prenijeti s roditelja na djecu ako su roditelji u trenutku začeća ili majka za vrijeme trudnoće imali tuberkulozu. Već spomenuti Adolf Spitzer primijetio je tako u svojoj praksi da je „dijete tuberkuloznih roditelja često već od poroda samoga boležljivo, slabo, skrofulozno" te da kasnije i samo oboli od tuberkuloze.[40]

Eugeničku interpretaciju tuberkuloze potpirivala je i tada česta praksa sklapanja braka oboljelih od tuberkuloze u nadi da će brže ozdraviti u okrilju bračne zajednice.[41] S obzirom na veliku raširenost tuberkuloze na selu i u gradu te na činjenicu da je odnosila živote ljudi svih dobi, rasla je nervoza oko potencijalnog slabljenja bioloških kapaciteta naroda. Primjerice, Čeh Bogomil Kohout koji je radio kao gradski kotarski liječnik u Kloštar Ivaniću, kao jedan od ključnih degenerativnih čimbenika izdvojio je medicinu koja je svojim napretkom u terapijskim mogućnostima omogućavala preživljavanje slabih pojedinaca. Tvrdio je da bi eradikacija tuberkuloze samo povećala broj osoba koje imaju prirođenu slabost i nisku otpornost prema drugim bolestima.[42] Gledao je s užasom da se „žene bez zapreke tuberkulozni", no kako nije bio protiv medicinskog napretka, predlagao je da se umjesto potisnute prirodne selekcije uvede umjetna u obliku zabrane ženidbe. Sklapanje braka među „duševno bolesnima, tuberkuloznima, sifilitičarima ili gonoroičarima" držao je „zločinom na čovječanskom društvu",[43] te opravdao zabranu braka ovim riječima: „A zar nema i u ovom pogledu [država] pravo, da zapriječi zakonom pomnožavanje pojedinaca manje vrijednih, koji su društvu na teret, dapače i na štetu."[43]

Balkanski ratovi i rastuća politička napetost samo su pojačavali osjećaj da se hitno mora djelovati. U jednome članku iz *Liječničkog vjesnika* upozoravalo se na „neprijatelja ljudskog roda" koji je „više našeg naroda potamanio nego svi ratovi, koje smo vodili na raznim bojnim poljima".[38] Mađarski povjesničar eugenike Marius Turda izdvaja Prvi svjetski rat kao prijeloman događaj u razmatranju utjecaja eugenike na tadašnje li-

ječnike te napominje da je u to vrijeme biološko zdravlje nacije postalo važan eugenički problem.[44] Eugenički okvir kroz koji se tuberkuloza tada redovito počela promatrati nije bio hrvatska specifičnost. Primjerice, i u Bugarskoj su liječnici bili preokupirani problemom tuberkuloze, kao i općenito loših higijenskih uvjeta, no tamošnji liječnici još uvijek u to vrijeme nisu povezivali socijalnu higijenu s nasljeđivanjem.[45] Za razliku od toga, vodeći hrvatski ftizeolog toga doba Milivoj Dežman, ukazujući na značaj brige o „novome zdravom naraštaju", vjerovao je da postoji čak 140.000 stanovnika u Hrvatskoj koji „naginju" tuberkulozi uslijed konstitucijskih razloga.[46] Dežman je pozvao vlasti da nakon višegodišnjeg nečinjenja konačno tuberkulozu „prestanu smatrati privatnom stvari pojedinog bolesnika i njegove obitelji", te je počnu shaćati kao „brigu čitave javnosti, koja vodi računa o očuvanju narodnog zdravlja".[46]

U tom smislu, teorijska razmatranja i proklamacije u borbi protiv tuberkuloze odigrali su presudnu ideološku bitku za pozicioniranje tuberkuloze kao degenerativne bolesti od koje trpi čitava nacija, na čemu je onda u kasnijem, međuratnom razdoblju nadograđen i praktični projekt institucionalne borbe protiv te bolesti, kao i novi eugenički prijedlozi da se ljudima oboljelima od tuberkuloze zabrani sklapanje braka.[47]

Sifilis: „narodni trovatelj"

Najznačajniji zagovornik borbe protiv spolnih bolesti u razdoblju prije Prvoga svjetskog rata bio je zdravstveni prosvjetitelj i gradski fizik u Križevcima Fran Gundrum Oriovčanin. Još 1905. izdao je knjigu *Zdravstvo spolnoga života*, prvu knjigu iz područja venerologije u Hrvatskoj, koja je u drugom, proširenom izdanju izašla 1914. godine.[31,48] Gundrum je autor i pionirske anketne studije iz 1907. i 1908. godine o prostituciji u Hrvatskoj i Slavoniji, u kojoj je ustvrdio da postoji, doduše brojem malen, sloj urođenih prostitutki.[49] Prema Gundrumu, spolne bolesti prijetile su zdravlju pojedinca, ali i potomstvu preko mehanizma tzv. blastoftoričnog oštećenja gameta koje nastaje uslijed trovanja ili bolesti. Tu je ideju, koja se širila u to vrijeme i u drugim zemljama središnje i istočne Europe poput Poljske, gdje se također stopila s razmatranjima o degenerativnom utjecaju spolnih bolesti, alkoholizma i prostitucije, Gundrum preuzeo od švicarskog psihijatra Augustea Forela.[50] One koji znajući da su bolesni „siju svoje sjeme" Gundrum je označio „opasnima po čovječanstvo", a rezultat njihovoga nekontroliranog ponašanja, smatrao je, bilo je rađanje „bolesnog, kržljavog podmlatka" koji će biti na opterećenje ostatku zajednice.[31]

Gundrumova su istraživanja senzibilizirala hrvatsku medicinsku zajednicu na problem spolnih bolesti i uvela u nju hereditarna i eugenička tumačenja. Hrvatski su liječnici stoga počeli primjećivati i druge probleme povezane sa širenjem spolnih bolesti. Jedan od njih bio je prijenos zaraze s grada na selo preko djece koju su siromašne majke davale na othranjivanje.[51] Ta je spoznaja duboko uznemirila članove Zbora liječnika koji su kao protumjeru predložili uvođenje obvezatnih pregleda djece prije udomljavanja.[52–54] Kada je izašao nacrt trećeg zakona o zdravstvu 1906. godine taj je problem dospio i do parlamenta gdje je jedan zastupnik upozorio da zbog običaja othranjivanja „nastradaju cijele seljačke obitelji" jer se u njih predaju djeca s „hereditarnom bolešću svojih roditelja", misleći pritom na sifilis.[55] Navedeni prijedlog zakona sadržavao je i elemente koji su ciljali na rješenje problema visokog mortaliteta djece. No, nisu svi zastupnici blagonaklono gledali na edukativne napore kakve je zakonski prijedlog favorizirao.[56,57] Jedan je svećenik, primjerice, umjesto dijeljenja „brošurica" predložio poboljšanje materijalnog stanja činovničkog sloja, tako „da u mladim godinama uzmognu sklopiti brak, da iz toga braka dodju na svijet zdrava i jaka djeca".[55] Zbog ovakvih je disonantnih tonova u političkoj zajednici i javnosti, kao i nedovoljnog broja stručnjaka, dio zakona o zdravstvu koji se ticao zaštite djece i mladeži ostao nerealiziran.[21] Ipak, 1908. godine osnovana je prva javnozdravstvena ustanova na našem području – Dječji ambulatorij u Zagrebu – koji je otvoren upravo kako bi se spriječilo širenje „hereditarnog luesa" na selo.[58]

Kao što je iz dosadašnjih razmatranja razvidno, prosvjetiteljski napori dominirali su hrvatskom medicinom u razdoblju prije Prvoga svjetskog rata. U te se aktivnosti 1905. godine uključio i Zbor liječnika koji je pokušao utjecati na ponašanje i stavove studenata oko spolnih bolesti. U jednome svom proglasu Zbor je istaknuo da je sifilis „na potomstvo prenosiv" te da se „tkogod je bio glenotokom ili syphilisom okužen" ne smije ženiti bez liječničke dozvole.[59] Zbor se obratio i vladi sa zahtjevom da se proglas tiska u više tisuća primjeraka i distribuira liječnicima i svećenicima te po bolnicama, različitim udrugama i tvornicama. Svećenici su bili uključeni u ovakve projekte ponajprije zbog činjenice da je u Hrvatskoj sve do kraja Drugoga svjetskog rata postojao samo vjerski, a ne i građanski brak. Vlada je pristala na zahtjev Zbora za tiskanje proglasa, no čini se da on nije imao osobitog odjeka.[60]

U osvit Prvoga svjetskog rata spolne bolesti se sve snažnije ističu kao pošast cijelog naroda, dok se predložene metode borbe protiv njih radikaliziraju. Tadašnji ravnatelj bolnice u Velikoj Gorici Josip Hribar u svojem je godišnjem izvještaju za 1912. godinu primijetio da je incidencija „narodnog trovatelja" sifilisa sve veća te da je puk iz mjesta u kojima on hara „sav nekuda kržljav, slabokrvan, neotporan i na drugim bolestima mnogo bolestan".[61] U sklopu takvih razmišljanja

pojavile su se i ideje o potrebi stavljanja pod zdravstveni nadzor beskućnika, osobito ženskih, za koje se vjerovalo da šire sifilis.[62] Iskustvo Prvoga svjetskog rata uvjerilo je tadašnje liječnike, kako tvrdi američko-rumunjska povjesničarka Maria Bucur, da njihov strah od degeneracije nije bio izraz neopravdane paranoje. Liječnici su stoga svoju ulogu sve češće vidjeli onkraj pomoći pojedinim pacijentima ili privremenog suzbijanja epidemija, odnosno u široj javnozdravstvenoj politici.[63] Za vrijeme Prvoga svjetskog rata u Hrvatskoj se tako redovito vodila statistika o spolnim bolestima, a ona je pokazivala njihov porast, osobito u populaciji poljodjelki. Ta je činjenica zbog tada raširenoga idealističkog shvaćanja sela kao mjesta regeneracije naroda, bila prihvaćena s nevjericom.[64,65] Naglašavajući kako je „budućnost naroda tu na kocki", Zbor liječnika pozvao je liječnike da šalju epidemiološko stanje i svoja razmišljanja o tome kako spriječiti širenje spolnih bolesti.[66] Na sjednici Zbora 1918. godine Janko Thierry, tada liječnik dermatovenerološkog odjela u Bolnici milosrdne braće, zagovarao je žestoku borbu protiv spolnih bolesti, a ostatak liječnika se složio da se u istočnim dijelovima države uvede obvezatan liječnički pregled muškaraca prije braka, a u sumnjivim slučajevima i za žene.[65]

