



**ŽELJKO KRZNARIĆ
BRANIMIR ANIĆ**

**ZBORNİK SMJERNICA STRUČNIH DRUŠTAVA
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
»LIJEČNIČKI VJESNIK«
2004. – 2014.**

Hrvatski liječnički zbor
ZAGREB 2015.

Urednici:

Željko Krznarić

Branimir Anić

Priprema za tisak:

»Gredice« – Zagreb

Tisak:

PRINTERA grupa – Zagreb

ISBN: 978-953-7959-24-1

CIP zapis dostupan u računalnome katalogu Nacionalne i sveučilišne knjižnice
u Zagrebu pod brojem 892878.

UVODNIK

Na koncu jubilarne godine u kojoj Hrvatski liječnički zbor, osnovan 1874. godine, slavi svoju veliku obljetnicu s osobitim zadovoljstvom predstavljamo još jednu potvrdu svekolikih zborničkih aktivnosti. Knjiga »Smjernice publicirane u časopisu Liječnički vjesnik 2004. – 2014.« ogledalo je desetogodišnjeg rada stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora, na stranicama najstarijega hrvatskog medicinskog časopisa »Liječničkog vjesnika« čiji početak seže u daleku 1877. godinu.

Predmnijevamo da je objavljivanje ove knjige, u kojoj se na jednome mjestu nalazi prikaz truda i rada, ali katkad i nesprenih lutanja stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora, pa i uredničkih odbora »Liječničkog vjesnika« i čelnštva Hrvatskoga liječničkog zbora, od osobita značenja za cjelokupnu medicinsku javnost. Svrha objavljivanja uvijek je i želja za ostavljanjem traga, ali i nakana omogućiti kolegama različitih medicinskih disciplina i struka lakši, precizniji, sveobuhvatniji i usmjereniji način brige o zdravlju naroda. Često propitivani od suradnika, ali i nadređenih institucija o potrebi standardizacije različitih medicinskih postupaka, liječenja poglavito, mi ovim uratkom pružamo snagu argumenta i potvrdu aktivnog trajanja i djelovanja. Članovi Zbora nisu šutjeli, oni nisu bili obični prolaznici, već osobito aktivni promotori struke i znanja.

Razvoj »Liječničkog vjesnika« u proteklih 137 godina neraskidivo je vezan uz razvoj medicinske znanosti i vještina u Domovini i svijetu. Objavljivanjem preporuka za dijagnostiku i liječenje te praćenje pojedinih bolesti i stanja stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora ispunjavaju svoje temeljno poslanje za boljitak struke i svih onih potrebnih naših vještina i znanja.

Deset godina novije povijesti Hrvatskoga liječničkog zbora sažima se u ovu knjigu koja govori o poletu i entuzijazmu, ali i naporima članova Zbora da budu učitelji i posrednici nove kvalitete i novih poruka. Uloga urednika ove knjige je zanemariva, ali uloga svih autora, više stotina kolegica i kolega nemjerljivo je vrijedna.

Ne možemo ovdje izbjeći veliku zahvalu urednicima »Liječničkog vjesnika« koji su na vrijeme prepoznali potrebu iskoraka u pružanju novih informacija i standarda svekolikom liječništvu. Zahvaljujući autorima smjernica i urednicima »Liječničkog vjesnika«, mi s ponosom i zadovoljstvom možemo pokazati ovaj kapitalni zbornik ne stideći se ni trenu.

Prije ulaska u svijet smjernica koje predstavljamo, a od kojih su neke već i sada dio povijesti želimo vam svekoliku ugodu čitanja. Nadamo se da će knjiga pripomoći boljem i lakšem radu liječnicima u svakodnevnom djelovanju te potaknuti i ostale kolege i stručna društva na nastavak ove misije širenja novih spoznaja.

»Liječnički vjesnik« uvijek će biti mjesto u kojem će promicatelji struke naći prostor za objavu svojih urada, a čitatelji toplinu materinjeg jezika.

*Predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora
prof. dr. sc. Željko Krznarić*

SADRŽAJ

GODIŠTE 136 – GODINA 2014.

Zvonko Rumboldt

TREBAJU LI NAM SMJERNICE O SMJERNICAMA? DO WE NEED GUIDELINES ABOUT GUIDELINES?	2
--	---

GODIŠTE 136 – GODINA 2014.

Miroslava Katičić, Marko Duvnjak, Tajana Filipec Kanižaj, Željko Krznarić, Marinko Marušić,
Silvijo Mihaljević, Vanda Plečko, Roland Pulanić, Miroslav Šimunić, Ante Tonkić

HRVATSKI POSTUPNIK ZA DIJAGNOSTIKU I TERAPIJU INFEKCIJE <i>HELICOBACTEROM PYLORI</i> CROATIAN GUIDELINES FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENTS OF <i>HELICOBACTER PYLORI</i> INFECTION	6
---	---

Ana Vrdoljak, Tajana Željšković Vrkić, Jelena Kos, Ksenija Vitale, Vedran Premužić, Mario Laganović, Bojan Jelaković
MJERENJE ARTERIJSKOGA TLAKA – NE MARI ZA MALE STVARI I OSTAT ĆE MALE STVARI?!
Preporuke Hrvatskoga referalnog centra za hipertenziju centra izvrsnosti Europskog društva za hipertenziju
BLOOD PRESSURE MEASUREMENT – DO NOT SWEAT THE SMALL STUFF
AND IT IS ALL SMALL STUFF?!

Position paper of the Croatian national referral center for hypertension, center of excellence of the European Society of Hypertension	23
---	----

Miroslava Katičić, Marko Banić, Marija Crnčević Urek, Slavko Gašparov,
Željko Krznarić, Marija Prskalo, Davor Štimac, Anita Škrtić, Boris Vucelić

HRVATSKI POSTUPNIK ZA PREVENCIJU ŽELUČANOG RAKA ERADIKACIJOM INFEKCIJE <i>HELICOBACTEROM PYLORI</i> CROATIAN GUIDELINES FOR GASTRIC CANCER PREVENTION BY ERADICATION OF <i>HELICOBACTER PYLORI</i> INFECTION	34
---	----

Hrvoje Kuveždić, Dalibor Šimunović, Danijel Mrazovac, Davor Librenjak,
Romano Oguić, Bojan Jelaković, Dubravka Mihaljević, Ante Reljić

CISTINSKA UROLITIJAZA: PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PREVENCIJU RECIDIVA CYSTINE UROLITHIASIS: RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND RECURRENCE PREVENTION	44
--	----

Asja Stipičić Marković, Vojko Rožmanić, Branimir Anić, Neda Aberle, Goran Račić, Srđan Novak, Davor Sunara,
Boris Grdinić, Ljerka Karadža-Lapić, Melanija Ražov Radas, Boris Karanović, Barbara Kvenić

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE HEREDITARNOG ANGIOEDEMA GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEREDITARY ANGIOEDEMA	48
--	----

Marijan Merkler (†), Iveta Šimić, Ivan Pećin, Diana Muačević-Katanec, Nediljko Šućur, Željko Reiner

GAUCHEROVA BOLEST – SMJERNICE ZA DIJAGNOZU I LIJEČENJE ODRASLIH BOLESNIKA GAUCHER DISEASE – GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ADULT PATIENTS . . .	61
--	----

Marijan Merkler (†), Ivan Pećin, Iveta Šimić, Diana Muačević-Katanec, Nediljko Šućur, Željko Reiner

FABRYJEVA BOLEST – SMJERNICE ZA DIJAGNOZU I LIJEČENJE ODRASLIH BOLESNIKA FABRY DISEASE – GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ADULT PATIENTS	64
---	----

<i>Marko Zelić, Darija Vranešić Bender, Dina Ljubas Kelečić, Željko Župan, Tedi Cicvarić, Branka Maldini, Iva Durut, Velimir Rahelić, Mate Škegro, Mate Majerović, Zdravko Perko, Alan Šustić, Tomislav Madžar, Borna Kovačić, Tihomir Kekez, Željko Krznarić</i>	HRVATSKE SMJERNICE ZA PERIOPERATIVNU ENTERALNU PREHRANU KIRURŠKIH BOLESNIKA CROATIAN GUIDELINES FOR PERIOPERATIVE ENTERAL NUTRITION OF SURGICAL PATIENTS . . .	67
<i>Karlo Houra, Darko Ledić, Dražen Kvesić, Darko Perović, Ivan Radoš, Leonardo Kapural</i>	PRVE HRVATSKE SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE BOLNIH STANJA VRATNE I PRSNE KRALJEŽNICE MINIMALNO INVAZIVNIM POSTUPCIMA FIRST GUIDELINES OF CROATIAN INTEREST GROUP IN DIAGNOSING AND TREATING PAIN CONDITIONS OF CERVICAL AND THORACIC SPINE USING MINIMALLY INVASIVE PROCEDURES	74
<i>Ivan Gornik, Dario Rahelić, Ino Husedžinović, Vladimir Gašparović, Dragutin Ivanović, Željko Krznarić, Ivana Pavlič-Renar</i>	SMJERNICE ZA ZBRINJAVANJE HIPERGLIKEMIJE U ODRASLIH HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERGLYCAEMIA IN HOSPITALISED ADULT PATIENTS	82
GODIŠTE 135 – GODINA 2013.		
<i>Igor Aurer, Slavko Gašparov, Marko Kralik, Antonija Balenović, Dražen Huić, Fedor Šantek, Antica Duletić-Načinović, Vlatko Pejša, Slobodanka Ostojić-Kolonić, Josip Joachim Grah</i>	DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE LIMFOMA – DRUGI HRVATSKI KONSENZUS LYMPHOMA DIAGNOSIS AND TREATMENT – SECOND CROATIAN CONSENSUS	93
<i>Karlo Houra, Darko Perović, Dražen Kvesić, Ivan Radoš, Damir Kovač, Leonardo Kapural</i>	PRVE HRVATSKE SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE KRIŽOBOLJE I LUMBOISHIALGIJE MINIMALNO INVAZIVNIM PROCEDURAMA FIRST GUIDELINES OF CROATIAN INTEREST GROUP IN DIAGNOSING AND TREATING LOWER BACK AND RADICULAR PAIN USING MINIMALLY INVASIVE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROCEDURES	107
<i>Marija Kaštelan, Neira Puizina-Ivić, Romana Čeović, Zlatica Jukić, Vedrana Bulat, Edita Simonić, Larisa Prpić-Massari, Ines Brajac, Gordana Krnjević Pezić</i>	SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE VULGARNE PSORIJAZE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PSORIASIS	115
<i>Eduard Vrdoljak, Herman Haller, Ante Čorušić, Tihana Boraska Jelavić, Višnja Matković, Tomislav Strinić, Ružica Karnjuš-Begonja, Dubravko Barišić, Snježana Tomić, Damir Babić, Vlastimir Kukura, Branka Petrić Miše, Ranka Štern Padovan, Mate Matić, Mario Puljiz, Maja Krašević, Ana Fröbe, Zlatko Topolovec, Adem Hajredini, Danijela Vrdoljak-Mozetić, Ozren Mamula, Ines Krivak Bolanča, Alemka Brnčić-Fischer</i>	KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNICA OBOLJELIH OD RAKA VRATA MATERNICE HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA TE HRVATSKOGA GINEKOLOŠKOONKOLOŠKOG DRUŠTVA CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS WITH UTERINE CERVICAL CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY AND CROATIAN SOCIETY FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS AS CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION UNITS AND CROATIAN SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY	121
<i>Ružica Karnjuš-Begonja, Eduard Vrdoljak, Ante Čorušić, Herman Haller, Tihana Boraska Jelavić, Višnja Matković, Tomislav Strinić, Dubravko Barišić, Snježana Tomić, Vlastimir Kukura, Marija Ban, Ranka Štern Padovan, Suzana Lide Škalec, Nenad Belaj, Mario Puljiz, Ani Mihaljević Ferari, Adem Hajredini, Damir Babić, Vesna Mahovlić, Marija Pajtler</i>	KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNICA OBOLJELIH OD RAKA MATERNICE HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA TE HRVATSKOGA GINEKOLOŠKOONKOLOŠKOG DRUŠTVA CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY AND CROATIAN SOCIETY FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS AS CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION UNITS AND CROATIAN SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY	126

<i>Višnja Matković, Herman Haller, Eduard Vrdoljak, Ante Ćorušić, Tihana Boraska Jelavić, Tomislav Strinić, Ružica Karnjuš-Begonja, Dubravko Barišić, Snježana Tomić, Vlastimir Kukura, Marija Ban, Ranka Štern Padovan, Mate Matić, Suzana Lide Škalec, Zlatko Topolovec, Milanka Mrčela, Joško Zekan, Ana Fröbe, Adem Hajredini, Damir Babić, Ozren Mamula, Alemka Brnčić-Fischer, Željko Vojnović, Dinka Šundov</i>	
KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNICA OBOLJELIH OD RAKA JAJNIKA HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA TE HRVATSKOGA GINEKOLOŠKOONKOLOŠKOG DRUŠTVA CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY AND CROATIAN SOCIETY FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS AS CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION UNITS AND CROATIAN SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY	131
<i>Mislav Grgić, Ante Bolanča, Dubravka Ledina, Damir Gugić, Mladen Solarić, Tomislav Omrčen, Robert Zorica, Josip Galić, Davor Trnski, Josip Pasini, Ranka Štern Padovan, Marija Petković, Antonija Balenović, Antonio Juretić, Željko Kaštelan, Marija Gamulin</i>	
KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA TESTISA HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA I HRVATSKOGA UROLOŠKOG DRUŠTVA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING PATIENTS WITH TESTICULAR CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY AND CROATIAN UROLOGY SOCIETY, CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION	138
<i>Marija Gamulin, Ira Pavlović Ružić, Mislav Grgić, Marijana Jazyić, Mladen Solarić, Dag Zahirović, Robert Zorica, Tomislav Omrčen, Marija Petković, Mate Matić, Željko Fučkar, Boris Ružić, Josip Pasini, Marijan Šitum, Gordana Đorđević, Damir Miletić, Tade Tadić, Željko Kaštelan, Davor Librenjak, Ivan Gilja, Katarina Vilović, Božo Krušlin, Hrvoje Kuveždić</i>	
KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA MOKRAČNOG MJEHURA HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA I HRVATSKOGA UROLOŠKOG DRUŠTVA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING PATIENTS WITH BLADDER CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY AND CROATIAN UROLOGY SOCIETY, CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION	143
<i>Mladen Solarić, Mislav Grgić, Tomislav Omrčen, Marija Petković, Ana Fröbe, Nenad Belaj, Robert Zorica, Božo Krušlin, Gordana Đorđević, Željko Kaštelan, Boris Ružić, Ivan Gilja, Ivan Krolo, Katarina Vilović, Davor Librenjak, Eduard Vrdoljak, Marijan Šitum, Ranka Štern Padovan, Željko Vojnović</i>	
KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA PROSTATE HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA I HRVATSKOGA UROLOŠKOG DRUŠTVA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING PATIENTS WITH PROSTATE CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY AND CROATIAN UROLOGY SOCIETY, CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION	149
GODIŠTE 134 – GODINA 2012.	
<i>Rudolf Tomek, Lidija Beketić Orešković, Eduard Vrdoljak, Željko Soldić, Paula Podolski, Stjepko Pleština, Damir Gugić, Željko Vojnović, Branka Petrić Miše, Snježana Tomić, Josip Fajdić, Danko Velimir Vrdoljak, Ivan Drinković, Boris Brkljačić, Elvira Mustać</i>	
KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD INVAZIVNOG RAKA DOJKE CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS WITH INVASIVE BREAST CANCER	158
<i>Marija Petković, Eduard Vrdoljak, Ira Pavlović Ružić, Borislav Belev, Tomislav Omrčen, Dubravka Ledina, Rudolf Tomek, Boris Ružić, Marijan Šitum, Ante Buća, Valdi Pešutić Pisac</i>	
KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA BUBREGA CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR TREATING AND MONITORING PATIENTS WITH RENAL CANCER	162
<i>Darko Kaštelan, Tina Dušek, Branka Vizner, Živko Gnjidić, Željka Crnčević Orlić, Vesna Kušec, Zdravko Heinrich, Milan Vrkljan, Mirko Koršić</i>	
SMJERNICE HRVATSKOGA ENDOKRINOLOŠKOG DRUŠTVA ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE AKROMEGALIJE CROATIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACROMEGALY	166

<i>Nadan Rustemović, Željko Krznarić, Darija Vranešić Bender, Rajko Ostojić, Silvija Čuković Čavka, Sandra Milić, Branimir Anić, Neven Ljubičić, Jasna Mesarić, Davor Štimac</i>	
HRVATSKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE EGZOKRINE PANKREASNE INSUFICIJENCIJE CROATIAN GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PANCREATIC EXOCRINE INSUFFICIENCY . . .	170
<i>Neven Mateša, † Anka Knežević-Obad, Karmen Trutin Ostović, Ika Kardum-Skelin, Sandra Moslavac, Ankica Vasilj, Sandra Kojić-Katović, Biljana Pauzar, Irena Seili-Bekafigo</i>	
SMJERNICE U CITOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI ŠTITNJIAČE HRVATSKOGA DRUŠTVA ZA KLINIČKU CITOLOGIJU CROATIAN SOCIETY FOR CLINICAL CYTOLOGY GUIDELINES FOR THYROID CYTOLOGY	177
<i>Bojana Bošnjak, Marlena Čuljak-Aleksić, Koraljka Gojčeta, Branka Golubić-Čepulić, Željko Debeljak, Javorka Dodig, Višnja Kogler-Majerić, Jasna Mesarić, Ana Peraica-Planinc, Meri Prinčić, Bojan Rode, Boško Skorić, Vladimir Stančić, Višnjica Suvić-Križanić, Deana Šturm, Maja Tomičić</i>	
SMJERNICE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA HEMATOLOGIJU I TRANSFUZIJSKU MEDICINU U DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKOM POSTUPKU ZA TROMBOCITOPENIJU IZAZVANU HEPARINOM (HIT) CROATIAN SOCIETY FOR HAEMATOLOGY AND TRANSFUSION MEDICINE GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA (HIT)	182
<i>Zoran Brnić, Boris Brkljačić, Ivan Drinković, Jasminka Jakić-Razumović, Ika Kardum-Skelin, Zdenko Krajina, Marko Margaritoni, Marija Strnad, Božena Šarčević, Snježana Tomić, Rado Žic</i>	
KLINIČKE SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA S NEINVAZIVNIM RAKOM DOJKE CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS WITH NON-INVASIVE BREAST CANCER	188
GODIŠTE 133 – GODINA 2011.	
<i>Silvija Hunyadi-Antičević, Željko Čolak, Ines Lojna Funtak, Anita Lukić, Boris Filipović-Grčić, Branka Tomljanović, Hrvoje Kniewald, Alen Protić, Tatjana Pandak, Zdravka Poljaković, Marino Čanadija</i>	
SMJERNICE ZA REANIMACIJU EUROPSKOG VIJEĆA ZA REANIMATOLOGIJU 2010. GODINE EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL GUIDELINES FOR RESUSCITATION 2010	196
<i>Mijo Bergovec, Mario Udovičić, Hrvoje Vražić</i>	
SMJERNICE EUROPSKOGA KARDIOLOŠKOG DRUŠTVA ZA DIJAGNOSTICIRANJE I LIJEČENJE PLUĆNE EMBOLIJE EUROPEAN GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PULMONARY EMBOLISM	210
<i>Smilja Kalenić, Ana Budimir, Zrinka Bošnjak, Lorena Acketa, Dražen Belina, Ivan Benko, Danica Bošnjak, Marija Čulo, Ines Jajić, Marina Kiš, Karmela Kos (†), Darko Koščak, Ilija Kuzman, Dušica Lekić, Danijela Prugovečki, Ana Tomić Juraga</i>	
SMJERNICE ZA HIGIJENU RUKU U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA GUIDELINES ON HAND HYGIENE IN HEALTH CARE INSTITUTIONS	217
<i>Nadan Rustemović, Jasminka Jakić-Razumović, Borislav Belev, Branka Petričević, Mate Škegro, Emil Kinda, Goran Augustin, Irena Hršić, Rajko Ostojić, Ranka Štern-Padovan, Damir Vrbanec</i>	
PRIJEDLOG POSTUPNIKA ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE OBOLJELIH OD GASTROINTESTINALNIH STROMALNIH TUMORA CONSENSUS GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS	232
<i>Darija Vranešić Bender, Željko Krznarić, Željko Reiner, Spomenka Tomek Roksandić, Zijad Duraković, Antoinette Kaić-Rak, Nina Smolej Narančić, Jasna Bošnić</i>	
HRVATSKE SMJERNICE ZA PREHRANU OSOBA STARIJE DOBI, DIO I. CROATIAN GUIDELINES FOR NUTRITION IN THE ELDERLY, PART I	239
<i>Ivan Malčić, Hrvoje Kniewald, Dalibor Šarić, Zdravka Gjergja, Andrea Dasović-Buljević, Darko Anić, Dražen Belina, Višnja Ivančan, Marija Vidaković</i>	
RAZVOJ INTERVENTNE DIJAGNOSTIKE U REFERENTNOM CENTRU ZA PEDIJATRIJSKU KARDIOLOGIJU RH – RETROSPEKTIVNA STUDIJA 1996–2009. THE DEVELOPMENT OF INTERVENTIONAL CATHETERISATION IN THE REFERRAL CENTRE FOR PEDIATRIC CARDIOLOGY OF THE REPUBLIC OF CROATIA – A RETROSPECTIVE STUDY 1996–2009	249

Željko Krznarić, Darija Vranešić Bender, Dina Ljubas Kelečić, Željko Reiner,
Spomenka Tomek Roksandić, Domina Kekez, Tajana Pavić

HRVATSKE SMJERNICE ZA PREHRANU OSOBA STARIJE DOBI, DIO II – KLINIČKA PREHRANA
CROATIAN GUIDELINES FOR NUTRITION IN THE ELDERLY, PART II – CLINICAL NUTRITION 258

GODIŠTE 132 – GODINA 2010.

Željko Krznarić, Sanja Kolaček, Darija Vranešić Bender, Dina Ljubas Kelečić,
Silvija Čuković-Čavka, Brankica Mijandrušić Sinčić, Marko Banić, Vladimir Borzan,
Miroslav Šimunić, Mladen Peršić, Davor Štimac, Boris Vucelić

HRVATSKE SMJERNICE ZA PRIMJENU ENTERALNE PREHRANE U CROHNOVOJ BOLESTI
CROATIAN GUIDELINES FOR USE OF ENTERAL NUTRITION IN CROHN'S DISEASE 268

Nadan Rustemović, Maja Cigrovski Berković, Vanja Zjačić-Rotkvić, Rajko Ostojić, Davor Hrabar,
Jadranka Sertić, Jasminka Jakić-Razumović, Božo Krušlin, Ranka Štern-Padovan, Stanko Težak,
Ksenija Kovačić, Damir Vrbanec, Borislav Belev, Mate Škegro

POSTUPNIK ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE
OBOLJELIH OD NEUROENDOKRINIH TUMORA GUŠTERAČE
CONSENSUS GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF PATIENTS
WITH PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS 275

Igor Francetić, Sanda Sardelić, Suzana Bukovski-Simonoski, Marija Santini, Ljiljana Betica-Radić,
Dražen Belina, Ivan Dobrić, Tomislav Đapić, Lidija Erdelez, Živko Gnjidić, Mirko Ivkić, Mladen Perić,
Jasenska Škrilin, Vesna Tripković

SMJERNICE ISKRA ZA ANTIMIKROBNU PROFILAKSU U KIRURGIJI
– HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE
ISKRA GUIDELINES FOR ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS IN SURGERY
– CROATIAN NATIONAL GUIDELINES 282

Jozo Jelčić, Maja Baretić, Mirko Koršić

4. SMJERNICE O DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU DEBLJINE
4th GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OBESITY 297

Boris Labar, Rajko Kušec, Branimir Jakšić, Ljubica Škare-Librenjak, Antica Načinović-Duletić,
Jasminka Petričević-Sinčić, Dubravka Čaržavec, Božena Coha, Velka Gverić-Krečak, Elizabeta Čorović,
Nada Lang, Zlata Lojen-Nemet, Renata Babok-Flegarić

DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI PRISTUP U BOLESNIKA S ESENCIJALNOM TROMBOCITEMIJOM
Smjernice Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti – KROHEM
DIAGNOSIS AND THERAPY FOR PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA
Guidelines of Croatian Cooperative Group for hematologic disorders – KROHEM 300

Smilja Kalenić, Marina Payerl Pal, Vera Vlahović Palčevski, Jasminka Horvatić, Tomislav Meštrović, Bruno Baršić,
Valerija Stamenić, Ivan Burcar, Anđelko Korušić, Marinko Vučić, Rok Čiviljak, Marin Stančić, Ana Budimir

SMJERNICE ZA PREVENCIJU, KONTROLU I LIJEČENJE INFEKCIJA
KOJE UZROKUJE METICILIN-REZISTENTNI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)
Izmjena i dopuna poglavlja 7.0.: Liječenje bolesnika s MRSA – infekcijom
GUIDELINES FOR PREVENTION, CONTROL AND TREATMENT OF INFECTIONS CAUSED BY
METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA):
Changes and updates of chapter 7.0: Treatment of patients with MRSA infection 307

GODIŠTE 131 – GODINA 2009.

Željko Reiner, Veljko Božikov, Nikica Car, Aleksandar Knežević, Slaven Kokić,
Željko Metelko, Davor Miličić, Stojan Polić, Luka Zaputović, Vanja Zjačić-Rotkvić

PREPORUKE HRVATSKIH STRUČNIH DRUŠTAVA O LIJEČENJU MAKROVASKULARNIH
I MIKROVASKULARNIH KOMPLIKACIJA U BOLESNIKA S METABOLIČKIM SINDROMOM
I ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 2 – LIJEČENJE PREOSTALOGA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA
RECOMMENDATIONS OF CROATIAN SOCIETIES ON TREATMENT OF MACROVASCULAR
AND MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME
AND DIABETES TYPE 2 – TREATMENT OF RESIDUAL RISK 314

<i>Rudolf Tomek, Eduard Vrdoljak, Damir Vrbanec, Damir Nemet, Višnja Matković, Stjepko Pleština, Damir Gugić, Renata Dobrila Dintinjana, Ante Bolanča, Miro Samaržija, Marija Petković</i>	
HRVATSKE SMJERNICE ZA PREVENCIJU MUČNINE I POVRAĆANJA UZROKOVANIH KEMOTERAPIJOM CROATIAN GUIDELINESS FOR PREVENTION OF CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING	317

<i>Višnja Škerk, Arjana Tambić Andrašević, Saša Andrašević, Edita Sušić, Ana Mlinarić Džepina, Vesna Mađarić, Slobodan Milutinović †, Ivan Krhen, Ljiljana Perić, Jugoslav Bagatin, Mario Ćorić, Daniel Ferlin, Irina Cazin, Gordana Tomac</i>	
ISKRA SMJERNICE ANTIMIKROBNOG LIJEČENJA I PROFILAKSE INFEKCIJA MOKRAĆNOG SUSTAVA – HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE ISKRA GUIDELINES ON ANTIMICROBIAL TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF URINARY TRACT INFECTIONS – CROATIAN NATIONAL GUIDELINES	322

<i>Arjana Tambić Andrašević, Tomislav Baudoin, Dalibor Vukelić, Suzana Mimica Matanović, Danijela Bejuk, Diana Puževski, Maja Abram, Goran Tešović, Zdravko Grgurev, Gordana Tomac, Irina Pristaš</i>	
SMJERNICE ISKRA ZA GRLOBOLJU: DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP – HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE ISKRA GUIDELINES ON SORE THROAT: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH – CROATIAN NATIONAL GUIDELINES	336

<i>Zvonko Kusić, Tomislav Jukić, Maja Franceschi, Nina Dabelić, Sanja Rončević, Ljerka Lukinac, Željka Labar, Neven Mateša, Miljenko Solter, Damir Dodig, Mirko Koršić, Zdenka Bence-Žigman</i>	
SMJERNICE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA ŠTITNJAČU ZA RACIONALNU DIJAGNOSTIKU POREMEĆAJA FUNKCIJE ŠTITNJAČE CROATIAN THYROID SOCIETY GUIDELINES FOR RATIONAL DETECTION OF THYROID DYSFUNCTION	347

GODIŠTE 130 – GODINA 2008.

<i>Bojan Jelaković, Duško Kuzmanić, Davor Miličić, Željko Reiner, Izet Aganović, Nikolina Bašić-Jukić, Jadranka Božikov, Maja Čikeš, Živka Dika, Josip Đelmiš, Krešimir Galešić, Vlasta Hrabak-Žerjavić, Mario Ivanuša, Vesna Jureša, Milica Katić, Josipa Kern, Petar Kes, Mario Laganović, Draško Pavlović, Ivan Pećin, Darko Počanić, Sanjin Rački, Mirjana Sabljar-Matovinović, Zdenko Sonicki, Mladenka Vrcić-Keglević, Silvije Vuletić, Luka Zaputović</i>	
SMJERNICE ZA DIJAGNOSTICIRANJE I LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE. PRAKTIČNE PREPORUKE HRVATSKE RADNE SKUPINE I OSVRT NA SMJERNICE ESH/ESC 2007 GUIDELINES FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION. PRACTICAL RECOMMENDATIONS OF THE CROATIAN WORKING GROUP FOR HYPERTENSION. CONSIDERATION ON THE ESH-ESC 2007 GUIDELINES	360

<i>Zvonko Kusić, Tomislav Jukić, Nina Dabelić, Maja Franceschi</i>	
DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE SMJERNICE ZA DIFERENCIRANI KARCINOM ŠTITNJAČE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA ŠTITNJAČU CROATIAN THYROID SOCIETY GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER	378

GODIŠTE 129 – GODINA 2007.

<i>Neven Tudorić, Žarko Vrbica, Fadila Pavičić, Dragan Korolija-Marinić, Vladimir Fijačko, Tanja Fistrić, Ivan Gudelj, Suzana Kukulj, Dubravka Matanić, Neven Miculinić, Davor Plavec, Goran Popić, Sanja Popović-Grle, Mirjana Turkalj</i>	
SMJERNICE HRVATSKOGA PULMOLOŠKOG DRUŠTVA ZA DIJAGNOSTICIRANJE I LIJEČENJE ASTME U ODRASLIH GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASTHMA IN ADULTS OF THE CROATIAN RESPIRATORY SOCIETY	394

<i>Željko Krznarić, Antonio Juretić, Mirko Šamija, Renata Dobrila Dintinjana, Eduard Vrdoljak, Miroslav Samaržija, Sanja Kolaček, Damir Vrbanec, Drago Prgomet, Mirko Ivkić, Marko Zelić</i>	
HRVATSKE SMJERNICE ZA PRIMJENU EIKOZAPENTAENSKE KISELINE I MEGESTROL-ACETATA U SINDROMU TUMORSKE KAHEKSIJE	
CROATIAN GUIDELINESS FOR USE OF EICOSAPENTAENOIC ACID AND MEGESTROL ACETATE IN CANCER CACHEXIA SYNDROME	401

GODIŠTE 128 – GODINA 2006.

<i>Silvija Hunyadi-Antičević, Ingrid Bošan-Kilibarda, Željko Čolak, Boris Filipović-Grčić, Ivan Gornik, Ines Lojna-Funtak, Zdravka Poljaković, Aleksandar Schnapp, Branka Tomljanović</i>	
SMJERNICE IZ KARDIOPULMONALNE REANIMACIJE	
EUROPSKOG VIJEĆA ZA REANIMATOLOGIJU 2005.	
EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL GUIDELINES FOR RESUSCITATION 2005	408

GODIŠTE 127 – GODINA 2005.

<i>F. Naftolin, H. P. G. Schneider i D. W. Sturdee za radnu skupinu Međunarodnog društva za menopauzu uz doprinos ostalih članova Izvršnog povjerenstva: M. Birkhäuser, M. P. Brincat, M. Gambacciani, A. R. Genazzani (ex officio), K. K. Limpaphayom, S. O'Neil, S. Palacios, A. Pines, N. Siseles, D. Tan i H. G. Burger (ex officio)</i>	
SMJERNICE ZA HORMONSKO LIJEČENJE U ŽENA U PERIMENOPAUZI I POSTMENOPAUZI	
Stajalište Izvršnog povjerenstva Međunarodnog društva za menopauzu	
GUIDELINES FOR HORMONE TREATMENT OF WOMEN IN THE MENOPAUSAL TRANSITION AND BEYOND	
Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society	420

GODIŠTE 126 – GODINA 2004.

<i>Višnja Škerk, Ivan Krhen, Smilja Kalenić, Igor Francetić, Bruno Baršić, Andreja Cvitković Kuzmić, Danijel Derežić, Tatjana Jeren, Petar Kes, Ognjen Kraus, Ivan Kuvačić, Arjana Tambić Andrašević, Goran Tešović, Hrvoje Vrčić</i>	
SMJERNICE ANTIMIKROBNOG LIJEČENJA I PROFILAKSE INFEKCIJA MOKRAĆNOG SUSTAVA	
GUIDELINES FOR ANTIMICROBIAL TREATMENT AND PROPHYLAXIS	
OF URINARY TRACT INFECTIONS	424



TREBAJU LI NAM SMJERNICE O SMJERNICAMA?
ZVONKO RUMBOLDT

Trebaju li nam smjernice o smjernicama?

Do we need guidelines about guidelines?

Cijenjeni gospodine uredniče!

Stručne smjernice (engl. *guidelines*) za dijagnostiku i terapiju niza bolesti postoje u različitim oblicima gotovo od pamtivijeka. Donedavno su se temeljile najviše na iskustvu i subjektivnoj procjeni autoriteta. Od sredine prošlog stoljeća sve se više zasnivaju na kontroliranim kliničkim istraživanjima, navlastito nakon širokog prihvaćanja medicine utemeljene na dokazima (EBM od engl. *evidence based medicine*). Zadnja dva decenija broj smjernica eksponencijalno raste, a preporuke različitih uglednih udruga nerijetko se ne poklapaju pa zbunjuju liječnike praktičare.¹ Pišu ih dakako eksperti (tu nema mjesta mladim liječnicima na usavršavanju, što se u nas ipak događa),² većinom bolnički liječnici i sveučilišni nastavnici za liječnike u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a odnose se većinom na stanja visoke prevalencije, poput arterijske hipertenzije, hiperlipoproteinemije ili šećerne bolesti. Sastavljaju ih dakle eksperti za neeksperte.

Prvi nedostatak smjernica proizlazi stoga iz drugačijeg pristupa problematici, viđenoj s drugog kraja spektra bolesti. Eksperti obično skrbe za rijetke i teške bolesnike u kliničkom okruženju vrhunskih tehnoloških mogućnosti, dok se praktičari, navlastito liječnici obiteljske medicine, bave uglavnom blažim, početnim i supkliničkim oblicima tih istih stanja u okruženju ordinacije primarne zdravstvene zaštite. Izravna ekstrapolacija iskustava i preporuka prvih navodi kod drugih na niz nepotrebnih i skupih pretraga te složenih i potencijalno opasnih terapijskih intervencija.

Drugi je nedostatak smjernica njihovo utemeljenje na statističkoj obradi velikog broja probiranih ispitanika (kriteriji uključivanja, neuključivanja, intenzivnije praćenje), osobito metaanaliza randomiziranih kliničkih pokusa, tako da se dobiveni podaci bitno razlikuju od individualnog problema konkretnog bolesnika (komorbiditet, nusterapija, dob, spol i dr.).

Treći je nedostatak ograničen pristup informacijama. Smjernice se pretežito temelje na metaanalizama, a ove opet na obradi dostupnih, objavljenih rezultata istraživanja. Poznato je da su stručni časopisi skloniji objavljivanju »pozitivnih« nego »negativnih« rezultata, tako da metaanalitička obrada u pravilu pokazuje povoljnije ishode od onih koji se mogu očekivati u praksi.¹ Nerijetko je riječ o pokusima koji su prijevremeno prekinuti zbog utvrđene superiornosti novog lijeka: takvi izvještaji preuveličavaju stvarni učinak za otprilike 30%.³

Dakako, u takvim okolnostima javlja se daljnji, već četvrti nedostatak smjernica: sukob interesa. Proizvođači lijekova i uređaja posebno su zainteresirani za što bolji plasman svojih, sve novijih i skupljih proizvoda, osobito zaštićenih pripravaka jer donose veću zaradu (profit). U tom se smislu troše nemala sredstva na izravnu promidžbu (dovoljno je provjeriti nekoliko brojeva bilo kojega medicinskog časopisa), na propagandna predavanja, ali i na klinička istraživanja. Vjerodostojnost pokusa potaknutih i potpomognutih

od farmaceutske industrije upravo je iz tih razloga katkad upitna. Na neka od etičkih pitanja s tog područja⁴ upućuje tabl. 1.

Glede posljednje natuknice u tabl. 1. dobro je zaviriti u jednu domaću⁵ i u jednu stranu, netom objavljenju knjigu.⁶

Smjernice se temelje na činjenicama znanstvenih istraživanja, koja zbog upravo navedenih razloga mogu biti upitna. Osim toga, nije riječ samo o iznošenju podataka, već i o njihovoj *interpretaciji*, koja je podložna subjektivnosti i pristranosti. Tomu bi se moglo doskočiti ugrađivanjem raznih sustava građuiranja preporuke (npr. GRADE – *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*),⁷ kao i zahtjevima za jasnijim isticanjem mogućeg sukoba interesa (npr. *Physician Payments Sunshine Act* u SAD-u⁸ ili zahtjevima SZO-a⁹ odnosno ICMJE¹⁰ o minimalnim kriterijima za registriranje i objavljivanje rezultata kliničkih pokusa).

Premda se ne može zanijekati stanovit napredak,¹¹ smjernice još nisu dovoljno pouzdane. Nedavno je primjerice pokazano da se čvrste preporuke Međunarodnog endokrinološkog društva (*The Endocrine Society*) u 59% slučajeva temelje na labavim dokazima,¹² a da onkološke smjernice za rak dojke, prostate, pluća i debelog crijeva imaju niz propusta metodološke prirode: ni pola ih nije utemeljeno na sistematskom pregledu literature, a tek polovica navodi sukob interesa.¹³

Danas smo suočeni s poplavom smjernica o suzbijanju arterijske hipertenzije. Doista, u nekoliko godina objavljeno ih je desetak,^{14–22} od kojih su dvije posljednje^{14,15} objav-

Tablica 1. Problemi s pokusima koje inspirira farmaceutska industrija

1. Sukob interesa industrija – istraživač: proizvođač želi što bolje plasirati svoj novi proizvod, a liječnik što bolje liječiti pacijenta.
2. Sukob interesa znanstvenik – liječnik: znanstveni ugled i materijalni poticaj nasuprot obvezama prema bolesnicima.
3. Sukob interesa propisivača: koristoljublje (darovi, sponzoriranja) nasuprot dobrobiti pacijenata.
4. Selektivna potpora industrije »obećavajućim« istraživanjima i propagandističkim izvješćima/predavanjima.
5. Tako sponzorirani pokusi potencijalno su lošiji:
 - a) dokazivanje neinferiornosti > ekvivalencije > superiornosti
 - b) nerijetko su to propagandni pokusi IV. faze (»promotional trials«)
 - c) usporedba se često provodi s placebom ili s neadekvatnom dozom standardnog lijeka
 - d) analiza podataka većinom »per protocol«, a ne na osnovi »intention to treat«.
6. Sponzori utječu i na pristranost prigodom publiciranja rada, npr.
 - a) povlačenjem »negativnih« rezultata
 - b) tiskanjem u suplementima, tj. radovima simpozija, mahom bez recenzije
 - c) naručivanjem velikog broja separata za distribuciju liječnicima
 - d) prikazivanjem rezultata u povoljnijem svjetlu (npr. naglašavanje smanjenja relativnih, a ne apsolutnih rizika).
7. Sponzorirani pokusi imaju barem 4 puta veću vjerojatnost povoljnog (»pozitivnog«) ishoda.
8. Konačno, postoji niz nedvojbeno kriminalnih radnji, premda rijetkih, ali mogućih i rabljenih u praksi (npr. zatajivanje nepovoljnih ili izmišljanje povoljnih podataka).

Tablica 2. Pregled razlika između nekih suvremenih smjernica za arterijsku hipertenziju

Izvor	Populacija	Ciljni tlak (mmHg)	Početni lijekovi
ISHIB, 2010. ²²	Svi > 18 godina	< 135/85	T ili CCB
	Visoki rizik	< 130/80	
NICE, 2011. ²¹	≥ 80 godina	< 150/90	< 55 god.: ACEI ili ARB
	< 80 godina	< 140/90	≥ 55 god., crnci: CCB ili T
KDIGO, 2012. ²⁰	KZB	< 140/90	ACEI ili ARB
	KZB + proteinurija	< 130/80	
ADA, 2013. ¹⁹	Svi dijabetičari > 18 godina	< 140/80 (< 130/80 uz KZB i proteinuriju)	ACEI ili ARB
CHEP, 2013. ¹⁸	≥ 80 godina	< 150/90	4 skupine [ACEI, ARB, B (< 60 god.), T], CCB za DM (DHP CCB)
	< 80 godina	< 140/90 (DM < 130/80)	
ESH/ESC, 2013. ¹⁷	≥ 80 godina	< 150/90	5 skupina (ACEI, ARB, B, CCB, T); za DM i KZB prednost ACEI ili ARB
	< 80 godina	< 140/90 (< 130/90 uz KZB i proteinuriju)	
AHA/ACC/CDCP, 2013. ¹⁶	Svi > 18 godina	< 140/90 (i niže uz DM, KZB, LVD...)	T, usto ACEI, ARB i CCB
JNC 8, 2013. ¹⁵	≥ 60 godina	< 150/90	4 skupine (ACEI, ARB, CCB, T); za crnce CCB ili T
	< 60, DM, KZB	< 140/90	KZB: ACEI ili ARB
ASH/ISH, 2013. ¹⁴	Svi > 18 godina	≥ 80 god.: < 150/90, ostali < 140/90	≥ 60 god.: CCB ili T < 60 god.: ACEI ili ARB

Legenda: ACEI = inhibitori konvertaze angiotenzina; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; CCB = blokatori kalcijevih kanala; DHP CCB = dihidropiridinski CCB; DM = diabetes mellitus; KZB = kronično zatajenje bubrega; LVD = disfunkcija lijeve klijetke; T = tijazidi i njima slični diuretici

Tablica 3. Prijedlozi za podizanje svrhovitosti stručnih preporuka

1. Odrediti jasne smjernice o smjernicama, tj. kako se često takve preporuke moraju završavati (po mome mišljenju bar svake 4 godine; ako ni to pojedino društvo nije u stanju, onda gubi vjerodostojnost i razlog svog postojanja) i kako trebaju biti sastavljene da pomažu praktičarima, a ne da ih zbunjuju i navode na vlastite improvizacije.
2. Usuglasiti subjektivne prosudbe i stajališta pojedinih staleških udruženja kako bi se dobile uravnotežene, jedinstvene preporuke, a ne kompetitivni recepti. Valja imati na umu da smjernice, premda nisu zakonski propisi, u priličnoj mjeri obvezuju liječnike praktičare!
3. Iznositi samo čvrste znanstvene dokaze, a sve ostale preporuke (npr. već spomenute »expert opinions«) označiti kao provizorne i dvojbene ili ih jednostavno izostaviti.
4. Tražiti od svakog autora smjernica da jasno istakne moguće sukobe interesa, navlastito glede farmaceutske industrije. To, međutim, nije dovoljno. Svaki takav pojedinac treba se intimno zapitati bi li mu smetalo da se njegovi interesni konflikti izvjesne na oglasnu ploču.
5. U odbor za pripremu smjernica svakako uključiti bar jednog liječnika iz primarne zaštite, a po mogućnosti i predstavnike pacijenata.

ljene uoči Božića 2013. godine, gotovo istodobno. Neke od uočenih razlika između tih preporuka donosi tabl. 2.

Stječe se dojam poprilične zbrke, neujednačenosti i voluntarizma. Izrazito preferiranje antagonista kalcija i lijekova koji interferiraju s renin-angiotenzinskim sustavom na štetu neusporedivo jeftinijih i podjednako djelotvornih tijazidskih diuretika²⁴ pa i β -blokatora (danas se gotovo ne spominju!), odražava, čini se rezultate kliničkih pokusa koje je inspirirala i sponzorirala farmaceutska industrija, a možda i subjektivnost (sukob interesa) autora tih preporuka. Slično bi se moglo pripisati i bezrezervnoj potpori automatskim tlakomjerima (tzv. ABPM uređaji) u europskim smjernicama¹⁷ premda su živini i aneroidni sasvim prihvatljivi i puno jeftiniji, a potencijalna toksičnost žive prenatlažena.

Premda se svi zaklinju na medicinu utemeljenu na dokazima, od devet preporuka smjernica JNC 8 čak šest ih je

»expert opinion«, s dosta niskom razinom vjerodostojnosti (E).¹⁵ Nije li takve preporuke trebalo izostaviti dok se ne steknu jasni znanstveni dokazi ili bar nedvosmisleno navesti da je riječ o subjektivnim stajalištima? Konačno, gotovo trećina autora JNC-a 8¹⁵ ubrzo se distancirala od vlastitih preporuka, ali u jednome drugom časopisu!²³ Komu bi praktični liječnik sada trebao vjerovati? Zašto?

U nas ne treba očekivati ništa bolje stanje. Dapače, ako je suditi po općim društvenim kretanjima, koja su pretežito usmjerena na individualni probitak i koristoljublje, još je veća vjerojatnost pristranih preporuka. Kako se tomu othrvati? Teško. Najučinkovitiji, ali i najteži način jest vlastito prosuđivanje dokaza: procjena kvalitete radova na kojima se preporuke zasnivaju, uvjerljivosti tih preporuka i prikaza alternativnih postupaka.²⁵ Trebala bi dakako reagirati i naša nacionalna društva (npr. Hrvatsko društvo za hipertenziju) u smislu usklađivanja i »prevođenja« tih naputaka, ne na hrvatski jezik, već na hrvatsku zbilju i provedbenu praksu. Dijelom je o tome raspravljalo i uredništvo Liječničkog vjesnika pri sastavljanju uputa za autore smjernica. Ipak, držim da se u naslovnom pitanju krije i odgovor. U tom smislu podastirem ove preporuke (tabl. 3.) za unapređenje i poboljšanje budućih smjernica.

Zvonko Rumboldt, prof. emerit.
Medicinski fakultet Split
zr@mefst.hr

LITERATURA

1. Powers JH. Practice guidelines. Belief, criticism, and probability. Arch Intern Med 2011;171:15–7.
2. Rumboldt Z. Osvrt na hrvatske smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Liječ Vjesn 2008;130:260–1.
3. Bassler D, Briel M, Montori VM i sur. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA 2010;303:1180–7.

4. *Rumboldt Z.* Batina ima dva kraja... Liječ Nov 2010;10(92):63–5.
5. *Gajski L.* Lijekovi ili priča o obmani. Zagreb: Pergamena; 2009.
6. *Goetzsche P.* Deadly medicines and organized crime. How big pharma has corrupted healthcare. London: Radcliffe; 2013.
7. *Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE i sur.* GRADE: and emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Br Med J* 2008;336:924–6.
8. *Centers for Medicare and Medicaid Services.* Transparency reports and reporting of physician ownership or investment interests. *Fed Regist* 2013;78:9457–528.
9. *Sim I, Chan AW, Gulmezoglu AM, Evans T, Pang T.* Clinical trial registration: transparency is the watchword. *Lancet* 2006;367:1631–3.
10. *De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA i sur.* Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med* 2005;143:146–8.
11. *Huić M.* Potpunost registracije, promjene u registraciji i točnost objave rezultata randomiziranih kliničkih ispitivanja u općemedicinskim časopisima (doktorska disertacija). Split: Medicinski fakultet Split; 2013.
12. *Brito JP, Domecq JP, Murad MH, Guyatt GH, Montori VM.* The Endocrine Society guidelines: when the confidence cart goes before the evidence horse. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3246–52.
13. *Reames BN, Krell RW, Ponto SN, Wong SL.* Critical evaluation of oncology clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2013;31:2563–8.
14. *Weber MA, Schiffrin EL, White WB i sur.* Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. A statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens* 2013; DOI:10.1111/jch.12237 (objavljeno online 17. 12. 2013.).
15. *James PA, Oparil S, Carter BR i sur.* 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eight Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2013; DOI:10.1001/jama.2013.284427 (objavljeno online 18. 12. 2013.).
16. *Go AS, Bauman MA, King SMC i sur.* An effective approach to high blood pressure control. A science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension* (objavljeno online 18. 11. 2013.). Dostupno na: <http://hyper.ahajournals.org/content/suppl/2013/11/12/HYP>.
17. *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219 (objavljeno online 3. 11. 2013.).
18. *Hypertension Canada.* Hypertension without compelling indications: 2013 CHEP recommendations. Dostupno na: <http://www.hypertension.ca/hypertension-without-compelling-indications>. Pristupljeno 20. 12. 2013.
19. *American Diabetes Association.* Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes Care* 2013;36(supl 1):S11–S66.
20. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group.* KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:337–414.
21. *National Institute for Health and Clinical Excellence.* Hypertension (CG127). Dostupno na: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127>. Pristupljeno 22. 12. 2013.
22. *Flack JM, Sica DA, Bakris GL i sur.* International Society on Hypertension in Blacks. Management of high blood pressure in Blacks: an update of the ISH in Blacks consensus statement. *Hypertension* 2010; 56:780–800.
23. *Wright JT, Fine LJ, Lackland DT, Ogedegbe G, Dennison Himmelfarb CR.* Evidence supporting a systolic blood pressure goal of less than 150 mmHg in patients aged 60 years or older: the minority view. *Ann Intern Med* 2014, Jan 14. doi: 10.7326/M13-2981.
24. *Rumboldt Z.* Zašto se zanemaruje klortalidon, tijazidski antihipertenziv izbora? Liječ Vjesn 2011;133:408–10.
25. *Scott IA, Guyatt GH.* Clinical practice guidelines: the need for greater transparency in formulating recommendations. *Med J Aust* 2011;195: 29–33.



HRVATSKI POSTUPNIK ZA DIJAGNOSTIKU I TERAPIJU INFEKCIJE *HELICOBACTEROM PYLORI*
MIROSLAVA KATIČIĆ, MARKO DUVNJAK, TAJANA FILIPEC KANIŽAJ, ŽELJKO KRZNARIĆ,
MARINKO MARUŠIĆ, SILVIJO MIHALJEVIĆ, VANDA PLEČKO, ROLAND PULANIĆ, MIROSLAV ŠIMUNIĆ,
ANTE TONKIĆ

MJERENJE ARTERIJSKOGA TLAKA – NE MARI ZA MALE STVARI I OSTAT ĆE MALE STVARI?!
Preporuke Hrvatskoga referalnog centra za hipertenziju centra izvrsnosti Europskog društva za hipertenziju
ANA VRDOLJAK, TAJANA ŽELJKOVIĆ VRKIĆ, JELENA KOS, KSENIJA VITALE, VEDRAN PRÉMUŽIĆ,
MARIO LAGANOVIĆ, BOJAN JELAKOVIĆ

**HRVATSKI POSTUPNIK ZA PREVENCIJU ŽELUČANOG RAKA
ERADIKACIJOM INFEKCIJE *HELICOBACTEROM PYLORI***
MIROSLAVA KATIČIĆ, MARKO BANIĆ, MARIJA CRNČEVIĆ UREK, SLAVKO GAŠPAROV,
ŽELJKO KRZNARIĆ, MARIJA PRSKALO, DAVOR ŠTIMAC, ANITA ŠKRTIĆ, BORIS VUCELIĆ

CISTINSKA UROLITIJAZA: PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PREVENCIJU RECIDIVA
HRVOJE KUVEŽDIĆ, DALIBOR ŠIMUNOVIĆ, DANIJEL MRAZOVAC, DAVOR LIBRENJAK, ROMANO OGUIĆ,
BOJAN JELAKOVIĆ, DUBRAVKA MIHALJEVIĆ, ANTE RELJIĆ

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE HEREDITARNOG ANGIOEDEMA
ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ, VOJKO ROŽMANIĆ, BRANIMIR ANIĆ, NEDA ABERLE, GORAN RAČIĆ,
SRĐAN NOVAK, DAVOR SUNARA, BORIS GRDINIĆ, LJERKA KARADŽA-LAPIĆ, MELANIJA RAŽOV RADAS,
BORIS KARANOVIĆ, BARBARA KVENIĆ

GAUCHEROVA BOLEST – SMJERNICE ZA DIJAGNOZU I LIJEČENJE ODRASLIH BOLESNIKA
MARIJAN MERKLER (†), IVETA ŠIMIĆ, IVAN PEĆIN, DIANA MUAČEVIĆ-KATANEC,
NEDILJKO ŠUĆUR, ŽELJKO REINER

FABRYJEVA BOLEST – SMJERNICE ZA DIJAGNOZU I LIJEČENJE ODRASLIH BOLESNIKA
MARIJAN MERKLER (†), IVAN PEĆIN, IVETA ŠIMIĆ, DIANA MUAČEVIĆ-KATANEC,
NEDILJKO ŠUĆUR, ŽELJKO REINER

HRVATSKE SMJERNICE ZA PERIOPERATIVNU ENTERALNU PREHRANU KIRURŠKIH BOLESNIKA
MARKO ZELIĆ, DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, DINA LJUBAS KELEČIĆ, ŽELJKO ŽUPAN,
TEDI CICVARIĆ, BRANKA MALDINI, IVA DURUT, VELIMIR RAHELIĆ, MATE ŠKEGRO,
MATE MAJEROVIĆ, ZDRAVKO PERKO, ALAN ŠUSTIĆ, TOMISLAV MADŽAR, BORNA KOVAČIĆ,
TIHOMIR KEKEZ, ŽELJKO KRZNARIĆ

**PRVE HRVATSKE SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE
BOLNIH STANJA VRATNE I PRSNE KRALJEŽNICE MINIMALNO INVAZIVNIM POSTUPCIMA**
KARLO HOURA, DARKO LEDIĆ, DRAŽEN KVESIĆ, DARKO PEROVIĆ, IVAN RADOŠ, LEONARDO KAPURAL

SMJERNICE ZA ZBRINJAVANJE HIPERGLIKEMIJE U ODRASLIH HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA
IVAN GORNIK, DARIO RAHELIĆ, INO HUSEDŽINOVIĆ, VLADIMIR GAŠPAROVIĆ, DRAGUTIN IVANOVIĆ,
ŽELJKO KRZNARIĆ, IVANA PAVLIĆ-RENAR

HRVATSKI POSTUPNIK ZA DIJAGNOSTIKU I TERAPIJU INFEKCIJE *HELICOBACTEROM PYLORI*

CROATIAN GUIDELINES FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENTS OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

MIROSLAVA KATIČIĆ, MARKO DUVNJAK, TAJANA FILIPEC KANIŽAJ, ŽELJKO KRZNARIĆ,
MARINKO MARUŠIĆ, SILVIJO MIHALJEVIĆ, VANDA PLEČKO, ROLAND PULANIĆ,
MIROSLAV ŠIMUNIĆ, ANTE TONKIĆ*

Deskriptori: *Helicobacter pylori*, infekcije – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije; *Helicobacter pylori* – izolacija, patogenost, djelovanje lijeka; Antimikrobni lijekovi – terapijska primjena; Inhibitori protonske pumpe – terapijska primjena; Bizmut – terapijska primjena; Kombinirana farmakoterapija; Postupnici; Hrvatska

Sažetak. Dosadašnjim 30-godišnjim istraživanjima potvrđena je temeljna uloga bakterije *Helicobacter pylori* pri razvoju kroničnoga gastritisa, želučanog i duodenalnog ulkusa, a potom i njegova etiološka uloga u patogenezi želučanog karcinoma i MALT limfoma. Godine 1996. održan je prvi sastanak Europske grupe za istraživanje infekcije *Helicobacterom pylori* i publicirane prve smjernice za dijagnostiku i terapiju te infekcije, revidirane 2000., 2007. i 2010. godine. Već 1998. godine održan je i prvi sastanak hrvatskih liječnika s istim ciljem – stvaranja hrvatskih preporuka za dijagnostiku i terapiju infekcije *Helicobacterom pylori* u našoj zemlji. Posljednjih se godina nametnula potreba za revizijom starih smjernica. Godine 2012. osnovana je ekspertna grupa gastroenterologa koja je u prosincu 2012. godine održala u Zagrebu Konsenzusnu konferenciju za donošenje novog postupnika za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s infekcijom *Helicobacterom pylori* u Hrvatskoj. Obradene su ove teme iz problematike infekcije *Helicobacterom pylori*: 1. indikacije i kontraindikacije za dijagnostiku i liječenje, 2. dijagnostičke metode i 3. terapija primjerena za našu zemlju.

Descriptors: *Helicobacter* infections – diagnosis, drug therapy, complications; *Helicobacter pylori* – isolation and purifications, pathogenicity, drug effects; Anti-bacterial agents – therapeutic use; Proton pump inhibitors – therapeutic use; Bismuth – therapeutic use; Drug therapy, combination; Algorithms; Croatia

Summary. In the past 30-year period of investigations, the crucial role of *Helicobacter pylori* in chronic gastritis, gastric and duodenal ulcer development, and subsequently in gastric cancer and MALT lymphoma pathogenesis, has been recognized. During the first meeting of European *Helicobacter* Study Group in 1996 in Maastricht, the first recommendations for diagnostics and treatments of *Helicobacter pylori* infection were published, later reviewed in 2000, 2007 and 2010. The first meeting of Croatian doctors focusing on the same topics, but suitable to specific national circumstances, was held as early as 1998. The need for updating the old guidelines has emerged during the last years. The working expert group of gastroenterologists was formed and gathered on Consensus Conference in December 2012 in Zagreb, to arrive to current guidelines for the clinical management of *Helicobacter pylori* infection in Croatia. The following topics relating to *Helicobacter pylori* infection were examined: 1. indications and contraindications for diagnostics and treatments; 2. diagnostic methods and 3. treatments applicable in our country.

Liječ Vjesn 2014;136:1–17

Saznanja o dijagnostici i terapiji infekcije *Helicobacterom pylori* (u daljnjem tekstu *H. pylori*) znatno su se mijenjala tijekom posljednja tri desetljeća. Godine 1983. Barry

J. Marshall i J. Robin Warren objavili su svoj poznati rad o identifikaciji te bakterije kao uzročnika gastritisa i peptičke ulkusne bolesti,¹ za koji su 2005. godine primili i Nobe-

* Hrvatsko gastroenterološko društvo, Klinička bolnica Merkur (prof. dr. sc. Miroslava Katičić, dr. med.; doc. dr. sc. Tajana Filipec Kanižaj, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, KBC »Sestre milosrdnice« (prof. dr. sc. Marko Duvnjak, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (prof. dr. sc. Miroslav Šimunić, dr. med.; prof. dr. sc. Ante Tonkić, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek (prof. dr. sc. Silvijo Mihaljević, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Klinička bolnica »Sveti Duh« (doc. dr. sc. Marinko Marušić, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Roland Pulanić, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), Hrvatsko društvo za imunologiju sluznice HLZ-a, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Vanda Plečko, dr. med.), Ostali sudionici Konsenzusne konferencije: Hrvatsko društvo za imunologiju

sluznice HLZ-a, Klinička bolnica Dubrava (prof. dr. sc. Marko Banić, dr. med.; prim. dr. sc. Marija Prskalo, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (dr. sc. Marija Crnčević Urek, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Vučelić, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Klinička bolnica Merkur (prof. dr. sc. Slavko Gašparov, dr. med.; doc. dr. sc. Anita Skrtić, dr. med.), KBC »Sestre milosrdnice« (Ivan Lerotić, dr. med.; Sanja Stojšavljević, dr. med.; Vedran Tomašić, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (Ivana Mikolašević, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (Marija Tonkić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Katičić, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb

Primljeno 4. studenoga 2013., prihvaćeno 11. studenoga 2013.

lovu nagradu za medicinu. Važnost ovoga otkrića potaknula je izuzetno veliko zanimanje brojnih istraživača i kliničara iz cijeloga svijeta. Opsežna istraživanja rezultirala su poplavom publikacija iz različitih područja: epidemiologije, dijagnostike i kliničke prezentacije, s posebnim interesom prema definiranju terapijskih mogućnosti te najčešće svjetske infekcije.

Na osnovi zaključaka tadašnjih istraživanja potvrđena je temeljna uloga *H. pylori* pri razvoju kroničnoga gastritisa, želučanog i duodenalnog ulkusa, a potom i njegova etiološka uloga u patogenezi želučanog karcinoma. Zbog toga je već 1994. godine svrstan u karcinogene prvog reda (definitivne karcinogene).² Prema nalazima više radova ubrzo je postalo očito da infekcija *H. pylori* ima i ključnu ulogu u nastanku niskomalignih MALT limfoma. Zbirni su rezultati pokazali da je oko 50% svjetske populacije inficirano *H. pylori*. Infekcija neizbježno rezultira razvojem različitih stupnjeva gastritisa u 80–100% osoba, među kojima će oko 80% tijekom života biti bez znatnijih gastrointestinalnih tegoba. U oko 10% inficiranih osoba razvit će se peptički ulkus, u oko 1% karcinom želuca, a u manje od 0,1% MALT limfom.³ Novije spoznaje o povišenoj seroprevalenciji ove infekcije među bolesnicima koji boluju od različitih drugih bolesti izvan probavnog sustava, nekih kožnih bolesti te imunskih i vaskularnih poremećaja upućuju na potrebu istraživanja njezine moguće uloge i u etiologiji tih stanja.

Prevalencija infekcije izrazito je varijabilna u različitim dijelovima svijeta, ovisno o etničkoj pripadnosti, dobi i socioekonomskim čimbenicima i kreće se od 35% u razvijenima do više od 90% u zemljama u razvoju. Prema rezultatima iz 1997. godine prosječna je prevalencija u Hrvatskoj bila 67%; najviša u sjevernim područjima – 72,9%, niža u priobalnim područjima – 66,0%.⁴

Činjenica da se posljednjih godina velikom brzinom povećava broj novih spoznaja dovela je do potrebe formiranja različitih grupa stručnjaka, koje periodično daju određene smjernice za dijagnostiku i liječenje ove infekcije. Europsko društvo za proučavanje *Helicobacter* (The European Helicobacter Study Group – EHS) osnovano je 1987. godine u Maastrichtu u Nizozemskoj, s ciljem promocije multidisciplinarnih istraživanja patogeneze infekcije *H. pylori*, organiziranjem europskih sastanaka svake godine, kao i konsenzusnih konferencija radi obnavljanja uputa za dijagnostiku i liječenje infekcije *H. pylori* svake 4–5 godina.

Godine 1998. održan je prvi sastanak hrvatskih liječnika s ciljem stvaranja hrvatskih preporuka za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori* u našoj zemlji. U to su vrijeme prihvaćene sve smjernice preporučene od Maastrichtskoga I. konsenzusa. Međutim, zbog znatnih promjena u učestalosti peptičkih bolesti tijekom posljednjih 20 godina u Hrvatskoj, kao i zbog znatne promjene u učestalosti infekcije *H. pylori* kod različitih peptičkih bolesti (tablice 1. i 2.), posljednjih se godina nametnula potreba za revizijom smjernica za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori* i u Hrvatskoj. Stoga je, uz inicijativu Referentnog centra Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za infekciju *H. pylori*, osnovana ekspertna grupa sastavljena od 15 liječnika iz Zagreba, Splita, Rijeke i Osijeka koja je dana 15. prosinca 2012. godine održala u Zagrebu Konsenzusnu konferenciju za donošenje postupnika za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s infekcijom *Helicobacter pylori*. Svaki je sudionik zamoljen da pripremi i prikaže najnovija saznanja iz pojedinih područja tematike infekcije *H. pylori* služeći se tzv. maastrichtskom metodologijom (tablica 3.) i da na zajedničkom sastanku sugerira prijedlog smjernica u čijoj bi pripremi i izradi sudjelovala ekspertna stručna društva: Hrvat-

Tablica 1. Nalazi endoskopskih pretraga dispeptičnih bolesnika (1994.–2011.)

Table 1. Results of endoscopic examinations of dyspeptic patients (1994.–2011.)

Endoskopski nalaz Endoscopic finding	Broj/Number		P
	1994.–1998.	2006.–2010.	
Ca ventriculi	116	97	0,67
Ulcus duodeni (DU)	532	275	< 0,001
Cicatrix duodeni	120	95	0,91
DU – Ukupno /DU – Total	652	370	< 0,001
Ulcus ventriculi (VU)	359	221	< 0,001
Cicatrix ventriculi	55	24	0,01
VU – Ukupno /VU – Total	414	245	< 0,001
VU + DU	79	43	0,04
NUD / GERD	278	459	< 0,001
MALT	8	10	0,32
HP pylori naivni /HP pylori naive	1547	1224	< 0,001
Ukupno/Total	18.147	18.529	

Rezultati Referentnog centra Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za infekciju *Helicobacter pylori* – Klinička bolnica Merkur/Results of Referral Center Ministry of Health Republic of Croatia for *Helicobacter pylori* infection – University Hospital Merkur

Tablica 2. Prevalencija infekcije *Helicobacter pylori* u dispeptičnih bolesnika (1994.–2011.)

Table 2. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic population (1994.–2011.)

Endoskopski nalaz Endoscopic finding	HP-pozitivni/HP-positive		P
	1994.–1998.	2006.–2010.	
Ca ventriculi	53 (45,7%)	36 (37,1%)	0,2
Ulcus duodeni (DU)	460 (86,5%)	115 (41,8%)	< 0,001
Cicatrix duodeni	92 (76,7%)	45 (47,4%)	< 0,001
DU – Ukupno /DU – Total	552 (84,7%)	160 (43,2%)	< 0,001
Ulcus ventriculi (VU)	296 (82,5%)	73 (33,0%)	< 0,001
Cicatrix ventriculi	38 (69,1%)	4 (16,7%)	< 0,001
VU – Ukupno /VU – Total	334 (80,7%)	77 (31,4%)	< 0,001
VU + DU	62 (78,5%)	14 (32,6%)	< 0,001
NUD / GERB	170 (61,2%)	179 (39,0%)	< 0,001
MALT	8 (100%)	8 (80%)	0,18
HP pylori naivni /HP pylori naive	1179 (76,2%)	474 (38,7%)	< 0,001

Rezultati Referentnog centra Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za infekciju *Helicobacter pylori* – Klinička bolnica Merkur/Results of Referral Center Ministry of Health Republic of Croatia for *Helicobacter pylori* infection – University Hospital Merkur

ske gastroenterološko društvo i Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatsko društvo za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora te bi tako bile primjenjive za svakodnevnu praksu u našoj zemlji.

Sudionici Hrvatske konferencije dobili su zadatak da pripreme ova područja iz problematike infekcije *H. pylori*: 1. indikacije i kontraindikacije za dijagnostiku i liječenje, 2. dijagnostičke metode, 3. terapija primjerena za našu zemlju, 4. hrvatske smjernice za prevenciju malignih želučanih bolesti i drugih komplikacija.

Tablica 3. Metodologija ocjene stupnja važnosti preporuka i znanstvenih dokaza za dijagnostiku i liječenje infekcije *Helicobacter pylori*
 Table 3. Methodology for grades of recommendation and evidence levels for *Helicobacter pylori* infection detection and treatment.

Razina preporuke Grades of recommendation	Znanstveni dokazi Evidence levels	Vrste studija (istraživanja) Types of studies (research)
A	1	1a Sistematski pregledi randomiziranih kontrolnih studija visoke kvalitete /Systematic review of high quality randomized controlled studies
		1b Pojedinačne randomizirane kontrolne studije /Single randomized controlled studies
	2	2a Sistematski pregledi kohortnih studija /Systematic review of cohort studies
		2b Pojedinačne kohortne studije /Single cohort studies
B	3	2c Nekomolirane kohortne studije /Noncontrolled cohort studies
		3a Sistematski pregledi studija istraživanja parova (case-control) /Systematic review of case-control studies
	3	3b Pojedinačna istraživanja parova (case-control studies) /Single case-control studies
		4
C	4	
D	5	Ekspertna mišljenja/Expert opinions

Tijekom 2013. godine održano je nekoliko stručnih sastanaka predstavnika stručnih društava i sudionika konsenzusne konferencije na kojima se raspravljalo o problematici infekcije *H. pylori* kao što su: indikacije i kontraindikacije za dijagnostiku i liječenje, dijagnostičke metode i terapija primjerena za našu zemlju. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu te medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanaka na temelju medicinskih dokaza komplikacija napravljen je postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori*.

Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Indikacije i kontraindikacije za dijagnostiku i liječenje

Strategije dijagnostike infekcije *H. pylori*

Pitanje razine liječnika koji treba provesti primarnu dijagnostiku infekcije *H. pylori* bilo je jedan od glavnih predmeta rasprave europskih stručnjaka na sve četiri dosadašnje konsenzusne konferencije, održane 1996. i 2000. godine u Maastrichtu^{5,6} te 2006. i 2010. godine u Firenci u Italiji.^{7,8} I prva je preporuka dana u tom smislu; izbor dijagnostičkih postupaka za infekciju *H. pylori* u dispeptičnih bolesnika, a pri prvom posjetu liječniku opće medicine, ovisit će o intenzitetu simptoma i o bolesnikovoj dobi. Prema smjernicama iz Maastrichta I-III., predlaže se različit dijagnostički pristup u bolesnika mlađih i starijih od 45 godina. U grupaciji mlađih od 45 godina, bez tzv. alarmantnih simptoma (mršavljenje, disfagija, znakovi gastrointestinalnog krvarenja, palpatorna rezistencija u trbuhu, sideropenična anemija) dijagnostički se postupak može provesti već u ambulanti opće medicine jednom od neinvazivnih dijagnostičkih metoda: urejnim izdisajnim testom, određivanjem antigena *H. pylori*

u stolici ili serološkom kvantitativnom laboratorijskom analizom – kratko nazvanom »testiranje i liječenje« (engl. *Test and treat*). U slučaju pozitivnog nalaza preporučuje se provesti eradikacijsku terapiju. Ako se uspjeh terapije kontrolira, tada također valja postupiti neinvazivno, ponajprije primjenjujući urejni izdisajni test ili antigen *H. pylori* u stolici. Sve bolesnike starije od 45 godina, a i sve one s prisutnim alarmantnim simptomima neovisno o dobi, preporučuje se uputiti na specijalističku gastroenterološku obradu zbog potrebe endoskopskog pregleda: »endoskopirati i liječiti« (engl. *Scope and treat*). Smjernice s posljednje Konsenzusne konferencije (Maastricht IV)⁸ nisu se bitno mijenjale za sve populacije s prevalencijom infekcije *H. pylori* iznad 20%, a što je slučaj u Hrvatskoj. Sugerirano je da se dozna granica između neinvazivne i invazivne dijagnostike infekcije *H. pylori* odredi prema prevalenciji karcinoma želuca u određenoj populaciji.

Stoga je preporuka i hrvatskih sudionika:

Tvrđnja br. 1: Strategija »testiraj i liječi«. Bolesnike s dispeptičkim tegobama mlađe od 50 godina i bez alarmantnih simptoma potrebno je neinvazivno testirati na infekciju *H. pylori*. U svih pozitivnih bolesnika potrebno je provesti liječenje infekcije *H. pylori*.

Znanstveni dokaz: 1a

Razina preporuke: A

Tvrđnja br. 2: Preporučeni neinvazivni testovi za strategiju »testiraj i liječi« jesu urejni izdisajni test (UIT) i monoklonski test antigena u stolici. Određivanje titra protutijela na *H. pylori* u serumu može se također rabiti u bolesnika koji dosada nikada nisu bili liječeni zbog infekcije *H. pylori*.

Znanstveni dokaz: 2a

Razina preporuke: B

Tvrđnja br. 3: U svih bolesnika starijih od 50 godina, kao i u svih onih s alarmantnim simptomima neovisno o dobi, potrebno je postupiti prema strategiji »endoskopiraj i liječi«, što znači uputiti ih na gastroenterološki pregled radi endoskopskog pregleda jednjaka, želuca i dvanaesnika. Tijekom pregleda obavezno je uzimanje biopsijskih uzoraka želučane sluznice zbog testiranja infekcije *H. pylori*. U svih pozitivnih bolesnika potrebno je provesti liječenje infekcije *H. pylori*.

Znanstveni dokaz: 1a

Razina preporuke: A

Svi su se sudionici složili s indikacijama za obavezno provođenje eradikacije infekcije *H. pylori* predloženim prema smjernicama iz Maastrichta II-IV. (tablica 4.).