Argumenti eugeničara o disgeničnosti rata doprli su do viših političkih krugova tek pred kraj sukoba, kada je postalo vidljivo koliko je mladih ljudi poginulo ili ranjeno.[63] U svom je izvještaju vladi predsjednik kraljevskoga zemaljskog vijeća Vilim Pejčić u proljeće 1918. godine brigu za zdravlje pučanstva proglasio jednom od najvažnijih dužnosti države, a spolne bolesti „pravim narodnim zlom, koje siše i podgrizuje korjen našeg do prije rata zdravog narodnog stabla".[67] U strahu da će se zdravo obiteljsko tkivo raspasti uslijed nekontroliranog širenja spolnih bolesti, opisao je kako vojnici s ratišta u Hrvatsku donose spirohetu i „njen razorni otrov prenose na suprugu i pokoljenje svoje".[67] Zbog toga je predložio tretiranje prenošenja spolnih bolesti kao kazneno djelo te donošenje novog zakona o suzbijanju spolnih bolesti koji bi omogućio prisilno liječenje oboljelih. Ipak, Pejčić nije prihvatio zabranu ženidbe, no ne zbog principijelnog neslaganja s tim prijedlogom, nego zbog potencijalnih zapreka u provođenju takve mjere u Hrvatskoj. Umjesto toga urgirao je liječnike da savjetuju spolno bolesne da se ne žene i da im se objasne sve „ubitačne posljedice kojima takovi brakovi obično obiluju."[67] Konačno, vlada je u posljednjoj godini rata uvela obvezatne preglede učenika srednjih i strukovnih škola, radnika te štićenika ubožnica i sirotišta, popravilišta, slugu i obrtnih pomoćnika, kao i mogućnost prisilnog liječenja. Ta je mjera opravdavana „neizmjernim" porastom broja spolno bolesnih te širenjem spolnih bolesti na selo i na djecu.[68] Time se konačno na zakonodavnoj razini konkretizirao zahtjev mnogobrojnih liječnika koji su spolne bolesti tretirali kao opasnost koja naciju kroz zahvaćanje potomstva koči u ekonomskom napretku i ugrožava njen biološki, a onda i politički opstanak.

Alkoholizam: „potomci pijanaca također postaju pijanci i zločinci"

Teorije o degeneraciji krajem 19. stoljeća stapaju se sa socijalno-higijenskom preokupacijom oko alkoholizma, te se u takvom obliku pojavljuju u zemljama središnje i istočne Europe. Tako se još 1890-ih godina u Češkoj, gdje studiraju i mnogi hrvatski liječnici, alkohol smatrao otrovom koji je nepovoljno utjecao na germinativne stanice i uzrokovao ozbiljnu hereditarnu štetu, a kampanje protiv alkohola rado su preuzimale takvu znanstvenu argumentaciju.[28] Ne čudi, stoga, činjenica da se krajem 19. i početkom 20. stoljeća, kada se intenzivira proizvodnja alkohola u Hrvatskoj te otvaraju nove tvornice, pojavljuju i tekstovi hrvatskih liječnika koji alkoholizam vide kao jedan od glavnih javnozdravstvenih problema i povezuju ga sa širenjem spolnih bolesti, kriminala i nasilja, a dovode ga u vezu i s razvojem duševnih bolesti.

Već 1904. godine na Prvom kongresu srpskih liječnika i prirodoslovaca – na kojemu je kao hrvatski izaslanik sudjelovao Fran Gundrum – iznose se ideje da se ovisnicima o alkoholu treba zabraniti brak.[69] Upravo je Gundrum u to vrijeme bio jedan od najagilnijih zagovornika protualkoholnog pokreta. U svojem je izvještaju s Dvanaestoga međunarodnog kongresa o alkoholizmu u Londonu naglasio važnost istraživanja utjecaja alkohola na degeneraciju te se zainteresirao za ideju o doživotnom azilu za „neizlječive" alkoholičare.[70] Primjećujući da u svakodnevnom radu pregledava mnoge duševne bolesnike čiju je bolest doveo u vezu s alkoholom, Gundrum testira svoju hipotezu na statističkim podatcima koje je prikupio tadašnji ravnatelj psihijatrijske bolnice u Stenjevcu Ivo Žirovčić za razdoblje od 1893. do 1902. godine. Ti su podatci pokazali da su od ukupno 3.416 pacijenata njih 974 bili ovisnici o alkoholu, pa je Gundrum zaključio da je upravo alkohol uzrok njihove duševne bolesti.[71] Nadalje, prema Gundrumu, alkoholizam nije ugrožavao samo one koji su se odali piću, nego i njihovu nerođenu djecu. Naime, smatrao je da alkohol sprječava duševni i tjelesni razvitak djece ovisnika o alkoholu i držao ga je „uzrokom, da se nasljedjuje pijanstvo i zločinstvo, da potomci pijanaca također postaju pijanci i zločinci."[71] Kao kršćanin i konzervativac pravaških političkih uvjerenja, povezivao je alkoholizam s ateizmom i odbacivanjem patriotskih vrijednosti te je pozivao na apstinenciju kao glavni uvjet za moralni i materijalni napredak stanovništva.[71]

Gundrumova stajališta nisu pronašla svoje mjesto samo u medicinskoj i akademskoj zajednici, nego i u

kaznenom sustavu. Ravnatelj kaznionice u Mitrovici i Gundrumov kolega Milan Kostić, koji je nabavio upravo njegova djela za zatvorsku knjižnicu, proveo je istraživanje među 2.006 zatvorenika i ustanovio da je kod njih 548 otac bio ovisnik o alkoholu, a kod njih 28 majka. Zbog toga je ustvrdio da „imade i takovih degenerisanih, duševno i tjelesno zakržljavitih, čiji su roditelji bili pijanice, pa su njihovi grijesi prešli na potomstvo im."[72] Zbog visoke korelacije alkoholizma i kaznenih djela predložio je osnivanje zavoda za liječenje alkoholičara i društava trezvenosti.[72] Tome se posljednjem zahtjevu odazvao upravo Gundrum, pod čijim je predsjedništvom 1912. godine održana prva glavna skupština Društva apstinenata u Hrvatskoj i Slavoniji. Andrija Štampar tada je izabran za odbornika Društva, a tiskanje njegove *Knjižice proti alkoholu*, koju je dotad sam izdavao, preuzelo je Društvo.[73]

Premda ga se uobičajeno analizira iz perspektive snažne institucionalne izgradnje jugoslavenskoga javnozdravstvenog sustava u međuratnom razdoblju, Andrija Štampar još je u studentsko doba pozicionirao alkoholizam kao jednu od socijalnih bolesti koje su sposobne društvo uništiti iznutra. Mladi Štampar pohađao je konferencije o opasnostima alkohola te ga je identificirao kao vodeći uzrok kriminaliteta i jedan od glavnih čimbenika degeneracije i kržljavosti djece. Uz spolne se bolesti alkoholizam tako smatrao glavnim uzročnikom razaranja spona obiteljskog tkiva u trenutku kada se u Hrvatskoj tek počinju odvijati procesi urbanizacije, usitnjavanja seoskih posjeda i stvaranja nuklearnih obitelji. Takva eugenička kritika moderniteta prevladavala je u to vrijeme i u susjednoj Mađarskoj, gdje su liječnici također izražavali zabrinutost zbog fizičke i mentalne degeneracije, te su je vidjeli kao rezultat industrijalizacije i urbanizacije.[8] Ipak, dok su Mađari u tim procesima vidjeli prijetnju tradicionalnim vrijednostima koje su smatrali čuvarima nacionalnih značajki, u Hrvatskoj kritika alkoholizma nije bila samo kritika moderniteta, nego i, po liječnicima, zaostalih obrazaca ponašanja stanovnika, osobito na selu.

Kao i kod tuberkuloze i spolnih bolesti, približavanjem svjetskog rata i u rastućoj političkoj napetosti sve su glasnija bila stajališta prema kojima treba promijeniti paradigmu s individualne na socijalno-higijensku.[74] Prema Turdi, dok se prije rata eugenika uglavnom bavila društvenim i medicinskim problemima, tijekom rata ti su problemi povezani s nacionalnom agendom temeljenom na idejama nacionalnog preživljavanja.[8] Tako je godine 1914. Društvo apstinenata u suradnji sa Zborom liječnika organiziralo *Protualkoholnu izložbu* na čijem je otvorenju sudjelovao sam državni vrh, počevši s tadašnjim hrvatskim banom Ivanom Skerleczom. Na izložbi su prikazane tablice koje ukazuju na štetni utjecaj alkohola na zdravlje, degeneraciju, pojavu duševnih bolesti i zločina te na ekonomske posljedice za pojedinca, obitelj i narod. Nadalje, prikazani su mulaži organa oštećenih alkoholom te fotografije koje prikazuju obiteljsku destrukciju pod utjecajem alkohola. Zanimanje za izložbu kao i za popratna predavanja Frana Gundruma, Andrije Štampara i pravnika Josipa Šilovića, koji se posebno dotaknuo pitanja utjecaja alkohola na pojavu kriminala, bilo je veliko.[75] Otvorenje izložbe u ime Zbora pozdravio je šef odjela kirurgije u Bolnici milosrdnih sestara Miroslav Čačković, koji ju je opisao „kano moćno oružje u borbi protiv glavnog neprijatelja našeg naroda" koje „ne ubija samo pojedinca već i generacije, koji razara obitelj, slabi radnu i otpornu snagu naroda, ubija ga tjelesno, duševno i materijalno".[75] Čačković je nastavio svoju bitku protiv proizvođača alkohola te ih je u jednom članku iz 1916. godine naveo imenom i prezimenom i praktički optužio za veleizdaju.[76]

Zbor je preko *Liječničkog vjesnika* redovito izvještavao o radovima drugih slavenskih autora o alkoholizmu, utjecaju alkohola na degeneraciju potomstva, pojavu duševnih bolesti i kriminala, kao i o posljedicama blastoftoričnog oštećenja na sljedeće generacije.[77] Prenosili su se i radovi u kojima su analizirana rodoslovna stabla ovisnika o alkoholu, dovođeni u vezu alkoholizam i epilepsija, dok se čitateljstvo pritom uvjeravalo da je regeneracija sigurna „ako se opterećeni članovi ne množe".[78] Pred kraj rata i predsjednik kraljevskoga zemaljskog vijeća Vilim Pejčić predložio je intenziviranje borbe protiv alkoholizma jer on kroz podraživanje spolnog nagona pogoduje sklapanju braka u mlađim godinama.[67]

Psihijatrija, nasljeđivanje i eugenika

Hrvatska se psihijatrija intenzivno počela razvijati tek od 1879. godine, kada je nakon više desetljeća borbe za njenim osnivanjem otvorena bolnica za mentalno oboljele u Stenjevcu. Još je 1868. vladin povjerenik Robert Zlatarević u saboru iznio podatak kako u Hrvatskoj i Slavoniji ima oko 300 „umobolnika" koji „tumaraju od nemila do nedraga, sebi na muku, drugim na teret i pogibelj", te je urgirao vlasti da se otvori specijalizirana bolnica za te „nesretnike" čiji broj raste iz dana u dan.[79] Tijekom 1870-ih slično je tvrdio i tajnik Zdravstvenoga odsjeka Zemaljske vlade Antun Schwartz, kada je naveo da u planiranju zavoda treba voditi računa o činjenici da duševnih bolesnika ima sve više.[79]