H. pylori i peptički ulkus (aktivni ulkus i ulkusni ožiljci)

Brojne studije dokazale su povezanost infekcije *H. pylori* i peptičkog ulkusa (vrijeda), ali sa znatnim epidemiološkim i patogenetskim razlikama između duodenalnog i želučanog ulkusa. U razvijenim zemljama, gdje je prevalencija infekcije u općoj populaciji oko 35%, duodenalni je ulkus *H. pylori*-pozitivan u 70% bolesnika, dok je u nerazvijenim zemljama s prevalencijom infekcije oko 70% on pozitivan u 90% bolesnika, tj. uvijek je prevalencija infekcije veća u bolesnika s duodenalnim vrijedom.⁹ Uspješna eradikacija *H. pylori* najčešće dovodi do brze remisije kliničkih simptoma i endoskopskog nalaza i s vrlo rijetkim recidivima.¹⁰⁻¹² Posebno je važno smanjenje broja recidiva krvarenja kao najčešće komplikacije peptičkog ulkusa.¹³ Ove su činjenice

Tablica 4. Najvažnije indikacije za dijagnostiku i eradikaciju infekcije *Helicobacter pylori* (Maastricht II–IV. konsenzus)
Table 4. Strong recommendations for diagnosis and eradication of *Helicobacter pylori* infection (Maastricht II/IV Consensus)

Indikacija (<i>H. pylori</i> -pozitivna) Indication (<i>H. pylori</i> -positive)	Eradikacije infekcije <i>Helicobacter pylori</i> OSOBITO se preporučuje /Eradication of <i>Helicobacter pylori</i> infection ESPECIALLY recommended	
	Razina znanstvenih dokaza Evidence level	Razina preporuke Grade of recommendation
Duodenalni/želučani ulkus (ulkusi i/ili ožiljci uključujući i komplicirani peptički ulkus) /Duodenal/gastric ulcer (ulcers and/or scars including complicated peptic ulcer)	1a	A
Nisko maligni želučani MALT limfom /Low grade gastric MALT lymphoma	1a	A
Gastritis s teškim histološkim promjenama (atrofični gastritis) /Gastritis with severe histological abnormalities (atrophic gastritis)	2a	B
Nakon djelomične resekcije želuca zbog želučanog karcinoma /After partial gastric resection because of gastric cancer	3b	B
Obiteljska anamneza za karcinom želuca (u bliskih rodaka) /Family history of gastric cancer (first degree relatives)	3b	B
Prema želji bolesnika (nakon konzultacije s liječnikom) /According to patient's wish (after consulting a physician)	5	A

najbolja potvrda uske povezanosti peptičkog ulkusa i infekcije *H. pylori* i potrebe za provođenjem eradikacijske terapije na razini preporuke A/1a.

H. pylori i ektranodalni limfom marginalne zone (MALT) želuca

Stalna prenapregnutost imunskog sustava uzrokovana kontinuiranom infekcijom želučane sluznice *H. pylori* dovodi već pri gastritisu do opsežnog nagomilavanja limfoidnih stanica u lamini propriji želučane sluznice. Mogu se naći čak i limfatični folikuli, koji inače nisu prisutni u zdravoj želučanoj sluznici. No, ova uobičajena poliklonska proliferacija može zbog niza razloga, a ponajprije pod utjecajem *H. pylori*, prijeći u monoklonsku i stvoriti preduvjet za razvoj niskomalignih, a vjerojatno i visokomalignih, B-staničnih MALT limfoma (MALT: engl. *mucosa-associated lymphoid tissue*).¹⁴

U bolesnika s lokaliziranim oblikom limfoma nakon eradikacije *H. pylori* dolazi do kompletne remisije limfoma u 60 – 90% slučajeva, pri čemu je najveći udio bolesnika u kliničkom stadiju IE, a manjim dijelom u stadiju IIE (78,4% prema 55,6%).^{15–17}

Dobar terapijski učinak eradikacijom *H. pylori* ne očekuje se u bolesnika s ektranodalnim MALT limfomom želuca s dokazanom translokacijom t(11;18)(q21;q21),^{18,19} u onih u kojih je bolest proširena na regionalne limfne čvorove te u bolesnika u kojih nije dokazana infekcija *H. pylori*. Perzistirajuća lezija u želucu, loš terapijski odgovor na antibiotiku terapiju te diseminacija bolesti upućuju na potrebu dodatne lokalne i sistemske terapije (kemoterapija ili radioterapija).²⁰

Tvrđnja br. 4: Eradikacija infekcije *H. pylori* prva je linija liječenja bolesnika s ektranodalnim limfomom marginalne zone (MALT) želuca, bez obzira na klinički stadij bolesti. Prije početka liječenja potrebno je odrediti klinički stadij bolesti. U bolesnika koji imaju dobar terapijski odgovor (regresija limfoma) nije potrebna dodatna terapija.

Znanstveni dokaz: 1a

Razina preporuke: A

H. pylori i gastritis s teškim histološkim promjenama

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji *H. pylori* je karcinogen tipa I.² Postoje nastojanja da se u dobro definiranom slijedu događaja u razvoju karcinoma želuca (upala-metaplazija-displazija-adenokarcinom)²¹ pravodobnom dijagnozom, praćenjem i liječenjem preneoplastičnih lezija pokuša prevenirati razvoj karcinoma želuca. Više randomiziranih studija pokazalo je učinak eradikacije *H. pylori* na smanjenje pojavnosti karcinoma želuca u bolesnika s kroničnim neatrofičnim i atrofičnim gastritisom,²² posebno ako još nije prisutna intestinalna metaplazija.^{23,24} Izgleda da postoji razlika u učinku eradikacije prema lokalizaciji atrofičnih promjena; metaanalizom 12 studija s 2658 bolesnika vidljivo je da eradikacija infekcije *H. pylori* dovodi do znatnog oporavka atrofične sluznice korpusa, ali ne antruma, a nema nikakav utjecaj na nestanak intestinalne metaplazije.²⁵

Prema rezultatima nekoliko studija lokalizacija i proširenost intestinalne metaplazije u želucu rizični su čimbenik u razvoju karcinoma želuca – rizik je najveći u bolesnika s ekstenzivnom intestinalnom metaplazijom želuca.^{26,27} Nasuprot dobrom učinku eradikacije *H. pylori* na kronični gastritis i atrofižu želučane sluznice, rezultati su u slučaju intestinalne metaplazije prijeporni.²⁸ Pojedine studije upućuju čak i na regresije svih preneoplastičnih lezija/stanja uključujući i intestinalnu metaplaziju nakon eradikacije *H. pylori*.²³

Tvrđnja br. 5: Eradikacijom *H. pylori* može se postići dobar terapijski učinak u slučajevima neatrofičnoga kroničnoga gastritisa te djelomično dobar terapijski učinak u slučajevima atrofičnoga gastritisa.

Znanstveni dokaz: 2a

Razina preporuke: B

Tvrđnja br. 6: Eradikacija *H. pylori* nema učinka na regresiju intestinalne metaplazije, ali može usporiti razvoj displazije/karcinoma te se prema tome preporučuje kao izbor liječenja.

Znanstveni dokaz: 2a

Razina preporuke: B

H. pylori i funkcijska dispepsija

Kada endoskopski kod bolesnika nije verificiran strukturalni ili organski uzrok koji bi objasnio simptome dispepsije, onda govorimo o funkcijskoj dispepsiji (stari naziv: neulkučna dispepsija) čija se prevalencija u populaciji kreće od 5 do 12%.²⁹ Odnos funkcijske dispepsije i infekcije *H. pylori* složen je i nije još potpuno razjašnjen. Nije nedvojbeno utvrđena povezanost infekcije *H. pylori* s pojavom i intenzitetom dispeptičkih tegoba.^{30–32}

Eradiacija infekcije *H. pylori*, iako u nekim slučajevima umjereno uspješna, ipak dovodi do trajnog rješenja dispeptičkih tegoba kod dijela bolesnika, posebice u populacijama s visokom prevalencijom infekcije.³³ Eradicirani dispeptični

bolesnici imaju skromno, ali ipak statistički značajno subjektivno poboljšanje i nakon godine dana.³⁴ Smatra se da će kod jednog bolesnika od 12 do 15 uspješno eradikiranih doći do dugotrajne rezolucije dispeptičkih simptoma.

Kako je u hrvatskoj populaciji (posebice među bolesnicima starije životne dobi) prevalencija infekcije *H. pylori* i dalje visoka, smatramo da je provođenje dijagnostike i liječenja bolesnika pozitivnih na *H. pylori* ispravan i opravdan put.

Tvrđnja br. 7: Eradikacija infekcije *H. pylori* dovodi kod bolesnika s funkcijskom dispepsijom do dugotrajnog poboljšanja u približno 10% bolesnika i bolji je način liječenja od svih ostalih.

Znanstveni dokaz: 1a	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

H. pylori i GERB

Uspješno liječenje infekcije *H. pylori* može višestruko utjecati na želučanu sekreciju. Katkad je ne mijenja, ali može je i povećati i smanjiti. Ovaj utjecaj ovisi o stupnju gastritisa i veličini površine želučane sluznice koja je zahvaćena. Bolesnici s dominantno antralnim, neatrofičnim gastritisom imaju pojačanu sekreciju želučane kiseline zbog smanjene produkcije somatostatina u sluznici antruma želuca i povišenih vrijednosti gastrina.³⁵ Nasuprot tomu, bolesnici s dominantno korpusnim atrofičnim gastritisom imaju sniženu produkciju želučane kiseline.^{36,37} Taj oblik gastritisa može biti povezan s razvojem premalignih lezija želuca i povećanim karcinomskim rizikom. U obje situacije eradikacija *H. pylori* i konačnici dovodi do djelomične korekcije viših ili nižih vrijednosti želučane kiseline.

Na razini populacije *H. pylori* i GERB-a u negativnoj su uzročno-posljedičnoj vezi.³⁸ Metaanaliza 26 studija pokazuje da je samo 39% bolesnika s GERB-om bilo pozitivno na *H. pylori*, dok je inficiranost kontrolne skupine bez GERB-a iznosila 50%.³⁹ Teži oblici GERB-a kao što su Barrettov jednjak i adenokarcinom jednjaka znatno su rjeđi u bolesnika pozitivnih na *H. pylori*.⁴⁰

Premda nije dokazano da eradikacija *H. pylori* kod pozitivnih bolesnika znatnije utječe na porast incidencije GERB-a,^{41,42} preporučuje se infekciju eradikirati prije uvođenja dugotrajne terapije inhibitorima protonske pumpe (IPP). Naime, tijekom te terapije dolazi do preseljenja *H. pylori* iz antruma u korpus, a time i smanjenja intenziteta antralne upale i povećanja upalne aktivnosti u korpusu koja može rezultirati razvojem teške atrofije sluznice korpusa.⁴³ I ozbiljne studije provedene na mongolskim gerbilima inficiranim *H. pylori* pokazale su da liječenje IPP-om ubrzava razvoj želučanog karcinoma.⁴⁴ Na sreću dosadašnje studije provedene na ljudima to nisu potvrdile.

Tvrđnja br. 8: Infekcija *H. pylori*, kao ni njezina eradikacija, ne utječu na jačinu simptoma, učestalost recidiva i djelotvornost liječenja GERB-a. Bez obzira na to infekciju *H. pylori* treba eradikirati prije dugotrajnog liječenja GERB-a IPP-om.

Znanstveni dokaz: 1a	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

Tvrđnja br. 9: Epidemiološke studije ne pokazuju povezanost između prevalencije infekcije *H. pylori* i jačine upale te povećane incidencije karcinoma jednjaka.

Znanstveni dokaz: 2a	Razina preporuke: B
-----------------------------	----------------------------

Tvrđnja br. 10: Dugotrajno liječenje IPP-om u pacijenata pozitivnih na *H. pylori* povezano je s razvojem gastritisa korpusa želuca. To utječe na smanjenje broja specijaliziranih žlijezda koje dovodi do atrofije sluznice želuca. Stoga je prije uvođenja inhibitora protonske pumpe potrebno provesti liječenje infekcije *H. pylori*.

Znanstveni dokaz: 1c	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

Tvrđnja br. 11: Eradikacija infekcije *H. pylori* u bolesnika na dugotrajnoj terapiji IPP-om liječi gastritis i prevenira progresiju u atrofični gastritis. Međutim, zasada nema dokaza da to smanjuje rizik od razvoja karcinoma želuca.

Znanstveni dokaz: 1b	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

H. pylori, salicilati, nesteroidni antireumatici (NSAR)

Poznato je da su uporaba NSAR-a i infekcija *H. pylori* nezavisni čimbenici rizika od oštećenja želučane sluznice, ali posve različitim mehanizmima; infekcija *H. pylori* uzrokuje upalu sluznice želuca, dok NSAR inhibiraju sintezu želučanog prostaglandina. Strategija preveniranja gastrointestinalnih komplikacija u pacijenata pozitivnih na *H. pylori* kod uporabe NSAR-a i salicilata podrazumijeva eradikaciju infekcije *H. pylori* i/ili dugotrajnu terapiju IPP-om.⁴⁵ Najveću korist od eradikacije *H. pylori* imaju NSAR-naivne osobe, kada se eradikacija provede prije uvođenja NSAR-a, posebno bolesnici s anamnestičkim podacima o preegzistentnoj peptičkoj ulkusnoj bolesti.⁴⁶ Međutim, bolesnici koji su duže vrijeme uzimali NSAR i uz to IPP kao zaštitu želučane sluznice imali su značajno manju učestalost GI krvarenja u usporedbi s bolesnicima kod kojih je u svrhu prevencije provedena samo eradikacija *H. pylori*.⁴⁷

Tvrđnja br. 12: Infekcija *H. pylori* povezana je s povećanim rizikom od nastanka nekompliciranih i kompliciranih gastroduodenalnih ulkusa kod uporabe NSAR-a i niskih doza salicilata, a eradikacija smanjuje taj rizik.

Znanstveni dokaz: 2a	Razina preporuke: B
-----------------------------	----------------------------

Tvrđnja br. 13: Eradikaciju *H. pylori* potrebno je učiniti prije uvođenja NSAR-a i salicilata. To je osobito važno u bolesnika s pozitivnom anamnezom ulkusne bolesti.

Znanstveni dokaz: 1b	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

Tvrđnja br. 14: Sama eradikacija *H. pylori* ne smanjuje pojavnost gastroduodenalnih ulkusa u bolesnika koji već duže vrijeme uzimaju NSAR i salicilate. Takvi bolesnici zahtijevaju kontinuirano uzimanje inhibitora protonske pumpe.

Znanstveni dokaz: 1b	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

H. pylori i ekstragastrične manifestacije

Osim dobro istražene i poznate povezanosti infekcije *H. pylori* sa želučanim i duodenalnim bolestima, unatrag nekoliko godina intenzivno se istražuje povezanost i mogući utjecaj *Helicobacter spp.* na razvoj drugih poremećaja, izvan probavnog trakta.

Unatoč velikom broju poremećaja i bolesti za koje se sumnja da bi mogli biti povezani s infekcijom *H. pylori* samo je za nekoliko njih dokazana jasna povezanost te pozi-

tivan učinak na tijek bolesti nakon uspješno provedene eradikacijske terapije.

Idiopatska sideropenična anemija

Radovi objavljeni u recentnoj literaturi jasno govore o povezanosti infekcije *H. pylori* s kroničnom neobjašnjenom sideropeničnom anemijom. Dokazano je i da eradikacija *H. pylori* dovodi do poboljšanja razine hemoglobina i feritina u ovoj skupini bolesnika.^{48,49} Također, ako uspoređujemo terapiju peroralnim preparatima željeza u bolesnika s idiopatskom sideropeničnom anemijom i konkomitantnom infekcijom *H. pylori*, čini se da je ona učinkovitija u bolesnika kod kojih je uspješno provedena eradikacijska terapija u odnosu na bolesnike s perzistirajućom infekcijom *H. pylori*.⁵⁰

Idiopatska trombocitopenična purpura (ITP)

Uspješna eradikacija infekcije *H. pylori* u skupini bolesnika s idiopatskom trombocitopeničnom purpurom dovodi do značajnog povećanja broja trombocita u više od 50% bolesnika. Značajan porast broja trombocita zabilježen je nakon eradikacijske terapije i u skupini bolesnika pozitivnih na *H. pylori* s teškom refraktornom trombocitopenijom i recidivom bolesti nakon standardne glukokortikoidne terapije. Također je zabilježen bolji odgovor na standardnu imunosupresivnu terapiju u bolesnika kod kojih je provedena eradikacijska terapija u zemljama s velikom prevalencijom infekcije *H. pylori* u općoj populaciji. Ove činjenice potvrđuju da *H. pylori* ima važnu ulogu u patogenezi ITP-a.^{51,52}

Kao mogući mehanizam kojim *H. pylori* utječe na pojavu ITP-a spominje se molekularna mimikrija, kada protutijela koja prepoznaju CagA proteine *H. pylori* križno reagiraju s membranskim antigenima vlastitih trombocita.⁵³ Drugo je moguće objašnjenje u klonskoj ekspanziji autoreaktivnih B-limfocita koji potaknuti kroničnom infekcijom *H. pylori* produciraju antitrombocitna protutijela.⁵⁴

Manjak vitamina B12

Prema dostupnim podacima čini se da su manjak vitamina B12 i posljedična megaloblastična anemija povezani s infekcijom *H. pylori* čak i u bolesnika bez ulkusne bolesti ili atrofičnoga gastritisa. U navedenoj skupini bolesnika preporučljivo je provesti eradikacijsku terapiju, jer prema nekim studijama sama eradikacija *H. pylori* dovodi do porasta serumске razine vitamina B12 i poboljšanja anemije.⁵⁵

Ostale bolesti

Osim navedenih, za mnoštvo drugih poremećaja sumnja se da su u većoj ili manjoj mjeri povezani s infekcijom *H. pylori*. Do sada je najviše istraživana povezanost infekcije *H. pylori* s raznim hematološkim bolestima, kardiovaskularnim bolestima, kožnim bolestima, autoimunskim poremećajima, astmom i atopijskim reakcijama, endokrinim bolestima, bolestima hepatobilijarnog sustava, neurološkim bolestima te određenim malignim bolestima. Iako nije posve jasan način na koji *H. pylori* utječe na sve navedene izvangastrične poremećaje, osim prije spomenutih u slučaju sideropenije i ITP-a, čini se da se dio utjecaja zbiva i preko aktivacije općeg upalnog odgovora i otpuštanjem upalnih medijatora. Infekcija *H. pylori* povezuje se i sa smanjenom apsorpcijom određenih lijekova, vjerojatno zbog smanjenja kiselosti želučanog sadržaja u inficiranih bolesnika. Tako je npr. poznato da uspješna eradikacija *H. pylori* poboljšava biodostupnost tiroksina i L-dope, no za

sada nije posve jasna klinička značajnost navedenog otkrića.⁵⁶

Tvrđnja br. 15: Dokazana je povezanost infekcije <i>H. pylori</i> s kroničnom neobjašnjenom sideropeničnom anemijom, idiopatskom trombocitopeničnom purpurom i manjkom vitamina B12. U svim tim poremećajima potrebno je provesti dijagnostiku i liječenje infekcije <i>H. pylori</i> .	
Sideropenična anemija	
Znanstveni dokaz: 1a	Razina preporuke: A
ITP	
Znanstveni dokaz: 1b	Razina preporuke: A
Manjak vitamina B12	
Znanstveni dokaz: 3b	Razina preporuke: B
Zasada ne postoji nedvojbeno dokazana povezanost između infekcije <i>H. pylori</i> i drugih ekstragastričnih poremećaja, uključujući kardiovaskularne i neurološke poremećaje.	

Tvrđnja br. 16: Dostupnim podacima ne može se zasađda potvrditi zaštitna uloga <i>H. pylori</i> protiv niže navedenih patoloških stanja, niti zapažanje da ih eradikacija infekcije <i>H. pylori</i> pogoršava. Potrebna su daljnja istraživanja.
1. Astma i druge atopije
2. Pretilost i bolesti povezane s njom

Tvrđnja br. 17: Nakon eradikacije infekcije <i>H. pylori</i> popravljiva se biodostupnost tiroksina i L-dope.	
Znanstveni dokaz: 2b	Razina preporuke: B

Dijagnostika infekcije *H. pylori*

Ovisno o potrebi primjene endoskopskih metoda dijagnostički testovi infekcije *H. pylori* dijele se na invazivne i neinvazivne.⁵⁷ Testovi koji se primjenjuju u neinvazivnoj dijagnostici jesu: urejni izdisajni test, test antigena *H. pylori* u stolici i serološki testovi⁵⁸ i nisu vezani uz uporabu endoskopskog pregleda. Invazivne metode, vezane uz ezofago-gastroduodenoskopiju s uzimanjem uzoraka želučane sluznice za patohistološku analizu jesu: brzi test ureaze, mikrobiološka analiza (kultura *H. pylori*) i molekularni testovi (PCR u biopsijskom uzorku).⁵⁹

Neinvazivna dijagnostika infekcije *H. pylori*

Neinvazivnim testovima, osim podatka o postojanju infekcije, nije moguće dobiti druge relevantne informacije o endoskopskom i histološkom nalazu sluznice ili rezistenciji na antibiotike. Navedeno je glavno ograničenje u primjeni neinvazivnih testova. Ovi testovi uglavnom su preporučeni u strategiji »testiraj i liječi« (engl. *Test and treat*) koja je prikladna za bolesnike s niskim rizikom od želučanog karcinoma. Za većinu populacija ona se odnosi na bolesnike s dispeptičnim tegobama u dobi ispod definirane granice (povezane s rizikom od karcinoma za pojedinu dobnu skupinu u toj populaciji) i bez alarmantnih simptoma. U našoj je populaciji preporučena dobná granica od 50 godina.

Strategija bazirana na neinvazivnim testovima mora se oprezno rabiti u populaciji s niskom prevalencijom infekcije

H. pylori u kojoj je manje pouzdana,⁶⁰ kao i u populaciji starije životne dobi.⁶¹ Endoskopski se pregled uvijek mora učiniti u populaciji s povećanim rizikom od karcinoma (starije životne dobi ili s alarmantnim simptomima).⁶²

U rutinskoj praksi rabe se svi navedeni neinvazivni testovi. Urejni izdisajni test i test antigena u stolici najčešće su rabljeni neinvazivni testovi za primarnu dijagnostiku i praćenje uspjeha liječenja.

Urejni izdisajni test

Zbog svoje pouzdanosti i jednostavnosti urejni izdisajni test baziran na [¹³C] ureji i dalje je najbolji neinvazivni test za otkrivanje infekcije i praćenje uspjeha terapije.⁶³ Test baziran na [¹⁴C] ureji podjednako je pouzdan, ali uz osnovni nedostatak prisutnosti niske razine radioaktivnosti zbog čega se ne preporučuje u male djece i trudnica. Osjetljivost (senzitivnost) urejnog izdisajnog testa je 88 – 95%, specifičnost 95 – 100%, a pouzdanost 95%.^{64,65} U većini studija osjetljivost i specifičnost urejnog izdisajnog testa veće su od osjetljivosti i specifičnosti ostalih neinvazivnih testova (testa antigena u stolici i seroloških testova).⁶⁶ Lažno negativni nalazi primijećeni su u bolesnika liječenih inhibitorima protonске pumpe, antibioticima i bizmutom.⁶⁷ Da bi se izbjegao utjecaj lijekova, bolesnici trebaju biti bez terapije antibioticima barem 4 tjedna, a bez IPP-a 2 tjedna prije testiranja.

Test antigena *H. pylori* u stolici

U osoba inficiranih *H. pylori* dokazana je prisutnost bakterijskih antigena u stolici na čemu se baziraju testovi antigena u stolici. Dostupna su dva testa: laboratorijski ELISA test i brzi uredski test temeljen na imunokromatografskoj tehnici. U metaanalizi 22-iju studija pokazalo se da laboratorijski testovi bazirani na monoklonskim protutijelima imaju visoku razinu pouzdanosti u primarnoj dijagnostici infekcije i praćenju uspjeha liječenja,⁶⁸ za razliku od brzih uredskih testova s niskom razinom pouzdanosti.⁶⁹ Stoga je kod testa antigena u stolici potrebno primijeniti ELISA test s monoklonskim antigenom. Osjetljivost je testa 94%, a specifičnost 92%. Iako s nižom pouzdanosti od urejnog izdisajnog testa, ovaj je test pouzdan u primarnoj dijagnostici infekcije i praćenju uspjeha terapije. Pouzdani interval primjene testa za procjenu uspjeha terapije jest 4 tjedna od završetka terapije.⁷⁰ Primjena IPP-a utječe i na rezultate ovog testa, stoga se preporučuje primjena testa barem 2 tjedna nakon prekida terapije IPP-om.

Serološki testovi

Budući da se radi o kroničnoj infekciji, potrebno je rabiti metode bazirane na detekciji IgG s prednosti ELISA-e. Pouzdanost raznih komercijalno dostupnih testova je varijabilna.^{71–72} Ipak, dostupno je više testova s osjetljivosti višom od 90%, a specifičnosti 76 – 96%. U kliničkoj praksi potrebno je rabiti samo validirane komercijalno dostupne testove. Zbog dugotrajnog pozitivnog nalaza čak i nakon uspješne eradikacije bakterije ne preporučuje se u rutinskoj primjeni seroloških testovima pratiti uspjeh terapije.^{73–74}

Serologija je jedini test koji nije pod utjecajem lokalnog nalaza sluznice želuca povezanog s niskim brojem bakterija i posljedično lažnim negativnim nalazima drugih testova. Pad broja bakterija na sluznici želuca povezan je s primjenom antibiotika i antisekretornih lijekova, krvarećim ulkusima te prisutnosti premalignih i malignih histoloških promjena, posebno uz ekstenzivnu intestinalnu metaplaziju ili MALT limfom.^{75–76}

Prisutnost krvarenja

Prisutnost krvarenja značajno smanjuje pouzdanost invazivnih testova, testa antigena u stolici i potencijalno, iako značajno manje, urejnog izdisajnog testa.⁷⁷ U navedenim okolnostima savjetuje se primijeniti urejni izdisajni test čija je primjena najmanje kompromitirana krvarenjem, uz osjetljivost od 93% i specifičnost od 92%. U slučaju primarne dijagnostike moguće je primijeniti i serološki test. Ako se odlučimo primijeniti jedan od testova čija je pouzdanost pod utjecajem neposrednog krvarenja niska, savjetuje se, ako je prvi test negativan, test ponoviti 4 – 8 tjedna nakon završetka epizode krvarenja.⁷⁸

Tvrđnja br. 18: Urejni izdisajni test najbolji je neinvazivni test za dijagnostiku infekcije *H. pylori* i praćenje uspjeha liječenja. Test antigena u stolici može biti približno jednako djelotvoran ako se rabi test baziran na monoklonskim protutijelima.

Znanstveni dokaz: 1a

Razina preporuke: A

Tvrđnja br. 19: Pri serološkoj dijagnostici potrebno je rabiti samo validirane IgG kvantitativne testove. Njihova se uporaba preporučuje u bolesnika koji aktualno krvare, koji su na protusekretornoj terapiji (IPP), pri nalazu atrofije ili maligne bolesti želučane sluznice.

Znanstveni dokaz: 1b

Razina preporuke: B

Invazivna dijagnostika infekcije *H. pylori*

Za dispeptične bolesnike starije od 50 godina, kao i za sve one s alarmantnim simptomima neovisno o dobi, dijagnostika mora biti vezana uz ezofagogastroduodenoskopiju s biopsijama sluznice želuca za patohistološku analizu, brzi test ureaze, mikrobiološku analizu (kulturu *H. pylori*) ili molekularni test (PCR) u biopsijskom uzorku.⁷⁹

Osnova svih invazivnih metoda jest endoskopski pregled s ciljanim uzimanjem biopsijskih uzoraka za izravnu (histologija, kultura) ili neizravnu (brzi test ureaze) dijagnostiku postojanja *H. pylori*. Endoskopskim se pregledom, bez pomoći dodatnih pretraga, ne može razlikovati pozitivan nalaz *H. pylori* na sluznici od negativnoga. Uglavnom, ne postoje patognomonični pokazatelji ove infekcije na sluznici odraslih. U djece infekciju *H. pylori* obično prati nalaz nodularne i hiperemične antralne sluznice, ali ni taj nalaz ne treba uvijek biti prisutan. Sidnijska klasifikacija gastritisa iz godine 1990. pokušala je otvoriti mogućnost prepoznavanja stanja sluznice na osnovi makroskopskog izgleda, ali sadašnja istraživanja nisu dokazala visok stupanj podudarnosti s histološkim nalazom. Standardni je dijagnostički postupak testiranje jednog ili dvaju biopsijskih uzoraka (jednog iz antruma, drugog iz korpusa) brzim testom ureaze, uzimanje jednog do dvaju uzoraka korpusa i antruma za histološki pregled te, prema potrebi, još po jednog uzorka korpusa i antruma za mikrobiološki pregled.⁸⁰

U svrhu potpune dijagnostike histološkoga stanja želučane sluznice (stupnjevanja gastritisa prema novom, hjustonskom sustavu!) nužna je histološka analiza čak pet uzoraka, i to dvaju iz korpusa, dvaju iz antruma i jednog iz anularnog područja.⁸¹

Rezultati analize uzoraka želučane sluznice ovise o mjestu uzimanja sluzničnih uzoraka. Naseljavanje *H. pylori* na sluznici dovodi do kronične aktivne upale. Upalu koja je pretežno u antrumu prati povišena želučana sekrecija, a karakteristična je za bolesnike s funkcijskom (neulkusnom) dispepsijom ili one s duodenalnim ulkusom. Za razliku od

toga, pri upali koja se proširila na korpus aciditet može biti normalan ili čak snižen. Ovaj tip upale podloga je za nastanak želučanih ulkusa, ali i premalignih (atrofija, intestinalna metaplazija i displazija) i malignih (karcinom, limfom) promjena želučane sluznice.⁸²⁻⁸³

Važno je istaknuti da terapija protusekrecijskim lijekovima, npr. IPP-om, također mijenja naseljenost bakterija u želuca. Nastaje redistribucija bakterija prema želučanom fundusu, pa biopsija samo antralne sluznice za histološku i mikrobiološku analizu i/ili brzi test ureaze ne moraju otkriti bakteriju u tom području, što može dovesti do lažno negativnog nalaza.⁸⁴ Nalaz patohistološke analize može biti lažno negativan i ako su uzorci želučane sluznice uzeti s mjesta intestinalne metaplazije ili želučanog karcinoma.⁸⁵

Histološka identifikacija *H. pylori*

Biopsijski uzorci sluznice antruma i/ili korpusa, uzeti tijekom endoskopije, rutinski se boje hematoksilinom i eozinom, osnovnom metodom za utvrđivanje stanja želučane sluznice, težine gastritisa, eventualne prisutnosti premalignih ili malignih promjena, posebno intestinalne metaplazije ili displazije želučane sluznice. Već se ovom metodom može prikazati *H. pylori*, ali samo ako ga ima u dovoljnoj količini. Za bolji prikaz same bakterije danas se, prema preporukama što ih je dala hjustonska radna grupa, preporučuje rutinska uporaba posebnih bojenja i postupaka dokazivanja *H. pylori* u histološkim preparatima (postupci prema Giemsi, Giménezu, Warthin-Starryju i imunohistokemijsko bojenje monoklonskim protutijelima).

Upala sluznice želuca inducirana infekcijom *H. pylori* tipa je kroničnog aktivnoga gastritisa. S kliničkog aspekta, određivanjem topografije, stupnja i aktivnosti gastritisa, intestinalne metaplazije i fokalne atrofije moguće je, prema Sidnijskoj i Hjustonskoj klasifikaciji, gastritis uzrokovan *H. pylori* podijeliti u dva fenotipa: predominantno antralni gastritis koji prati duodenalni ulkus i predominantno korpusni gastritis koji prati želučani ulkus i/ili karcinom želuca.

Brzi test ureaze

H. pylori je bakterija koja proizvodi velike količine enzima ureaze čija se prisutnost može jednostavno dokazati uranjanjem biopata u podlogu koja sadržava ureju i indikator pH. Metoda se osniva na činjenici da ureaza, ako postoji u biopatu, cijepa ureju u amonijak i ugljikov dioksid, pri čemu se podloga alkalizira, a indikator pH pri tome promijeni boju. Rezultat je brz, osjetljivost testa je unutar jednog sata 71%, a povećava se na 96% nakon 6 sati.⁸⁶

Kultura *H. pylori*

Za kulturu bakterije *H. pylori* rabe se uzorci želučane sluznice iz antruma i korpusa.⁸⁷ Kulture su vrlo senzitivne, osjetljivost se kreće oko 95%, a kada bakterija naraste u kulturi, specifičnost može biti 100%. Kultura se uglavnom rabi za određivanje osjetljivosti na različite antibiotike, kao i za identifikaciju fenotipova i genotipova bakterije,⁸⁸ a što omogućuje tipizaciju organizma.

Postoji križna rezistencija *H. pylori* na antibiotike unutar jedne grupe; na primjer, rezistencija na klaritromicin znači i rezistenciju na sve antibiotike iz grupe makrolida, rezistencija na levofloksacin upućuje na rezistenciju na sve kinolone.⁸⁹

Molekularne metode

Prepoznavanje slijeda aminokiselina na razini DNK osnovica je svih metoda molekularne dijagnostike. S obzirom

na to da *H. pylori* pripada skupini bakterija koju karakterizira izrazita genska raznolikost, serološka je tipizacija sojeva vrlo teška. Upravo su zbog toga molekularni postupci vrlo korisni. Najčešće se primjenjuju u:

- 1) dijagnostici – otkrivanju *H. pylori* u biopsijskim uzorcima želučane sluznice;
- 2) epidemiološkim istraživanjima – pri dijagnostičkoj obradi npr. neželjenih uzoraka;
- 3) tipizaciji sojeva – utvrđivanju razlika između ponovne zaraze, recidiva ili pri otkrivanju miješane zaraze u jednom bolesniku ili u više bolesnika iste obitelji;⁹⁰
- 4) određivanju rezistencije za pojedine lijekove, npr. makrolide.⁹¹

U dijagnostičke svrhe danas se primjenjuje nekoliko molekularnih postupaka koji se temelje na principima hibridizacije ili lančane reakcije polimerazom (PCR – *polymerase chain reaction*). Postupci PCR-a rabe se za otkrivanje DNK *H. pylori* u različitim uzorcima materijala bolesnika (biopsijski uzorak želučane sluznice, slina, izmet).

Od molekularnih postupaka za tipizaciju najčešće se primjenjuje RAPD-PCR (engl. *randomly amplified polymorphic DNA*) metoda, zatim metoda temeljena na lančanoj reakciji polimerazom u određivanju polimorfne duljine restrikcijskih fragmenata tzv. RFLP-PCR (engl. *restriction fragment length polymorphism*) te metoda otiska (*finger-print*) genomske DNK.

Tvrđnja br. 20: Za histološku analizu u rutinskom radu potrebno je uzeti najmanje dva uzorka sluznice želuca; jedan iz korpusa, drugi iz antruma. Za potpunu histološku analizu potrebno je uzeti najmanje dva uzorka sluznice iz korpusa, dva uzorka sluznice iz antruma i jedan uzorak iz područja angulusa.

Znanstveni dokaz: 1a

Razina preporuke: B

Tvrđnja br. 21: U hrvatskim regijama gdje je primarna rezistencija *H. pylori* na klaritromicin iznad 20% potrebno je, prije uvođenja trojne terapije koja sadržava klaritromicin, učiniti kulturu i potvrditi osjetljivost *H. pylori* na klaritromicin.

Poželjno je, ako se radi endoskopski pregled, uzeti kulturu i odrediti osjetljivost na antibiotike prije uvođenja druge linije terapije, a obavezno je prije uvođenja treće linije terapije.

Znanstveni dokaz: 5

Razina preporuke: D

IPP i dijagnostika *H. pylori*

S obzirom na visoku učinkovitost u liječenju žgaravice i boli u gornjem dijelu abdomena, IPP se vrlo često rabe u simptomatskom liječenju bolesnika s refluksnom bolesti ili dispepsijom. Zbog navedenoga može se očekivati da bolesnik u trenutku dijagnostike infekcije već prima IPP. U više studija dokazano je da primjenom IPP-a i porastom pH dolazi do promjena na površini sluznice želuca. Navedeno je povezano s padom gustoće *H. pylori* (poglavito u antrumu), što uzrokuje lažno negativne rezultate svih dijagnostičkih testova osim seroloških. U većini studija provedenih primjenom urejnog izdisajnog testa utvrđena je incidencija od 10 do 40% lažno negativnih rezultata.^{92,93} Slični rezultati utvrđeni su i za test antigena u stolici^{94,95} te sve testove bazirane na biopsiji sluznice želuca (kultura, brzi test ureaze i histologija).⁹⁶

Međutim, nijednom studijom nije analiziran period potreban za prekid terapije IPP-om nakon dugotrajne primje-

ne. Primjena antagonista H₂-receptora također, iako u puno manjem udjelu, može dovesti do lažno negativnih rezultata.^{97,98}

Tvrđnja br. 22: (1) U bolesnika na terapiji IPP-om; ako je moguće, treba prekinuti terapiju IPP-om barem 2 tjedna prije testiranja <i>H. pylori</i> : urejnim izdisajnim testom, antigenom u stolici, brzim testom ureaze, histološki ili kulturom.	
Znanstveni dokaz: 1b	Razina preporuke: A
(2) ako to nije moguće, treba rabiti validiran IgG serološki test.	
Znanstveni dokaz: 2b	Razina preporuke: B

Terapija infekcije *H. pylori*

Pregled dosadašnjih terapijskih preporuka

Iako je bakterija *H. pylori in vitro* vrlo osjetljiva na niz antibiotika, djelovanje pojedinog antimikrobnog sredstva *in vivo* znatno je slabije. Poznato je više različitih čimbenika koji jače ili slabije utječu na uspješnost neke terapijske sheme. To su ponajprije: izbor antimikrobnog lijeka i ostalih lijekova u terapijskim shemama, otpornost (rezistencija) *H. pylori* na antimikrobni lijek, pridržavanje uputa o uzimanju lijekova – suradljivost (engl. *compliance*), a to uvelike ovisi o popratnim neugodnim pojavama (nuspojavama) liječenja.

S obzirom na zasad vrlo visoku prevalenciju infekcije *H. pylori* među bolesnicima s dispepsijom i peptičkim ulkusom na bilo kojoj lokaciji, eradikacija te infekcije danas je nedvojbeno jedan od najvažnijih zahtjeva moderne protu-ulkusne terapije. U tom su smislu već godine 1997., za vrijeme prvog sastanka u Maastrichtu, dane prve preporuke Europske grupe za studij infekcije *H. pylori*, djelomično korigirane tijekom sastanaka te iste grupe godine 2000., 2006. i 2010. Sve preporuke ističu da terapijski protokol mora biti jednostavan, jeftin i dobro podnošljiv kako bi ga bolesnik što lakše i potpuno proveo. Uspjeh eradikacije *H. pylori*, vrednovan strogim *intention-to-treat* kriterijima, mora biti viši od 80%, odnosno *per-protocol* mjerilima viši od 90%.

Europska radna grupa za infekciju *H. pylori* na svakom je svom sastanku donosila terapijske preporuke. Dugo se smatralo da moderna europska terapija mora biti trojna, dva antibiotika i protusekrecijski lijek. Kao protusekrecijski lijek preporučuje se jedan od triju inhibitora protonске pumpe (omeprazol 2 x 20 mg, pantoprazol 2 x 40 mg ili lansoprazol 2 x 30 mg). Između triju najčešće propisanih antibiotika Europska grupa daje prednost makrolidu klaritromicinu, uz koji preporučuje kao drugi antibiotik amoksicilin ili metronidazol/tinidazol. Najčešće se preporučuje davanje jedne od ovih triju antibiotskih kombinacija:

- 1) klaritromicin (2 x 250 mg) i metronidazol (2 x 400 mg) ili tinidazol (2 x 500 mg);
- 2) klaritromicin (2 x 500 mg) i amoksicilin (2 x 1000 mg);
- 3) amoksicilin (2 x 1000 mg) i metronidazol (2 x 400 mg) ili tinidazol (2 x 500 mg).

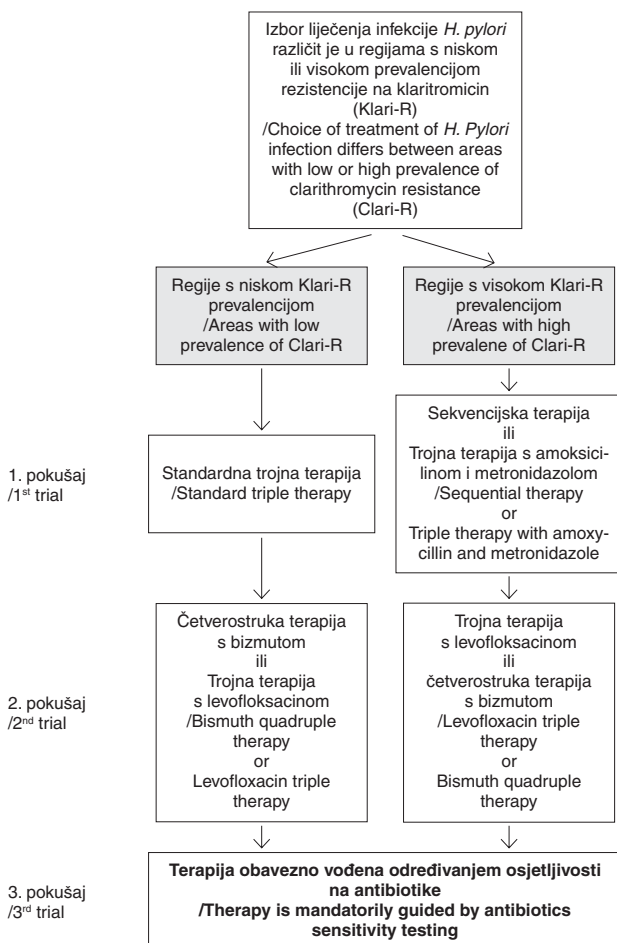
Predložena trojna terapija postala je preporuka svih svjetskih postupnika. Isto je tako Hrvatska radna skupina za infekciju *H. pylori*, vodeći se rezultatima kliničkih istraživanja provedenih u Hrvatskoj, lijekovima dostupnim na hrvatskom tržištu te službenoj listi registriranih lijekova, na svojem sastanku u ožujku 1998. preporučila slične sheme liječenja, samo što je kao makrolid tada predložena azitromicin 3 x 1000 mg tijekom prvih 3 dana, s obzirom na to da

klaritromicin u to vrijeme još nije bio registriran u našoj zemlji.

Nove terapijske preporuke

Novije studije pokazuju značajan pad djelotvornosti dosada uobičajene terapije. U većini novih kontroliranih studija trojnom se terapijom može eradikirati *H. pylori* u najviše 70% bolesnika, što je značajno niže od željenih 80 – 90%.⁹⁹ Postoji više mogućih objašnjenja za pad djelotvornosti dosadašnje uobičajene trojne terapije. Glavni je razlog porast primarne rezistencije *H. pylori* na klaritromicin, s 9% u 1998. godini¹⁰⁰ na 17,6% u 2009. godini.¹⁰¹ Rezultati iz Hrvatske pokazuju sličnu tendenciju: u sjevernim područjima primarna je rezistencija na klaritromicin sa 7% 1999. godine porasla na 25,6% 2011. godine.¹⁰² U priobalnom području primarna je rezistencija također porasla na 22%.¹⁰⁰ Iako je primarna *in vitro* rezistencija na metronidazol u brojnim europskim zemljama relativno visoka, taj se problem može prevladati povišenjem doze i dužom terapijom ili dodatkom preparata bizmuta. Europski postupnik sugerira različite terapijske preporuke za područja s nižom primarnom rezistencijom na klaritromicin od 20% od onih s višom (slika 1.).

S obzirom na to da u pokušaje terapije nisu uvedeni novi lijekovi, traže se nove kombinacije postojećih antibiotika.



Slika 1. Izbor liječenja infekcije *Helicobacter pylori* u regijama s niskom i visokom prevalencijom rezistencije na klaritromicin (Klari-R)
Figure 1. Treatment regimen for *Helicobacter pylori* selected according to areas of low and high prevalence of clarithromycin resistance (Clari-R).

Uspoređuju se rezultati tzv. »sekvencijske terapije«^{103,104} i »konkomitantne« IPP-amoksisicilin-klaritromicin-metronidazol (*non-bismuth quadruple therapy*)¹⁰⁵ s dosadašnjom trojnom terapijom.

»Sekvencijska terapija«

Racionalni aspekt »sekvencijske terapije«, koja se sastoji od petodnevno uzimanja IPP-a + amoksisicilin, a potom sljedećih 5 dana IPP-klaritromicin-metronidazol/tinidazol, temelji se na hipotezi da tijekom prve faze sekvencijske terapije amoksisicilin reducira broj mutanata rezistentnih na klaritromicin koji inicijalno čine manju subpopulaciju sojeva *H. pylori* tako da je u drugoj fazi sekvencijske terapije primjena klaritromicina učinkovitija.

Četverostruka »konkomitantna terapija«

Četverostruka »konkomitantna terapija«, originalno postulirana još 1998. godine, reevaluirana 2009. godine, uključuje istodobno davanje inhibitora protonske pumpe uz tri antibiotika (amoksisicilin, klaritromicin, metronidazol) tijekom sedam do deset dana.¹⁰⁶ Metaanaliza koja je uključila pet kontroliranih randomiziranih studija pokazala je da je četverostruka konkomitantna eradikacijska terapija učinkovita zamjena za standardnu empirijsku terapiju u regijama s visokom primarnom rezistencijom na klaritromicin te da je manje kompleksna od »sekvencijske terapije«.¹⁰⁷

Terapija zasnovana na levofloksacinu

Nekoliko recentnih kontroliranih studija evaluiralo je učinkovitost eradikacijske terapije zasnovane na levofloksacinu (inhibitor protonske crpke, amoksisicilin, levofloksacin) kao terapiju prve¹⁰⁸ i druge linije¹⁰⁹ eradikacije *H. pylori*. Studije koje su evaluirale eradikacijsku terapiju baziranu na levofloksacinu kao prvu liniju eradikacijske terapije pokazale su uspješnost eradikacije infekcije *H. pylori* od 90%. Tri metaanalize utvrdile su da je eradikacijska terapija zasnovana na levofloksacinu u drugoj eradikacijskoj liniji učinkovitija od četverostruke konkomitantne terapije.¹¹⁰ Od posebnog su značenja studije koje su *in vitro* i *in vivo* pokazale da je levofloksacin učinkovit i kod sojeva *H. pylori* koji su rezistentni na klaritromicin i metronidazol.

Četverostruka terapija bazirana na bizmutu

Iako je već 1987. godine Borody sa suradnicima postulirao eradikaciju infekcije *H. pylori* terapijom koja je uključivala bizmut, metronidazol i tetraciklin, taj terapijski protokol ipak tada nije šire prihvaćen s obzirom na to da u to vrijeme primarna antibiotska rezistencija na klaritromicin nije bila veći problem.¹¹¹ Recentna studija Malfertheinera i suradnika upozorila je da je četverostruka eradikacijska terapija zasnovana na bizmut supcitratu racionalna opcija prve linije eradikacije *H. pylori* u zemljama s visokom primarnom antibiotskom rezistencijom na klaritromicin.¹¹² Teoretske prednosti četverostruke eradikacijske terapije bazirane na bizmutu ogledaju se u činjenici da do sada nije opisana rezistencija sojeva *H. pylori* na preparate bizmuta, dok je primarna antibiotska rezistencija na tetraciklin izuzetno rijetka. Primjerice, u Splitsko-dalmatinskoj županiji u posljednjih deset godina nije izoliran nijedan soj *H. pylori* rezistentan na tetraciklin, a u području grada Zagreba izolirana su svega dva rezistentna soja, i to prije 1997. godine, a nakon toga nijedan.^{102,113} Sistematski pregled i metaanaliza randomiziranih kliničkih studija koje su evaluirale nuspoja-

ve eradikacijskih protokola baziranih na bizmutu nisu utvrdili značajnije nuspojave u usporedbi s drugim eradikacijskim protokolima. Objavljeni su i rezultati eradikacije *H. pylori* novom formulacijom dosadašnje četverostruke terapije s bizmutom: IPP-a i kapsule koja u sebi sadržava sol bizmuta, metronidazol i tetraciklin.^{114,115}

Prva linija terapije

Da bi se europska preporuka mogla primijeniti na cijelu Hrvatsku, potrebno je što prije nadopuniti istraživanja osjetljivosti *H. pylori* na antibiotike i u područjima koja dosadašnjim istraživanjima nisu bila obuhvaćena. Do tada treba pretpostaviti da je u cijeloj Hrvatskoj primarna rezistencija *H. pylori* na klaritromicin viša od 20%. Zbog toga se, bez kulture i dokaza o osjetljivosti, klaritromicin ne bi trebao rabiti u trojnoj eradikacijskoj shemi (slika 1.).

Tvrđnja br. 23: U dijelovima Hrvatske u kojima je primarna rezistencija na klaritromicin viša od 20% ne bi trebalo primjenjivati IPP-trojnu terapiju s klaritromicinom bez prethodnog testiranja osjetljivosti na klaritromicin.

Razina znanstvenih dokaza: 5	Razina preporuke: D
-------------------------------------	----------------------------

Premda je primarna rezistencija *H. pylori* na metronidazol znatno viša, njezin je utjecaj na uspjeh eradikacije kudikamo manji – smanjuje ga samo za 10 – 15% te se može, uz produženu primjenu od 10 do 14 dana, primijeniti i u regijama s visokom primarnom rezistencijom, pa tako i u Hrvatskoj.

Prema dosadašnjim rezultatima, unatoč visokoj rezistenciji na klaritromicin, »sekvencijska terapija« može postići zadovoljavajući uspjeh te se može primijeniti bez prethodne kulture i ispitivanja rezistencije na klaritromicin.¹⁰⁰

Tvrđnja br. 24: Ekspertna hrvatska grupa preporučuje da prva hrvatska terapija bude »sekvencijska« 10-dnevna terapija ili IPP-amoksisicilin-metronidazol u trajanju od 10 do 14 dana.

Razina znanstvenih dokaza: 5	Razina preporuke: D
-------------------------------------	----------------------------

Uporaba azitromicina za liječenje infekcije *H. pylori* podliježe istim pravilima kao i uporaba klaritromicina. Metaanalize usporedbe djelotvornosti terapijskih protokola koji uključuju azitromicin ili klaritromicin pokazuju nekonzistentne rezultate, s obzirom na različitu dužinu uzimanja azitromicina u pojedinim studijama. Uspjeh terapije može biti slabiji od 10% ako se azitromicin uzima samo 3 prva dana. Uspjeh obiju kombinacija izjednačen je ako se azitromicin ili klaritromicin uzimaju jednako dugo.^{116,117}

Tvrđnja br. 25: Uspjeh eradikacije u kojoj je klaritromicin zamijenjen azitromicinom u dozi od 1 g tijekom 3 dana može biti manji za 10%. Ako se azitromicin primjenjuje jednako dugo kao klaritromicin, može se postići jednak uspjeh eradikacije.

Razina znanstvenih dokaza: 1a	Razina preporuke: A
--------------------------------------	----------------------------

U usporedbi djelotvornosti dviju shema koje sadržavaju klaritromicin (IPP-klaritromicin-metronidazol) i IPP-klaritromicin-amoksisicilin) nije nađena statistički značajna razlika premda je shema s metronidazolom bila 6% djelotvornija (71% prema 65%).¹¹⁸

Tvrđnja br. 26: Nema razlike u djelotvornosti dviju shema liječenja koje sadržavaju klaritromicin (IPP-klaritromicin-metronidazol) i IPP-klaritromicin-amoksisilin).

Razina znanstvenih dokaza: 1a	Razina preporuke: A
--------------------------------------	----------------------------

S obzirom na nezadovoljavajuću djelotvornost uobičajene trojne terapije, traže se promjene koje bi povećale stupanj eradikacije. Više randomiziranih studija¹¹⁹ i metaanaliza¹²⁰ pokazalo je da produženje trajanja IPP-trojne terapije na 10 – 14 dana popravljaju uspjeh terapije za 5 – 10%, a bez značajnijeg povećanja negativnih popratnih pojava, ali znatno povisuje cijenu liječenja. Jednako tako, stupanj eradikacije može se povećati za 6 – 10% uporabom viših doza IPP-a, posebno omeprazola i esomeprazola (s preporučenih 2 x 20 mg na 2 x 40 mg).¹²¹

Tvrđnja br. 27: Produženje trajanja IPP-trojne terapije sa 7 na 10 – 14 dana popravljaju uspjeh terapije za 5 – 10% i može se preporučiti.

Razina znanstvenih dokaza: 1a	Razina preporuke: A
--------------------------------------	----------------------------

Tvrđnja br. 28: Uporaba viših doza IPP-a (dva puta na dan) povećava uspjeh trojne terapije (omeprazol ili esomeprazol 2 x 40 mg) za 6 – 10%.

Razina znanstvenih dokaza: 1b	Razina preporuke: A
--------------------------------------	----------------------------

Adjuvantna terapija – dodatak probiotika

Radi poboljšanja uspjeha eradikacije infekcije *H. pylori* godinama se razmatra i uvođenje probiotika kao dodatne (adjuvantne) terapije. Unatoč brojnim temeljnim i kliničkim istraživanjima te metaanalizama publiciranih kliničkih studija još nema dovoljno dokaza koji konzistentno afirmiraju njihovu primjenu u eradikaciji infekcije *H. pylori*.^{122,123}

Za razliku od toga, nekoliko kliničkih studija upućuje na povoljne učinke primjene različitih probiotičkih sojeva u eradikaciji *H. pylori*. Ipak, vrijednost ovih istraživanja ograničena je raznolikošću ispitivanih probiotičkih sojeva, dizajnom i veličinom pojedinih istraživanja. Može se pretpostaviti da će probiotici, kada se dodaju eradikacijskoj terapiji za *H. pylori*, imati povoljan učinak na domaćina promjenom sastava crijevne mikrobiote, čime mogu utjecati na sniženje učestalosti nuspojava i omogućiti bolje podnošenje terapije i bolju suradljivost bolesnika.

Kako neki probiotički sojevi pokazuju i antimikrobne učinke, razmatra se i moguća aktivnija uloga u eradikacijskoj terapiji, što zahtijeva daljnja istraživanja.¹²⁴ *Saccharomyces boulardii* dobro je istražen probiotički soj u liječenju *H. pylori*. Metaanaliza koja je uključila 1307 bolesnika iz 5 studija pokazala je da primjena ovoga probiotičkog soja povećava stopu eradikacije uz klasičnu trojnu eradikacijsku terapiju (RR 1,13) i smanjuje rizik od javljanja nuspojava standardne terapije (RR 0,46), a osobito proljeva (RR 0,47).¹²⁵

Stoga se može zaključiti da primjena pojedinih probiotičkih sojeva smanjuje neželjene događaje, osobito proljev koji često prati antibiotsku eradikacijsku terapiju te indirektno utječe i na povišenje stope eradikacije. Svakako je potrebno nastaviti istraživanja pojedinih probiotika i prebiotika uz bolji dizajn studija, uz veći broj ispitanika te izvođenjem multicentričnih istraživanja.

Tvrđnja br. 29: Pojedini probiotički sojevi pokazuju povoljne učinke na snižavanje stope neželjenih učinaka pri antibiotskoj eradikacijskoj terapiji, što indirektno može utjecati na povišenje stope eradikacije.

Razina znanstvenih dokaza: 2b	Razina preporuke: B
--------------------------------------	----------------------------

Druga i treća linija terapije

Nakon neuspjeha prve linije terapije neovisno o tome je li se rabila »sekvencijska terapija« ili shema IPP-amoksisilin-metronidazol, klaritromicin se i dalje ne bi trebao rabiti bez mikrobiološkog dokaza o osjetljivosti (kulture). Stoga, europska sugestija temeljena na više metaanaliza preporučuje u drugoj liniji liječenja četverostruku terapiju s bizmutom (IPP-metronidazol-tetraciklin-bizmut supcitrat) u trajanju od 10 dana ili IPP-trojnu terapiju s levofloksacinom (IPP-levofloksacin-amoksisilin-metronidazol).^{126,127} Nažalost, moramo spomenuti da više komponenata ove druge linije nije dostupno u Hrvatskoj; za levofloksacin je potrebno proširiti registraciju »za terapiju infekcije *H. pylori*«, a preparat bizmuta i tetraciklin nisu na pozitivnoj Listi odobrenih lijekova i bolesnici ih moraju sami kupovati.¹²⁸

Nakon neuspjeha drugog pokušaja liječenja daljnji terapijski postupci moraju biti vođeni određivanjem osjetljivosti *H. pylori* na antibiotike u svim regijama; i s niskom i s visokom rezistencijom na klaritromicin (slika 1.).

Tvrđnja br. 30: (1) Nakon neuspjeha IPP-trojne terapije (IPP-metronidazol-amoksisilin) u trajanju od 10 do 14 dana ili »sekvencijske terapije« u trajanju od 10 dana sljedeća preporučena linija terapije jest četverostruka terapija s bizmutom – 10 dana ili IPP-trojna terapija koja sadržava levofloksacin – 10 dana.*

***Problemi u Hrvatskoj: levofloksacin nije registriran za liječenje infekcije *H. pylori*, nedostupnost bizmuta i tetraciklina!**

Razina znanstvenih dokaza: 1a	Razina preporuke: A
--------------------------------------	----------------------------

(2) Treba voditi računa o rastućoj rezistenciji na levofloksacin.

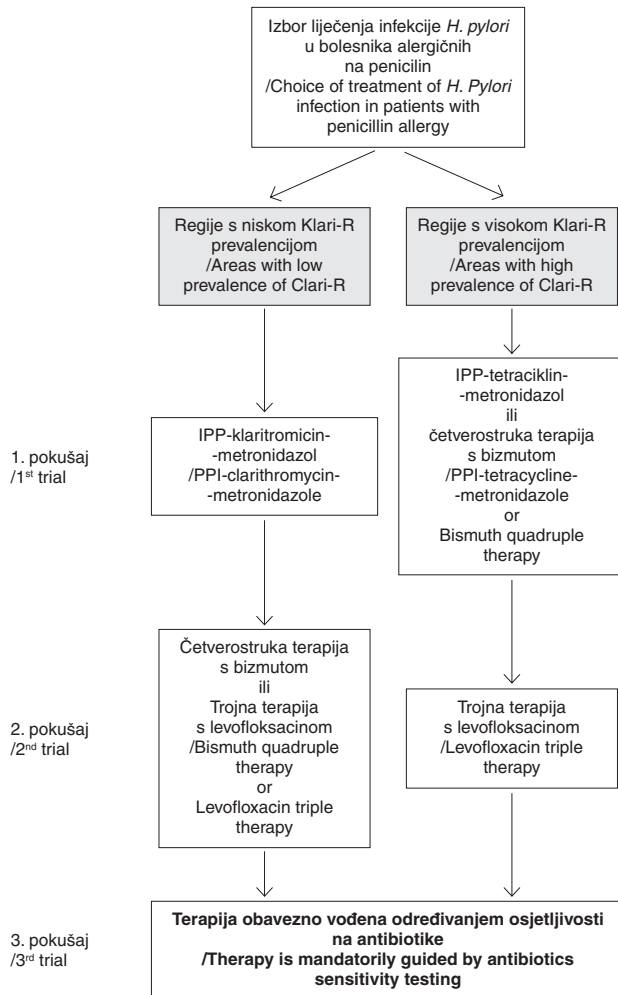
Razina znanstvenih dokaza: 2b	Razina preporuke: B
--------------------------------------	----------------------------

Tvrđnja br. 31: Nakon neuspjeha drugog pokušaja liječenja daljnji terapijski postupci moraju biti vođeni određivanjem osjetljivosti *H. pylori* na antibiotike.

Razina znanstvenih dokaza: 4	Razina preporuke: A
-------------------------------------	----------------------------

Liječenje bolesnika alergičnih na penicilin

U regijama s niskom klaritromicinskom rezistencijom prva linija terapije najčešće je IPP-klaritromicin-metronidazol.¹²⁹ U regijama s visokom rezistencijom, kao što je to slučaj s Hrvatskom, predlaže se da prva linija bude IPP-metronidazol-tetraciklin ili četverostruka terapija s bizmutom (slika 2.).¹³⁰ U drugoj liniji terapije može se rabiti trojna terapija s levofloksacinom (IPP-levofloksacin-metronidazol). S obzirom na nedostupnost više komponenata ovih shema u našoj zemlji i potrebu za uporabom klaritromicina, treba ozbiljno razmotriti opravdanost endoskopskog pregleda s kulturom *H. pylori* već pri prvoj dijagnostičkoj obradi bolesnika alergičnih na penicilin, a jednako tako i nakon svakog neuspjeha terapije.

Slika 2. Izbor liječenja infekcije *Helicobacter pylori* u bolesnika alergičnih na penicilinFigure 2. Treatment options for *Helicobacter pylori* infection in patients with penicillin allergy

Kontrola i praćenje bolesnika nakon eradikacijske terapije

Posljednjih se godina intenzivno raspravlja o optimalnom vremenu provjere uspjeha eradikacijske terapije. Prema sadašnjim preporukama valja učiniti kontrolu četiri tjedna nakon završetka terapije. Navedena je preporuka u skladu s opažanjem da u slučaju odsutnosti preneoplastičkih lezija uspješna eradikacija *H. pylori* rezultira obnavljanjem oštećene sluznice želuca. Naime, dolazi do regresije aktivnog upalnog infiltrata sastavljenog od polimorfonuklearnih stanica u periodu od četiri tjedna nakon završetka terapije, iako kronični upalni infiltrat sastavljen od limfocitnih stanica može perzistirati i do godine dane od završetka liječenja. U pacijenata s neulkusnom dispepsijom, nekomplikiranim duodenalnim ulkusom te mladih u kojih je eradikacijska terapija provedena na temelju pozitivnog nalaza dobivenog neinvazivnim metodama dijagnostike infekcije *H. pylori* (bez prethodno učinjene ezofagogastroduodenoskopije) urejni izdisajni test⁶³ ili analiza antigena u stolici⁶⁸ metode su izbora za provjeru uspjeha terapije. Serološka se testiranja ne preporučuju, s obzirom na to da je za serokonverziju potrebno i do jedne godine.

Tvrđnja br. 32: Za neinvazivnu kontrolu uspjeha eradikacije treba rabiti urejni izdisajni test (UIT) ili monoklonski test antigena u stolici. Ne preporučuje se rabiti serološku dijagnostiku.

Razina znanstvenih dokaza: 1a **Razina preporuke: A**

Tvrđnja br. 33: Preporučuje se da najranija kontrola uspjeha eradikacijske terapije bude najmanje 4 tjedna nakon završenog liječenja.

Razina znanstvenih dokaza: 2b **Razina preporuke: B**

U bolesnika u kojih je inicijalnom endoskopijom gornjeg dijela probavnog trakta utvrđen ulkus želuca (pravilo: »svaki je ulkus želuca karcinom dok se ne dokaže suprotno«) ili gastrični MALT limfom nužna je endoskopska kontrola s uzimanjem biopsija te patohistološkom analizom. Pri svakom pregledu, uz patohistološku verifikaciju vrste i stupnja gastritisa, paralelno se obavlja i dijagnostika infekcije *H. pylori*. Nužno je patohistološki isključiti prisutnost malignih elemenata čak i u ožiljku nakon saniranoga želučanog ulkusa.

Posebno je pitanje dijagnostike i odluke o vremenu liječenja *H. pylori* u bolesnika s krvarenjem iz peptičkih ulkusa, kao i o načinu kontrole uspjeha provedene terapije. Prema podacima provedenih analiza izgleda da je kod bolesnika pozitivnih na *H. pylori* najekonomičnije započeti s liječenjem infekcije odmah nakon uspostavljanja peroralne prehrane. Način kontrole uspjeha eradikacije ne razlikuje se od onoga preporučenog kod bolesnika bez krvarenja.

Produženje protusekrecijske terapije nakon eradikacijske terapije

Kontroveržno je pitanje indikacije za primjenu protusekrecijske terapije nakon završene antibiotske eradikacijske terapije. *H. pylori* je ključni čimbenik razvoja ulkusne bolesti i njegova je eradikacija preporučljiva i u slučaju ulkusa želuca i u slučaju ulkusa dvanaesnika, jer je dokazano da navedeni pristup dovodi do cijeljenja ulkusa u više od 90% slučajeva.¹³¹ Nadalje, prolongirana inhibicija sekrecije želučane kiseline nije potrebna nakon uspješne eradikacije u bolesnika s nekomplikiranim duodenalnim ulkusom.¹³² S druge strane, ulkus želuca za svoje cijeljenje zahtijeva dugotrajniju inhibiciju lučenja želučane kiseline od ulkusa duodenuma. Isto tako, prolongirana primjena protusekrecijske terapije pomaže pri cijeljenju u slučajevima neuspjele eradikacije. Stoga je prolongirana protusekrecijska terapija preporučljiva u bolesnika s ulkusom želuca te u onih s komplikiranim ulkusom duodenuma.¹³³

Tvrđnja br. 34: U slučaju funkcijske dispepsije i nekomplikiranog ulkusa na dvanaesniku, nakon završene eradikacijske terapije nije potrebno nastaviti s protusekrecijskom terapijom IPP-om.

Razina znanstvenih dokaza: 1a **Razina preporuke: A**

Tvrđnja br. 35: Protusekrecijsku terapiju IPP-om treba nastaviti nakon završetka eradikacijske terapije u slučaju želučanog ulkusa i komplikiranog ulkusa na dvanaesniku.

Razina znanstvenih dokaza: 1b **Razina preporuke: A**

Tvrđnja br. 36: U slučaju krvarećih ulkusa pozitivnih na *H. pylori* eradikacijsku terapiju infekcije treba započeti odmah nakon uspostavljanja peroralne prehrane.

Razina znanstvenih dokaza: 1b **Razina preporuke: A**

Reinfekcija i rekrudescencija

Potrebno je razlikovati pojam reinfekcije (nova zaraza) od pojma rekrudescencije (ponovna infekcija istim sojem) koja je najčešće posljedica neadekvatne eradikacijske terapije. Potvrda reinfekcije zahtijeva usporedbu prvobitnih sojeva *H. pylori* i onih u tijeku reinfekcije, najčešće metodom PCR-a (engl. *polymerase chain reaction*).

Stupanj reinfekcije obrnuto je proporcionalan dobi bolesnika te stupnju inficiranosti pojedine populacije. U djece mlađe od 5 godina stupanj reinfekcije tako je visok da je zapravo upitna primjena eradikacijske terapije. U odrasloj dobi stupanj reinfekcije je nizak, a raste u skladu s inficiranosti pojedine populacije. U razvijenim je zemljama relativno nizak, kao i u našoj sredini. Stoga, u skladu sa sadašnjim preporukama, rutinske kontrole nakon uspješne eradikacije infekcije nisu potrebne.¹³⁴

Racionalnost dijagnostike i liječenja infekcije *Helicobacterom pylori* u različitim kliničkim stanjima

Međuodnos između infekcije *H. pylori* i čovjeka vrlo je kompleksan. Iako većina inficiranih osoba doživotno dobro tolerira infekciju *H. pylori*, danas je nedvojbeno utvrđeno da je *H. pylori* povezan s nizom rizika, koji se mogu umanjiti eradikacijom infekcije *H. pylori*. Upravo utvrđivanje ovih rizika, u kontekstu medicine zasnovane na dokazima, jedini je ispravan put pri odabiru bolesnika u kojih će eradikacija *H. pylori* biti racionalan postupak.^{135,136}

Iako je eradikacija infekcije *H. pylori* nedvojbeno promijenila prirodni tijek nekih od navedenih bolesti, pristup ovom problemu treba se temeljiti samo na racionalnom promišljanju. Široka i neracionalna primjena i dijagnostičkih testova i liječenja infekcije *H. pylori* u konačnici može rezultirati nepotrebnim i neprihvatljivim ekonomskim troškovima, kao i porastom antibiotske rezistencije. Farmakoeconomika razmatranja (usporedba troškova i ishoda) temelje se samo na randomiziranim kontroliranim kliničkim studijama te su nužna u svrhu utvrđivanja racionalnih dijagnostičkih i terapijskih strategija infekcije *H. pylori*.¹²⁸

Peptički ulkus

Iako je i sama antisekrecijska terapija učinkovita u liječenju peptičkog ulkusa, sustavni pregled koji uključuje 27 kontroliranih kliničkih studija jasno pokazuje da je eradikacija infekcije *H. pylori* znatno uspješnija od antisekrecijske terapije te da znatno reducira stopu relapsa i poboljšava kvalitetu života ovih bolesnika te time mijenja prirodni tijek ulkusne bolesti. Nadalje, analize troškovne učinkovitosti pokazale su da je eradikacija infekcije *H. pylori* kod ulkusne bolesti uspješnija od dugotrajne primjene antisekrecijske terapije. Zaključno, eradikacija *H. pylori* u bolesnika s ulkusnom bolesti racionalni je terapijski postupak koji se temelji na postulatima medicine zasnovane na dokazima te je i farmakoeconomski isplativa (NNT: 2).^{128,129}

Funkcijska dispepsija

Za razliku od ulkusne bolesti, klinička važnost eradikacije *H. pylori* u bolesnika s funkcijskom dispepsijom, iako je nedvojbeno znatna, nižeg je stupnja (NNT: 9). Zbog multifaktorskih čimbenika u etiologiji funkcijske dispepsije (poremećaj želučane akomodacije, hipomotilitet i hiperalgezija) ne može se očekivati redukcija simptoma u svih bolesnika nakon uspješne eradikacije *H. pylori*.⁸ S obzirom na činjenicu da je dispepsija čest simptom (u oko 40% bole-

snika koji se žale na simptome gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta), ni u najbogatijim zemljama EU-a nije moguće endoskopirati sve ove bolesnike. Recentne smjernice pokazuju da je za *H. pylori* strategija *test and treat* farmakoeconomski prihvatljiviji postupak nego empirijska primjena inhibitora protonske crpke. Zaključno, strategija *Test and treat* za *H. pylori* troškovno je učinkovitija u bolesnika s funkcijskom dispepsijom nego strategija koja uključuje endoskopsku evaluaciju bolesnika mlađih od 50 godina bez prisutnosti »alarmantnih simptoma«.

Nesteroidni antireumatici/salicilati i *H. pylori*

Iako su infekcija *H. pylori* i uzimanje NSAR-a neovisni čimbenici rizika u nastanku peptičke ulkusne bolesti, relevantne studije pokazuju: ako su prisutna oba navedena čimbenika, raste rizik od nastanka peptičkog vrieda i krvarenja.¹³⁷⁻¹³⁹ Dok je nesumnjivo utvrđena protektivna uloga eradikacijske terapije u bolesnika koji tek započinju terapiju NSAR-om, uloga eradikacije *H. pylori* u bolesnika koji već duže vrijeme uzimaju NSAR još je prijeporna. Stoga je, u bolesnika koji duže vrijeme uzimaju NSAR, uz eradikaciju *H. pylori*, nužna i prolongirana terapija inhibitorima protonske crpke.⁸ U bolesnika koji uzimaju aspirin već i u niskim dozama, izgleda da eradikacijska terapija infekcije *H. pylori* prevenira nastanak gastropatije. Ovakav je pristup poglavito racionalan ako u anamnezi postoji podatak o ulkusnoj bolesti.¹⁴⁰

IPP i *H. pylori*

Eradikacija *H. pylori* također je indicirana u pacijenata koji duže vrijeme uzimaju inhibitor protonske pumpe, a u svrhu prevencije predominantnoga korpusnoga gastritisa i posljedičnog atrofičkoga gastritisa.⁸

Eradikacija *H. pylori* kao prevencija malignih bolesti želuca

H. pylori prepoznat je kao glavni uzrok tzv. distalnoga želučanog adenokarcinoma, a randomizirane kontrolirane studije pokazuju da eradikacija *H. pylori* može dovesti do reverzije potencijalno premalignih promjena želučane sluznice.^{25,141,142} Ipak, na logično pitanje smanjuje li populacijska strategija *Test and treat* mortalitet uzrokovan želučanim karcinomom za sada nema jasnog odgovora. Još nisu jasno utvrđeni prihvatljivi farmakoeconomski modeli u svrhu egzaktnije evaluacije ovog problema te su nužna daljnja ekstenzivna istraživanja.¹²⁸ Ipak, u svrhu prevencije nastanka želučanog karcinoma logično se nameće opcija da je eradikaciju *H. pylori* racionalnije indicirati prije nastanka preneoplastičkih lezija sluznice.⁸

Eradikacija *H. pylori* u većine bolesnika inducira regresiju niskomalignog MALT limfoma (Luganska klasifikacija I. stupnja) te je stoga strategija *watch and wait* glede potencijalne rekurencije bolesti nakon postignute histološke remisije racionalna opcija.¹⁴³

H. pylori i ekstraparične bolesti

Iako podaci medicine zasnovane na dokazima upućuju na uzročno-posljedičnu povezanost infekcije *H. pylori* i nekih drugih ekstraparičnih bolesti, danas je na temelju recentnih europskih smjernica savjetuju jedino u slučajevima nerazjašnjene sideropenične anemije, idiopatske trombocitopenične purpure i kod deficita vitamina B12⁸ premda za sada nedostaju farmakoeconomске studije racionalnosti tih postupaka.

Dostupnost različitih komponenata eradikacijskih terapijskih protokola u Republici Hrvatskoj

Nakon više od dvadeset godina provođenja trojne eradikacijske terapije infekcije *H. pylori* zasnovane na klaritromicinu u brojnim se europskim zemljama bilježi progresivno smanjenje njezine učinkovitosti.¹⁴⁴ Uzrok je ovoj pojavi rastuća antibiotska rezistencija na klaritromicin koja je posljedica prekomjernog i neracionalnog propisivanja makrolida.^{145,146} S obzirom na to da recentne europske smjernice savjetuju primjenu eradikacijske terapije infekcije *H. pylori* čija je učinkovitost veća od 80% (studije ITT-a), nužna je promjena terapijske strategije prve linije eradikacijske terapije u brojnim europskim zemljama, pa tako i u Hrvatskoj (slike 1. i 2.). Danas je u zemljama i regijama s visokom rezistencijom na makrolide (> 15 – 20%) moguće primijeniti nekoliko alternativnih eradikacijskih terapijskih strategija prve linije, pri čemu je nužno voditi računa, osim o jednostavnosti terapijske sheme, učinkovitosti, nuspojavama i cijeni, i o dostupnosti pojedinih sastavnica terapijskih protokola.⁸

Terapija zasnovana na testiranju osjetljivosti sojeva *H. pylori*

Primjena ovakvoga terapijskog pristupa zasniva se na logičnom postulat da je najučinkovitija terapija koja se bazira na testiranju osjetljivosti sojeva *H. pylori* na najčešće rabljene antibiotike koji se daju u eradikacijskoj terapiji (amoksicilin, klaritromicin, metronidazol, levofloksacin te tetraciklin hidroklorid). Nekoliko studija jasno je upozorilo da je eradikacijska terapija zasnovana na testiranju osjetljivosti sojeva *H. pylori* uspješnija od empirijske te da je potencijalno farmakoekonomski isplativa.^{99,147,148} Ipak, glavni nedostatak ovakvoga terapijskog pristupa jest činjenica da nalaz treba čekati desetak dana, kao i da danas u Hrvatskoj ne postoji dovoljan broj ekspertnih mikrobioloških laboratorija. Rutinsko uvođenje molekularnih metoda (*real time PCR*) vjerojatno će u budućnosti ovakav terapijski pristup učiniti dostupnijim u većem broju centara u Hrvatskoj.