U bolnici su se na kraju devetnaestog i kroz cijelu prvu polovinu dvadesetog stoljeća njegovala hereditarna tumačenja nastanka bolesti, pa i iznosili eugenički prijedlozi. Takav razvoj počeo je već s prvim ravnateljem bolnice Ivanom Rohačekom, koji je prije pre-

uzimanja ravnateljstva radio kao liječnik u kaznionici u Lepoglavi. O idejama da se duševne bolesti nasljeđuju saznajemo tako već u najranijim godinama djelovanja bolnice, kada se u godišnjim izvještajima navodi i „hereditas" kao čest uzrok duševnog poremećaja,[80,81] dok se 1893. godine u izvještaju kao uzrok duševne bolesti jednoga pacijenta navodi i činjenica da je imao gluhog oca.[82]

Nakon Rohačeka na mjesto ravnatelja 1894. godine dolazi jedan od najvećih hrvatskih psihijatara Ivo Žirovčić. Za razliku od Rohačeka, Žirovčić se šest mjeseci prije preuzimanja ravnateljstva specijalizirao za psihijatriju na klinici Feldhof u Grazu. U njegovom mandatu naglasak je bio na forenzičkoj psihijatriji, koju je etablirao kao važnu granu psihijatrije i kaznenog prava općenito. U svojim je vještačenjima koristio kraniometrijsku tehnologiju te su njegovi izvještaji redovito počinjali opisom vanjskog izgleda bolesnika, najčešće lica i lubanje, ponekad i s preciznim mjerama i opisom odstupanja od normalnih vrijednosti.[83] Žirovčićevi su nazori o biološkom determinizmu poprilično kompleksni i katkad nekonzistentni, ali definitivno je smatrao da „prirodjena naklonost na duševno oboljenje, hereditarna degeneracija ide uzporedno sa raznimi tjelesnimi defekti".[84] U varijantu tzv. umobolnih zločinaca Žirovčić je uvrstio i one koji su imali „epileptičnu omamljenost", a oboljelog od epilepsije, držao je Žirovčić, „svatko pozna kao brutalna, surova čovjeka".[85] I za tzv. rođene zločince – termin koji je uveo talijanski psihijatar i osnivač kriminalističke antropologije Cesare Lombroso – smatrao je da su „uslied hereditarnih štetnih upliva defektni, abnormalni".[86]

U nemogućnosti da modernizira bolnicu prema svojim shvaćanjima, Žirovčić dolazi u sukob s politikom, odnosno s tadašnjim banom Khuen-Héderváryjem te biva umirovljen, a na njegovo mjesto 1896. godine dolazi Čeh Ivan Šimsa, od čijeg se dolaska na čelo Stenjevca još veća pozornost počinje pridavati nasljednim čimbenicima.[87] Šimsa je smatrao da za razvoj psihičke bolesti treba i nasljedna predispozicija koja kasnije potakne puni razvoj bolesti. Kao i mnogi drugi liječnici priklanjao se lamarkizmu, tvrdeći da epilepsija i tzv. moralna ludost mogu biti rezultat alkoholizma.[88] U jednome izvještaju Šimsa je dao i grafički prikaz rodoslovlja četiriju pacijenata iz kojih proizlazi da su sifilis, alkohol, „histerični napadaji", naglost, oholost, razdražljivost, genijalnost, „čudnovatost" i epilepsija bili nasljedni čimbenici kauzalno povezani s duševnom bolešću.[88] Šimsa je sa svojim kolegama proveo i istraživanje među bolesnicima u Stenjevcu te je našao da je kod njih 240 od sveukupno 598 bila prisutna tzv. „hereditarna umobolja", zaključivši: „Dakle ih ima 40% obskrbljenikah, koji su već iz utrobe materine duševno nezdravlje na sviet donieli".[88]

Energičan i uporan, Šimsa brzo doživljava Žirovčićevu sudbinu te odlazi u rodnu Češku 1901. godine, a na njegovo se mjesto vraća Žirovčić koji ovaj put ima mnogo veću političku podršku te ostaje ravnateljem sve do prirodnog umirovljenja 1919. godine. Žirovčić u drugome mandatu posvećuje još više pozornosti kompleksnom području forenzičke psihijatrije, rezultat čega je i velik broj vještačenja koja je vršio za razne sudove u Hrvatskoj i kasnije objavljivao u *Liječničkom vjesniku*. Ta vještačenja pokazuju da je često stajao na liniji biološkog determinizma. Primjerice, u kriminalističkom slučaju iz 1906. godine, u kojem je jedan seljak dekapitirao trogodišnje dijete, Žirovčić je izrazio nezadovoljstvo da se ovaj „bijedni, duševno toliko sakati čovjek" rano oženio, a još više činjenicom da njegovu ženidbu „nisu zapriječili oni, koji su bili vlastni i dužni to zapriječiti".[89] U dobroj namjeri oni nisu znali, tvrdio je, „koliku grijehotu time počinjaju čovječanstvu", no barem je pronašao utjehu u činjenici da ga je žena ostavila prije nego što su stigli imati djecu.[89]

Jasno je, dakle, da su ključne osobe početaka hrvatske psihijatrije podržavale ideju da su duševna oboljenja rezultat naslijeđenih sklonosti. Te su sklonosti unutar lamarkističke koncepcije bile pak često razultat alkoholizma ili spolnih bolesti roditelja oboljelih. Bolnica u Stenjevcu bila je rasadište takvih ideja, pa se u njoj vršila antropometrija, stvarala su se rodoslovna stabla, a čak se provelo i pokoje epidemiološko istraživanje. Kombinirano s porastom broja bolesnika u Stenjevcu, takav je proces doveo do shvaćanja duševnih bolesti – među kojima je bila i epilepsija – kao javnozdravstvenog problema povezanog sa socijalnim bolestima poput alkoholizma i sifilisa. Ne treba stoga čuditi da se i u ostatku prve polovine dvadesetog stoljeća duševna bolest često pojavljivala u prijedlozima da se nekim kategorijama stanovništva zabrani sklapanje braka i da su i kasniji psihijatri često zalazili u područje eugenike.[90]

Osnivanje Medicinskog fakulteta u kontekstu populacijske politike

Želja za osnutkom medicinskog fakulteta pojavila se mnogo prije 1874. godine kada je utemeljeno moderno zagrebačko sveučilište.[91] Ipak, s tom se godinom intenziviraju pritisci na vlast da se ispoštuje Zakon o sveučilištu koji je predviđao njegovu izgradnju. Tijekom idućih desetljeća opetovano se o tom zahtjevu raspravljalo u Hrvatskom saboru, zagrebačkom Gradskom zastupstvu, Zemaljskom zdravstvenom vijeću, Akademskom senatu te osobito u Zboru liječnika.[92] Zbog činjenice da je politički vrh Monarhije ponavljao da će se fakultet osnovati tek kad se za njega prikupi dovoljno sredstava, mnogi su zainteresirani pojedinci, općine i gradovi pokrenuli široku akciju prikupljanja novca. Na prijedlog Akademskog senata i Zbora liječ-

nika u projekt se uključila i Vlada koja je svake godine izdvajala određeni iznos za osnivanje fakulteta. Presudni su se događaji odvijali kroz 1917. godinu, kada je svima postalo jasno – nakon što su mnogi krajevi Hrvatske ostali bez liječnika – da je osnivanje fakulteta imperativ. I politička se situacija promijenila: ugarska je vlada od Beča zatražila veću autonomiju za svoju vojsku i hrvatski su političari ocijenili da Ugarskoj neće odgovarati ulaženje u sukob i s Hrvatskom.[92]

Već na samom početku 1917. Miroslav Čačković pozvao je na otvaranje medicinskog fakulteta, istaknuvši da je fakultet „neotkloniva kulturna i socijalna potreba hrvatskoga naroda".[93] Njegov je poziv najozbiljnije shvatio saborski zastupnik Milan Rojc koji je 26. siječnja 1917. u saboru održao inspirativan govor u kojem je odbacio sve protuargumente utemeljenju fakulteta. Detaljno statistički obrazlažući potrebu osnivanja fakulteta, pred kraj govora osvrnuo se i na ekonomske i političke imperative:

"Ima i drugih bolesti, koje također žestoko haraju u našem narodu i koje se dadu izliječiti još puno laglje i sigurnije od sušice, a koje haraju nesamo po onome, koji je obolio, nego i po pokoljenjima, uništavajući i zdravlje i razum i tijelo. Kad bi ono počeli računati, koliko se gubi radne snage, koliko se troši za liječenje i za neuputno i neumjesno nabavljanje po raznim novinskim reklamama oglašenih lijekova i kad bi računali troškove, koji se za ovakove zapuštene bolesnike troše, kad bi računali, koliko zemlja doprinosi za umobolne, koji uslijed takvih bolesti dolaze u bolnice i u bolnicu za umobolne, onda bi vidjeli ogromne svote, kao dobitak na bilanci naše zemlje za mali izdatak utemeljenja medicinskog fakulteta! (…) Ovdje se radi o ljudskom opstanku našega naroda."[94]

Nastavio je, nadalje, da je fakultet potreban kako bi se sanirala „velika pogibelj" s najtežim posljedicama:

"To su sifilitične bolesti, koje se mnogobrojno javljaju u vojsci. (…) To je strašna bolest, ako se za doba ne liječi, ona je strašna za čitav narod, ne samo za one, koji su oboljeli. Oboljenje – ako se ne liječi za vremena ide od pokoljenja do pokoljenja, dok potpuno ne zatre, dok potpuno ne izumre. Pomor djece posljedica je u mnogo slučajeva ovakvih zaraza. Velik dio pometnuća također dolazi od takvih bolesti. Ako to uzmemo na um, pak opet s druge strane vidimo da je želja sviju, da se narod što više oporavi, iznova rodi i rađa, onda moramo uprijeti radom, tu treba pomoći, da ne dođe do takvih gubitaka i do zastoja osvježenja narodne snage."[94]

Konačno, osnivanje medicinskog fakulteta smatrao je dužnošću, a ako se ta dužnost ne ispoštuje znači da „idemo ususret tjelesnom propadanju i izumiranju naroda."[94] Rojcov je govor u Saboru bio prihvaćen s općim oduševljenjem, i oko teme medicinskog fakulteta usuglasile su se i tradicionalno razjedinjene političke opcije. Vođa Hrvatske pučke seljačke stranke Stjepan Radić izjavio je da za njegovu stranku zdravstvo „znači u prvome redu brojno jačanje našega naroda i jačanje radne snage toga naroda", a da medicinski fakultet predstavlja „pitanje narodno i privredno".[94] Za Radića, fakultet je bio simbol i uporište u borbi za kulturnom supremacijom u Europi, a mogao je mnogo učiniti i za povezivanje ostalog „etnografski posve istovjetnog" naroda na Balkanu.[94] Istaknuti pravaš Cezar Akačić govorio je o poslijeratnom dobu u kojem će vojnici s ratišta donijeti bolest, a „poznato je", tvrdio je, da „zdrav organizam daje zdrav porod, a slab i kržljav daje bolestan naraštaj."[94]