»Sekvencijska terapija«

Sve komponente koje se rabe u »sekvencijskoj eradikacijskoj terapiji« danas su dostupne u Republici Hrvatskoj te je ona danas racionalna opcija prve linije eradikacije infekcije *H. pylori*.

Četverostruka »konkomitantna terapija«

Četverostruka »konkomitantna terapija«, koja uključuje istodobno davanje IPP-a uz tri antibiotika (amoksicilin, klaritromicin, metronidazol) tijekom sedam do deset dana, učinkovita je zamjena za standardnu trojnu empirijsku terapiju u regijama s visokom primarnom rezistencijom na klaritromicin. Premda je manje kompleksna od »sekvencijske terapije«, može također prevladati primarnu antibiotsku rezistenciju na klaritromicin i metronidazol (ali ne i dvostruk!). Međutim, upitan je njezin ekološki aspekt, jer u konačnici može rezultirati selekcijom multirezistentnih sojeva. Sve odrednice ovakvoga terapijskog pristupa dostupne su u Republici Hrvatskoj.

Terapija eradikacije bazirana na levofloksacinu

S obzirom na činjenicu da primarna antibiotska rezistencija na levofloksacin u Splitsko-dalmatinskoj županiji danas iznosi 4,6%, a u gradu Zagrebu također je ispod 5% i najniže su u Europi, valja očekivati visoki postotak uspješnosti era-

dikacije infekcije *H. pylori* primjenom ovoga terapijskog modaliteta.⁹⁹ Na temelju aktualnih europskih smjernica (Maastricht IV), eradikacijska terapija zasnovana na levofloksacinu racionalna je opcija druge terapijske linije u regijama s visokom primarnom rezistencijom na klaritromicin.⁸ Nažalost, levofloksacin zasada nije registriran u Republici Hrvatskoj u svrhu terapije eradikacije infekcije *H. pylori*.

Četverostruka terapija bazirana na bizmutu

Ovaj terapijski modalitet, iako bi bio racionalan čak i u prvoj liniji eradikacije infekcije *H. pylori* u Hrvatskoj, ne može se šire primjenjivati jer su u Hrvatskoj nedostupni i bizmut supcitrati i tetraciklin hidroklorid. Specifična galenska formulacija koja sadržava tri komponente ovoga terapijskog protokola (bizmut supcitrati, metronidazol i tetraciklin) danas je dostupna u jednoj kapsuli (Pylera®, Aptalis, Mont St Hilaire, QC, Kanada), ali navedeni preparat još nije registriran u Republici Hrvatskoj.

LITERATURA

1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983, str. 1273–1275.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Lyon, 7–14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61: 1–241.
3. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:659–72.
4. Babuš V, Presečki V, Katičić M i sur. Rasprostranjenost infekcije s *Helicobacter pylori* u odrasloj populaciji Hrvatske. *Liječ Vjesn* 1997;119: 139–142.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C i sur. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter pylori* study group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1–2.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C i sur. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2–2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167–70.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C i sur. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772–81.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C i sur. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–64.
9. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 1988;319:1707–15.
10. Leodolter A, Kulig M, Brasch H i sur. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 1949–58.
11. Malfertheiner P, Bayerdörffer E, Diете U i sur. The GU-MACH study: the effect of 1-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:703–12.
12. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U i sur. Efficacy of omeprazole one year after cure of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:576–81.
13. Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F i sur. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004; Issue 2, Art. No. CD004062.pub2.
14. Isaacson PG, Chott A, Nakamura S i sur. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). U: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008, str. 214–217.
15. Zullo A, Hassan C, Cristofari F i sur. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:105–10.
16. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC i sur. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342: 575–7.
17. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC i sur. Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of muco-

- sa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood* 1996;87:1255–60.
18. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A i sur. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286–94.
 19. Liu H, Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A i sur. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357(9249):39–40.
 20. Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH i sur. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001;48:297–303.
 21. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554–60.
 22. Wong BC, Lam SK, Wong WM i sur. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187–94.
 23. Correa P, Fontham ET, Bravo JC i sur. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1881–8.
 24. Leung WK, Lin SR, Ching JY i sur. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244–9.
 25. Wang J, Xu L, Shi R, Huang X i sur. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011;83:253–60.
 26. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O i sur. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1431–38.
 27. Vannella L, Lahner E, Osborn J i sur. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1042–50.
 28. Maruta F, Sugiyama A, Ishizone S i sur. Eradication of *Helicobacter pylori* decreases mucosal alterations linked to gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol* 2005;40:104–5.
 29. El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:643–54.
 30. Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V i sur. *Helicobacter pylori* infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. *Gastroenterology* 1992;103:768–74.
 31. Saslow SB, Thumshirn M, Camilleri i sur. Influence of *H. pylori* infection on gastric motor and sensory function in asymptomatic volunteers. *Dig Dis Sci* 1998;43:258–64.
 32. Mearin F, de Ribot X, Balboa A i sur. Does *Helicobacter pylori* infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? *Gut* 1995;37:47.
 33. Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P i sur. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *Br Med J* 2002;324:1012–16.
 34. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ i sur. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2621–6.
 35. Moayyedi P, Walson C, Peacock R i sur. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression. *Helicobacter* 2000;5:206–14.
 36. El-Omar EM, Oien K, Rl-Nujumi A i sur. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997;113:15–24.
 37. Mihaljević S, Katičić M, Krznarić Ž i sur. The influence of the different morphological changes on gastric mucosa on somatostatin cell number in antrum mucosa and serum somatostatin. *Coll Antropol* 2011;35:5–8.
 38. Cullen D, Hawkey G, Greenwood D i sur. *H. pylori* and gastroesophageal reflux disease: a community-based study. *Helicobacter* 2008;13:352–60.
 39. O'Connor HJ. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:117–27.
 40. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P i sur. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1413–17.
 41. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y i sur. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:107–13.
 42. Quian B, Shije M, Shang L i sur. Effect of *H. pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011;16:255–65.
 43. Lundell L, Havu N, Miettinen P i sur. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:639–47.
 44. Fox JG, Kuipers EJ. Long-term proton pump inhibitor administration. *H. pylori* and gastric cancer: lessons from the gerbil. *Gut* 2011;60:567–8.
 45. Kiltz U, Zochling J, Schmidt WE, Braun J. Use of NSAIDs and infection with *Helicobacter pylori* – what does the rheumatologist need to know? *Rheumatology* 2008;47:1342–47.
 46. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411–8.
 47. de Leest HT, Steen KS, Lems WF i sur. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007;12:477–85.
 48. Qu XH, Huang XL, Xiong P i sur. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:886–96.
 49. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:323–40.
 50. Malik R, Guleria K, Kaur I, Sikka M, Radhakrishnan G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in iron deficiency anaemia of pregnancy – a pilot study. *Ind J Med Res* 2011;134:224–31.
 51. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2003;88:1087–93.
 52. British society for hematology. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574–96.
 53. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K i sur. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori* – associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;124:91–6.
 54. Saito A, Yokohama A, Osaki Y i sur. Circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with primary and *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2012;88:340–9.
 55. Serin E, Gümürdülü Y, Ozer B i sur. Impact of *Helicobacter pylori* on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy. *Helicobacter* 2002;7:337–41.
 56. Bugdaci MS, Zuhur SS, Sokmen M i sur. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter* 2011;16:124–30.
 57. Katičić M, Presečki V, Kalenić S i sur. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Liječ Vjesn* 2002;124(Suppl 1):16–20.
 58. Filipec T, Katičić M, Papa B i sur. Ureja izdisajni test. *Liječ Vjesn* 2002;124(Suppl 1):28–33.
 59. Stenström B, Mendis A, Marshall B. *Helicobacter pylori* – The latest in diagnosis and treatment. *Aust Fam Phys* 2008;37:608–12.
 60. Moayyedi P, Axon AT. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3122–5.
 61. Niv Y, Niv G, Koren R. 13C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the elderly. *Dig Dis Sci* 2004;49:1840–4.
 62. Ikenberry SO, Harrison ME, Lichtenstein D i sur. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2007;66:1071–5.
 63. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001–17.
 64. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2330–8.
 65. Vaira D, Holton J, Menegatti M i sur. Review article: invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(Suppl 3):13–22.
 66. Nocon M, Kuhlmann A, Leodolter A, Roll S, Vauth C, Willich SN, Greiner W. Efficacy and cost-effectiveness of the 13C-urea breath test as the primary diagnostic investigation for the detection of *Helicobacter pylori* infection compared to invasive and non-invasive diagnostic tests. *GMS Health Technol Assess* 2009;5:Doc14.
 67. Gatta L, Vakil N, Ricci C i sur. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:823–9.
 68. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921–30.
 69. Calvet X, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ i sur. Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of *Helicobacter pylori* infection after treatment. *Helicobacter* 2010;15:201–5.
 70. Vaira D, Vakil N, Menegatti M i sur. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002;136:280–7.
 71. Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJ. Multi-laboratory comparison of eight commercially available *Helicobacter pylori* serology kits. *Helicobacter pylori* Serology Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:428–33.
 72. Fauchere RA, Charlier-Bret N, Courillon-Mallet A i sur. Evaluation comparative de 29 troussees commercialises pour le diagnostic se-

- rologique de l'infection par *Helicobacter pylori*: etude multicentrique du Groupe d'etude Francais des Helicobacters (GEFH). *Feuillet de Biologie* 2011;298:25–32.
73. Feldman M, Cryer B, Lee E, Peterson WL. Role of seroconversion in confirming cure of *Helicobacter pylori* infection. *JAMA* 1998;280:363–5.
 74. Marušić M, Presečki V, Katičić M, Dominis M, Kalenić S. The place and role of serologic methods in detecting *Helicobacter pylori* infection. *Coll Antropol* 2006;30:529–33.
 75. Lehours P, Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A i sur. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003;98:291–5.
 76. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P i sur. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:138–41.
 77. Gisbert JP, Esteban C, Jimenez I i sur. 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* 2007;12:231–7.
 78. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ i sur. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101–13.
 79. Satoh K, Kimura K i sur. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1998;3:236–40.
 80. Price AB. The Sydney system: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:209–22.
 81. Stolte M, Meinig A. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2001;9:591–8.
 82. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:449–90.
 83. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 2008;134:1842–60.
 84. Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ i sur. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:12–6.
 85. Stolte M, Stadelmann O, Bethke B, Burkhard G. Relationship between the degree of *Helicobacter pylori* colonisation and the degree and activity gastritis, surface epithelial degeneration and mucus secretion. *Z Gastroenterol* 1995;33:89–93.
 86. Yakoob J, Jafri W, Abid S i sur. Role of rapid urease test and histopathology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *BMC Gastroenterol* 2005;1:38–42.
 87. van der Hulst RWM, Verheul SB, Weel JF i sur. Effect of specimen collection techniques, transport media, and incubation of cultures on the detection rate of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:211–5.
 88. Audibert C, Janvier B, Grignon B i sur. Correlation between IL-8 induction, cagA status and vacA genotypes in 153 French *Helicobacter pylori* isolates. *Res Microbiol* 2000;151:191–200.
 89. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:280–322.
 90. Thoreson ACE, Borre M, Andersen LP i sur. *Helicobacter pylori* detection in human biopsies: a sensitive PCR assay with internal control reveals false results. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;24:201–8.
 91. De Francesco V, Zullo A, Ierardi E i sur. Phenotypic and genotypic *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance and therapeutic outcome: benefits and limits. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:327–32.
 92. Levine A, Shevah O, Shabat-Sehayek V i sur. Masking of 13C urea breath test by proton pump inhibitors is dependent on type of medication: comparison between omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:117–22.
 93. Ozturk E, Yesilova Z, Ilgan S i sur. Performance of acidified 14C-urea capsule breath test during pantoprazole and ranitidine treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1248–51.
 94. Erzin Y, Altun S, Dobrucali A i sur. Evaluation of two enzyme immunoassays for detecting *Helicobacter pylori* in stool specimens of dyspeptic patients after eradication therapy. *J Med Microbiol* 2005;54:863–6.
 95. Asfeldt AM, Lochen ML, Straume B i sur. Accuracy of a monoclonal antibody-based stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1073–7.
 96. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F i sur. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1005–9.
 97. Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2005;37:899–906.
 98. Graham DY, Opekun AR, Jogi M i sur. False negative urea breath tests with H2-receptor antagonists: interactions between *Helicobacter pylori* density and pH. *Helicobacter* 2004;9:17–27.
 99. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143–53.
 100. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M i sur. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:820–3.
 101. Megraud F, Coenen S, Versporten A i sur. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2012; 62:34–42.
 102. Plečko V, Katičić M, Varda Brkić D, Tripković V, Starčević L. Primary resistance of *Helicobacter pylori* to macrolides and metronidazole in the northern part of Croatia. *Helicobacter* 2012;17(Suppl. 1):107.
 103. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A i sur. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:313–25.
 104. Vaira D, Zullo A, Vakil N i sur. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556–63.
 105. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:604–17.
 106. Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 1998;3:54–58.
 107. Essa AS, Kramer JR, Graham DY i sur. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing »concomitant therapy« versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109–18.
 108. Gisbert JP, Fernandez-Bermejo M, Molina-Infante J i sur. First-line triple therapy with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:495–500.
 109. Gisbert JP, de la Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35–44.
 110. Saad RJ, Schoenfeld P, Hyungjin K, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta analysis. *Am J of Gastroenterol* 2006;101:488–96.
 111. Borody TJ, Carrick J, Hazell SL. Symptoms improve after the eradication of gastric *Campylobacter pylori*. *Med J Aust* 1987;146:450–51.
 112. Megraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5:103–9.
 113. Tonkić A, Tonkić M, Brnić D, Novak A, Puljiz Z, Šimunić M. Times trend of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Southern Croatia. *J Chemother* 2012;24:182–4.
 114. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H i sur. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitate, metronidazole and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562–7.
 115. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC i sur. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905–13.
 116. Jalalzadeh M, Nazarian M, Vafaeimanesh J, Mirzamohammadi F. Comparison of azithromycin and clarithromycin triple therapy regimens for *Helicobacter pylori* eradication in hemodialysis patients. *Nephro-Urology Monthly* 2012;4:571–7.
 117. Dong J, Yu XF, Zou J. Azithromycin-containing versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta analysis. *World J Gastroenterol* 2009;15:6102–6110.
 118. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X i sur. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1319–28.
 119. Filipec Kanižaj T, Katičić M, Škurla B i sur. *Helicobacter pylori* eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens. *Helicobacter* 2009;14:29–35.
 120. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM i sur. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553–62.
 121. Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:546–7.
 122. Sachdeva A, Nagpal J. Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29: 720–30.
 123. Huynh HQ, Campbell MA, Couper RT, Tran CD, Lawrence A, Butler RN. Lactoferrin and desferrioxamine are ineffective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection and may enhance *H. pylori* growth and gastric inflammation in mice. *Lett Appl Microbiol* 2009;48: 517–22.

124. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX i sur. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155–68.
125. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1069–79.
126. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I i sur. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009;104:21–5.
127. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S i sur. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:346–54.
128. Katičić M, Filipec Kanižaj T, Mrzljak A i sur. Time trends in the choice of *H. pylori* rescue treatments after one or two failures of standard PPT-clarithromycin/metronidazole containing therapy in Referral Centre for *H. pylori* in Zagreb, Croatia. *Helicobacter* 2012;17(Suppl. 1):74.
129. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S i sur. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1041–6.
130. Rodriguez-Torres M, Salgado-Mercado R, Rios-Bedoya CF i sur. High eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with first- and second-line combination of esomeprazole, tetracyclin and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Dig Dis Sci* 2005;50:634–9.
131. Leodolter A, Kulig M, Brasch H i sur. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1949–58.
132. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:795–804.
133. Arkkila PE, Seppala K, Kosunen TU i sur. *Helicobacter pylori* eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:93–101.
134. Gisbert JP. The recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and variables influencing it. A critical review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2083–99.
135. Moayyedi P. The health economics of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:347–61.
136. Ford AC, Delaney BC, Forman D i sur. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1833–55.
137. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta analysis. *Lancet* 2002;359:14–22.
138. Chan FK, To KF, Wu JC i sur. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9–13.
139. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP i sur. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411–18.
140. Chan FK, Chung SC, Suen BY i sur. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967–73.
141. Malfertheiner P, Sipponen P, Numann M i sur. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2100–15.
142. Kodama M, Murakami K, Okimoto T i sur. *Helicobacter pylori* eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. *Digestion* 2012;85:126–30.
143. Wundisch T, Thiede C, Morgner A i sur. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018–24.
144. Megraud F. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53:1374–84.
145. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S i sur. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:401–7.
146. Coenen S, Ferech M, Malhotra-Kumar S, Hendrix E, Suetens C, Grossens H. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MILS) use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:418–22.
147. Tonkić A, Tonkić M, Lehours P, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter infection*. *Helicobacter* 2012;17:1–8.
148. Romano M, Marmo R, Cuomo A i sur. Pretreatment antimicrobial susceptibility testing is cost saving in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:273–8.

MJERENJE ARTERIJSKOGA TLAKA – NE MARI ZA MALE STVARI I OSTAT ĆE MALE STVARI?! Preporuke Hrvatskoga referalnog centra za hipertenziju centra izvrsnosti Europskog društva za hipertenziju

BLOOD PRESSURE MEASUREMENT – DO NOT SWEAT THE SMALL STUFF AND IT IS ALL SMALL STUFF?! Position paper of the Croatian national referral center for hypertension, center of excellence of the European Society of Hypertension

ANA VRDOLJAK, TAJANA ŽELJKOVIĆ VRKIĆ, JELENA KOS, KSENIJA VITALE,
VEDRAN PREMUŽIĆ, MARIO LAGANOVIĆ, BOJAN JELAKOVIĆ*

Deskriptori: Mjerenje krvnog tlaka – metode, instrumenti; Kontinuirano mjerenje krvnog tlaka – instrumenti; Hipertenzija – dijagnoza; Sfigmomanometri; Živa; Procjena rizika; Kardiovaskularne bolesti; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Dijagnoza arterijske hipertenzije, uspješnost liječenja, procjena kardiovaskularnog rizika i epidemiološki podaci tradicionalno su bili bazirani na mjerenjima arterijskoga tlaka učinjenim u liječničkim ordinacijama s pomoću klasičnoga živina tlakomjera. Spoznaje o varijabilnosti tlaka, o utjecaju ambijenta ordinacije i prisutnosti medicinskog osoblja na postignute vrijednosti, ali i toksičnost žive i skoro povlačenje živinih tlakomjera iz kliničke upotrebe doveli su do sve raširenije upotrebe kućnog mjerenja tlaka samomjeračima (MATS) i kontinuiranoga 24-satnog mjerenja arterijskoga tlaka (KMAT). Kombinirana primjena svih triju načina mjerenja omogućava točniju klasifikaciju i precizniji dijagnostički i terapijski algoritam. U ovome preglednom članku opisana je jednostavna tehnika mjerenja tlaka u ordinaciji koja ne smije biti podcijenjena te su prikazani prednosti i nedostaci svakoga pojedinog načina mjerenja i upozoreno je na njihovu kompatibilnost s recentnim preporukama međunarodnih društava. U posebnom odlomku opisano je i mjerenje centralnog arterijskoga tlaka, brzine pulsno vala i određivanje augmentacijskog indeksa, dodatnih čimbenika u procjeni ukupnoga kardiovaskularnog rizika.

Descriptors: Blood pressure determination – methods, instrumentation; Blood pressure monitoring, ambulatory – instrumentation; Hypertension – diagnosis; Sphygmomanometers; Mercury; Risk assessment; Cardiovascular diseases; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Office blood pressure measurement using mercury sphygmomanometer is the gold standard for making diagnoses of hypertension, evaluation of cardiovascular risk and estimation of obtained control of treated hypertensives. The vast majority of epidemiologic data are based on this method. However, the importance of blood pressure variability, white coat effect as well as availability of simple devices, home and ambulatory blood pressure measurements became routine parts in routine clinical work. As mercury will be soon forbidden in clinical work such devices and methodology will be even more important. In everyday clinical practice all three techniques should be implemented and in this paper advantages and drawbacks of all techniques are discussed. In the end, based on recent data and recommendations of international societies, diagnostic algorithm was proposed. Additionally, we described the technique of non-invasive central blood pressure measurement, determination of pulse wave velocity and calculation of augmentation index, new proposed risk factors.

Liječ Vjesn 2014;136:33–43

Premda je 1628. godine sir William Harvey prvi u zapadnoj hemisferi opisao cirkulaciju krvi, prošlo je gotovo 100 godina do dana kada je Stephen Hales 1733. godine prvi izveo i opisao mjerenje arterijskoga tlaka (AT), i to izravnom metodom mjereći stupac šiknute krvi iz zarezane karotidne arterije konja. Tek u XIX. stoljeću Karl Vierdot i Samuel Siegfried von Basch konstruiraju prvi neinvazivni sfigmomanometar, što je omogućilo Scipionu Riva-Rocciju da 1896. godine koristeći se zračnicom bicikla kao orukvom napravi protutip tlakomjera koji, jasno, uz modifikacije, i danas rabimo.¹ Njegovu inicijalno palpacijsku metodu određivanja sistoličkog AT-a modificirao je u auskultatornu 1905. godine Nikolaj Korotkov. Taj način mjerenja sistoličkog i dijastoličkog AT-a postao je temelj mjerenja u kliničkom radu, jednostavna metoda kojom se lako mogu dobiti vrlo važni podaci o hemodinamskom statusu bolesnika, o vrijednostima AT-a, o uspjehu ili neuspjehu terapije. No, budući da je AT jedna od najpromjenljivijih varijabla u ljudskom organizmu na koju utječu brojni egzogeni

i endogeni faktori, već je davno postalo jasno da ovim načinom mjerenja dobivamo tek uzak, ali ipak itekako važan, prozor kretanja tlaka tijekom 24 sata. Prvi pokušaji kućnog mjerenja AT-a javljaju se 1940. godine, a 1962. godine Maurice Sokolow i poslije Allen Hinman razvijaju prvi po-

* **Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Referalni centar za arterijsku hipertenziju Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, Centar izvrsnosti za hipertenziju Europskog društva za hipertenziju** (Ana Vrdoljak, dr. med., Tajana Željkočić Vrkić, dr. med., Jelena Kos, dr. med., Vedran Premužić, dr. med., dr. sc. Mario Laganović, dr. med., prof. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.), **Škola narodnog zdravlja »Dr. Andrija Štampar«**, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (prof. dr. sc. Ksenija Vitale, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. A. Vrdoljak, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Referalni centar za arterijsku hipertenziju Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, Centar izvrsnosti za hipertenziju Europskog društva za hipertenziju, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: vrdoljak.ana@gmail.com; jelakovicbojan@gmail.com

Primljeno 1. ožujka 2013., prihvaćeno 18. studenoga 2013.

luautomatski kontinuirani neinvazivni tlakomjerač.² Sastojao se od orukvice koja se manualno napuhavala i snimača koji je bilježio Korotkovljeve zvukove. Ubrzo su ti uređaji tijekom dva desetljeća napretkom tehnologije usavršavani i postali nezaobilazni dio redovitoga kliničkog rada.

Sva dosadašnja znanja i stajališta temelje se gotovo jedino na vrijednostima AT-a izmjerenima u ordinacijskim uvjetima živinim tlakomjerom. Premda opterećeni mnogim nedostacima, i ti su podaci pokazali kolika je važnost pravilnog mjerenja AT-a i u tako uskome vremenskom prozoru i u nesvakodnevnim uvjetima. Potaknuti potrebom za preciznijim mjerenjem tlaka, između ostaloga i zbog raznih opaženih paradoksa i raskoraka očekivanog i postignutog u liječenju hipertoničara, u redovit klinički rad i istraživanja uvedene su nove automatske i poluautomatske metode koje imaju znatne prednosti, ali isto tako i nedostatke.

Tehnika mjerenja, pouzdanost uređaja, prednosti i manjkavosti važne su stavke dobivanja ispravnih i korisnih podataka, a današnje je stajalište da su sve tri tehnike – ordinacijsko, kućno i kontinuirano mjerenje – kompatibilne metode koje treba redovito rabiti. O mjerenju AT-a pisalo se više puta u ovom časopisu, što upućuje na davno prepoznatu važnost posvećivanja pozornosti ovoj metodi.^{3,4} U ovome preglednom članku podsjećamo na neke stare činjenice i iznosimo nove informacije koje će u dogledno vrijeme postati obvezatni rutinski dio kliničkog rada, a ne samo istraživanja.

Mjerenje arterijskoga tlaka u ordinaciji

Pravilno mjerenje AT-a preduvjet je za točnu dijagnozu, pravilno liječenje i praćenje, točne epidemiološke podatke i, naravno, važno je u raznim istraživanjima. Dakle, točno izmjeren AT početak je svih djelovanja u kliničkoj medicini i obavezni je i sastavni dio kliničkog statusa. Jednostavan i jeftin postupak koji pruža važne informacije često je zanemaren ili mu se pristupa sasvim površno. Ne smije se zaboraviti da je AT prije svega promjenljiva hemodinamska varijabla koja ovisi o nizu promjenljivih vanjskih i unutarnjih čimbenika. Sama točnost tehnike kojom se koristimo od vremena Riva-Roccija i Korotkova ovisi o ispitaniku, ispitivaču i mjernom uređaju. U tom trokutu najslabija su karika ispitivač, dakle liječnik, medicinska sestra, studenti medicine ili učenici srednje medicinske škole.

Ispitanik

Prvi korak pri mjerenju AT-a jest objasniti ispitaniku postupak u nastojanju da ga opustimo, uklonimo strah i neugodu. Ispitanik je u najvećem broju mjerenja u sjedećem položaju, leđima naslonjen na naslon stolice. Idealno bi bilo kada bi ispitanik mogao mirno sjediti, bez razgovora najmanje 5 minuta. Noge su mu mirno položene dodirujući punim stopalima pod. Pri prvom pregledu obavezno je izmjeriti AT na obje ruke. Ako je razlika u sistoličkim tlakovima veća od 20 mmHg i/ili razlika u dijastoličkim tlakovima veća od 10 mmHg u više uzastopnih posjeta ordinaciji, potrebno je ispitanika pratiti i prema potrebi uputiti u specijalističku ambulantu za hipertenziju.⁵ Pri prvom posjetu bolesnika potrebno je izmjeriti ortostatski tlak odmah nakon ustajanja i nakon 5 minuta stajanja. U zdravih osoba sistolički tlak nakon ustajanja raste, dok dijastolički pada za nekoliko mmHg. Izraženija ortostatska hipotenzija može upućivati na neke sekundarne oblike hipertenzije (feokromocitom, aldosteronizam, renovaskularna hipertenzija), dok izrazitiji pad AT-a u dijabetičara može upućivati na mogući

razvoj mikrovaskularnih komplikacija (vagalna neuropatija). Ako postoji razlika AT-a na lijevoj i desnoj ruci, kao relevantna vrijednost uzima se ona viša i ubuduće se tlak mjeri na toj ruci. Iako nema pravila potvrđenog istraživanjima o mjerenju lijeve ili desne ruke, dominantne ili nedominantne, AT se ne smije mjeriti na ruci zahvaćenoj neurološkim deficitom ili na ruci na kojoj je arterijsko-venska fistula. Pri svakom posjetu bolesnika ordinaciji AT se mjeri dva puta s razmakom od jedne minute. Ako je razlika veća od 5 mmHg, učini se i treće mjerenje te se uzima aritmetička sredina vrijednosti izmjerenih u posljednja dva mjerenja.⁶ Rukav odjeće ne povlači se prema gore. Nagužvan rukav na nadlaktici dodatno pritišće na krvne žile, ometa pravilno postavljanje orukvice (manšete) i ispravno očitavanje bilo kojeg tlakomjerača. U sjedećeg ispitanika također je važan položaj ruke. Ona mora biti opuštena, ekstendirana, podbočena na stolu ili ju ispitivač pridržava dok mjeri tlak. Ispitanik ne smije sam pridržavati ruku jer to podiže mišićnu napetost, a time i AT. Ruka koja slobodno visi u izometričkoj je kontrakciji i nije relaksirana. Naposljetku, mjerna sredina nadlaktice mora biti u približnoj ravnini desnog atrija. Ako bolesnik ne može samostalno sjesti, potrebno ga je postaviti u supinacijski položaj gornjeg dijela tijela, a ruku na kojoj se mjeri tlak podbočiti jastukom kako bi se približila razini desnog atrija.⁷ Najčešće pogreške koje se odnose na položaj ispitanika prikazane su u tablici 1.

Tablica 1. Pogreške položaja ispitanika i njihov utjecaj na arterijski tlak⁵

Table 1. Errors in subjects position and their influence on arterial pressure⁵

Položaj ispitanika /Position of the subject	Promjena arterijskog tlaka (mmHg) /Blood pressure change (mmHg)
Sjedenje bez naslanjanja leđa /Sitting without leaning back	↑ dijastoličkog tlaka za 6 mmHg /↑ diastolic for 6 mmHg
Prekrižene noge /Legs crossed	↑ sistoličkog tlaka za 8–10 mmHg /↑ systolic for 8–10 mmHg
Nepoduprta ruka /Hand without leverage	↑ tlaka za 8–10 mmHg /↑ pressure for 8–10 mmHg
Ruka iznad razine desnog atrija /Hand above right atrium level	↓ lažno/↓ false
Ruka ispod razine desnog atrija /Hand below right atrium level	↑ lažno/↑ false
Prebrzo ispuhivanje balona /Rapid exhaustion of the bladder	↓ sistolički lažno, dijastolički lažno /↓ systolic false, diastolic false

Oprema

Neovisno o metodama neinvazivnoga, kontinuiranog, automatskog mjerenja AT-a u svakodnevnom okružju ispitanika, mjerenje živinim manometrom i dalje je, za sada, prva metoda u kliničkoj praksi. Sam tlakomjer valja redovito održavati i kalibrirati jedanput na godinu. Ispravan tlakomjer mora moći napuhati tlak 30 mmHg više od palpiranog pulsa radijalne arterije u 5 s (uz zatvoren ventil) i ispuhivati zrak sporije od 3 mmHg/s.⁸ Koliko god sofisticiran bio tlakomjerač, on se uvijek sastoji i od orukvice. Pri odabiru manšete posebnu pozornost treba obratiti na djecu, mršave odrasle osobe, starije osobe s izoliranom sistoličkom hipertenzijom (kod kojih katkad treba učiniti Oslerov manevar) te pretile osobe kojima se ona često zbog opsega nadlaktice ne može do kraja napuhati. Svi oni »pate« od tzv. hipertenzije manšete. Pogrešno odabrana orukvica najčešća je pogreška mjerenja, od čega je, zbog velike učestalosti pretilosti, 84% premlenih manšeta. Idealna manšeta bila bi dugačka 80% opsega nadlaktice (mjereno na njezinoj sredini) i široka

Tablica 2. Preporučene veličine orukvica prema Britanskom i Američkom društvu za hipertenziju^{7,24}Table 2. Recommendations for cuff size by British and American hypertension society^{7,24}

Britansko društvo za hipertenziju /British hypertension society	Američko društvo za hipertenziju /American hypertension society
Standardna veličina orukvice za odrasle: 12×26 cm /Standard cuff for adults: 12×26 cm	Opseg nadlaktice 27–37: 13×30 cm /Upper arm circumference 27–37: 13×30 cm
Pretili osobe: 12×40 cm /Obese persons: 12×40 cm	Opseg nadlaktice 35–44: 16×38 cm /Upper arm circumference 35–44: 16×38 cm
Djeca i mršavi odrasli: 12×18 cm /Children and lean adults: 12×18 cm	Opseg nadlaktice 45–52: 20×42 cm /Upper arm circumference 45–52: 20×42 cm

* navedene mjere manšete odnose se na veličinu balona / listed cuff sizes pertain to bladder size

40% opsega nadlaktice. Ipak, standardizacija je nužna te tako postoje standardi Britanskog društva za hipertenziju, koji navode da je širina od 12 cm i dužina od 26 cm dovoljna za većinu nadlaktica odraslih osoba. Američko društvo za hipertenziju preporučuje nešto šire manšete,⁹ što je prikazano u tablici 2. i tih bi se uputa trebali držati svi u redovitoj kliničkom radu. Za morbidno pretili osobe (indeks tjelesne mase > 45) najčešće nijedna standardna manšeta neće biti dovoljna. U obzir dolazi opasivanje manšete na podlaktici i mjerenje sistoličkog AT-a nad radijalnom arterijom ili upotreba tlakomjerača za zapešće.⁶ Ovaj način mjerenja sam po sebi podložan je vrlo velikoj varijabilnosti te treba posebno i pomno uputiti bolesnike u njegovu uporabu. Nijedan uređaj za mjerenje AT-a na prstu nije pouzdan i ne preporučuje se.

Iz navedenoga je jasno da uporaba samo jedne orukvice u bilo kojoj ordinaciji jednostavno nije dovoljna i neminovno će rezultirati pogreškama mjerenja. Svaka ambulanta trebala bi imati minimalno 3 veličine manšeta.

Postavljanje orukvice i ostale tehnike mjerenja

Mjesto distalnog ruba manšete mora biti 2–3 cm iznad kubitalne jame, uz namještaj balona orukvice na volarnoj strani ekstenziranu ruku. Veličina odgovara ako je sam balon manšete obujmio 2/3 nadlaktice. Većina proizvođača mjesto balona označi na samoj manšeti. U našim ordinacijama još su najzastupljeniji živini sfigmomanometri koji zahtijevaju upotrebu stetoskopa. Rub manšete ne bi smio dodirivati stetoskop jer će pri promjeni volumena stvarati ometajuće šumove. Nije naodmet napomenuti da bi stetoskop morao biti više kvalitete i ispravne membrane.

Nakon pravilno odabrane manšete pristupa se palpaciji kubitalne jame u potrazi za brahijalnom arterijom. Orukvicu bi trebalo napuhati 30 mmHg iznad vrijednosti na kojoj se palpira puls nad radijalnom arterijom, a zatim ispuštati zrak brzinom od 2 mmHg/s. Veća brzina dovest će do podcjenjivanja vrijednosti sistoličkoga i precjenjivanja vrijednosti dijastoličkoga tlaka.⁸ I. faza Korotkovljevih šumova odgovarat će sistoličkom tlaku, dok se za dijastoličku vrijednost uzima V. faza Korotkovljevih šumova. Dijafragmu stetoskopa valja nježno prisloniti nad brahijalnu arteriju. Presnažno pritiskanje membrane može rezultirati izostankom V. faze, tj. određeno bubnjanje bit će čujno sve do 0 mmHg. IV. faza Korotkovljevih šumova može se uzeti kao vrijednost dijastoličkoga tlaka samo u stanjima hiperkinetske cirkulacije (anemija, trudnoća, fizička aktivnost).⁸

Ispitivač – mjeritelj

Premda je okarakteriziran najprije kao najslabija karika u sustavu ispravnog mjerenja AT-a, zapravo je sva odgovornost na njemu (tablica 3). On mora pripremiti ispitanika, pobrinuti se za ispravnost i prikladnu veličinu opreme, ali i vlastitu pripremu. Sumarno bi se moglo reći da je ispitivač »kriv« za pogrešku ispitanika, opreme i tehnike. Naposljetku, čak i kada je tlak valjano izmjeren, mnogo je mjeritelja sklono izmjerenu vrijednost zaokružiti na 5 ili čak 10 mmHg.⁹ Teško se tada pozivati na rezultate metaanaliza koje navode da sniženje arterijskog tlaka za 2 mmHg smanjuje učestalost koronarne smrti za 4%, a cerebrovaskularnog inzulata za 6%, ako nismo spremni posvetiti više pažnje evidenciji vlastite intervencije nad bolesnikom.¹⁰

Tablica 3. Najčešće pogreške pri mjerenju arterijskoga tlaka živinim sfigmomanometrom⁸Table 3. The most frequent errors during blood pressure measurement using sphygmomanometer⁸

Pogreške mjeritelja /Measurer's mistakes	Tehničke pogreške /Mistakes in measurement procedures
Zaokruživanje mjerenja na najbližu 0 /Reducing values to round number 0	Neispravan i nebaždaren uređaj /Faulty instrument and inaccurate calibration
Samo jedno mjerenje /Only one measurement	Neispravna i neadekvatna veličina orukvice /Faulty and inadequately sized cuff
Dijastolički tlak u IV. fazi /Diastolic pressure as IV phase	Razina očiju izvan razine živina manometra /Sphygmomanometer is not at the level of eyes
Umor i slabo pamćenje /Fatigue and weak memory	Pogrešan položaj ispitanika /Faulty position of the subject
Slab vid i sluh /Impaired sight and hearing	Mjerenje bez palpacije a. radialis /Measurement without palpation of a. radialis

Koncept automatskog mjerenja tlaka u ordinaciji

Kako bi se izbjegao učinak bijele kute (ogrtča) i smanjila vjerojatnost pogreške mjeritelja, Myers i sur.¹¹ predložili su metodu mjerenja AT-a oscilometrijskim automatskim mjerjačima tlaka gdje bi ispitanik (bolesnik) određeno vrijeme sam boravio u ordinaciji (ili zasebnoj prostoriji) prilikom čega bi automatski uređaj učinio nekoliko (6) mjerenja tlaka u trajanju od 10-ak minuta i pritom nije potreban period od 5 minuta mirovanja jer se prvo mjerenje odbacuje, a od ostalih vrijednosti izračuna se srednja vrijednost. Nedostatak ovoga zanimljivog i obećavajućeg pristupa, koji bi teoretski mogao u određenoj mjeri zamijeniti i kućno mjerenje tlaka samomjerjačem (MATS) i kontinuirano 24-satno mjerenje arterijskoga tlaka (KMAT), možda bi mogli biti prostor i vrijeme, što *de facto* ne bi smio biti problem jer toliko vremena bolesnik bi ionako morao boraviti u liječničkoj ordinaciji prije klasičnog mjerenja tlaka živinim sfigmomanometrom učinjenog *lege artis*, nego činjenica da još nema točno određenih graničnih vrijednosti, a ni perspektivnih istraživanja koja bi pokazala prednost ove metode. No, ni za klasično mjerenje AT-a živinim tlakomjerom na početku nisu postojali ovi podaci tako da će nakon nekog vremena vjerojatno ovo postati jedan od novih standarda mjerenja AT-a. Trenutačno, prema preporuci Myersa i sur., ako su vrijednosti tlaka dobivene automatskim mjerenjem AT-a u ordinaciji <130/80 mmHg, ispitanika treba nastaviti pratiti prema važećim smjernicama. Ako je AT ≥140/90

mmHg, postavlja se dijagnoza arterijske hipertenzije (AH), a ako su vrijednosti AT-a između ove dvije točke, tada nije moguće razlučiti je li riječ o graničnoj AH ili prehipertenziji i preporučuje se učiniti KMAT ili ako je on nedostupan, onda tijekom vremena i prema načinu kako je opisano u sljedećem odlomku učiniti MATS. Automatski sfigmomanometri koji su se rabili umjesto živina sfigmomanometra već su validirani i dostupni (Omron HEM 705, Omron HEM 907, BpTRU, Microlife WatchBP Office), a nedostatak je, pogotovo u našim uvjetima, još relativno visoka cijena (600 do 1000 dolara).

Budućnost u medicini bez žive

Živa u prirodi dolazi kao elementarna te u organskim i anorganskim formama. Elementarna živa Hg⁰ zbog jednodimenzionalnosti prostornoga termičkog širenja te svoje gustoće rabi u tlakomjerima, termometrima (toplomjerima), manometrima, barometrima i sfigmomanometrima. Jedini je metal koji se na sobnoj temperaturi nalazi u tekućem stanju. U ljudskom organizmu nema biološke funkcije. Kroz ljudsku povijest u medicini se upotrebljavala u dermatologiji (kozmetici) u Egiptu i Grčkoj za izbjeljivanje kože, pa kao antiseptik, u stomatologiji za izradu plombi, a zbog sifilisa uzimali su ju brojni velikani poput Mozarta, Beethovena, Paganinija i mnogi drugi koji su svojim djelima unatoč tomu (ili uz pomoć?!) obogatili čovječanstvo. U manje toksičnom obliku Hg₂Cl₂ upotrebljavan je kao diuretik od bečkih pokusa 1920-ih godina do uvođenja suvremenih diuretika pedesetih godina prošlog stoljeća. Elementarna živa na sobnoj je temperaturi u tekućem stanju i vrlo lako hlapi u plinovitu fazu bez boje i mirisa.¹² Najčešći i glavni put unosa je inhalacija kojom lako prolazi kroz plućne i alveolarne membrane ulazeći u krvotok gdje se distribuira primarno u eritrocite i središnji živčani sustav dovodeći do otrovanja (merkurijalizma). Pri enteralnom unosu resorpcija je tek oko 0,1%, a apsorpcija kožom je beznačajna. Akutna izloženost može dovesti do nekrotizirajućeg bronhitisa i pneumonitisa. Dugotrajna izloženost niskim koncentracijama primarno utječe na središnji živčani sustav, izazivajući nesanicu, zbunjenost, gubitak pamćenja, emotivnu labilnost, tremor i gubitak apetita, što se naziva živin eretizam. U literaturi je možda najpoznatiji lik Ludog Klobučara (L. Carroll: Alicu u zemlji čudesa). Živa se akumulira u bubrezima i uz unos od 0,5 g može dovesti do akutne tubularne nekroze, a uz kroničan unos od asimptomatske proteinurije do nefrotskog sindroma u sklopu membranske nefropatije.¹²⁻¹⁴ Upravo je dugotrajna izloženost nižim koncentracijama karakteristična za radnu izloženost pri pružanju zdravstvene skrbi zbog izlivanja žive u prostor pri oštećenju mjernih instrumenata. Najizloženiji su zdravstveni radnici koji svakodnevno rabe mjerne instrumente sa živom i koji su zaduženi za čišćenje nakon izlivanja. Zbog svojih fizikalno-kemijskih svojstava živa se teško skuplja i lako ulazi u pukotine u prostoru iz kojih se onda kontinuirano isparava. Prosječna količina žive u toplomjeru kreće se između 0,5 do 1,5 g, a u tlakomjeru od 110 do 200 g. Maksimalno dopuštena vrijednost unosa ukupne žive prema SZO-u iznosi 0,005 mg/kg tjelesne mase.

Istraživanje u Hrvatskoj pokazalo je da se u više od 30% zdravstvenih ustanova razbije između 100 i 300 toplomjera na mjesec, a u samo oko 45% slučajeva prolivena se živa sanira prema pravilima za brinjavanje opasnog otpada. Iako je više od 50% ispitanih medicinskih sestara znalo da je živa izuzetno opasna, i dalje oko 70% preferira rad sa živinim toplomjerima i tlakomjerima.¹⁵ U hrvatskoj legisla-

tivi utvrđene su granične vrijednosti izloženosti pri radu i za anorgansku živu iznose 0,05 mg/m³, a bolesti nastale pri izloženosti živi u radnom okruženju kategoriziraju se kao profesionalne bolesti.¹⁶ U svijetu su na snazi programi povlačenja mjernih uređaja koji sadržavaju živu za barem 70% do 2017. godine i definirani su direktivom EU-a 76/769/EEC prema kojoj se više neće proizvoditi niti stavljati u promet uređaji koji sadržavaju živu. Direktiva je usmjerena na globalno smanjivanje žive u okolišu, a uređaji koji se trenutno rabe neće se povlačiti i mogu se upotrebljavati i servisirati sve dok su funkcionalni.^{17,18} Europsko znanstveno povjerenstvo za važne i novoidentificirane rizične faktore zdravlja, European Commission Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks preporučilo je 2009. godine da se živini tlakomjeri povuku iz kliničkog rada i ostanu u upotrebi samo u kliničkim istraživanjima za validaciju tlakomjera bez žive.¹⁹ U skladu s time u Hrvatskoj je donesena Lista opasnih kemikalija čiji je promet zabranjen odnosno ograničen i koja je na snazi od 2010. godine.²⁰ U dogledno vrijeme očito je da ćemo AT morati u svakodnevnom radu mjeriti uređajima bez žive koristeći se alternativnim, primarno oscilometrijskim tehnikama. Radna skupina za mjerenje tlaka Europskog društva za hipertenziju zaključila je 2012. godine da bi bilo prerano posve napustiti auskultatornu tehniku i preporučuje uvođenje auskultatornih uređaja bez žive koji rabe bilo likvidni kristalni prikaz (engl. *liquid crystal display*, LCD) bilo svjetleće diode (engl. *light emitting diode*, LED) ili digitalni prikaz.²¹ Alternativa su i uređaji koji mjere tlak simultano oscilometrijski i auskultatorno, a mogu imati prednost osobito kod osoba s fibrilacijom atrijske gdje je oscilometrijska metoda nepouzdana i kod djece gdje je preporuka i dalje mjeriti tlak auskultatornom metodom.²²

Kućno mjerenje arterijskoga tlaka samomjeračima (MATS)

Neovisno o potencijalnoj toksičnosti i unatoč statusu zlatnog standarda mjerenje AT-a i postavljanje same dijagnoze AH u ordinacijskim uvjetima povezano je, kako je već navedeno, s mnogim nedostacima i može rezultirati izvođenjem pogrešnih zaključaka. Izuzmemo li već spomenute faktore pogreške, kao i važnost utjecaja žive na okoliš i zdravlje, ne može se očekivati da izolirano mjerenje AT-a u ordinaciji daje stvarni uvid u vrijednosti AT-a pojedinca s obzirom na poznavanje njegove cirkadijane varijabilnosti.

Posljednjih 30-ak godina uz ordinacijsko mjerenje AT-a u kliničku upotrebu ulaze dvije nove metode: kontinuirano 24-satno mjerenje arterijskoga tlaka (KMAT) i kućno mjerenje AT-a samomjeračima (MATS). MATS označava mjerenje AT-a u uobičajenoj bolesnikovoj okolini. Osim dobivanja boljih informacija, a time i liječenja i suradljivosti bolesnika, prednosti MATS-a jesu svakako laka dostupnost i jednostavnost uređaja za upotrebu te uglavnom niski troškovi. Međutim, u usporedbi s KMAT-om nedostaju noćni zapisi, podaci o jutarnjem porastu tlaka, a postoji i opasnost od upletanja bolesnika u terapiju. Prednosti i nedostaci MATS-a prikazani su u tablici 4. Osim navedenoga treba istaknuti i pristranost bolesnika u prikazu vrijednosti, tj. lažiranje rezultata (engl. *reporting bias*) i sklonost prikazivanju boljih rezultata, što je zamijećeno i u drugim kroničnim bolestima (šećerna bolest, astma). Tomu se može doskočiti uređajima s memorijom pa zapisi bolesnika i nisu potrebni. No, svakako treba biti svjestan ovog fenomena. U smjernicama ESH o kućnome mjerenju AT-a 2008. godine²³ ističe se važnost MATS-a u davanju informacija o vrijedno-

Tablica 4. Granične vrijednosti za hipertenziju prema metodi mjerenja arterijskoga tlaka^{24,58}
 Table 4. Cut off values for hypertension according to blood pressure measurement method^{24,58}

	Sistolički AT Systolic BP	Dijastolički AT Diastolic BP
Ordinacija ili klinika /Office blood pressure	140	90
KMAT – 24 sata prosjek /ABPM – 24-hour average	130	80
KMAT – dan prosjek /ABPM – day average	135	85
KMAT – noć prosjek /ABPM – night average	120	70
Kućno mjerenje /HBPM	130–135	85

AT/BP = arterijski tlak/blood pressure; KMAT/ABPM = kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka/ambulatory blood pressure monitoring; HBPM = kućno mjerenje arterijskoga tlaka/home blood pressure monitoring

stima AT-a najbližima svakodnevnom životu, nema efekta bijelog ogrtača, bolji je u predviđanju postojanja i progresije oštećenja ciljnih organa od ordinacijskog mjerenja. Britanske smjernice NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) iz 2011. godine prvi put su dale okvir za upotrebu MATS-a te ohrabrenje bolesnicima da se uključe u praćenje i liječenje svoje bolesti.²⁴ Prema smjernicama NICE radi potvrde dijagnoze AH poželjno je svim bolesnicima učiniti KMAT, a u slučaju slabije podnošljivosti alternativa je MATS. Rezultati raznih studija pokazali su nadmoćnost MATS-a u odnosu na ordinacijsko mjerenje AT-a kada je u pitanju predviđanje kardiovaskularnih (KV) događaja. Tijekom 20-godišnjeg praćenja ohasamske populacije uočeno je da MATS daje više informacija o riziku od KV morbiditeta i mortaliteta te moždanog udara nego ordinacijsko mjerenje, a sistolički AT pokazao se boljim prediktorom.²⁵

Nadalje, tijekom 11-godišnjeg praćenja rezultati studije PAMELA²⁶ pokazali su da su MATS i KMAT bolji pretkazatelji KV rizika i smrtnosti nego ordinacijski izmjerene vrijednosti tlaka. Smrtnost MATS-a pred ordinacijskim mjerenjem AT-a potvrđena je i metaanalizom 8 prospektivnih studija (17.688 bolesnika, praćenje 3,2–10,9 godina).²⁷ Već su dva kućna mjerenja bila dovoljna za bolje predviđanje KV rizika,²⁶ a s povećanjem broja mjerenja rasla je i prognostička vrijednost.

Savjetuje se jutarnje i večernje mjerenje (7 h–9 h; 19 h–21 h), za svaku priliku učiniti dva mjerenja (nakon 1 min ponoviti mjerenje) te uzeti prosjek dvaju mjerenja. Također, preporuka je da bolesnik prema takvom rasporedu prati i zapisuje izmjerene vrijednosti tijekom 7 dana prije posjeta svom liječniku, s time da se kod donošenja kliničke odluke zanemare vrijednosti izmjerene prvog dana.^{23,28} Prosjek tih vrijednosti približno bi odgovarao prosječnim dnevnim vrijednostima dobivenim KMAT-om.²⁸ Međutim, potrebno je naglasiti da nije lako, osobito zaposlenim bolesnicima, pridržavati se navedenoga sedmodnevnog rasporeda. Kod bolesnika s kontroliranom, stabilnom hipertenzijom dovoljno je mjeriti jedanput na tjedan, odnosno prema prosudbi liječnika. Kada želimo vidjeti odgovor bolesnika na uvedenu terapiju, preporuka je ista, a samog bolesnika potrebno je uputiti da tlak svakako mjeri prije uzimanja lijeka (procjena tzv. *trough* učinka).

Bolesnik treba tlak mjeriti u sjedećem položaju, nakon nekoliko minuta odmora, na onoj ruci gdje mu je prije iz-

mjeren viši AT. Također se savjetuje da se 30 minuta prije ne puši i ne pije crna kava. Sjediti treba naslonjeno i opušteno dodirujući stopalima tlo, rukom položenom na podlogu tako da orukvica bude u istoj ravnini sa srcem (orukvicu treba obaviti 1–2 cm iznad lakta). Prije mjerenja također je potrebno skinuti tijesnu odjeću s nadlaktice, ne postavljati orukvicu preko debele odjeće i ne podizati rukav ako je preuzak. Ako se rabi uređaj za mjerenje na zapešću, potrebno je pripaziti da orukvica uređaja ne prekriva izbočeni dio kosti s vanjske strane zapešća te da orukvica bude dobro pričvršćena. Iste su preporuke kao i za ordinacijsko mjerenje tlaka, ali valja ih ponoviti.

S vremena na vrijeme, prilikom posjeta liječniku bilo bi dobro donijeti svoj uređaj za MATS, radi provjere njegove točnosti usporedbom s vrijednostima izmjerenim živinim sfigmomanometrom. Nakon 5 godina ili prije ako se pokaže za su netočni, uređaje bi trebalo zamijeniti.²⁹ Različita osjetljivost pojedinih metoda definirala je i granične vrijednosti AT-a s obzirom na različit način mjerenja te su one za kućno izmjerene vrijednosti niže nego za ordinacijske (tablica 4). Valja spomenuti da su britanske smjernice NICE iz 2011. godine utvrdile razliku za granične vrijednosti kućno izmjerenog AT-a za osobe starije od 80 godina.²⁴ U vremenu brzoga tehnološkog razvoja i dostupnosti raznih uređaja važno je za KMAT i osobito MATS upotrebljavati provjerene, s preporukom neovisnih međunarodnih društava. Popis preporučenih uređaja dostupan je na web-stranici www.dableducational.com i pozivamo sve da provjere nalaze li se njihovi uređaji na listi. Obavezno je na provjeru uputiti i sve svoje bolesnike koji se koriste uređajima za kućno mjerenje AT-a. Preporuke se uglavnom odnose na poluautomatske i automatske oscilometrijske uređaje. Točnost uređaja provjerava se i vrednuje prema standardiziranim protokolima, a to su protokol Britanskog društva za hipertenziju (BHS) i/ili Internacionalni protokol Europskog društva za hipertenziju (ESH) i/ili prema protokolu AAMI (American Association for the Advancement of Medical Instrumentation). Prema AAMI uređaj je pouzdan ako se srednja vrijednost izmjerenog tlaka ne razlikuje više od 5 mmHg ili ako je standardna devijacija manja od 8 mmHg u odnosu na vrijednosti izmjerene baždarenim standardnim živinim tlakomjerom. Prema BHS-u uređaj je pouzdan ako se 90% izmjerenih vrijednosti razlikuje za ≤15 mmHg u usporedbi s baždarenim živinim manometrom. Uređaji koji imaju preporuku protokola ESH prošli su vrednovanje u dvije faze i za sistolički i za dijastolički AT, određivanjem broja razlika unutar 5, 10 i 15 mmHg. Uređaji preporučeni prema www.dableducational.com zadovoljavaju BHS stupanj A ili B i/ili Internacionalni protokol. Svi ostali ili nisu zadovoljili kriterije i nisu preporučeni za upotrebu ili su potrebni daljnji dokazi te su označeni kao upitne preporuke, odnosno nesigurni su za upotrebu bez obzira na moguće zvučno ime proizvođača. U pojedinim populacijskim skupinama (djeca, starije osobe te bolesnici sa šećernom i kroničnom bubrežnom bolesti) provode se posebne validacije zbog nesigurnih referentnih vrijednosti, pojačane varijabilnosti AT-a te krutosti arterija, što utječe na pouzdanost oscilometrijske metode. Poseban oprez potreban je kod bolesnika s aritmijama, gdje je upotreba oscilometrijskih uređaja prilično nepouzdana. Preporučene uređaje potrebno je periodički provjeriti, obično jedanput na godinu, usporedbom s vrijednostima izmjerenim živinim sfigmomanometrom, a odstupanja ne smiju biti veća od 5 mmHg. Osim samih uređaja ne smije se zaboraviti ni povremena provjera pomoćnih dijelova. Uređaji za MATS razlikuju se u dizajnu od ručnih, poluau-

tomatskih i automatskih, a s obzirom na tehniku mjerenja mogu biti živini, aneroidni i oscilometrijski.

O klasičnim živinim tlakomjerima već je bilo riječi. Aneroidni tlakomjeri imaju sistem metalnih opruga i mehaničkih pojačivača te instrumenta koji pokazuje tlak orukvice. Zbog kompliciranog održavanja manje su pouzdani i točni od živinih tlakomjera i potrebno ih je provjeravati svakih 6 mjeseci. Oscilometrijski uređaji mjere srednji AT određivanjem maksimalnih oscilacija u krvnoj žili, a sistolički i dijastolički tlak dobivaju se iz računalnih programa.

Postoji velika varijabilnost u mjerenju AT-a različitim uređajima te u različitim populacijskim skupinama (djeca, stariji, kronični bubrežni bolesnici, dijabetičari, trudnice, bolesnici s aritmijama...) i moguća su pogrešna očitavanja kod postojanja tremora, nepravilnog srčanog ritma i oslabljenog prijenosa pulzacija. Većina oscilometrijskih uređaja za MATS osigurava podatke o srčanoj frekvenciji, koja je također važan pretkazatelj KV rizika, a dodatna pogodnost nekih uređaja jest postojanje memorije za određen broj izmjerenih vrijednosti.

Unatoč postojanju raznih zamjena živinu tlakomjeru naglasak je na upotrebi samo ispitanih uređaja s preporukom, s obzirom na različit stupanj njihove pouzdanosti. Još nema stajališta o tome koja će tehnika mjerenja AT-a u kliničkoj praksi zamijeniti živinu, kao i koja će se rabiti kao referentni standard za validaciju. U novije vrijeme kao alternativa pojavljuju se i tzv. »hibridni« (automatsko-auskulta-

torni) tlakomjeri kojima se uglavnom zaobilazi mogućnost pogreške mjeritelja.³⁰ Hibridni (automatsko-auskultatorni) sfigmomanometri temelje se na tzv. živinnoj tehnici, tj. Riva-Rocci–Korotkovljevoj metodi, ali umjesto živina stupca rabe elektronički pretvornik i zaslon. Jedan od takvih uređaja jest Nissei DM3000 koji je prošao validaciju prema protokolu ESH.³¹

Pri dijagnozi AH i odluci o uvođenju terapije MATS nam može biti koristan, ali uz minimalno 12 jutarnjih i večernjih zapisa mjerenih tijekom 7 dana. Ako je prosječna vrijednost RR-a >135/85 mmHg, postoji velika vjerojatnost (85%) da će i vrijednosti KMAT-a također biti visoke, stoga je opravdano započeti s farmakološkim liječenjem. Ako su prosječne vrijednosti <125/76 mmHg, malo je vjerojatno da ispitanik ima AH.³⁰ Kod bolesnika s prethipertenzijom MATS može pomoći u otkrivanju tzv. maskirane ili reverzne hipertenzije, koja je definirana normalnim ordinacijskim, a povišenim kućnim vrijednostima i prema podacima u literaturi povezana s povećanim KV rizikom.³³

Zaključno se može reći da postoji sve više dokaza o nedostacima samo ordinacijskog mjerenja AT-a i prilikom postavljanja dijagnoze i liječenja hipertenzije te o superiornosti MATS-a nad dosadašnjim ordinacijskim mjerenjem tlaka.³⁴

Dijagnoza AH treba biti potvrđena izvanordinacijskim metodama mjerenja, bilo s pomoću MATS-a bilo s pomoću KMAT-a. MATS ima prednosti, ali i ograničenja, što je navedeno u tablici 5. Svim hipertonicarima preporučuje se učiniti KMAT radi potvrde ili isključenja dijagnoze, a bolesnicima s nekontroliranom AH potrebno je ponavljati KMAT sve dok se ne postigne 24-satna kontrola tlaka. Smjernice ohrabruju upotrebu MATS-a kod većine hipertonicara, a osobito kod slabijeg podnošenja KMAT-a.²⁴ MATS i KMAT nisu kompetitivne nego komplementarne metode u dijagnostičkom i terapijskom algoritmu zbrinjavanja hipertonicara o čemu će dodatno biti riječi u dijelu o KMAT-u.

Kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka (KMAT)

Već od prvih mjerenja arterijskoga tlaka u XVIII. stoljeću primijećeno je koliko je AT varijabilan, što je glavni nedostatak i ograničenje mjerenja AT-a u ordinaciji. Ta su mjerenja izolirano pojedinačno mjerenje u danom trenutku, a velika varijabilnost AT-a dovodi do neadekvatne procjene prosječnoga »pravog« tlaka te suboptimalne procjene KV rizika. Alternativne metode kojima se u posljednjim desetljećima pridaje sve više pozornosti jesu osim opisanog MATS-a i 24-satno kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka (KMAT). Oba ova načina omogućuju bolju evaluaciju AT-a nego mjerenja u ordinaciji. S vremenom KMAT postaje zlatni standard u dijagnostici i praćenju AH. Već su Sokolow i suradnici pokazali da kontinuirano mjerenje AT-a bolje korelira s oštećenjem ciljnih organa nego vrijednosti tlaka izmjerene u ordinaciji. Njihova prospektivna studija u kojoj je praćeno 1076 bolesnika tijekom 16 godina, određujući svaki 1–3 mjeseca KMAT, pokazala je znatno veću desetogodišnju incidenciju fatalnih i nefatalnih događaja u bolesnika s višim vrijednostima AT-a prema KMAT-u, unatoč podjednakim vrijednostima tlaka u ordinaciji.³⁵ Prema istraživanju Mancie, Paratija i sur., prosječne 24-satne vrijednosti AT-a, kao i pojedinačno prosječne dnevne i noćne vrijednosti AT-a bolje koreliraju s oštećenjem ciljnih organa nego vrijednosti tlaka izmjerene u ordinaciji.³⁶ Nadalje, više je autora potvrdilo da vrijednosti tlaka određene KMAT-om

Tablica 5. Prednosti i ograničenja kućnog mjerenja arterijskoga tlaka^{23,28}

Table 5. Advantages and limitations of home blood pressure measurements^{23,28}

Prednosti /Advantages	Ograničenja /Limitations
Više informacija o vrijednostima AT-a za vrijeme terapije, kao i pokrivenost terapijom u vremenu od jedne do druge doze /More information about BP values during therapy and therapy coverage between two doses	Potreba za edukacijom bolesnika /Need for patient education
Poboljšanje suradljivosti bolesnika, bolje predviđanje kliničkog ishoda te bolja kontrola AH /The possibility to improve patients compliance; better regulation of HT and better prediction of clinical outcome	Izazivanje tjeskobe i zabrinutosti kod bolesnika /The chance to induce anxiety and fear in the patient
Precizniji ispis te reciprocibilnost izmjerenih vrijednosti /More accurate readings and reproducibility of measurements	Upletanje u terapijski režim /Self-adjustment of drug treatment
Postojanje sumnje u tehničku pouzdanost 24-satnog mjerenja arterijskoga tlaka /Doubts about validity of ambulatory blood pressure measurements	Korištenje nepouzdanim uređajima /Use of unvalidated devices
Postavljanje dijagnoze hipertenzije bijelog ogrtača i maskiranje hipertenzije /Identifying white coat and masked hypertension	Nedostatak noćnih zapisa i podataka o jutarnjem porastu AH te nemogućnost procjene učinka terapije u tim razdobljima /Lack of nighttime BP measurements and information on morning surge of BP – inability to evaluate impact of treatment in this period
Evaluacija rezistentne hipertenzije /Evaluation of resistant hypertension	Nije toliko pouzdan u prepoznavanju efekata bijelog ogrtača /Not so confident in recognizing white coat effect

AT/BP = arterijski tlak/blood pressure; AH/HT = arterial hypertension/ hypertension

u odnosu na ordinacijske vrijednosti AT-a bolje procjenjuju KV rizik, što vrijedi i za opću populaciju, a ne samo za hipertoničare.^{37,38,39} Također, Mancina, Zanchetti i sur. pokazali su da učinak liječenja AH evidentiran sniženjem tlaka prema KMAT-u bolje pretkazuje regresiju oštećenja ciljnih organa (npr. hipertrofije lijeve klijetke) nego ambulantne vrijednosti AT-a.⁴⁰ Prema istraživanju Staessena i sur. prosječne noćne vrijednosti AT-a imaju bolju prognostičku vrijednost nego prosječne 24-satne ili prosječne dnevne vrijednosti AT-a.³⁷ Rezultati svih prethodnih studija uvjetovali su da se u smjernicama Europskog društva za hipertenziju iz 2003. godine preporučuje češća upotreba KMAT-a u dijagnosticanju AH.⁴¹ Hara i sur. uspoređivali su ambulantno, kućno mjerenje i KMAT u predikciji supkliničke cerebrovaskularne bolesti u općoj ohasamskoj populaciji.⁴² 24-satne, dnevne i noćne vrijednosti dobivene KMAT-om, kao i kućne vrijednosti AT-a bile su povezane s »tihim« cerebrovaskularnim lezijama i aterosklerozom karotida za razliku od ordinacijskih vrijednosti AT-a. Povezanost je bila značajnija za vrijednosti tlaka izmjerene KMAT-om nego MATS-om. Današnji uređaji za KMAT teški su oko 0,5 kg, potpuno su automatski i registriraju vrijednosti AT-a 24 sata ili duže. Preporučuju se uređaji koji rabe oscilometrijsku tehniku⁵ i detektiraju oscilacije tlaka orukvice. Maksimalna oscilacija krivulje tlaka pulsa odgovara srednjem AT-u, a sistolički i dijastolički AT određuju se s pomoću odgovarajućih formula. Tlak se mjeri svakih 15–30 min tijekom dana i noći. Ispuhivanje orukvice ne bi smjelo biti brže od 2 mmHg u sekundi. Tijekom 24-satnog snimanja AT-a bolesnik bi trebao izbjegavati naporne aktivnosti i držanje teških predmeta u ruci na kojoj se mjeri AT, a u trenucima mjerenja ruka bi trebala biti ispružena. Zbog oscilometrijske tehnike mjerenja neće biti točna za vrijeme vožnje automobilom ili tramvajem, tijekom tjelovježbe, tremora, aritmija ili oslabljenog pulsa. Većina uređaja udešena je tako da u slučajevima većih nepravilnosti osigura dodatna automatska očitavanja. Ako je točnih očitavanja manje od 70%, trebalo bi ponoviti 24-satno mjerenje. Radi što bolje interpretacije podataka za vrijeme 24-satnog mjerenja AT-a potrebno je voditi dnevnik aktivnosti te trajanje i kvalitetu sna. Granične vrijednosti tlaka u KMAT-u niže su za nekoliko mmHg od onih dobivenih živinim tlakomjerom tako da se hipertenzija definira prema AT-u u ordinaciji >140/90 mmHg, a prema KMAT-u >130/80 mmHg. S obzirom na način mjerenja AT-a granične su vrijednosti za AH kako slijedi: ordinacija 140/80 mmHg, KMAT prosječni 24-satni tlak 130/80 mmHg, KMAT prosječni dnevni tlak 135/85 mmHg, KMAT prosječni noćni tlak 120/70 mmHg, kućno mjerenje tlaka 130–135/85 mmHg. Prednosti su KMAT-a velik broj mjerenja AT-a tijekom 24 sata, mjerenje tlaka tijekom noći, preciznije određivanje »prave« vrijednosti tlaka, mjerenje AT-a u realnim svakodnevnim uvjetima, bolja reproducibilnost, zanemariv placebo efekt, omogućavanje procjene učinka terapije, razotkrivanje hipertenzije bijelog ogrtača, kao i maskirane hipertenzije. Nedostaci su KMAT-a još i sada nedovoljna dostupnost, viša cijena samog uređaja, neadekvatna mjerenja tijekom aktivnosti te ometanje bolesnika u svakodnevnim aktivnostima. Ograničenje svih automatskih mjerača tlaka koji se rabe i za KMAT i za MATS jest fibrilacija atrijska, najčešći poremećaj ritma čija je učestalost, između ostaloga i zbog porasta prevalencije hipertenzije, u porastu. Prema nedavnoj metaanalizi Stergioua i sur.⁴³ nijedan uređaj ne ispunjava posve uvjete, a u tih bolesnika ovim načinom mjerenja možemo se pouzdati samo u vrijednosti sistoličkoga, ali ne i dijastoličkog AT-a.

Prema smjernicama ESH iz 2007. godine KMAT je indiciran kod velikih oscilacija tlaka u ordinaciji tijekom istog ili različitih posjeta, visokih vrijednosti AT-a u ordinaciji u bolesnika s inače niskim ukupnim kardiovaskularnim rizikom, kada je prisutna znatna diskrepancija u vrijednostima AT-a izmjerenim u ordinaciji i kod kuće, pri hipertenziji rezistentnoj na liječenje, kod suspektnih noćnih hipertenzija, suspektnih hipotenzivnih epizoda, posebno u starijih bolesnika i dijabetičara, kod djece i trudnica.⁵ Puno su rasprava potaknule smjernice NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) iz 2011. godine prema kojima se KMAT indicira u svih novodijagnosticiranih hipertoničara.²⁴ Prema njima tek ako nije moguće učiniti KMAT, alternativa je MATS. Ako se radi o teškoj AH, preporučuju odmah započeti liječenje ne čekajući rezultate KMAT-a ili kućnog mjerenja. Ciljne vrijednosti AT-a praćene KMAT-om ili kućnim mjerenjem AT-a prema smjernicama NICE jesu <135/85 mmHg za osobe mlađe od 80 godina te <145/85 mmHg za osobe starije od 80 godina (tablica 5). Iz KMAT-a dobivamo brojne korisne informacije – prosječne 24-satne, prosječne i maksimalne dnevne i noćne vrijednosti AT-a, ukupnu količinu iznad normale (UKIN >40% jest patološki), varijabilnost tlaka, srčanu frekvenciju i njezinu varijabilnost, noćni pad tlaka i prisutnost jutarnjeg skoka tlaka. Za adekvatan noćni pad tlaka (»dipper«) smatraju se prosječne noćne vrijednosti tlaka 10–20% niže od prosječnih dnevnih vrijednosti. Pad tlaka za manje od 10% (»non-dipper«) ili čak porast noćnog tlaka (»inverse dipper«) povezuju se s povećanim rizikom od KV incidenata, dijastoličke disfunkcije i hipertrofije lijeve klijetke, ventrikularne aritmije, progresije bubrežne bolesti.²⁴ Pad tlaka za više od 20% (»extreme dipper«) povezuje se s većom učestalosti cerebrovaskularnog inzulta i ishemijske miokarda. Povišena varijabilnost AT-a, obično kvantificirana standardnom devijacijom (>15%) korelira s oštećenjem ciljnih organa i incidencijom KV incidenata.⁴⁴ Na krivulji 24-satnog mjerenja AT-a može se jasno primijetiti i postojanje jutarnjeg skoka tlaka. S obzirom na to da je to vrijeme u kojem se javlja većina KV incidenata, KMAT nam omogućava utvrditi sam porast tlaka, kao i da terapijski djelujemo na vrijednosti tlaka u tom vulnerabilnom periodu.

Među važnim prednostima KMAT-a jesu utvrđivanje hipertenzije bijelog ogrtača i maskirane hipertenzije. Kod hipertenzije bijelog ogrtača vrijednosti AT-a su povišene u ordinaciji, a normalne u 24-satnome mjerenju AT-a ili kućnome mjerenju. Pretpostavlja se da je učestalost hipertenzije bijelog ogrtača između 10 i 40% ovisno o uređajima i graničnim vrijednostima. U 30–60% osoba s hipertenzijom bijelog ogrtača razvit će se kontinuirana hipertenzija u 5 idućih godina.⁴⁵

Bolesnici s hipertenzijom bijelog ogrtača imaju nešto veći KV morbiditet i mortalitet nego normotoničari.⁴⁶ Češća je kod stupnja I AH, kod novootkrivene AH, kod starijih žena, nepušača te kad postoji ograničen broj mjerenja AT-a u ordinaciji. U bolesnika s hipertenzijom bijelog ogrtača treba evaluirati druge čimbenike KV rizika, kao i postojanje oštećenja ciljnih organa. Ako postoje, treba inzistirati na strogome mijenjanju loših životnih navika, a u nekih i farmakološkoj terapiji. Treba naglasiti da efekt bijelog ogrtača nije sinonim za hipertenziju bijelog ogrtača. Efekt bijelog ogrtača definira se vrijednostima AT-a > 20/10 mmHg višim od srednjih vrijednosti tlaka dobivenih KMAT-om.

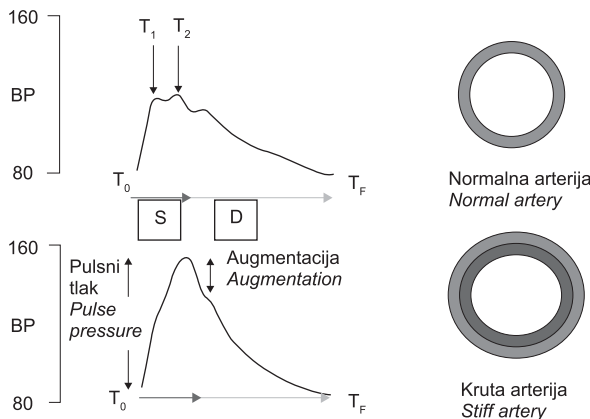
Maskirana hipertenzija ili izolirana izvanambulantna hipertenzija obrnut je fenomen od hipertenzije bijelog ogrtača i definira se normalnim vrijednostima tlaka u ordinaciji, a

povišenima u KMAT-u ili kućnome mjerenju. Smatra se da je prisutna u 8–49% opće populacije.⁴⁶ KV rizik bliži je onomu »pravih« hipertoničara, a veći je i rizik od razvoja kontinuirane stabilne i klinički jasne AH. Maskirana hipertenzija češća je u mlađih muškaraca, dijabetičara, bubrežnih bolesnika, bolesnika s povremeno povišenim vrijednostima tlaka, bolesnika s visoko normalnim tlakom te onih s nezdravim životnim navikama.

Važno je da su uređaji koje rabimo za KMAT, jednako kao i za MATS, validirani prema internacionalnim standardiziranim protokolima (protokol Britanskog društva za hipertenziju, internacionalni protokol Europskog društva za hipertenziju ili protokol AAMI). Preporučeni uređaji dostupni su na već navedenoj web-stranici www.dableducational.com.