U prvim mjesecima 1917. naporima oko osnivanja medicinskog fakulteta pridružio se i Zbor liječnika. U veljači su njegovi članovi posjetili tadašnjeg bana Ivana Skerlecza i uputili mu predstavku u kojoj je istaknuto da je fakultet potreban nakon svjetskog rata koji je uzrokovao veliko umiranje „jakih", dok su se „kod kuće uščuvali slabi i bolesni".[95] U rezoluciji se Zbor precizno izjasnio da je cilj utemeljenja fakulteta u ratno vrijeme „skrb za zdravlje budućeg naraštaja, da mladiće dovedemo čile i zdrave do muževne dobe, a djevojke do udaje, da kao majke radjaju krepak i zdrav naraštaj".[95]

Zbor je djelovao i preko svoga glasila *Liječničkog vjesnika*, u kojem je otisnut urednički tekst posvećen izgradnji medicinskog fakulteta. U njemu se gotovo u militarističkim tonovima evocira borba za opstanak cijelih naroda i nalazi najizraženija primjena socijaldarvinističke misli u hrvatskom zdravstvu do tog vremena:

"Od djeteta, što se povoljno razvija, postaje krepak muž i zdrava žena, a krepki i zdravi ljudi tvore jak narod. Bolest ne slabi samo pojedinca već ugrožava i zdravlje njegove okoline, potkapa blagostanje obitelji, a slabe i siromašne obitelji tvore slab narod. Čuvati zdravlje pojedinaca i obitelji znači jačati zdravlje i dizati blagostanje naroda, činiti ga jakim i bogatim. A jak i bogat narod isto je tako otporan kano zdrav i bogat čovjek; i čovjek i narod u punoj snazi može da se bori i da pobjedjuje. Budućnost stavljat će na pojedinca i na narode vanredne zahtjeve, a ovim će zahtjevima moći udovoljiti, u borbi za opstanak moći će odoliti samo zdravi i jaki. Za čuvanje zdravlja i za jačanje narodne snage liječnici nisu samo glavni radnici nego i vodje. Dati narodu dovoljan broj liječnika znači dati mu dovoljno uslova za jačanje narodne snage, a time i dovoljno uslova za pobjedu u borbi za opstanak."[96]

U kontekstu sve izglednijeg raspada Austro-Ugarske i utemeljenja zajednice južnoslavenskih naroda, i Akademski je senat pozvao vladu na što hitnije otvaranje medicinskog fakulteta. Sasvim sigurno u bojazni da potencijalne velikosrpske pretenzije – koje su uzgajali neki od visokih predstavnika Kraljevine Srbije – ne

dovedu do ponavljanja bolnoga hrvatskog iskustva ograničene autonomije u Austro-Ugarskoj, upozorili su vladu da je taj potez iznimno važan „da mu nijedan od južnoslavenskih naroda ne preotme prvenstvo u prosvjeti".[97] Sličan argument dao je i potpredsjednik Zbora Miroslav Čačković prilikom posjete banu Antunu pl. Mihaloviću 16. srpnja 1917., kada je izjavio da blagotvorni učinak medicinskog fakulteta ne bi bio ograničen samo na područje Hrvatske, nego na sve narode „slavenskog juga, koje veže krv i jezik", te dodao da je „uzgojiti duševno i tjelesno jak naraštaj prvi uvjet, da se može dići snaga i bogatstvo naroda (...)".[98]

Sve te argumente sintetizirao je 13. studenog 1917. predstojnik vladinog Odjela za bogoštovlje i nastavu Milan Rojc u izjavi kojom je potvrdio da je ban odobrio otvorenje medicinskog fakulteta:

„Medicinskim fakultetom stvara se mogućnost, da si uredimo zdrav dom, da u narodnom zdravlju položimo glavne temelje tome, da se u zdravom tijelu hrvatskoga naroda razvija zdrav duh. Zdrav pojedinac i zdrav narod može da bude jak, samosvijestan, može da u životnoj borbi pobjeđuje i napreduje, da si steče poštovanje i priznanje. Medicinskim fakultetom diže se važnost Zagreba kano kulturnoga ognjišta, daje se prilika da se i u duševnom i znanstvenom pogledu okupe oni narodi na slavenskom jugu, koje veže krv i jezik, koje jednoga na drugoga upućuje gruda, na kojoj živu."[99]

Rasprava i zaključak

Nakon Drugoga svjetskog rata o eugenici u Hrvatskoj pisalo se relativno malo. U vrijeme komunizma eugenička se problematika često podvodila pod nove oblike genetskog savjetovanja ili povezivala s rasističkom varijantom kakva je dominirala u nacističkoj Njemačkoj. U demokratskoj Hrvatskoj historiografija se fokusirala na političku povijest, obično eskivirajući one teme u kojima bi njezini intelektualni velikani mogli biti dovedeni u vezu s etički problematičnim djelovanjem. Ipak, u posljednje vrijeme neki inozemni i domaći autori učinili su određene korake ka korekciji tih tendencija i tako donijeli preglede početaka hrvatske eugenike kod Frana Gundruma,[100] zatim međuratne eugenike,[47,101] te konačno sintetskog pregleda hrvatske eugenike u kojemu je zahvaćeno i razdoblje Nezavisne Države Hrvatske.[3,90] Premda su ti radovi konačno otvorili prostor za otvorenije istraživanje eugenike u Hrvatskoj, oni nisu obuhvatili u širem smislu njezino formativno razdoblje. Fokus ovoga rata upravo je bio na identifikaciji pojedinaca koji su u razdoblju od kraja devetnaestoga stoljeća pa sve do kraja Prvoga svjetskog rata predlagali eugeničke metode ili koristili eugenička razmišljanja u svojim osvrtima na određene medicinske probleme. Pritom je cilj bio utvrditi oblike koje je eugenika poprimala na našim prostorima, počevši od dominantnih teorija nasljeđivanja pa sve do konkretnih zakonskih prijedloga i utjecaja eugeničkih razmatranja na ranu institucionalizaciju hrvatske medicine.

U skladu s navedenim, u radu je pokazano da su se eugeničke teme u analiziranom razdoblju u Hrvatskoj rađale unutar koncepata vezanih uz sprječavanje širenja i liječenje tuberkuloze, alkoholizma i sifilisa, kao i duševnih bolesti; drugim riječima, onih bolesti koje se držalo ključnim čimbenicima u slabljenju nasljednog potencijala hrvatskog naroda. Te su se ideje u nedostatku drugih platformi širile uglavnom na stranicama *Liječničkog vjesnika*, koji je u promatranom razdoblju bio mjesto na kojemu su se, uz medicinske, prezentirale i promišljale suvremene biološke i antropološke teme. Osnovna obilježja eugenike u Hrvatskoj pozicioniraju je u sastavnicu socijalno-medicinskih teorija i javnozdravstvenih projekata, čime se u širi kontekst stavlja i pojava razvijene eugenike u kasnijemu međuratnom razdoblju, primjerice ona koju pratimo u raspravama Andrije Štampara.[47] Ponekad su navedena stajališta imala tendenciju zadiranja u zdravstveno zakonodavstvo, osobito putem prijedloga zabrane brakova oboljelih, no taj se aspekt u ovom razdoblju nije ostvario. Rana je eugenika u Hrvatskoj prvenstveno zaživjela u kontekstu javnozdravstvene politike te nije razvila svoj program kao što je to bio slučaj drugdje. Osobito upada u oči nepostojanje eugeničkog društva u Hrvatskoj u usporedbi s nekim drugim zemljama središnje i jugoistočne Europe. Primjerice, u Poljskoj je Društvo za borbu protiv spolno prenosivih bolesti u kojem se često raspravljalo i o eugenici osnovano već 1903.,[50] dok su prva eugenička društva u Mađarskoj osnovana 1914.[8] te u Češkoj 1915. godine.[28] U Beču je sekcija za eugeniku Sociološkog društva osnovana 1912. godine, a osnovao ju je Rudolf Goldscheid čija je tzv. ekonomija ljudskih bića bila vrlo utjecajna na rad Andrije Štampara.[102]

Izostanak društva za eugeniku uvjetovao je i pojavu vrlo raznorodnih eugeničkih ideja u Hrvatskoj, kao i nepostojanje jasnoga eugeničkog programa. Ipak, moguće je pratiti nekoliko osnovnih značajki hrvatske eugenike u razdoblju do kraja 1918. godine. Prva je da su nositelji eugenike u njezinom formativnom razdoblju bili liječnici i to gotovo isključivo unutar javnozdravstvene problematike u sklopu koje socijalne bolesti – tuberkuloza, alkoholizam i sifilis – postaju paradigmatskim ugrožavajućim čimbenicima zdravlja nacije. Socijalne bolesti konceptualiziraju se kao „narodni neprijatelji" koji usporavaju biološki i ekonomski napredak, a time dovode u pitanje i politički opstanak. Uz slabe financijske mogućnosti i nekooperativni politički vrh Austro-Ugarske, teritorijalno neujedinjenoj i nesamostalnoj hrvatskoj naciji socijalne su bolesti

omogućile kristalizaciju političkih frustracija te akademskih i medicinskih ideala. S jedne strane, eugeničke teze konstituirane su kao metoda južnoslavenskoga biološkog osnaženja u suprotnosti prema Monarhiji. S druge strane, izgradnja zdravoga nacionalnog tijela ujedno je predstavljala zalog protiv eventualne buduće dominacije drugih južnoslavenskih naroda u Jugoslaviji.

Druga karakteristika rane hrvatske eugenike jest instrumentalizacija eugeničkog diskursa u svrhu pritiska na vladajuće strukture za provođenje zdravstvenih reformi, institucionalizaciju hrvatske medicine (osobito osnivanje medicinskog fakulteta) te uvažavanje liječnika i zdravstva općenito kao presudnih čimbenika za nacionalni opstanak. U uvjetima formalne podčinjenosti liječnika državnoj administraciji, eugenika je poslužila liječnicima kao sredstvo u borbi za njihovom boljom pozicijom. Jasna eugenička razmišljanja vidljiva su tako iza mnogobrojnih knjižica i brošura tiskanih kao upozorenje o potrebi pažljivog biranja partnera, izložbi u kojima je u središtu zanimanja utjecaj socijalnih bolesti na potomstvo i obiteljsku destrukciju, ozakonjenja prisilnih pregleda spolno oboljelih, utemeljenja Društva apstinenata u Hrvatskoj i Slavoniji, Dječjeg ambulatorija za borbu protiv hereditarnog sifilisa, djelovanja psihijatrijske bolnice u Stenjevcu, kao i uredničkog rada *Liječničkog vjesnika*. Drugim riječima, bez obzira na manjak eugeničkog društva, hrvatska je medicina prihvatila osnovne eugeničke postulate kao i preokupaciju navodnim opasnostima degeneracije te tako uspostavila novi diskurs o medicinskim temama koji je sve češće uključivao hereditarna tumačenja i pozivao na biološko osnaženje. Utjecaj takvoga medicinskog diskursa u političkoj sferi najjasnije je bio izražen prilikom osnivanja medicinskog fakulteta, kada su apokaliptične prognoze o biološkoj propasti kreirane u prva dva desetljeća dvadesetog stoljeća došle do svoga punog izražaja.

Treća karakteristika eugenike u promatranom razdoblju jest gotovo univerzalno prihvaćanje Lamarckove teorije o nasljeđivanju stečenih svojstava među hrvatskim liječnicima. Liječnici su se priklanjali njegovoj teoriji ponajviše zato što je ona nudila optimistične prognoze o mogućnosti korekcije nasljednog materijala kroz poboljšanje očigledno nepovoljnih vanjskih okolnosti. Lamarkizam je u tom smislu bio popularniji od mendelizma, a ideja o nasljeđivanju stečenih svojstava osiguravala je širenje eugenike na javnozdravstvenu politiku. Taj je aspekt hrvatske eugenike nesumnjivo bio posljedica činjenice da su i rani austrijski eugeničari pokazivali sklonost lamarkizmu.[102]

Konačno, četvrta karakteristika hrvatske eugenike do kraja Prvoga svjetskog rata potpuni je izostanak rasističkih elemenata, što je i očekivano s obzirom na rasnu kompoziciju tadašnjeg društva. Slično tomu, nije bilo moguće pronaći povezanost eugenike s nekom varijantom etničke čistoće kakva se već tada javlja u nekim drugim zemljama. Čak su i klasne interpretacije ostale u pozadini, dijelom i zbog ne pretjerano značajnog korpusa industrijskog proletarijata. Liječnici su populaciju koja je bila ciljna grupa eugeničkih mjera podijelili prema tadašnjim postavkama pojedinih medicinskih struka, pa su tako identificirali „tuberkulotičare", „sifilitičare", „epileptičare", vojnike koji se bolesni vraćaju s bojišta itd. Premda se ponekad te kategorije stanovništva preklapaju i s tradicionalnim klasnim podjelama, izražen klasni pristup u ovoj fazi nije bilo moguće detektirati.

Zahvala

Zahvaljujem Stelli Fatović-Ferenčić na korisnim komentarima ranijih verzija ovog rada.

LITERATURA

1. *Galton F.* Inquiries into human faculty and its development. New York: Macmillan; 1883.
2. *Kevles D.* In the name of eugenics. Cambridge: Harvard University Press; 1995.
3. *Polšek D.* Sudbina odabranih. Zagreb: ArTresor naklada; 2004.
4. *Bucur M.* Eugenics and modernization in interwar Romania. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press; 2002.
5. *Cergol Paradiž A.* Evgenika na Slovenskem. Ljubljana: Sophia; 2015.
6. *Promitzer C.* Degeneration, Darwinism and the development of eugenics in Bulgaria (1890–1929). E Cent Eur. 2011;38: 44–63.
7. *Promitzer C, Trubeta S, Turda M, ur.* Health, hygiene and eugenics in Southeastern Europe to 1945. Budimpešta: CEU Press; 2011.
8. *Turda M.* Eugenics and nation in early 20th century Hungary. New York: Palgrave Macmillan; 2014.
9. *Turda M.* Modernism and eugenics. Basingstoke: Palgrave Macmillan; 2010.
10. *Turda M, ur.* The history of East-Central European eugenics, 1900–1945: Sources and commentaries. London: Bloomsbury; 2015.
11. *Turda M, Weindling PJ, ur.* Blood and homeland: eugenics and racial nationalism in Central and Southeast Europe 1900–1945. Budimpešta: CEU Press; 2007.
12. *Weiss-Wendt A, Yeomans R, ur.* Racial science in Hitler's new Europe 1938–1945. Lincoln: University of Nebraska Press; 2013.
13. *McEwen B.* Welfare and eugenics: Julius Tandler's Rassenhygienische vision for interwar Vienna. Austrian Hist Yearb. 2010;41:170–90.
14. *Meloni M.* Political biology: Science and social values in human heredity from eugenics to epigenetics. New York: Palgrave Macmillan; 2016.
15. *Fatović-Ferenčić S, Kuhar M.* Srećko Bošnjaković kao začetnik forenzičke kemije u kontekstu razvoja sudsko-medicinskog vještačenja tijekom 19. stoljeća. U: Paušek-Baždar S, Ilakovac

K, Kućan Ž, ur. Srećko Bošnjaković (1865. – 1907.): znanstvenik i poduzetnik. Zagreb: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti; 2016, str. 95–108.
16. *Kuhar M, Fatović-Ferenčić S.* "Liječnik bolesnih duša": začetci i razvoj hrvatske psihijatrije kroz ulogu i djelovanje Ive Žirovčića. Studia lexicographica. 2016;10:129–49.
17. *Kuhar M, Fatović-Ferenčić S.* "They accused me of strangling her": epilepsy and violence debate in Croatia at the end of the nineteenth and the beginning of the twentieth centuries. Hist Psychiatry. 2017;28:460–72.
18. *Fatović-Ferenčić S, Kuhar M.* "A tortured nation gave birth to a lunatic": the construction of insanity in the 1912 terrorist attack in Croatia. Soc Hist Med. 2021;34:170–89.
19. *Gundrum F.* Zdravstvena služba u Hrvatskoj i Slavoniji u godini 1905. Liječ Vjesn. 1909;31:144–60.
20. *Culek A.* Koliko se kilometara vozi liječnik na ladanju u godini dana? Liječ Vjesn. 1905;27:300.
21. *Marković R.* Govor u hrvatskom saboru 16. travnja 1910. Liječ Vjesn. 1910;32Suppl 5:1–15.
22. *Scholz J.* K preustrojstvu zdravstva. Liječ Vjesn. 1886;8:57–9.
23. *Štampar A.* Naše narodno zdravlje – Fragmenti. Liječ Vjesn. 1913;35:14–8.
24. *Thaller I.* Preustrojstvo zdravstva i oskudica na liečnicih u Hrvatskoj i Slavoniji. Liječ Vjesn. 1886;8:1–4, 25–8.
25. *Zoričić M.* Nekoji rezultati statistike poroda i pomora god. 1894. u gradovih Hrvatske i Slavonije. Liječ Vjesn. 1895;17: 177–82, 193–200, 225–34.
26. *Culek A.* Zdravlje na selu u 5-godišnjem prosjeku. Liječ Vjesn. 1906;28:143–5.
27. *Švarc Ž.* O pomoru djece u gradu Zagrebu. Liječ Vjesn. 1904;26:7–15.
28. *Šimůnek M.* Eugenics, social genetics and racial hygiene: plans for the scientific regulation of human heredity in the Czech lands, 1900–1925. U: Turda M, Weindling PJ, ur. "Blood and homeland": eugenics and racial nationalism in Central and Southeast Europe, 1900–1940. Budimpešta: CEU Press; 2007, str. 145–66.
29. *Književne viesti.* Liječ Vjesn. 1904;26:91–2.
30. *Marković R.* Sokolska izložba za tjelesni odgoj i školsku higijenu: I. Higiena dječje dobe. Liječ Vjesn. 1906;28:316–9.
31. *Gundrum F.* Zdravstvo spolnoga života. Zagreb: Naklada pisca; 1914.
32. *Spitzer A.* Pitanje zapriječenja suvišnog začeća (conceptio). Liječ Vjesn. 1914;36:581–6.
33. *Novaković V.* V. kongres čeških liječnika i prirodoslovaca u Pragu od 29. svibnja do 3. lipnja 1914. Liječ Vjesn. 1914; 36:374–9.
34. *Sveslavenska izložba za javno zdravstvo u Petrogradu.* Liječ Vjesn. 1912;34:74–6.
35. XII. kongres ruskih prirodoslovaca i liječnika. Liječ Vjesn. 1913;35:145–6.
36. *Culek A.* Iz češke medicinske literature. Liječ Vjesn. 1917; 39:251–3.
37. *Felder BM.* Eugenics, sterilisation and the racial state: the Baltic states and Russia and the global eugenics movement. U: Felder BM, Weindling PJ, ur. Baltic eugenics: bio-politics, race and nation in interwar Estonia, Latvia and Lithuania, 1918–1940. Amsterdam: Rodopi; 2013, str. 5–29.
38. *Radojčić K.* Suzbijanje tuberkuloze u našoj domovini. Liječ Vjesn. 1912;34:331–42, 371–7.
39. *Štampar A.* Stanica za tuberkulozne. Liječ Vjesn. 1919;41: 100–1.
40. *Spitzer A.* Tuberkuloza i suzbijanje iste. Liječ Vjesn. 1916; 38:77–88.
41. *Tončić D.* Nešto o aetiologiji i prophylaksi tuberkuloze. Liječ Vjesn. 1902;24:290–8, 309–15.
42. *Kohout B.* Degeneracija čovječjeg pokolenja. Liječ Vjesn. 1907;29:98–104, 133–9.
43. *Kohout B.* Higijena društva (eugenija). Liječ Vjesn. 1913;35: 546–53, 604–10.
44. *Turda M.* The first debates on eugenics in Hungary, 1910–1918. U: Turda M, Weindling PJ, ur. "Blood and homeland": eugenics and racial nationalism in Central and Southeast Europe, 1900–1940. Budimpešta: CEU Press; 2007, str. 185–221.
45. *Promitzer C.* Taking care of the national body: eugenic visions in interwar Bulgaria, 1905–1940. U: Turda M, Weindling PJ, ur. "Blood and homeland": eugenics and racial nationalism in Central and Southeast Europe, 1900–1940. Budimpešta: CEU Press; 2007, str. 223–52.
46. *Dežman M.* Suzbijanje tuberkuloze poslije rata. Liječ Vjesn. 1916;38:229–40.
47. *Kuhar M.* "From an impure source, all is impure": the rise and fall of Andrija Štampar's public health eugenics in Yugoslavia. Soc Hist Med. 2017;30:92–113.
48. *Gundrum F.* Zdravstvo spolnoga života. Zagreb: Knjigotisak Milivoja Majcena; 1905.
49. *Gundrum F.* Javne bludnice u Hrvatskoj i Slavoniji 1907/8. godine. Zagreb: Dionička tiskara; 1910.
50. *Gawin M.* Progressivism and eugenic thinking in Poland, 1905–1939. U: Turda M, Weindling PJ, ur. "Blood and homeland": eugenics and racial nationalism in Central and Southeast Europe, 1900–1940. Budimpešta: CEU Press; 2007, str. 167–83.
51. O zagrebačkoj djeci, koju hranitelji odhranjuju. Liječ Vjesn. 1905;27:64–7.
52. Mjesečna skupština sbora liečnika kraljevina Hrvatske i Slavonije u Zagrebu dne 22. prosinca 1903. Liječ Vjesn. 1904; 26:20–6.
53. Mjesečna skupština sbora liečnika kraljevina Hrvatske i Slavonije u Zagrebu dne 27. svibnja 1904. Liječ Vjesn. 1904;26: 204–9.
54. Mjesečna skupština sbora liječnika kraljevina Hrvatske i Slavonije dne 27. srpnja 1906. Liječ Vjesn. 1906;28:294–5.
55. Izvadak iz stenografskog zapisnika sjednica sabora kraljevina Hrvatske, Slavonije i Dalmacije, u kojim se pretresala zakonska osnova o zdravstvu. Liječ Vjesn. 1906;28Suppl III:35–72.
56. Izvješće odbora ad hoc od devet lica za pretresanje zakonske osnove o zdravstvu. Liječ Vjesn. 1906;28Suppl III:1–27.
57. Obrazloženje osnove zakona o zdravstvu. Liječ Vjesn. 1906; 28Suppl III:28–34.
58. Švarc Ž. Gradski dječji ambulatorij u Zagrebu. Liječ Vjesn. 1910;32:1–7.
59. Mjesečna skupština sbora liečnika kraljevina Hrvatske i Slavonije u Zagrebu dne 31. ožujka 1905. Liječ Vjesn. 1905; 27:136–44.
60. Mjesečna skupština sbora liječnika kraljevina Hrvatske i Slavonije u Zagrebu dne 29. prosinca 1905. Liječ Vjesn. 1906; 28:21–4.
61. *Hribar J.* Iskaz o gibanju bolesnika tečajem godine 1912. u bolnici uzadruženih zdravstvenih općina u Velikoj Gorici. Liječ Vjesn. 1913;35Suppl 4:VI–VIII.