Mjerenje centralnog arterijskoga tlaka i brzina pulsog vala

U međunarodnim smjernicama za liječenje AH (ESH/ESC) iz 2007. godine^{5,48,49} prvi put se spominje uz klasične parametre oštećenja ciljnih organa i brzina pulsog vala (PWV), nova metoda za mjerenje ne samo brahijalnog AT-a već i centralnog AT-a u aorti te krutosti i elastičnosti arterija. Velike arterije imaju važnu fiziološku funkciju u prigušivanju ili ublažavanju oscilacija tlaka izazvanih pulsatilnim srčanim kontrakcijama, što omogućuje prijelaz u gotovo ravnomjeran linearan protok krvi u mikrocirkulaciji. Brzina širenja pulsni valova generiranih sistoličkom kontrakcijom lijevog ventrikula ne pokazuje beskonačnu, nego definiranu brzinu, koja je k tomu u pojedinim odsječcima krvožilnog sustava različite veličine. S obzirom na to da krutost krvnih žila raste od centra prema periferiji, PWV je najniži u ascendentnoj aorti te raste prema periferiji. Ta brzina širenja pulsog vala u inverznom je odnosu s rastezljivosti arterije, opisanom jednadžbom Bramwella Hilla, $PWV = V1/PP$,



Legenda/Legend:

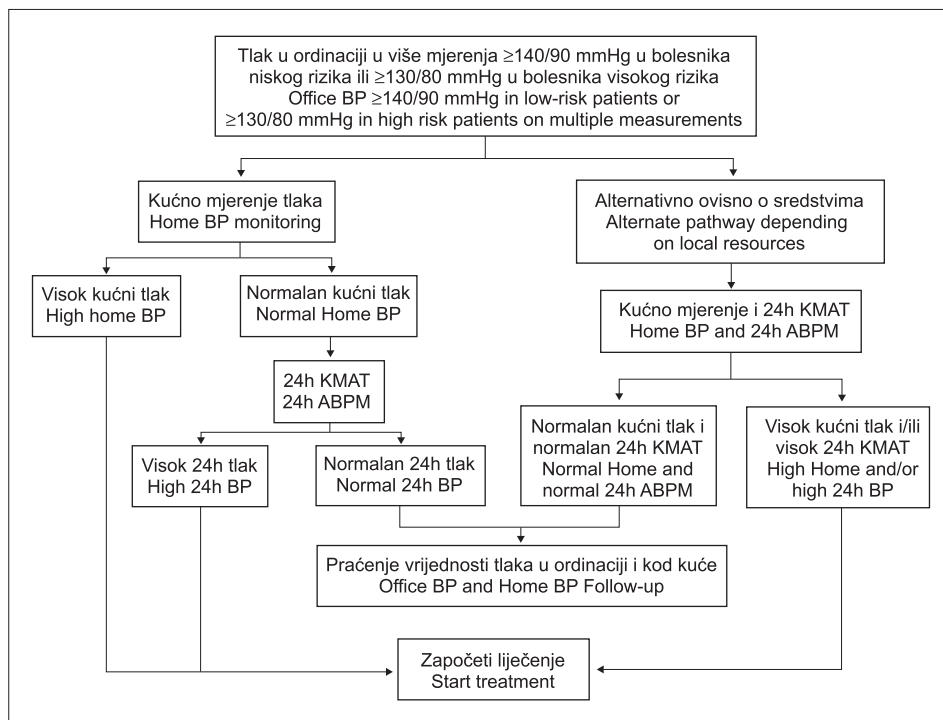
T_0 = vrijeme početka srčanog ciklusa/time of start of cardiac cycle; T_F = vrijeme završetka srčanog ciklusa/time of cardiac cycle end; T_1 = vrijeme nastanka vrhunca putujućega pulsog vala/time to outgoing pressure peak; T_2 = vrijeme nastanka vrhunca povratnoga pulsog vala/time to peak of reflected wave; S = sistola/systole; D = diastola/diastole. Vrhunci T_1 i T_2 koincidiraju u krutoj arteriji, dovode do augmentacije arterijskoga tlaka/Peaks at T_1 and T_2 coincide in the stiffened artery, leading to augmentation of arterial pressure. Augmentacijski indeks dobiva se dijeljenjem augmentacije s pulsni tlakom (PP) $\times 100$. (Prilagođeno prema Covic A i sur./AI is augmentation divided by PP $\times 100$ (Adapted according to Covic A et al.))⁶⁰

Slika 1. Tipične krivulje pulsog vala normalne i krute arterije dobivene perkutanom tonometrijskim mjerenjem.

Figure 1. Typical pulse waveforms of normal and stiffened conduit arteries derived from percutaneous tonometry tracings.

gdje je D rastezljivost ($D = (\Delta V/V/\Delta P)$), V je volumen, P je pritisak, a p je gustoća krvi. Pulsni se val širi krvnim žilama koje su više ili manje zahvaćene aterosklerotskim procesom te posljedično tomu kruće ili elastičnije i odbija na periferiji, tj. od malih krvnih žila koje određuju ukupni periferni vaskularni otpor natrag prema srcu čime se može objasniti i porast amplitude vala pritiska – »amplifikacija pulsog tlaka« (slika 1). Refleksija pulsni valova ovisi o više faktora. Na mjestima bifurkacije krvnih žila, posebno na periferiji, dolazi do promjene impedancije te se inicijalni val reflektira i postaje mjerljiv. U starijih osoba kod kojih je prisutna jača refleksija valova bržim PWV-om dolazi do ranijeg dostizanja ascendentne aorte. To se događa u ranijoj sistoli, čime se povisuje sistolički arterijski tlak uz ponavljanje srčano opterećenje, čime posljedično dolazi do smanjenja koronarne perfuzije. Reflektirani pulsni val ne stiže samo ranije, on se s vremenom i pojačava, čime dodatno utječe na kardijalno opterećenje. U mlađih i zdravih osoba taj je mehanizam sasvim drugačiji. Reflektirani val dostiže ascendentnu aortu u kasnoj sistoli i ranoj diastoli srčanog ciklusa, čime se povisuje diastolički AT i perfuzija koronarne cirkulacije u diastoli. Sama brzina pulsog vala u mlađih i zdravih osoba iznosi 4–5 m/s u ascendentnoj aorti, u abdominalnoj aorti 5–6 m/s, dok je u ilijakalnoj i femoralnoj arteriji 8–9 m/s. U starijih bolesnika brzina raste do 12 m/s te u težim slučajevima i dosta iznad te granice koju su ESH/ESC uzeli kao patološku vrijednost iako možemo reći na temelju iskustava ne samo našeg centra nego i ostalih da su patološke vrijednosti često u dosta bolesnika pri osjetno nižim vrijednostima. Mjerenje PWV-a (aortalna brzina) prema navedenom se može smatrati mjerom krutosti arterija.⁴⁹ Dok su srednji diastolički AT u centralnim i perifernim arterijama zamjetno konstantni, fiziološko povećanje krutosti od centra prema periferiji, smanjenje polumjera žila i preklapanja refleksija pulsni valova dovode do povišenja sistoličkog i pulsog tlaka (PP) od aorte do brahijalne i femoralne arterije. Taj se fenomen naziva amplifikacija PP-a. Sistolički i pulsni tlak razlikuju se bitno između aorte i periferije, pri čemu je centralni tlak u aorti, a ne tlak mjeren na nadlaktici, taj koji djeluje na ciljne organe (srce, mozak, bubrež). Sistolički tlak u aorti determinira kardijalno opterećenje, a diastolički tlak u aorti relevantan je za koronarnu perfuziju. Porast tlaka uzrokovan reflektiranim valom naziva se augmentacijski tlak, dok se udio tog tlaka u tlaku pulsa naziva augmentacijski indeks (AIx).⁵¹ Njegova mjera ne ovisi samo o krutosti arterija, nego i o perifernom otporu, mikrocirkulaciji, trajanju sistole (srčana frekvencija), funkciji lijeve klijetke, endotelnoj disfunkciji, veličini tijela⁵² i o spolu.⁵³ Za mjerenje krutosti arterija na raspolaganju nam stoje mnoge neinvazivne tehnike, pri čemu postoje velike razlike u pogledu studije, baratanja i cijene. Centralni AT, brzinu pulsog vala i augmentacijski indeks danas možemo određivati koristeći se ovim metodama: aplanacijskom tonometrijom (SphygmoCor), sonografijom (Esaote, Nius, Pulstrac PWV), oscilometrijom (Arteriograph) i piezoelektričnim efektom (Complior). I s pomoću tomografije magnetne rezonancije moguće je određivanje PWV-a. PWV se izračunava na temelju podataka izmjerenih na prostorno udaljenim mjestima izvođenja pulsa (npr. a. carotis i a. femoralis) i vremenskog kašnjenja pulsog vala na distalnijem mjestu. Snimka pulsog vala može uslijediti simultano (Complior, Arteriograph) ili sekvencijalno u vremenskoj ravnoteži s EKG-om (SphygmoCor). Nove mogućnosti pružaju se implementacijom analize pulsog vala (augmentacija i centralnoaortni tlak) u postojeće

Legenda/Legend:
 KMAT/ABPM = kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka/ambulatory blood pressure monitoring; AT/BP = arterijski tlak/blood pressure



Slika 2. Algoritam upotrebe kućnog i kontinuiranog mjerenja arterijskoga tlaka u dijagnostici i terapiji hipertenzije⁶¹
 Figure 2. Ambulatory and home blood pressure measurement algorithm in diagnostics and treatment of hypertension⁶¹

uređaje za 24-satno mjerenje atrijskoga tlaka – uređaje s metodom ARCSolvera (CardioMon i Mobil-O-Graph) ili Arteriografom 24. Postoji nekoliko istraživanja koja pokazuju da nema značajne razlike u rezultatima mjerenja između relativno nove oscilometrijske metode koju rabi Arteriograph i uređaja koji tlak mjere tonometrijski ili piezoelektrički,^{54,55,56} dok se tek treba utvrditi postoji li kod Arteriographa bolja prognostička vrijednost nalaza. Kao i kod mjerenja brahijalnog AT-a prisutan je efekt bijelog ogrtača koji zahtijeva najmanje dva mjerenja, katkad i tri (kod velikih odstupanja) s time da se ovdje u obzir uzima najniža dobivena vrijednost. Preporučuje se da bolesnici prije početka mjerenja miruju najmanje 20 minuta, da ne konzumiraju napitke koji sadržavaju kofein, suzdrže se od pušenja cigareta i obilnih obroka, dok 10 sati prije mjerenja ne bi trebalo konzumirati alkohol. Kod svih se uređaja preporučuje mjerenje u ležećem položaju izuzev Arteriograph kod kojeg se mjerenje može izvršiti i u sjedećem položaju (iako trenutno ne postoji studija koja bi to potvrdila) s obzirom na to da se postupci izvode mjerenjem na nadlaktici. Postoje klinička stanja kod kojih se ne preporučuje mjerenje: atrijska fibrilacija i/ili aritmije s učestalim bilo ekstrasistolama bilo alodromijama koje izazivaju velike oscilacije od udara do udara, a ni kod bolesnika s niskom ejskijskom frakcijom (<40%) mjerenje se za sada ne preporučuje zbog kraće sistole – smanjene augmentacije te kod kongenitalnih ili stečenih srčanih mana višeg stupnja. Ostali isključujući kriteriji jesu osobe s amputiranim ekstremitetima, hipotenzija i ascites. Kao što je već rečeno u smjernicama ESH/ESC iz 2007. godine^{5,48,49} prvi put je spomenut uz klasične parametre oštećenja ciljnih organa i PWV sa svojom graničnom vrijednosti od 12 m/s. Ta je granica uzeta zbog do tada većine istraživanja provedenih na uređaju Complior, no postupnim pojavljivanjem novih uređaja i njihovih naprednijih tehnika mjerenja ta bi granica trebala iznositi 10 m/s. U Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju KBC-a Zagreb Medi-

Tablica 6. Karakteristike kontinuiranoga, kućnog i ordinacijskog mjerenja arterijskoga tlaka⁵⁹

Table 6. Characteristics of ambulatory, home and office blood pressure measurement⁵⁹

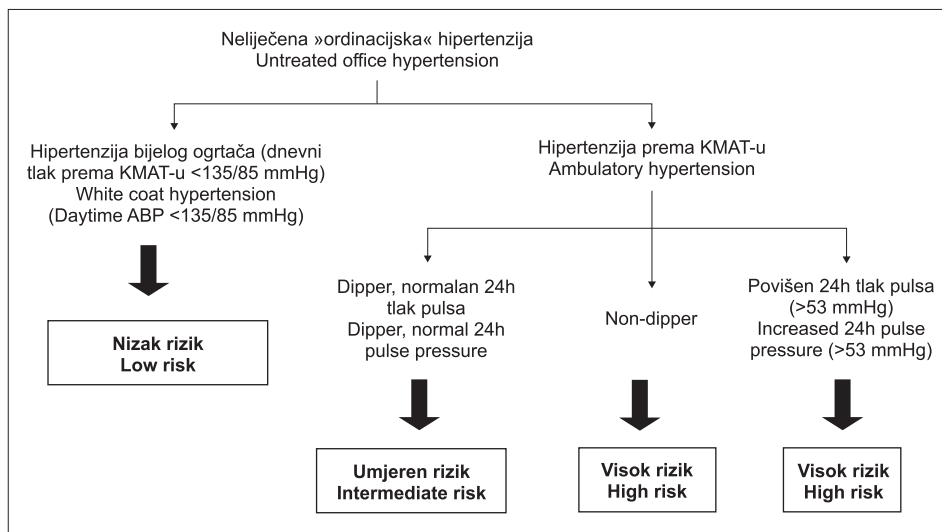
	Kontinuirano Ambulatory	Ordinacija Office	Kućno Home
Pravi/prosječni AT /»Real«/average BP	da/yes	upitno /doubtful	da/yes
Diurnalni ritam AT-a /Diurnal BP rhythm	da/yes	ne/no	ne/no
»Dipping« status /»Dipping« status	da/yes	ne/no	ne/no
Jutarnji skok /Morning surge	da/yes	ne/no	upitno /doubtful
Varijabilnost AT-a /BP variability	da/yes	ne/no	upitno /doubtful
Trajanje učinaka lijeka /Antihypertensive response	da/yes	ne/no	da/yes

AT/BP = arterijski tlak/blood pressure

cinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu raspoložemo uređajem Arteriograph unatrag 3 godine. Do sada smo centralni arterijski tlak mjerili gotovo u 1000 bolesnika s različitim dijagnozama. U Hrvatskoj se tom metodom koristi još nekoliko centara (KB Dubrava) i napose KBC Split koji su napravili i nekoliko važnih istraživanja⁵⁷ i nadamo se da će ta metoda u budućnosti naći širu primjenu u kliničkom i istraživačkom dijelu i u drugim centrima u našoj zemlji.

Zaključak

U dijagnostičkom algoritmu svakako i dalje ostaje zlatni standard ordinacijsko mjerenje AT-a izvedeno *lege artis*. No, to je prvi korak koji je između ostaloga bitan i radi uspostavljanja boljeg odnosa bolesnik-liječnik ili bolesnik-medicinska sestra. U suvremenom pristupu, a svjesni i



Slika 3. Stratifikacija kardiovaskularnog rizika na temelju podataka dobivenih kontinuiranim mjerenjem arterijskoga tlaka u neliječenih bolesnika s esencijalnom hipertenzijom⁶²

Figure 3. Operational approach to cardiovascular risk stratification based on ambulatory blood pressure monitoring in untreated patients with essential hypertension⁶²

ograničenja ordinacijskog mjerenja tlaka i prednosti koje donose MATS i KMAT ne samo zbog dnevne varijabilnosti AT-a, ove dvije metode komplementarno nezaobilazno ulaze u dijagnostički i terapijski algoritam zbrinjavanja hipertoničara, što je zajedno i shematski prikazano na slici 2. Obilježja svih triju načina mjerenja AT-a prikazana su u tablici 6. Dodatna vrijednost KMAT-a i prednost pred ostalim načinima mjerenja AT-a jest dobivanje podataka tijekom noći, tj. spavanja. Na temelju tih vrijednosti bolesnike možemo svrstati u kategorije ovisno o veličini promjene tlaka tijekom sna, što može pomoći u stratifikaciji rizika te tako diktirati i način terapijskog pristupa kao što je navedeno na slici 3.

Mjerenju arterijskog tlaka još se prečesto pristupa površno, olako, katkad i podcjenjujući važnost ovoga jednostavnog postupka. Općenito u životu se ne treba obazirati na male stvari koje smetaju, opterećuju, zagorčavaju, pa na koncu i pridonose porastu tlaka. Nasuprot svim tim malim stvarima, ovaj mali postupak, mala stvar, ako se zanemari, ostat će posve neprimjereno mala stvar, ali s dalekošnjim posljedicama. Kako podsjeća Majka Terezija: »Na ovom svijetu ne možemo činiti velike stvari. Možemo činiti samo male stvari s velikom ljubavi.« Upravo je mjerenje arterijskog tlaka jedna od tih stvari.

LITERATURA

- Riva-Rocci S. Un nuovo sfigmomanometro. Gazzetta medica di Torino 1897;48:161–71;181–92.
- Pickering T. Ambulatory blood pressure monitoring: an historical perspective. Clin Cardiol 1992;15(Suppl 1),11–3;11–5.
- Medved R. Determination and evaluation of blood pressure. Liječ Vjesn 1974;96:304–8.
- Rumboldt Z, Bagatin J, Jurišić M. Usporedba kliničke pouzdanosti tri različita sfigmomanometra. Liječ Vjesn 1980;102:127–30.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A i sur. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25:1105–87.
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L i sur. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. J Hypertens 2005;23:697–701.
- Pickering T, Hall J, Appel L i sur. A statement for professionals from subcommittee of professional and public education of the American heart association council on high blood pressure research. Hypertension 2005;45:142–61.
- Jelaković B, Laganović M. Mjerenje arterijskog tlaka živinim tlakomjermom – više od tehnike. Liječ Vjesn 2006;128:398–401.
- Prisant L, Bottini P, Carr A. Ambulatory blood pressure monitoring methodological issues. Am J Nephrol 1996;16:190–210.
- Collins R, Peto R, MacMahon S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trial in their epidemiological contents. Lancet 1990;827–38.
- Myers MG. A proposal algorithm for diagnosing hypertension using automated office blood pressure measurement. J Hypertens 2010;28: 703–8.
- Agency for toxic substances and disease registry. Public health statement for mercury. <http://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=112&tid=24>.
- Tubbs RR, Gephardt GN, McMahon JT i sur. Membranous glomerulonephritis associated with industrial mercury exposure. Study of pathogenetic mechanisms. Am J Clin Pathol 1982;77(4):409–13.
- Roels H, Lauwerys R, Buchet JP i sur. Comparison of renal function and psychomotor performance in workers exposed to elemental mercury. Int Arch Occup Environ Health 1982;50(1):77–93.
- Janev Holcer N, Maričević M, Muočin Juran A. The use of mercury based medical devices across Croatian healthcare facilities. Arh Hig Rada Toksikol 2012;63:41–47.
- Republika Hrvatska. Pravilnik o graničnim vrijednostima izloženosti opasnim tvarima pri radu i o biološkim graničnim vrijednostima. Narodne Novine 13/09.
- World Health Organization. Health Care Without Harm Guide for eliminating mercury from health care establishments, Brussels, Belgium.
- Council directive 76/769/EEC http://ec.europa.eu/index_en.htm.
- European Commission. Directorate General for »Health and Consumers« Mercury sphygmomanometers in healthcare and feasibility of alternatives European Commission Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR).
- Republika Hrvatska. Lista opasnih kemikalija čiji je promet zabranjen, odnosno ograničen. Narodne Novine 39/10.
- Stergiou GS, Parati GA; on behalf of the European society of hypertension working group for blood pressure monitoring. Requirements for professional office blood pressure monitors. J Hypertens 2012;30: 537–42.
- Lurbe E, Cifkán R, Cruickshank JK i sur. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2009;2:1719–42.
- Parati G, Stergiou GS, Asmar R i sur. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second international consensus conference on home blood pressure monitoring. J Hypertens 2008;26:1505–26.
- <http://guidance.nice.org.uk/CG127>.
- Okhubo T. Prognostic significance of variability in ambulatory and home blood pressure from the Ohasama study. J Epidemiol 2007;17: 109–13.
- Sega R, Facchetti R, Bombelli M i sur. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population; Follow-up results from the pressioni arteriose monitorate e loro associazioni (PAMELA) study. Circulation 2005;111: 1777–83.
- Ward AM, Takahashi O, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Hypertens 2012;30:449–56.
- McGowan N, Padfield PL. Self blood pressure monitoring: a worthy substitute for ambulatory blood pressure? J Hum Hypertens 2010; 24:801–6.

29. Myers MG. Blood pressure measurement and the guidelines: a proposed new algorithm for the diagnosis of hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 2004;9:283–6.
30. Parati G, Ochoa JE. Automated-auscultatory (Hybrid) sphygmomanometers for clinic blood pressure measurement: a suitable substitute to mercury sphygmomanometer as reference standard? *J Hum Hypertens* 2012;26:211–3.
31. Stergiou GS, Karpattas N, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D. A perfect replacement for the mercury sphygmomanometer: the case of the hybrid blood pressure monitor. *J Hum Hypertens* 2012;26:220–7.
32. Pickering TG, Houston Miller N, Ogedegbe G i sur. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring. A Joint Scientific Statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008;52 (1):10–29.
33. Parati G, Stergiou GS, Asmar R i sur. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779–85.
34. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:1289–99.
35. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressure. *J Am Med Assoc* 1983;249:2793–8.
36. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000;36:394.
37. Staessen JA, Lutgarde T, Fagard R i sur. Predictive cardiovascular risk using conventional vs. ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *J Am Med Assoc* 1999;282:539–46.
38. Khattar RS, Swales JD, Banfield AR i sur. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous arterial blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation* 1999;100:1071–6.
39. Robinson TG, Dawson SL, Ahmed U i sur. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens* 2001;19:2127–34.
40. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti RE for the SAMPLE Study Group. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997;95:1464–70.
41. O'Brien E, Asmar R, Beilin L i sur. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821–48.
42. Hara A, Ohkubo T, Kikuya M i sur. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *J Hypertens* 2007;25:321–7.
43. Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:2074–81.
44. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A i sur. Blood pressure variability and prognosis in uncomplicated mild hypertension. *Am Heart J* 2005;149:934–938.
45. Krakoff LR. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure. A Re-analysis. *Hypertension* 2006;47:29–34.
46. Gustavsen PH, Hoegholm A, Bang LE i sur. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow up study. *J Hum Hypertens* 2003;17:811–7.
47. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193–8.
48. Laganović M, Fodor Lj, Premužić V. Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje hipertenzije ESH/ESC 2007. – što nam donose novo? *Medicus* 2008;16(2):159–66.
49. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E i sur. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–58.
50. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L i sur. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–605.
51. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007;20(Suppl 12):S45–50.
52. London GM, Guerin AP, Pannier BM, Marchais SJ, Mativier F. Body height as a determinant of carotid pulse contour in humans. *J Hypertens* 1992;10(Suppl 6):S93–S95.
53. Lieber A, Millasseau S, Bourhis L i sur. Aortic wave reflection in women and men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299(1):H236–42.
54. Baulmann J, Schillings U, Rickert S i sur. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* 2008;26(3):523–8.
55. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M i sur. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens* 2008;26(10):2001–7.
56. Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K, Feely J. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectric (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *J Hypertens* 2009;27:2186–91.
57. Gunjača G, Jerončić A, Budimir D. A complex pattern of agreement between oscillometric and tonometric measurement of arterial stiffness in a population-based sample. *J Hypertens* 2012;30:1444–52.
58. ESH Position Paper on ABPM. ESH Meeting. London: April 2012.
59. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368–74.
60. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis* 2005;45:965–77.
61. Palatini P. Ambulatory and home blood pressure measurement: complementary rather than competitive methods. *Hypertension* 2012;59:2–4.
62. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R. Clinical usefulness of ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(Suppl 1):S30–3.

**HRVATSKI POSTUPNIK
ZA PREVENCIJU ŽELUČANOG RAKA
ERADIKACIJOM INFEKCIJE *HELICOBACTEROM PYLORI***

**CROATIAN GUIDELINES FOR GASTRIC CANCER PREVENTION BY
ERADICATION OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION**

MIROSLAVA KATIČIĆ, MARKO BANIĆ, MARIJA CRNČEVIĆ UREK, SLAVKO GAŠPAROV,
ŽELJKO KRZNARIĆ, MARIJA PRSKALO, DAVOR ŠTIMAC, ANITA ŠKRTIĆ, BORIS VUCELIĆ*

Deskriptori: Želučani tumori – mikrobiologija, patologija, prevencija; *Helicobacter pylori*, infekcije – epidemiologija, komplikacije, farmakoterapija; *Helicobacter pylori* – patogenost, djelovanje lijeka; Gastritis – mikrobiologija, patologija; Metaplazija – mikrobiologija, patologija, prevencija; Prekanceroze – mikrobiologija, patologija, prevencija; Eradikacija bolesti; Postupnici; Hrvatska

Sažetak. Želučani je rak četvrti po učestalosti karcinom u svijetu i drugi po učestalosti uzrok mortaliteta izazvanog malignim bolestima. Iako je etiologija tog karcinoma multifaktorska, infekcija *Helicobacterom pylori* izrazito je povezana sa želučanom karcinogenezom. Na karcinogenezu utječu i neki čimbenici okoliša, kao i genska raznolikost, koji mogu dovesti do različitih upalnih odgovora te time utjecati na klinički ishod bolesti. Kronični gastritis izazvan infekcijom *Helicobacterom pylori* najjači je poznati čimbenik rizika od razvoja adenokarcinoma distalnog dijela želuca premda učinak bakterijske eradikacije na samu karcinogenezu ostaje zasad nedovoljno istražen. Iako se čini da eradikacija infekcije *Helicobacterom pylori* smanjuje rizik od nastanka želučanog karcinoma, više novijih terapijskih pokušaja prevencije nastanka tog tumora eradikacijom infekcije *Helicobacterom pylori* postiglo je razočaravajuće rezultate. U pokušaju razjašnjenja tog problema u populacijama s visokim rizikom istraživači su započeli provoditi prospektivne randomizirane, dvostruko slijepe populacijske studije. Rezultati prethodnih studija upozorili su na važnost dugotrajnog i pomnog praćenja bolesnika nakon provedene eradikacijske terapije. Čini se da je eradikacija infekcije u svrhu prevencije želučanog karcinoma djelotvorna samo onda kada se provede prije razvoja premalignih promjena/lezija: atrofije, metaplazije i displazije želučane sluznice. Osim toga, značajna učinkovitost izlječenja uočena u mlađih bolesnika sugerira potrebu provođenja eradikacije infekcije *Helicobacterom pylori* što je moguće ranije.

Descriptors: Stomach neoplasms – microbiology, pathology, prevention and control; *Helicobacter* infections – epidemiology, complications, drug therapy; *Helicobacter pylori* – pathogenicity, drug effects; Gastritis – microbiology, pathology; Metaplasia – microbiology, pathology, prevention and control; Precancerous conditions – microbiology, pathology, prevention and control; Disease eradication; Algorithms; Croatia

Summary. Gastric cancer is the fourth most common type of cancer and the second leading cause of cancer-related death in the world. Although gastric cancer has a multifactorial etiology, infection with *Helicobacter pylori* is highly associated with gastric carcinogenesis. Carcinogenesis is also influenced by some environmental factors and host genetic diversity, which engenders differential host inflammatory responses that can influence clinical outcome. Chronic gastritis induced by *H. pylori* is the strongest known risk factor for adenocarcinoma of the distal stomach, but the effects of bacterial eradication on carcinogenesis have remained unclear up to now. Although eradication of *H. pylori* infection appears to reduce the risk

* Hrvatsko gastroenterološko društvo, Klinička bolnica Merkur (prof. dr. sc. Miroslava Katičić, dr. med.; prof. dr. sc. Slavko Gašparov, dr. med.; prim. dr. sc. Marija Prskalo, dr. med.; doc. dr. sc. Anita Škrtić, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb (dr. sc. Marija Crnčević Urek, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Vucelić, dr. med.; prof. dr. sc. Roland Pulanić, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka (prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.), Hrvatsko društvo za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Klinička bolnica Dubrava (prof. dr. sc. Marko Banić, dr. med.), Ostali sudionici Konsenzusne konferencije: Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, (prof. dr. sc. Marko Duvnjak, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Klinička bolnica Merkur (doc. dr. sc. Tajana Filipec Kanižaj, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice (Ivan Lerotić, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Klinička bolnica Sveti

Duh (doc. dr. sc. Marinko Marušić, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek (prof. dr. sc. Silvijo Mihaljević, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka (Ivana Mikolašević, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju i parazitologiju HLZ-a, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb (prof. dr. sc. Vanda Plečko, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice (Sanja Stojšavljević, dr. med.; Vedran Tomašić, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split (prof. dr. sc. Miroslav Šimunić, dr. med.; prof. dr. sc. Ante Tonkić, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split (Marija Tonkić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Katičić, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb

Primljeno 4. studenoga 2013., prihvaćeno 11. studenoga 2013.

of gastric cancer, several recent controlled interventional trials by *H. pylori* eradication to prevent gastric cancer have yielded disappointing results. To clarify this problem in a high-risk population, the investigators conducted a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based studies. The results of previous studies highlight the importance of longer and careful follow-up after eradication therapy. It seems that eradication treatment is effective in preventing gastric cancer if it is given before preneoplastic conditions/lesions, gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia, have had time to develop. Furthermore, the significant efficacy of treatment observed in younger patients suggests the need to eradicate *H. pylori* as early as possible. This consensus aimed to propose guidelines for the diagnosis, management and control of individuals with chronic gastritis, atrophy, intestinal metaplasia, or dysplasia.

Liječ Vjesn 2014;136:59–68

Unatoč znatnom smanjenju ukupne incidencije želučani je karcinom još i danas važan javnozdravstveni problem. Zauzima četvrto mjesto po redu učestalosti među svim malignim bolestima uzrokujući oko 700.000 smrti na godinu. Visok mortalitet ovih bolesnika uzrokovan je kasnim kliničkim manifestacijama bolesti, kao i još i danas skromnim mogućnostima liječenja. Malen broj zemalja u svijetu, poput Japana, provodi uspješnu strategiju prepoznavanja rano želučanog karcinoma u znatnog broja bolesnika. Upravo su ti bolesnici s ograničenom bolesti (»ranim karcinomom«) jedina skupina koja ima veliku mogućnost za izlječenje, bilo kirurškim zahvatom ili mukoznom resekcijom.

Istraživanja vezana za etiopatogenezu želučanog karcinoma nesumnjivo dokazuju važnu ulogu infekcije bakterijom *Helicobacter pylori* (u daljnjem tekstu *H. pylori*) u razvoju toga tumora. Infekcija *H. pylori* glavni je uzročnik razvoja kroničnoga gastritisa, stanja koje je prepoznati pokretač patohistoloških promjena želučane sluznice koje vode prema razvoju atrofičnoga gastritisa, metaplazije, displazije i, konačno, karcinoma. Pulirane analize prospektivnih seroepidemioloških studija pokazale su da osobe pozitivne na *H. pylori* nose statistički značajno veći rizik od razvoja nekardijalnoga želučanog karcinoma. Međutim, iako je nedvojbeno dokazano da je infekcija *H. pylori* najčešći čimbenik rizika u razvoju karcinoma želuca,¹ nije zanemariv ni utjecaj genskih čimbenika, kao ni čimbenika okoline. Posrijedi je, zapravo, njihova složena interakcija. Na samu infekciju trebalo bi gledati kao na facilitirajući čimbenik multifaktorski determiniranog procesa, prije nego kao na neovisan čimbenik, koji bi sam po sebi uzrokovao inicijaciju ili promociju karcinoma. Naime, unatoč činjenici da je infekcija *H. pylori* prisutna u oko polovine svjetske populacije, nastanak želučanog karcinoma vezanoga za nju prije je iznimka nego pravilo. Očito, *H. pylori* je nuždan, ali ne i dovoljan uzročni čimbenik nastanka želučanog karcinoma.^{2,3} Sama veličina rizika od razvoja želučanog karcinoma povezanog s infekcijom *H. pylori* nije posve jasna. Rizik ovisi o spolu i dobi,^{4,5} kao i o histološkom suptipu karcinoma, a očito je da je povećani rizik povezan sa svim karcinomima želuca osim karcinoma lokaliziranih na kardiji.⁶

Saznanje o znatnome kliničkom oporavku želučane sluznice nakon eradikacije infekcije *H. pylori*, bilo da se radi o peptičkoj ulkusnoj bolesti ili samo o gastritisu, potaknulo je istraživače diljem svijeta da ustanove može li eradikacija infekcije biti i dobar model prevencije nastanka želučanog karcinoma. Na osnovi nedvosmislenih znanstvenih saznanja već je na 3. mastrihtskoj konsenzusnoj konferenciji Europsko društvo za proučavanje helicobaktera (The European *Helicobacter* Study Group – EHS) zaključilo da eradikacija infekcije *H. pylori* ima potencijal za smanjenje rizika od razvoja želučanog karcinoma.⁷ Međutim, istodobno je zaključeno da je taj potencijal ograničen trenutačno dostupnim načinima liječenja infekcije *H. pylori* te da je za globalnu strategiju prevencije karcinoma potrebno pronaći nove terapijske mogućnosti.^{8,9}

Rukovodeći se time, ovaj je koncept prevencije prihvaćen u više internacionalnih smjernica.^{10–12} Znanstveni dokazi skupljeni nakon tog vremena potvrdili su zaključak da je infekcija *H. pylori* najčešći čimbenik rizika od humanoga nekardijalnoga želučanog karcinoma. I na 4. konsenzusnoj konferenciji, održanoj 2010. godine u Firenci, Europsko društvo za proučavanje helicobaktera intenzivno bavilo karcinogenim potencijalom *H. pylori* i mogućnostima prevencije razvoja želučanog karcinoma eradikacijom infekcije.¹³

Zbog znatnih promjena u učestalosti peptičkih bolesti tijekom posljednjih 20 godina u Hrvatskoj, kao i zbog znatne promjene učestalosti infekcije *H. pylori* kod različitih peptičkih bolesti, posljednjih se godina nametnula potreba revizije smjernica za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori* i u Hrvatskoj. Stoga je, uz inicijativu Referentnog centra Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za infekciju *H. pylori*, osnovana ekspertna grupa sastavljena od 15 liječnika iz Zagreba, Splita, Rijeke i Osijeka koja je dana 15. prosinca 2012. godine održala u Zagrebu Konsenzusnu konferenciju radi donošenja postupnika za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s infekcijom *Helicobacter pylori*. Svaki je sudionik zamoljen da pripremi i prikaže najnovija saznanja iz pojedinih područja tematike infekcije *H.*

Tablica 1. Metodologija ocjene stupnja važnosti preporuka i znanstvenih dokaza za dijagnostiku i liječenje infekcije *Helicobacter pylori*
Table 1. Methodology for grades of recommendation and evidence levels for *Helicobacter pylori* infection detection and treatment.

Razina preporuke Grades of recommendation	Znanstveni dokazi Evidence levels	Vrste studija (istraživanja) Types of studies (research)
A	1	1a Sistematski pregledi randomiziranih kontrolnih studija visoke kvalitete /Systematic review of high quality randomized controlled studies
		1b Pojedinačne randomizirane kontrolne studije /Single randomized controlled studies
		2a Sistematski pregledi kohortnih studija /Systematic review of cohort studies
B	2	2b Pojedinačne kohortne studije /Single cohort studies
		2c Nekontrolirane kohortne studije /Noncontrolled cohort studies
		3a Sistematski pregledi studija istraživanja parova (case-control) /Systematic review of case-control studies
C	3	3b Pojedinačna istraživanja parova (case-control studies) /Single case-control studies
		Prikazi slučajeva, kohortne studije ili studije istraživanja parova slabije kvalitete /Case reports, cohort studies or case-control studies of lesser quality
C	4	
D	5	Ekspertna mišljenja/Expert opinions

pylori služeći se tzv. mastrihtskom metodologijom (tablica 1.) i da na zajedničkom sastanku sugerira prijedlog smjernica u čijoj bi pripremi i izradi sudjelovala ekspertna stručna društva: Hrvatsko gastroenterološko društvo, Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatsko društvo za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora te bi tako bile primjenjive za svakodnevnu praksu u našoj zemlji.

Tijekom 2013. godine održano je nekoliko stručnih sastanaka predstavnika stručnih društava i sudionika konsenzusne konferencije na kojima se raspravljalo o problematici infekcije *H. pylori* kao što su: indikacije i kontraindikacije za dijagnostiku i liječenje, dijagnostičke metode i terapija primjerena za našu zemlju te je nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu, medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanaka i na temelju medicinskih dokaza komplikacija napravljen postupnik za prevenciju želučanog karcinoma eradikacijom infekcije *H. pylori*. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Tvrđnja br. 1: Infekcija *H. pylori* najvažniji je i najkonzistentniji čimbenik rizika od nastanka želučanog karcinoma. Zbog toga je eradikacija ove infekcije dobra strategija od koje se može očekivati smanjenje incidencije ovog tumora.