62. *Iz zdravstvenog izvješća grada Zagreba za g.* 1913. Liječ Vjesn. 1914;36:196–216.
63. *Bucur M.* War and regeneration: the Great War and eugenics in Eastern Europe. Region 2015;4:31–43.
64. *Mašek D.* Prilog ratnom sifilisu. Liječ Vjesn. 1917;39:200–1.
65. Izvanredna mjesečna skupština Zbora liječnika kraljevina Hrvatske i Slavonije u Zagrebu dne 17. svibnja 1918. u bolnici crvenoga križa. Liječ Vjesn. 1918;40:204–9.
66. Suzbijanje veneričkih bolesti. Liječ Vjesn. 1917;39:144–5.
67. *Pejčić V.* Suzbijanje spolnih bolesti: izvješće kr. zem. zdravstvenog vijeća iz sjednice od 19. travnja 1918. Liječ Vjesn. 1918;40:191–204.
68. *Nacrt naredbe o suzbijanju spolnih bolesti.* Liječn Vjesn. 1918;40:358–61.
69. *Čačković M.* I. Kongres srbskih liečnika i prirodopisaca u Beogradu od 18.–20. rujna 1904. Liječ Vjesn. 1904;26:330–41.
70. *Gundrum F.* Twelfth international congress on alcoholism, London, July 18th to 24th 1909. Liječ Vjesn. 1909;31:232–6.
71. *Gundrum F.* Alkohol – otrov! Zagreb: Tisak braće Kralj; 1904.
72. *Kostić M.* Alkohol i zločin. Zagreb: Tisak pučke tiskare; 1911.
73. *Društvo apstinenata u Hrvatskoj i Slavoniji.* Liječ Vjesn. 1912;34:317.
74. *Danić J.* Alkoholno pitanje i lekari. Liječ Vjesn. 1912;34:39–46.
75. *Protualkoholna izložba.* Liječ Vjesn. 1914;36:237–9.
76. *Čačković M.* Manje rakije! Liječ Vjesn. 1916;38:335–6.
77. *Culek A.* Bregman: Alkoholizam i degeneracija potomstva. Liječ Vjesn. 1914;36:411.
78. *Stuchlik J.* O važnosti alkoholizma kao hereditarnog faktora kod epilepsije. Liječ Vjesn. 1914;36:298–306.
79. *Glesinger L.* Povijest psihijatrije u Hrvatskoj: pretisak doktorske disertacije. U: Pećina M, Fatović-Ferenčić S, ur. Ludnica i lučbarnica: razvoj laboratorija u psihijatrijskoj bolnici. Zagreb: HAZU; 2012, str. 18–88.
80. *Liečničko izvješće kr.* zem. zavoda za umobolne u Stenjevcu za godinu 1882. Liječ Vjesn. 1883;6:83–92, 99–102.
81. *Rohaček I.* Liečničko izvješće za umobolne u Stenjevcu za godinu 1884. Liječ Vjesn. 1885;7:49–63.
82. *Rohaček I.* Liečničko statističko izvješće kr. hrvatsko-slavonskog zemaljskog zavoda za umobolne u Stenjevcu za godinu 1893. Zagreb.
83. *Žirovčić I.* Casus Ljuboević. Liječ Vjesn 1895;17:234–51.
84. *Žirovčić I.* O nekojih temeljnih pojavih duševnoga bolovanja. Liječ Vjesn. 1896;18:249–52, 281–92.
85. *Žirovčić I.* Moralna izkvarenost i duševna bolest. Liječ Vjesn. 1896;18:201–6.
86. *Žirovčić I.* Crtica iz kriminalne psychologije. Liječ Vjesn. 1897;19:5–8, 50–5, 95–101.
87. *Šimsa I.* Izvješće kr. hrv.-slav. zemaljskog zavoda za umobolne u Stenjevcu za godinu 1896. Zagreb: Kr. zemaljska tiskara; 1897.
88. *Šimsa I.* Izvješće kr. hrv.-slav. zemaljskog zavoda za umobolne u Stenjevcu za godinu 1897. Zagreb: Kr. zemaljska tiskara; 1898.
89. *Žirovčić I.* Padavičar usmrtio dijete. Liječ Vjesn. 1906;28: 251–5.
90. *Kuhar M.* Eugenika u hrvatskoj medicini i njezin utjecaj na javnost u razdoblju od 1859. do 1945. [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2015.
91. *Fatović-Ferenčić S.* Borba za osnutak Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U: Pećina M, Klarica M, ur. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 1917 – 2017. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu – Medicinski fakultet; 2017, str. 17–31.
92. *Glesinger L.* Borba za Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U: Čečuk Lj, Belicza B, Škrbić M, ur. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb: Stvarnost; 1985, str. 7–12.
93. *Čačković M.* Bolnica milosrdne braće u Zagrebu, zemaljska bolnica i hrvatski medicinski fakultet. Liječ Vjesn. 1917;39: 12–5.
94. Rasprava o medicinskom fakultetu u hrv. saboru. Liječ Vjesn. 1917;39:44–81.
95. *Predstavka zbora liječnika kraljevine Hrvatske i Slavonije za medicinski fakultet.* Liječ Vjesn. 1917;39:84–7.
96. *Medicinski fakultet na hrvatskom sveučilištu (editorial).* Liječ Vjesn. 1917;39:43–4.
97. Predstavka akademičkoga senata kr. hrvatskog sveučilišta za medicinski fakultet. Liječ Vjesn. 1917;39:87–8.
98. *Zbor liječnika za medicinski fakultet, za zemaljsku bolnicu i za vladin odjel za zdravstvo i socijalnu skrb.* Liječ Vjesn. 1917;39:310–1.
99. *Hrvatski medicinski fakultet.* Liječ Vjesn. 1917;39:379–80.
100. *Kuhar M, Fatović-Ferenčić S.* Prostitutes and criminals: beginnings of eugenics in Croatia in the works of Fran Gundrum from Oriovac (1856–1919). Croat Med J. 2012; 53:185–97.
101. *Yeomans R.* Of "Yugoslav barbarians" and Croatian gentlemen scholars: nationalist ideology and racial anthropology in interwar Yugoslavia. U: Turda M, Weindling PJ, ur. "Blood and homeland": eugenics and racial nationalism in Central and Southeast Europe, 1900–1940. Budimpešta: CEU Press; 2007, str. 83–122.
102. *Weindling PJ.* A city regenerated: eugenics, race, and welfare in interwar Vienna. U: Holmes D, Silverman L, ur. Interwar Vienna: culture between tradition and modernity. Rochester: Camden House; 2009, str. 81–113.

Liječ Vjesn 2022;144:352–353
https://doi.org/10.26800/LV-144-9-10-9

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Medicina u okolnostima katastrofa – jesmo li spremni?

Disaster Medicine – Are We Ready?

Josip Žunić[1]✉, Dražen Tufeković[2], Mario Vrabac[3]

[1] Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci *(u mirovini)*
[2] Opća bolnica Karlovac, Karlovac
[3] Zavod za hitnu medicinu Karlovačke županije, Karlovac

Poštovani gospodine glavni uredniče,

Građani Hrvatske su u posljednjih trideset godina doživjeli više velikih katastrofa: Domovinski rat, potrese i pandemiju COVID-19. Ovi su događaji zahtijevali brz i promišljen odgovor zdravstvenog sustava. Pa ipak, koliko god nam se funkcioniranje u improviziranim situacijama činilo valjanim i koliko god jasno uočavamo nedostatke s kojima se u tim okolnostima moramo nositi, kada opasnost prođe kao da zaboravljamo stečena iskustva koja bi zasigurno mogla biti korisna u budućim katastrofama. Nakon Domovinskog rata nismo primjerice poradili na sređivanju iskustava i izradi planova za moguće nove katastrofe, a kako ćemo osmisliti postupke u vrijeme drugih pandemija, osobito nakon suočavanja s pandemijom COVID-19, treba tek odlučiti. Imamo li ih danas?

Katastrofe zahtijevaju brzu mobilizaciju cjelokupnog sustava. To podrazumijeva pružanje brzog i neposrednog odgovora i uključivanje u zdravstvene probleme čitavog ciklusa katastrofe. Proživljena iskustva valjalo bi stoga pretočiti u standardne operativne postupke koji bi pomogli u kriznom planiranju i funkcioniranju tijekom katastrofe.

Premda se često isticalo da bitka protiv zaraznih bolesti još uvijek nije dobivena, tek je pandemija COVID-19 osvijestila niz neugodnih iznenađenja koja zarazne bolesti mogu izazvati na globalnoj razini.[1] Tek je raznolikost modela i pristupa u nošenju s ovom bolesti u različitim zemljama ukazala na nejedinstvenost pristupa u takvoj situaciji i nužnost potrebe snažnijeg razvoja globalnog partnerstva na razini zdravstva. Bolesti, a osobito epidemije zaraznih bolesti otvaraju prostor za analizu društva. Osjećaj nesigurnosti u nošenju s nastalom situacijom utjecao je na rast nepovjerenja ne samo spram administrativne, već i zdravstvene razine. Ponavljaju se pitanja: „Je li odgovor zdravstvenoga sustava bio zadovoljavajući, jesu li poduzete sve nužne i dovoljne mjere — na vrijeme?“ Uz navedeno, stanja katastrofa prate brojne etičke dvojbe, osobito zbog ograničenih resursa jer se premašuje sposobnost pružanja normalnog standarda zdravstvene skrbi. Donošenje odluka vezano je uz pitanja odgovarajuće i pravedne raspodjele sredstava za pomoć uvažavajući medicinske indikacije. Pitamo se: „Jesmo li uvijek sigurni da smo između nekoliko teško ozlijeđenih ili bolesnih odabrali osobu kojoj sigurno prvoj treba pružiti pomoć?“

I tek što se činilo da pandemija COVID-19 jenjava, rat u Ukrajini prizvao je ne samo bolne slike iz Domovinskog rata, već i traumatske i biološke ugroze koje su ne tako davno zadesile čovječanstvo. Eksplozija u tvornici pesticida u Bhopalu 1984. godine odmah je usmrtila 3.800 ljudi, a tisuće ljudi umiralo je još niz godina poslije nesreće. Radijacija koja se proširila europskim dijelom SSSR-a i Europom poslije eksplozije u nuklearnoj elektrani Černobil bila je primjer neposredne i dugogodišnje opasnosti po život i zdravlje ljudi i okoliša. Ruska okupacija nuklearne elektrane u Černobilu vratila je slike užasa suočivši nas s činjenicom da se svaka nuklearna elektrana može koristiti kao unaprijed instalirana nuklearna bomba, osobito u ratnim uvjetima.

Nameću se pitanja procjene funkcioniranja zdravstvenog sustava u vremenima katastrofa. Koliki su krevetni kapaciteti za smještaj unesrećenih osoba – na određenom prostoru – zbog djelovanja radijacije, traumatske, biološke ili kemijske ugroze, znajući da su različiti prostorni standardi za pojedine skupine oboljelih, ranjenih ili ozlijeđenih? Koliki broj oboljelih, ranjenih ili ozlijeđenih možemo očekivati? Imamo li resursa (specijalista, medicinskih sestara...), je li tehnička opremljenost zadovoljavajuća, medicinski aparati? Koristimo li informatičku simulaciju koja bi pomogla u procjenama organizacije sustava, tj. imamo li adekvatne procjene rizika potencijalnih prijetnji?

Iskustva u okolnostima katastrofa potvrđuju da nužnu i dovoljnu zdravstvenu skrb može pružiti samo zajednička suradnja civilnog i vojnog zdravstvenog sustava. To pretpostavlja poznavanje civilne i vojne medicine. Međunarodnim su dokumentima tijekom

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Josip Žunić, Opća bolnica Karlovac, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci (u mirovini), Sarajevska 6A, 47000 Karlovac

hitnih javnozdravstvenih problema regulirani civilnovojni odnosi i druga važna pitanja, posebno ako vojska jedne države ulazi u prostor druge.[2] Postavlja se pitanje vještina i kompetencija civilnog medicinskog osoblja, njihove spremnosti i usklađenosti sa zdravstvenim djelatnicima NATO sustava zbog brzog uključivanja u zajedničko rješavanje zdravstvenih problema tijekom katastrofe.

Katastrofe su u mnogim zemljama potaknule sveopću mobilizaciju (društveno-političkih, civilnih i vojnih zdravstvenih struktura) u cilju što ranije i sveobuhvatnije pripreme za nastup katastrofa.

Organiziraju se kongresi, simpoziji, izdaju se časopisi, knjige, provode se edukacije na sveučilištima (Francuska, Njemačka, Engleska...) i druge aktivnosti.[3]

Medicinski stručnjaci uključeni su u planiranje katastrofa razrađujući različite scenarije s obzirom na vrste i intenzitet ugroza, prostor i stanovništvo, sveukupne zdravstvene i nezdravstvene resurse, medicinsku organizaciju i pristupe, pružanje zdravstvene zaštite preživjelima tijekom katastrofe i poslije njenog završetka. Zdravstveni djelatnici uključeni su u skrb s drugim subjektima društva, vladom, a povezani u zajednički sustav zapovijedanja.

Hrvatska je zakonima regulirala navedenu problematiku (Zakon o sustavu domovinske sigurnosti, Zakon o sustavu civilne zaštite, Zakon o zaštiti i spašavanju, Zakon o kritičnim infrastrukturama...). Ima li prostora za konkretniju i usmjereniju regulaciju?

Smatramo da je nužna sveopća mobilizacija zdravstvenog sustava u suradnji sa svim strukturama društva (Civilne zaštite, Crvenog križa...) u cilju što ranije i sveobuhvatnije pripreme za moguć nastup novih katastrofa. Pandemija bolesti COVID-19 i ratovi pokazali su nam niz organizacijskih i drugih problema u bogatim i siromašnim državama. Uvijek se postavlja isto pitanje: „Je li se moglo učiniti više?“ Zdravstveni stručnjaci moraju precizno planirati moguće katastrofe s drugim državnim strukturama, kao i pružanje zdravstvene zaštite preživjelima, oboljelima, ozlijeđenima tijekom i poslije katastrofe izradom algoritama, liste lijekova i medicinskih proizvoda, procjenama potrebnih količina, sagledavanjem svih drugih materijalnih i nematerijalnih resursa.

O toj tematici raspravljat će se na Prvom simpoziju „Medicina u okolnostima katastrofa — jesmo li spremni?“ koji će se održati u Karlovcu 25. studenog 2022. u organizaciji karlovačkih podružnica Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog društva za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Hrvatskog društva za hitnu medicinu i Opće bolnice Karlovac.

LITERATURA

1. *Kuhar M, Fatović-Ferenčić S.* Pobjede i porazi: borbe s pandemijama virusnih bolesti tijekom posljednjih stotinu godina. Liječ Vjesn 2020;142: l 07-13. [pristupljeno 7.4.2022.]. Dostupno na: https://doi.org/10.26800/LV-142-3-4-19
2. *Boland ST, McInnes C, Gordon S, Lillhite L.* Civil-military relations: a review of major guidelines and their relevance during public health emergencies. BMI Mil Health. 2021; I 67:99–106. [pristupljeno 15.4.2022.]. Dostupno na: http://dot.10.1136/bmjmilitary-2020-001505.
3. *Perpinà-Galvañ J, Juliá-Sanchis R, Olmos-Castelló É, Mollá-Perez S, Sanjuan-Quiles Á.* European Edtcational Programmes in Health Emergency and Disaster Management: An Integrative Review. Int I Environ Res Public Health. 2021 Oct 30;18(21):11455. [pristupljeno 15.4.2022.]. Dostupno na: https://doi.10.3390/ijerph182111455.

Vijest | News

PRIJEDLOG SMJERNICA ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE KRIŽOBOLJE

Simpozij

utorak, 11. listopada 2022.

Organizator: Hrvatsko vertebrološko društvo HLZ-a
Pokrovitelj: Razred za medicinske znanosti HAZU
Mjesto: Preporodna dvorana Narodnog doma HAZU, Opatička 18, Zagreb
Voditelji simpozija: prof. dr. sc. Simeon Grazio i prim. dr. sc. Darko Perović
Kontakt osoba: Veronika Jurić; e-mail: veronika.juric@moment.hr; mob. 098-594281
Kotizacija: 350,00 kn, a za članove Hrvatskoga vertebrološkog drušva koji su uplatili članarinu za 2022. godinu 150,00 kn.

Liječ Vjesn 2022;144:354
https://doi.org/10.26800/LV-144-9-10-10

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Dvostruki piramidalni režanj štitne žlijezde

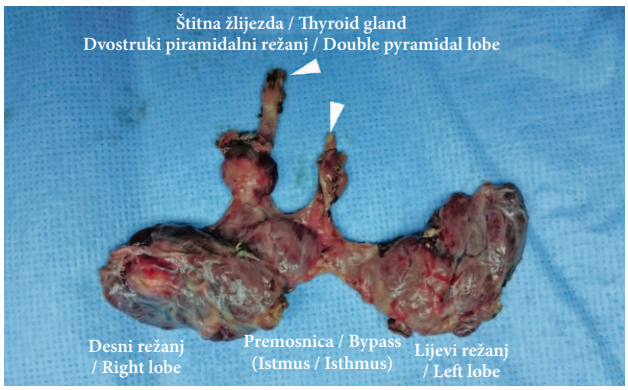
Double pyramidal lobe of the thyroid gland

Marijan Kovačić[1]✉, Ivan Kovačić[2]

[1] Odjel za otorinolaringologiju, Opća bolnica Zadar, Zadar *(umirovljeni otorinolaringolog, plastični kirurg glave i vrata)*
[2] Služba za kirurgiju, Opća bolnica, Zadar

Poštovani gospodine uredniče,

u radu objavljenom u *Liječničkom vjesniku*, broj 137 iz 2015. godine pisali smo o važnosti i pojavnosti piramidalnog režnja štitne žlijezde (Lalovettov režanj).[1] Međutim, tada nismo naveli mogućnost njegove dvostruke pojave. Ovu iznimno rijetku varijaciju sreli smo tijekom totalne tireoidektomije kod žene u dobi od 59 godina s papilarnim karcinomom desnog režnja štitne žlijezde (slika 1). S obzirom na činjenicu da su, u nama dostupnoj literaturi, navedena samo četiri slučaja (svi ženskog spola) dvostrukog piramidalnog režnja,[2–5] smatramo potrebnim upoznati kliničare koji se bave kirurgijom štitne žlijezde o mogućnosti i ove varijacije. Detekcija i kirurško uklanjanje jednostrukog ili dvostrukog piramidalnog režnja od posebne je važnosti za konačni ishod liječenja. Poznato je da svaki ostatak funkcionalnog tkiva štitne žlijezde može imati za posljedicu pojavu recidiva njene benigne i maligne bolesti.[6] Takvo stanje dodatno frustrira bolesnika i zahtijeva dopunske dijagnostičke pretrage i nerijetko ponovnu kirurško intervenciju, koja može rezultirati većim postotkom komplikacija od inicijalnog zahvata. Serumski tireoglobulin u takvim slučajevima prestaje biti učinkovita pretraga u praćenju bolesnika s dobro diferenciranim karcinomima štitne žlijezde, a poslijeoperacijsku ablaciju radiojodom čini nedovoljno učinkovitom. Scintigrafija može biti od pomoći u vizualizaciji obje varijacije piramidalnog režnja, nešto uspješnije kod tireotoksikoze, dok kod eutiroidnih bolesnika nema praktičnu važnost.[7] Ultrazvuk prije operacije indirektno otkriva njegovo postojanje. Pojava cistične mase ili kalcifikata u medijalnoj projekciji vrata mora potaknuti kirurga na pažljivu eksploraciju kompletne regije. Budući da je nodularna bolest štitne žlijezde u porastu, a kirurgija još uvijek najučinkovitiji način njezina liječenja, smatramo da svaka nova spoznaja o anatomskim varijacijama može biti od koristi. S obzirom na to da je broj operativnih zahvata na štitnoj žlijezdi u stalnom porastu, a učestalost piramidalnog režnja u kirurškim izvještajima veća od 50%,[1] može se očekivati uskoro još poneki prikaz slučaja dvostrukoga piramidalng režnja. Samo pažljivim pretraživanjem prednje regije vrata u području istmusa i medijalnih rubova žlijezde, uključujući i gornji pol, moguća je od strane kirurga njegova vizualizacija i potpuna ablacija.



Slika 1. Štitna žlijezda odstranjena u cijelosti s dvostrukim piramidalnim režnjem uz desni rub istmusa i gornjeg pola desnog režnja

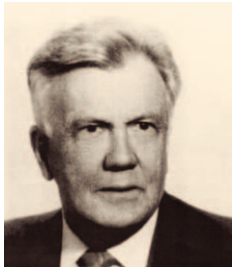
Figure 1. Thyroid gland after complete removed with a double pyramidal lobe, located along the edger of the isthmus and right lobe of the gland

LITERATURA

1. *Kovačić M, Kovačić I.* Učestalost i kirurška važnost piramidalnog režnja i tuberkula štitne žlijezde: prospektivna studija. Liječ Vjesn. 2015;137:11–2.
2. *Hakeem AH, Hakeem IH, Javaid H, Wani FJ.* Double Pyramidal Lobe of the Thyroid Gland a Rare Variation: Case Report. Indian J Surg Oncol. 2019;10:385–8.
3. *Gürleyik E.* Double Pyramidal Lobe of the Thyroid Gland. Balkan Med J. 2018;35:350–1.
4. *Ignjatović M.* Double pyramidal thyroid lobe. J Postgrad Med. 2009;55:41–2.
5. *Kaklamanos I, Zarokosta M, Flessas I, Zoulamoglou M, Katsoulas T, Birbas K i sur.* Surgical anatomy of double pyramidal lobe on total thyroidectomy: a rare case report. J Surg Case Rep. 2017;3:1–3.
6. *Sencar ME, Calapkulu M, Sakiz D, Unsal IO, Cayir D, Hepsen S i sur.* Residual Pyramidal Lobe Increases Stimulated Thyroglobulin and Decreases Endogenous Thyroid Stimulating Hormone Stimulation in Differentiated Thyroid Cancer Patients. Endocr Pract. 2021;27:212–5.
7. *Cengiz A, Sakı H, Yürekli Y.* Scintigraphic evaluation of thyroid pyramidal lobe. Mol Imaging Radionucl Ther. 2013;22:32–5.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. Marijan Kovačić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-0860-6923
Obala Kneza Branimira 2E, 23000 Zadar, e-pošta: mar.kova@yahoo.com

In memoriam | Obituaries



Prof. dr. sc. Jure Slapničar, dr. med.
[Metković, 22. 3. 1923. – Split, 11. 6. 2022.]

U svom stanu u Splitu, okružen svojim najmilijima, 11. lipnja ove godine preminuo je poznati splitski kirurg prof. dr. sc. Jure Slapničar.

Rođen je 22. ožujka 1923. godine u Metkoviću, budući da je njegov otac Jure kao inženjer agronomije bio raspoređivan po raznim dijelovima tadašnje države. Tako je radi posla svoga oca, koji je obavljao dužnost načelnika Zetske Banovine, srednju školu završio na Cetinju.

Mati mu je bila Gemma Radić, Splićanka, imao je dva brata, starijeg Veljka i mlađeg Ivicu. Tijekom Drugoga svjetskog rata pomagao je kao član saniteta u zbrinjavanju ranjenika i već je tada osjetio sklonost ili bolje reći ljubav prema kirurgiji. Po završetku rata 1946. godine upisao je Medicinski fakultet u Zagrebu, diplomu liječnika stekao je 20. ožujka 1952. Po završetku obveznog liječničkog staža krenuo je tražiti specijalizaciju iz kirurgije. U tim vremenima liječnici su se dekretom upućivali na određene specijalizacije, u dijelove države gdje su bili potrebni. Tako je dr. Slapničar dio svoje liječničke edukacije obavio u Skoplju i Prištini. Kada je za svibanjske blagdane došao roditeljima u posjet u Zagreb, čuo je da se u Šibeniku traži sekundarac na kirurgiji. Prihvatio je ponudu za rad u Šibeniku, gdje je stekao dodatnu kiruršku edukaciju. Oženio se Šibenčankom Anticom Vuletić 1956. godine i s njom do kraja života ostao u skladnom braku.

Specijalizaciju iz opće kirurgije završio je 1958. godine na Rebru u Zagrebu, zatim kao kirurg odlazi raditi u Otočac, gdje se bavi općom kirurgijom i patologijom trudnoće. Na natječaj za kirurga u Splitu javlja se 1964. i ubrzo počinje raditi u tadašnjoj staroj Civilnoj bolnici smještenoj unutar bastiona Cornaro (sadašnja Moderna galerija). Prema riječima dr. Slapničara, u to vrijeme na kirurgiji se dosta radilo i dežuralo, ali su prema njegovim riječima bili složni i dobro organizirani.

Nadalje, nastavlja rad u bolnici na Firulama, današnji KBC Split, gdje su tada bile razvijene samo opća kirurgija, traumatologija i urologija, a naknadno dolazi do razvoja abdominalne, vaskularne i torakalne kirurgije.

Prije nekoliko godina u razgovoru za *Slobodnu Dalmaciju* rekao je da je na kirurgiji bila odlična ekipa, nije bilo ljubomore i taštine, nije im smetalo drugo mišljenje, svaki težak slučaj bio je zajednički izazov. Prema njegovim riječima, potrebna je ljubav i entuzijazam za obavljanje takvoga teškog, ali iznimno humanog posla.

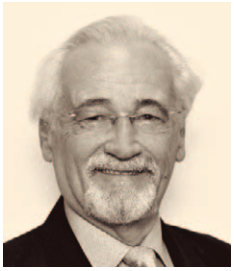
Status primarijusa priznat mu je 1971. godine. Doktorski rad obranio je na Medicinskom fakultetu u Rijeci 1978. s temom *Analiza traumatskog oštećenja i vrijednost dijagnostičkih pretraga kod kontuzije miokarda u pokusima na kunićima*. Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu izabran je 1984. za docenta. U zvanje izvanrednog profesora izabran je 1988., iste godine je umirovljen u Klinici za kirurgiju, ali je nastavio svoj rad na Medicinskom fakultetu sve do 1993. godine. Bio je član Zbora liječnika Hrvatske od 1952., a kirurške sekcije HLZ-a od 1958. godine. Za doprinos medicinskoj znanosti i struci uručena mu je posebna zahvalnica kao i Povelja HLZ-a.

Kako se u Splitu kaže, dr. Jure Slapničar bio je „lipi čovik, iznutra i izvanka“, uvijek nasmijan, dobre volje. Volio je svoju struke, kolege, bolesnike, nikada mu nije bilo teško popričati s ljudima, objasniti im, utješiti ih.

Bio je čovjek širokih interesa, vrijedan, volio je svoje kolege s kojima se nastavio družiti i nakon umirovljenja. I u poznim godinama bio je izrazito pronicljiv i elokventan, volio je život i ljude, skrbio je o cijeloj svojoj obitelji, ali je najveća ljubav bila usmjerena prema supruzi Antici i nećaku Alexanderu.

Prof. emeritus dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna, dr. med.

In memoriam | Obituaries



Prof. dr. sc. Božo Bota, dr. med.
[Gornja Tijarica, 13. siječnja 1950. – Split, 30. ožujka 2022.]

Prof. dr. sc. Božo Bota rođen je 1950. godine u Tijarici kraj Trilja. Srednju medicinsku školu pohađao je u Splitu od 1964. do 1968. godine, potom odlazi na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu gdje je diplomirao 1973. godine. Nakon pripravničkog staža radi kao liječnik opće medicine u Domu zdravlja Solin od 1976. do 1978. godine. Potom specijalizira internu medicinu (od 1978. do 1982. godine) u KBC-u Split i KBC-u Zagreb. Godine 1981. i 1982. na istom fakultetu pohađa poslijediplomski studij iz pulmologije. Magistarski rad pod naslovom *Poremećaji difuzijskog kapaciteta pluća u bolesnika sa cirozom jetre* obranio je 1986., a disertaciju pod naslovom *Poremećaji ventilacije i cirkulacije u akutnoj fazi hipersenzitivnog pneumonitisa – Model na psu* obranio je 1992. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od 1987. do 1989. godine bio je na stipendiji (*Postdoctoral fellowship*) u SAD-u (*Medical college of Winconsin*). Uži specijalist pulmolog postaje 2006. godine. Uz nekoliko domaćih i međunarodnih znanstvenih projekata, bio je voditelj projekta Ministarstva znanosti RH *Poremećaji plućne funkcije u kroničnim bolestima jetre i bubrega* (1991. – 1996. godine). Bio je član više domaćih i stranih stručnih i znanstvenih društava, poput Hrvatskog društva za podvodnu, pomorsku i hiperbaričnu medicinu, čiji je bio tajnik. Bio je autor mnogih znanstvenih i stručnih radova te je bio recenzent časopisa *Croatian Medical Journal*.

Osim stručnog i znanstvenog rada, prof. Božo Bota bio je istaknuti profesor na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu i vrstan pedagog koji je podučavao mnoge naraštaje mladih medicinara. Jedan je od osnivača Katedre za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu čiji je predstojnik bio do 2012. godine, te je utemeljitelj i predstojnik Kliničkog zavoda za kliničku patofiziologiju KBC-a Split koji je tijekom svog postojanja, kao klinička nastavna baza, bio neraskidivo vezan s Katedrom za patofiziologiju. Njegov rad na Katedri i Zavodu bili su nepresušno vrelo znanja i poticaj svim njegovim suradnicima. Njegov entuzijazam i zanesenost kliničkom medicinom bili su jednostavno zarazni. Utjecaj prof. Bote bio je ključan u razvoju profesionalne karijere mnogih od nas, njegovih učenika. Predavao je i na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Mostaru.

Prof. Bota bio je iznimno aktivan član Hrvatskoga liječničkog sindikata punih 15 godina, gdje je obavljao niz istaknutih dužnosti, boreći se poput lava za prava, status i dignitet hrvatskog liječnika. Bio je predsjednik podružnice Split i član Glavnog odbora Hrvatskoga liječničkog sindikata. Bio je iznimno aktivan član Upravnog odbora Podružnice Split Hrvatskoga liječničkog zbora (u tri mandata), od 1997. do 2009. godine, te član Povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju Hrvatskoga liječničkog zbora u više mandata.

Osim po svom iznimnom profesionalnom angažmanu, prof. Bota također je bio poznat po ljubavi prema sportu. Naime, bio je instruktor i sudac u borilačkim sportovima (judo, karate, aikido, jiu jitsu) te je čak bio i nosilac majstorskog pojasa (crni pojas). Bio je poznat i po svojoj ljubavi prema plesu pa je bio omiljen gost svih društvenih događaja.

Vrlo društveno angažiran prof. Bota bio je i redoviti član Družbe hrvatskog zmaja, i to s titulom Zmaja od Ribnice, te Pročelnik Zmajskog stola u Splitu. Kratko se okušao i u političkom angažmanu, a uvijek kao beskompromisni borac za prava liječničkog staleža. Nakon umirovljenja i dalje je živio život punim plućima! Njegov osebujan duh, erudicija, energija, *élan vital*, humor i entuzijazam bili su nezaustavljivi, a bili su zarazni za sve koji su imali privilegiju biti u njegovoj blizini.

Hvala Ti, dragi učitelju, za sve vrijeme koje sam proveo u Tvom iznimnom društvu.

Neka Ti je laka hrvatska zemlja koju si beskrajno volio!

Izv. prof. dr. sc. Vedran Kovačić, dr. med.