Znanstveni dokaz: 1a	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

Kancerogeni potencijal infekcije *H. pylori* zasniva se na epidemiološkim podacima, eksperimentalnim modelima *in vitro* i *in vivo*, kao i na rezultatima kliničkih zapažanja i terapijskih studija.^{3,14}

1. Epidemiološki podaci

Epidemiološki podaci iz 2010. godine pokazuju da se ukupna prevalencija infekcije *H. pylori* u svijetu kreće između 7 i 87%. Najviša prevalencija zabilježena je u Aziji, dok je prosječna prevalencija u europskim zemljama oko 30%, uz napomenu o velikom utjecaju migracije stanovništva na prevalenciju u svakoj pojedinoj zemlji.¹⁵

Metaanaliza 12 epidemioloških studija iz 2000. godine pokazuje da infekcija sluznice želuca *H. pylori* povećava rizik od nastanka želučanog karcinoma i do tri puta u odnosu na neinficiranu populaciju. U bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima za infekciju *H. pylori* deset i više godina prije pojave karcinoma, koja u međuvremenu može biti i negativizirana, šesterostruko je povećan rizik od nastanka karcinoma želuca. Moguća negativizacija seroloških nalaza dovodi se u vezu s razvojem opsežne gastrične atrofije i posljedičnim gubitkom imunodne memorije.¹⁶

Prepoznavanje dugotrajnog perzistiranja CagA antitijela postalo je moćno oružje u praćenju prave prevalencije infekcije *H. pylori* te je upravo ovim putem utvrđen 30 puta veći rizik od nastanka želučanog karcinoma u inficiranih bolesnika.^{17,18} S obzirom na lokalizaciju i tip karcinoma, infekcija *H. pylori* nedvojbeno povećava rizik od distalnoga želučanog karcinoma, i difuznog i intestinalnog tipa,¹⁹ a recentne studije upućuju i na povezanost proksimalnih želučanih karcinoma, kao i adenokarcinoma jednjaka s infekcijom *H. pylori*.²⁰

Epidemiološke studije iz Kolumbije,²¹ Kine²² i Japana²³ sugeriraju da je eradikacija *H. pylori* najučinkovitiji pristup prevenciji želučanog karcinoma u bolesnika bez preegzistentnih prekancerovnih lezija kao što su opsežna želučana atrofija, intestinalna metaplazija ili displazija. Metaanaliza

šest studija u kojima je ispitano oko 7000 bolesnika (od kojih je najveći broj azijskog podrijetla), praćenih tijekom 4 – 10 godina, pokazala je relativni rizik od nastanka želučanog karcinoma nakon provedene eradikacije *H. pylori* 0,65 (95%-tni CI 0,43 – 0,98).²⁴ Nakon eradikacije značajno smanjenje incidencije želučanog karcinoma opaženo je samo u bolesnika s normalnom razinom pepsinogena. Ova činjenica upućuje na to da razvoj karcinoma nakon eradikacije *H. pylori* ovisi o stupnju želučane atrofije prije početka eradikacijske terapije.²⁵

2. Karakteristike virulentnosti *H. pylori*

Bakterija *H. pylori* karakterizirana je velikom genskom varijabilnošću, tako da je pojava različitih izolata u istog pojedinca tijekom vremena moguća zbog promjena u strukturi DNA, rekombinantnih događaja, kao i endogenih mutacija.^{26,27} Opisani potencijali omogućuju bakteriji da se lakše prilagođava sluzničnoj obrani pojedinca, ali ujedno otežavaju precizno definiranje prave uloge virulentnosti u patogenezi želučanog karcinoma. Dokazano je direktno mutageno djelovanje *H. pylori* u animalnim modelima koje je povezano s trajanjem infekcije. Nestabilnost jezgre i mitohondrijske DNA, vezana uz infekciju *H. pylori*, prikazana je u studijama želučanih staničnih kultura. Do sada utvrđeni čimbenici koji sa sigurnošću utječu na virulenciju *H. pylori* jesu CagA protein (od engl. *cytotoxin-associated gene A*), zatim vakuolski citotoksin VacA (od engl. *vacuolating cytotoxin A*) te vanjski membranski protein BabA, kojemu se danas pripisuje posebno važna uloga u želučanoj karcinogenezi.²⁸

Tvrđnja br. 2: Na rizik od razvoja želučanog karcinoma utječu čimbenici virulencije *H. pylori*, ali se određivanje nijednog od njih zasada ne preporučuje za kliničku uporabu.

Znanstveni dokaz: 1a	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

2.1. Uloga CagA patogenih bakterija u želučanoj karcinogenezi

CagA-pozitivni sojevi *H. pylori* povezani su s jačom upalom želučane sluznice i znatno većim rizikom od nastanka želučanog karcinoma. Ovi sojevi *H. pylori* sadržavaju genomsku regiju poznatu kao Cag-PAI odgovornu za tzv. tip IV sekrecije koji oslobađa CagA direktno u stanicu želučanog epitela.^{29–31} Važnu ulogu u ovom procesu ima protein CagL koji aktivira β 1-integrin na ciljnim epitelnim stanicama želuca.³² Nakon translokacije u stanicu domaćina CagA biva fosforiliran te s pomoću tirozinfosfatnog puta aktivira proteinske kinaze MAPK (od engl. *mitogen-activated protein kinases*) koje defosforiliraju obrambene stanice domaćina i dovode do morfoloških promjena epitela.³³ CagA također može dovesti do aktivacije tzv. Ras-Erk puta koji povisuje razinu IL-8 i NF- κ B. Aktivacija ovih putova može dovesti do različitih patoloških odgovora domaćina kao što su disrupcija apikalnih spojeva epitelnih stanica, gubitak polariteta stanica uz pojačano inflamatorno i mitogeno djelovanje.^{34–37}

Studije upućuju na postojanje znatne razlike između tzv. istočnih i zapadnih podtipova CagA-pozitivnih sojeva *H. pylori* te ističu znatno veću virulentnost istočnih sojeva. Geografske razlike u onkogenim potencijalima *H. pylori* odražavaju se u bitno različitim incidencijama želučanog karcinoma u različitim dijelovima svijeta.^{38,39}

2.2. Uloga citotoksina *VacA* i membranskog proteina *BabA* u želučanom karcinogenezi

VacA toksin važan je faktor virulencije bakterije *H. pylori*. Toksin uzrokuje brojne stanične aktivnosti, poput vakuolizacije, promjene strukture membranskih kanala, apoptotičkih zbivanja i imunomodulacije. Primjerice, *VacA* zaustavlja proliferaciju T-limfocita zaustavljajući G1-fazu staničnog ciklusa. Toksin je prisutan u svim sojevima *H. pylori*, međutim, određeni aleli (s1, m1) snažnije koreliraju i s ekspresijom *CagA*, što u kombinaciji dovodi do pojačanoga staničnog oštećenja.⁴⁰⁻⁴⁴

Ovisno o geografskom položaju 40 – 95% sojeva *H. pylori* ima izraženu ekspresiju vanjskoga membranskog proteina *BabA*.⁴⁵ Važnost tog proteina jest u pojačanju sposobnosti adhezije bakterije za gastrični epitel.⁴⁶ Bolesnici inficirani *BabA* sojevima pokazuju gušću bakterijsku kolonizaciju i jaču upalnu aktivnost zbog povećane razine IL-8.⁴⁷ Prisutnost *BabA*, s1-alela *VacA* i *CagA* u bakteriji donosi najveći rizik od karcinogeneze.⁴⁸

3. Uloga genske predispozicije bolesnika u želučanom karcinogenezi

Recentne studije sve više pažnje posvećuju genskim čimbenicima domaćina kao važnima u ishodu infekcije *H. pylori*, kao i anatomskoj distribuciji infekcije. Polimorfizam nekoliko gena domaćina povezan je s povećanim rizikom od nastanka želučanog karcinoma.

Tvrđnja br. 3: Na rizik od razvoja želučanog karcinoma utječu genski čimbenici bolesnika, ali se određivanje nijednog od njih zasada ne preporučuje za kliničku uporabu.

Znanstveni dokaz: 1b	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

Bolesnici s polimorfizmom gena za receptore IL-1 β i IL-1 pokazuju dva do tri puta povećan rizik od razvoja karcinoma želuca.⁴⁹ IL-1 β je snažan proinflammatory citokin koji se oslobađa u bolesnika inficiranih *H. pylori* i usto je snažan inhibitor želučane sekrecije. Polimorfizam ovoga gena pridonosi povećanom riziku od nastanka distalnog karcinoma želuca. Sljedeći proinflammatory citokin je TNF- α koji se također proizvodi u želučanoj sluznici inficiranoj *H. pylori*.⁵⁰ Polimorfizam ovoga gena, a i gena IL-16 predisponira domaćina inficiranog *H. pylori* za razvoj želučanog karcinoma. Vrlo važnim smatra se i interferon γ koji producira Th1-citokine koji podupiru gastritis. Važan je i polimorfizam imunoregulatorijskih gena, uključivo funkcionalni polimorfizam receptora prirodnog imunskog odgovora poput *toll-like receptora*,⁵¹ koji također povećavaju rizik od karcinogeneze i do deset puta.⁵² Osim navedenoga opisan je širok raspon drugih genetskih i epigenetskih abnormalnosti, kao što su: točkaste mutacije DNA koje narušavaju ekspresiju i funkciju gena inhibitora staničnog rasta, gubitak heterozigotnosti, mikrosatelitna nestabilnost i hipermetilacija.⁵³

U kliničkoj praksi, međutim, za sada nema nijednoga specifičnog markera koji bi se mogao preporučiti za gensko testiranje.

4. Uloga okolišnih čimbenika i prehranbenih navika u želučanom karcinogenezi

4.1. Karcinogeni čimbenici

U nastanku želučanog karcinoma odavno je veliko značenje pridavano utjecaju čimbenika okoline, posebno pre-

hrane. Visok unos soli, tradicionalno usoljenih pripravaka mesa, ribe, povrća, pržene hrane i alkohola prati porast obolijevanja mehanizmom povećanog stvaranja nitrozo-spojiva i reaktivnih kisikovih radikala, odnosno acetaldehida unesenog alkoholnim pićima, ali i endogeno nastalim iz njih. Rizik od malignih alteracija pritom raste zbog oštećenja na razini DNA.¹⁴ Acetaldehid je, nadalje, relevantan karcinogen i u vezi s infekcijom *H. pylori*, posebno kod pacijenata s atrofičnim gastritisom.

Osim hrane prezasićene solju, namirnica bogatih dušičnim spojevima i konzumacije alkohola i pušenje je važan predisponirajući čimbenik za želučanu karcinogenezu, osobito u svjetlu spoznaje da je početak pušenja obično povezan s adolescentnom dobi, a primoinfekcija *H. pylori* s ranom dječjom dobi. Kao što je poznato početak izloženosti karcinogenima u adolescentnoj i dječjoj dobi višestruko pridonosi nastanku karcinoma. Postoji jasna povezanost pušenja s adenokarcinomom kardije želuca, dok povezanost s drugim lokalizacijama karcinoma želuca i pušenjem nije sa sigurnošću dokazana. Najveći broj studija koje analiziraju povezanost okolišnih i prehranbenih čimbenika sa želučanim karcinomom ne evaluira status *H. pylori*.⁵⁴

Tvrđnja br. 4: Utjecaj čimbenika okoline na karcinogenezu podređen je karcinogenom djelovanju infekcije *H. pylori*.

Znanstveni dokaz: 1a	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

4.2. Protektivni čimbenici

Izvješća iz osamdesetih godina 20. stoljeća govore o protektivnoj ulozi dijete bogate voćem i povrćem u želučanom karcinogenezi koja se ostvaruje putem antioksidativnih mehanizama. Nažalost, novija izvješća Međunarodne agencije za istraživanje karcinoma naglašavaju tek moguću ili vjerojatno povoljnu ulogu ovih prehranbenih namirnica u nastanku karcinoma želuca.⁵⁵ Za sada se samo raspravlja o protektivnoj ulozi vitamina C u želučanom karcinogenezi, a također se analizira odnos vitamina C i *H. pylori*, s obzirom na činjenicu da *H. pylori* smanjuje bioraspoloživost vitamina C.⁵⁶ Za sada jedino kineska studija iz 2000. godine na velikom broju ispitanika nedvojbeno dokazuje važnost vitamina C u zaustavljanju progresije prekanceroznih lezija u želučani karcinom.⁵⁷ Također je važno istaknuti da recentne europske studije upućuju na to da je protektivni učinak nekih namirnica vezan samo uz status *H. pylori* te naglašavaju da je njihov povoljni učinak moguć jedino u odsutnosti *H. pylori*.⁵⁸

Slično pomaže i redovita primjena antireumatika, kao i aspirina. Recentna metaanaliza zaključuje da je redovito uzimanje aspirina povezano sa smanjenim rizikom od nekardijalnih želučanih karcinoma, posebno u bijelaca.⁵⁹

Ipak, ni vitamini, a ni drugi dodaci prehrani, ne mogu prevenirati nastanak želučanog karcinoma. Utjecaj svih sastojaka dijete striktno je, naime, ovisan o prisutnosti infekcije *H. pylori* i u njezinoj odsutnosti prehrana ima tek manju ulogu u karcinogenezi.⁶⁰

5. Prekancerozne lezije

Morfološka analiza tipa kroničnoga gastritisa uzrokovana infekcijom *H. pylori*, stupnja aktivnosti upalnog procesa, topografije te tipa intestinalne metaplazije i intraepitelne novotvorine (IEN)/displazije žljezdanog epitela, limfoepitelne lezije, kao i atrofije želučane sluznice određuje se prema sidnijskoj i hjustonskoj klasifikaciji gastritisa.^{61,62}

Klinička primjena morfološke analize želučane sluznice u procjeni rizika od razvoja neoplastičkih lezija u infekciji *H. pylori*, želučanom karcinomu i MALT limfomu upozorila je na potrebu razvoja novih histomorfoloških klasifikacija u stratifikaciji preneoplastičkih lezija prema riziku od razvoja želučanog karcinoma. Kao odgovor na navedeno pitanje danas je prihvaćena klasifikacija gastritisa OLGa za histomorfološku stratifikaciju intestinalne metaplazije i atrofije želučane sluznice.^{63,64} Klasifikacija intraepitelnih novotvorina/displazija žljezdanog epitela, kao i klasifikacija novotvorina želuca provodi se prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije tumora probavnog trakta.⁶⁵ Dijagnostički algoritam i klasifikacija B-NHL-a u sluznici želuca provode se prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije tumora hematopoetskog i limfatičnog tkiva.⁶⁶

Povećani rizik od nastanka karcinoma želuca predominantno nose korpusni gastritis, atrofični gastritis, prisutnost intestinalne metaplazije i displazije. Vođene su rasprave o premalignom ili paramalignom potencijalu intestinalne metaplazije, međutim, danas je prihvaćeno stajalište da bolesnici sa žljezdanom atrofijom, intestinalnom metaplazijom i displazijom nose povećan rizik od nastanka želučanog karcinoma.⁶⁷

Tvrđnja br. 5: Histološka klasifikacija i stratifikacija preneoplastičkih lezija sluznice želuca temeljena na stupnjevanju i topografskoj distribuciji rabi se u procjeni rizika od razvoja raka želuca.

Znanstveni dokaz: 2b	Razina preporuke: B
-----------------------------	----------------------------

Kliničko značenje prekanceroznih lezija potvrđeno je u velikoj nizozemskoj studiji Vriese i suradnika u kojoj je retrospektivno evaluirano 92.250 bolesnika iz Nacionalnog registra u razdoblju između 1991. i 2005. godine. Među ovim bolesnicima 22.365 (24%) bolesnika imalo je dijagnosticiran atrofični gastritis, 61.707 (67%) bolesnika intestinalnu metaplaziju, 7.616 (8%) bolesnika blagu ili srednje tešku displaziju te 562 (6%) tešku želučanu displaziju. Pojava želučanog karcinoma zabilježena je u 0,1% bolesnika s atrofičnim gastritisom, u 0,25% s intestinalnom metaplazijom, u 0,6% bolesnika s blagom i umjerenom displazijom, a čak u 6% bolesnika s teškom displazijom (HR 40,14, CI 32,2 – 50,1). Zasebni čimbenici rizika bili su muški spol i visoka životna dob.⁶⁸

Tvrđnja br. 6: 1. Morfološke promjene želučane sluznice u infekciji *H. pylori* pokazuju da je razvoj želučanog karcinoma izrazito rijedak u odsutnosti kroničnog aktivnog gastritisa.

2. Stupanj i topografska proširenost intestinalne metaplazije i atrofije želučane sluznice proporcionalno su povezani s pojavnošću želučanog karcinoma.

Znanstveni dokaz: 2b	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

Rizik od nastanka želučanog karcinoma u bolesnika s blagom i umjerenom displazijom usporediv je s rizikom od nastanka kolorektalnog karcinoma nakon odstranjenja adenoma. Međutim, za sada ne postoje jasne preporuke o intervalima endoskopskog praćenja ovih bolesnika, što nameće potrebu za daljnjim prospektivnim studijama. Za sada se preporučuje endoskopsko praćenje bolesnika s umjerenom i jakim želučanom atrofijom u kontrolnim intervalima od 2 do 3 godine, a bolesnika s displazijom u intervalima od 3 do 6 mjeseci.

Tvrđnja br. 7: Dobro validirani serološki testovi za infekciju *H. pylori* i markeri atrofije (pepsinogeni I i II) najbolji su dostupni neinvazivni testovi koji mogu identificirati osobe s visokim rizikom od razvoja želučanog karcinoma.

Znanstveni dokaz: 1a	Razina preporuke: C
-----------------------------	----------------------------

Mjerenje koncentracije pepsinogena I ima ulogu u detekciji težih preneoplastičkih promjena (npr. teže želučane atrofije) te je pepsinogen I razmatran kao mogući test probira želučanog karcinoma.⁶⁹ S druge strane, serološko praćenje prikladno je samo za geografska područja s niskom incidencijom infekcije *H. pylori* gdje omogućuje adekvatan probir bolesnika za daljnje endoskopsko praćenje.⁷⁰

Kombinacija dobro validiranih seroloških testova za *H. pylori* uz markere želučane atrofije kao što su pepsinogen I i II najbolja su neinvazivna metoda probira bolesnika visokog rizika od razvoja karcinoma želuca. Međutim, treba posebno voditi računa da su bolesnici s težim atrofičnim gastritisom, u kojih se ne može identificirati infekcija *H. pylori* ni patohistološki ni serološki – zbog gubitka imunofsne memorije – bolesnici najvišeg rizika od razvoja želučanog karcinoma.⁷¹

5. Uloga eradikacijske terapije infekcije *H. pylori* u primarnoj prevenciji karcinoma želuca

Infekcija *H. pylori* najvažniji je čimbenik rizika od razvoja kroničnoga gastritisa, a od ključne je važnosti i u nastanku 71 – 95% svih želučanih karcinoma.¹⁸ *H. pylori* uzrokuje kronični aktivni gastritis s time da veći rizik od razvoja karcinoma imaju bolesnici s dominantno korpusnim gastritisom.⁷² Podaci prospektivnih studija govore o povećanom riziku od razvoja želučanog karcinoma u bolesnika inficiranih *H. pylori* sa želučanom atrofijom ili intestinalnom metaplazijom (rizik povećan 5 – 6 x), pangastritisom (15 x) i korpusnim gastritisom (34 x).⁷³ Pojavnost intestinalne metaplazije u sluznici želuca povezana je s razvojem ponajprije adenokarcinoma želuca intestinalnog tipa. Slabo kohezivni tip adenokarcinoma želuca (uključuje karcinom tipa stanica prstena pečatnjaka) može se razviti i u sluznici želuca bez vidljivih metaplastičkih promjena epitela.⁷⁴

Hereditarni difuzni tip želučanog karcinoma autosomno je dominantno nasljedni karcinom uzrokovan mutacijom zametne loze (engl. *germline mutation*), čini manje od 1% želučanih karcinoma i nije povezan s infekcijom *H. pylori* ili gastritisom.⁷⁵ Rizik od nastanka karcinoma u bolesnika s ovom mutacijom jest 40 – 70% za muški, a 60 – 80% za ženski spol.

Tvrđnja br. 8: Promjene funkcije želučane sluznice:

1. atrofični korpusni gastritis dovodi do hipoklorhidrije

2. hipoklorhidrija omogućava preraščivanje drugih bakterija koje mogu proizvoditi metabolite s karcinogenim potencijalom.

Znanstveni dokaz: 2c	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

Postoje direktni i indirektni pokazatelji da atrofični korpusni gastritis dovodi do hipoklorhidrije, s posljedičnim bakterijskim preraščivanjem želučane sluznice ovih bolesnika.⁷⁶ Bakterijski enzimi reduciraju nitrate u nitrite s posljedičnom povišenom razinom intraluminalnih dušičnih spojeva i karcinogenih N-nitrozamina. Smatra se da bakterije s nitrozirajućim učincima imaju određeni karcinogeni učinak.⁷⁷

Kao što je već spomenuto, askorbinska je kiselina (C-vitamin) antioksidans koji snižava koncentraciju N-nitrozamina, kao i reaktivnih oksidansa u želučanoj sluznici i na taj način obavlja protektivnu ulogu u želučanoj karcinogenezi. Infekcija *H. pylori* snižava koncentraciju askorbinske kiseline, a u stanjima aklorhidrije koncentracija askorbinske kiseline postaje gotovo nemjerljiva.⁷⁸

Danas se ističe važnost eradikacije *H. pylori* u mladih bolesnika.⁷⁹ Populacijske studije provedene u Kini s ciljem otkrivanja ranoga želučanog karcinoma u mladih osoba pokazuju da kvalitetno provedeno endoskopsko pretraživanje otkriva tek jedan od četiri do šest želučanih karcinoma. U farmakoekonomskom smislu današnja stajališta daju prednost eradikacijskoj terapiji infekcije *H. pylori* u dječjoj i mladoj životnoj dobi u odnosu na metode endoskopskog pretraživanja u regijama s visokom incidencijom ove bolesti.⁸⁰ Ova je tema još i sad predmet rasprava, posebno zbog rizika od reinfekcije. Postotak reinfekcije nizak je u razvijenim zemljama, dok se u zemljama u razvoju kreće oko 13%. Ovaj podatak treba imati na umu kod planiranja strategije prevencije i ponavljanja eradikacijske terapije.⁸¹

Tvrđnja br. 9: Eradikacija infekcije *H. pylori* dovodi do nestanka upalnih promjena želučane sluznice i usporava ili prekida progresiju atrofije, a može je katkad i smanjiti.

Znanstveni dokaz: 1a

Razina preporuke: A

Eradikacija infekcije *H. pylori*, osim prevencije želučanog karcinoma, donosi dodatne kliničke i farmakoekonomske dobrobiti. Nedvojbeno je dokazano da eradikacijska terapija prevenira nastanak želučanog ili duodenalnog ulkusa.⁸² Nadalje, bolesnici na terapiji acetilsalicilnom kiselinom, inficirani *H. pylori*, imaju povećan rizik od nastanka sluzničnih lezija. Eradicirajući infekciju *H. pylori*, indirektno smanjujemo potencijalnu interakciju između inhibitora protonske pumpe i antitrombocitnih lijekova u budućnosti. Poznato je da eradikacijska terapija *H. pylori* prevenira i nastanak želučanog MALT limfoma, sideropenične anemije, idiopatske trombocitopenične purpore, limfocitnoga gastritisa i Ménérierove bolesti. Konačno, eradikacija koja pomaže u cijeljenju gastritisa dovodi do smanjenja mortaliteta zbog samoga gastritisa te prevenira i reducira buduće troškove liječenja komplikacija i drugih bolesti povezanih s *H. pylori*.^{83,84}

Tvrđnja br. 10: Postoje jaki znanstveni dokazi da eradikacija infekcije *H. pylori* smanjuje rizik od razvoja želučanog karcinoma.

Znanstveni dokaz: 1c

Razina preporuke: A

Tvrđnja br. 11: Rizik od razvoja želučanog karcinoma znatnije je smanjen ako se eradikacija infekcije *H. pylori* provede prije razvoja premalignih promjena (atrofije, intestinalne metaplazije i displazije).

Znanstveni dokaz: 1a

Razina preporuke: A

Sve do sada objavljene studije potvrđuju pozitivan učinak eradikacije u prevenciji nastanka karcinoma, uz kritičke osvrt u potrebnim naknadnim metaanalizama. Uspješno provedena eradikacija u odsutnosti premalignih lezija u cijelosti će dovesti do normalizacije epitelnih struktura u želucu. Međutim, ograničavajući je faktor činjenica da jednom nastalu premalignu leziju (želučanu atrofiju, intestinal-

nu metaplaziju, displaziju) eradikacija infekcije *H. pylori* ne zaustavlja obavezno i ne sprečava potpuno daljnju karcinogenezu, o čemu prvi izvještavaju Wong i suradnici.⁸⁵ Rasprava o najpovoljnijem vremenu za provođenje eradikacijske terapije obnovljena je u japanskoj studiji na 4.133 bolesnika s peptičkom ulkusnom bolešću. U ovoj studiji u petogodišnjem praćenju incidencija želučanog karcinoma iznosila je 1,24% u bolesnika s eradikacijom *H. pylori*, a 2,56% u onih bez nje.⁸⁶ Izgledno je da postoji kritična točka (engl. *point of no return*) u kojoj eradikacija *H. pylori* nema daljnju ulogu u prevenciji nastanka karcinoma, međutim, ona do sada nije identificirana. Pretpostavka da su promjene poput jače želučane atrofije i intestinalne metaplazije ta točka nije čvrsto utemeljena s obzirom na to da je nastanak karcinoma zabilježen samo u određenom broju ovih bolesnika. Watari i sur.⁸⁷ istraživali su učinak eradikacije *H. pylori* na izgled stanica kod već izražene intestinalne metaplazije i dokazali da eradikacija može utjecati na fenotipske karakteristike metaplazije, međutim, regresija histoloških promjena nakon eradikacije nije zabilježena. Nedvojbeno je dokazano da želučana atrofija može biti reverzibilna ako je prisutna samo u korpusu želuca, dok je intestinalna metaplazija uglavnom ireverzibilna promjena. Karakteristike različitih fenotipova intestinalne metaplazije i dalje se istražuju, s ciljem identifikacije fenotipa koji pokazuje tendenciju daljnjemu histološkom napredovanju u karcinom.

6. Uloga eradikacijske terapije infekcije *H. pylori* u sekundarnoj prevenciji karcinoma želuca

Vrlo važna studija Fukase i sur.⁸⁸ iznosi opažanje da je incidencija nastanka novoga želučanog karcinoma nakon endoskopske resekcije ranoga želučanog karcinoma značajno niža u bolesnika u kojih je provedena eradikacija infekcije želučane sluznice *H. pylori*.

U multicentričnoj randomiziranoj studiji trogodišnjeg praćenja 544-ju bolesnika koji su nakon endoskopske resekcije ranoga želučanog karcinoma primali eradikacijsku terapiju *H. pylori* ili placebo, novi želučani karcinom razvio se u 9 od 272 bolesnika koji su primili eradikacijsku terapiju (3,3%), a u placeboj skupini u 24 od 272 bolesnika (8,8%) (OR 0,353, 95% CI, $p = 0,009$).⁸⁹ Ovi podaci upućuju na važnost i uspješnost eradikacijske terapije infekcije *H. pylori* u sekundarnoj prevenciji metakronoga želučanog karcinoma nakon endoskopske resekcije ranoga želučanog karcinoma.⁹⁰

Dobrobiti sekundarne prevencije želučanog karcinoma eradikacijskom terapijom *H. pylori* demonstrirane su i u studiji Cheona i sur.⁹¹ Praćeno je 47 bolesnika nakon endoskopske mukozne resekcije ranoga želučanog karcinoma te je u četvrtom tjednu nakon resekcije zabilježeno znatno bolje cijeljenje sluznice u bolesnika s uspješno eradikacijom infekcijom *H. pylori*.

7. Populacijsko praćenje

Populacijsko endoskopsko praćenje bolesnika s ciljem otkrivanja ranoga želučanog karcinoma danas se provodi samo u regijama s visokom incidencijom te bolesti u Aziji.

Tvrđnja br. 12: Strategiju »endoskopiraj i liječi« (engl. *screen-and-treat*) infekciju *H. pylori* treba provoditi u zajednicama sa znatno povećanom pojavnosću želučanog karcinoma.

Znanstveni dokaz: 2c

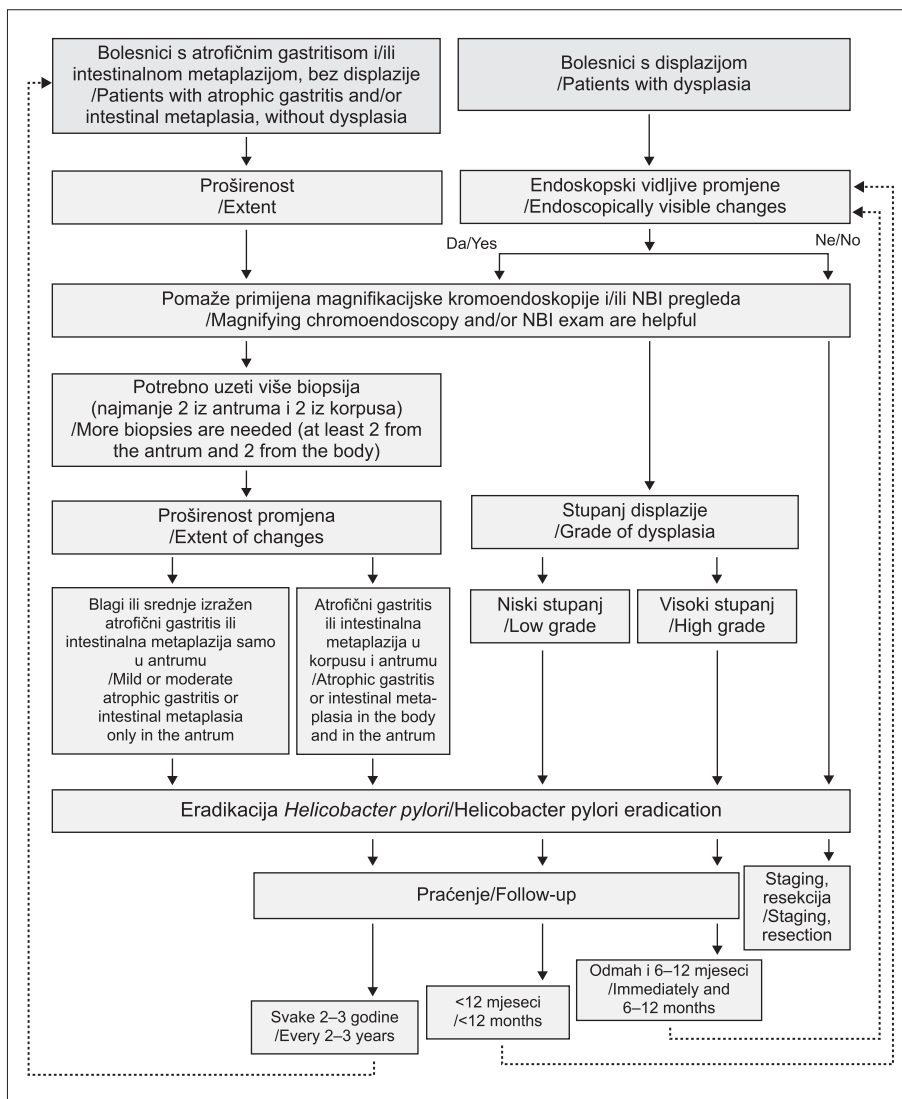
Razina preporuke: A

Retrospektivne studije iz različitih dijelova Azije na velikom broju ispitanika (do 18.000) potvrđuju znatno veći broj rano otkrivenih želučanih karcinoma pogodnih za endoskopsku resekciju u skupini redovito endoskopski praćenih bolesnika. Današnja stajališta podupiru ovaj postupak kao najbolju metodu primarne prevencije želučanog karcinoma u zemljama visokog rizika. Azijsko-pacifički konsenzus također preporučuje obaveznu eradikaciju *H. pylori* u populacijama s visokim rizikom od nastanka karcinoma želuca.¹²

Tvrdnja br. 13: Eradikaciju <i>H. pylori</i> u svrhu prevencije želučanog karcinoma treba primijeniti kod:
– najbližih rođaka bolesnika kod kojeg je dijagnosticiran želučani karcinom
– bolesnika s već dijagnosticiranim želučanim tumorom u kojih je provedeno endoskopsko ili kirurško liječenje suptotalnom resekcijom želuca
– bolesnika s visokim rizikom od gastritisa: teškim pan-gastritisom, gastritisom koji prevladava u korpusu i teškom atrofijom

– bolesnika na kroničnoj protusekretornoj terapiji IPP-om koja traje više od godinu dana
– bolesnika s ostalim značajnim rizičnim čimbenicima za želučani karcinom: jaki pušači, rad u okruženju prašine od: ugljena, kremenca, cementa, rad u kamenolomu
– bolesnika pozitivnih na <i>H. pylori</i> sa strahom od želučanog karcinoma.
Znanstveni dokaz: 1a do 4 Razina preporuke: A

U regijama s niskom incidencijom karcinoma želuca potrebno je identificirati bolesnike visokog rizika od razvoja ove bolesti. To su bliski rođaci oboljelih od želučanog karcinoma u kojih je rizik od nastanka karcinoma dva do tri puta veći nego u kontrolnoj populaciji.⁹²⁻⁹⁸ Ako je u bliskoj obitelji više od jednog oboljelog od karcinoma želuca, rizik od obolijevanja povećan je deset puta. Bolesnici s mutacijom gena CDH-1 zahtijevaju konzultaciju s genetičarom i profilaktičku gastrektomiju.⁹⁹⁻¹⁰¹ U rizične skupine s apsolutnom indikacijom za eradikacijsku terapiju spadaju bolesnici s prethodnom želučanom operacijom, bolesnici s



Slika 1. Sažetak preporučenih postupaka za bolesnike s atrofičnim gastritisom, želučanom intestinalnom metaplazijom i želučanom epitelnom displazijom

Fig. 1. Summary of proposed management for patients with atrophic gastritis, gastric intestinal metaplasia and gastric epithelial dysplasia.

anamnezom želučane neoplazme (MALT limfom, adenom, karcinom), bolesnici s pangastritisom te bolesnici s gastritisom koji prevladava u korpusu. Ti bolesnici čine skupinu visokog rizika od nastanka želučanog karcinoma, osobito ako imaju izraženu i želučanu atrofiju ili intestinalnu metaplaziju.^{102–105}

Bolesnici koji su uzimali inhibitore protonske pumpe dulje od 12 mjeseci i bolesnici u kojih je planirano dugotrajno liječenje ovim lijekovima imaju također povećan rizik od nastanka želučanog karcinoma.¹⁰⁶ Bolesnici koji su izloženi jednom ili više jačih okolišnih karcinogenih za razvoj želučanog karcinoma poput pušenja, snažne izloženosti nekim aeroonečišćivačima poput prašine, cementa, ugljena, kremenca, kao i bolesnici koji žive u regijama s visokom incidencijom želučanog karcinoma moraju biti podvrgnuti liječenju infekcije *H. pylori*.¹⁰⁷ Bolesnici s infekcijom želučane sluznice *H. pylori* i izraženim strahom od mogućeg nastanka karcinoma želuca također trebaju biti podvrgnuti eradikacijskoj terapiji.⁷⁸

Tvrđnja br. 14: Vakcinacija bi bila najbolja mjera za eliminaciju infekcije *H. pylori* u populaciji. Unatoč zasada nezadovoljavajućim rezultatima vrlo su važna daljnja istraživanja u nastojanju za proizvodnju djelotvorne vakcine.

Znanstveni dokaz: 4

Razina preporuke: A

Iako bi vakcinacija bila najbolja opcija za eliminiranje infekcije *H. pylori* u populaciji, posebno u zemljama u razvoju gdje je prokuženost populacije još i sad viša od 80%, vakcina pogodna za uporabu u humanoj medicini još nije dostupna. Nova istraživanja na tom području još su u tijeku. Zasada je proizvedena vakcina pogodna za prevenciju i liječenje životinja inficiranih *H. pylori*.

8. Zaključak

Želučani karcinom i danas je velik svjetski problem. Intestinalni tip želučanog karcinoma razvija se u kaskadi dobro definiranih i prepoznatljivih prekursorskih promjena (upala – metaplazija – displazija – karcinomska sekvencija).¹⁰⁸ Postignuto je više svjetskih dogovora o tome da identifikacija i aktivno praćenje bolesnika s takvim promjenama i lezijama može dovesti do rane dijagnoze želučanog karcinoma, u fazi kada je on u visokom postotku potpuno izlječiv. Ovo može biti vrlo važna mjera prevencije pojavnosti i mortaliteta od želučanog karcinoma u zemljama u razvoju, ali i u razvijenim zemljama. Međutim, iako se te promjene želučane sluznice nalaze vrlo često u svakodnevnoj praksi, zasada nije bilo internacionalnih preporuka koje bi vodile kliničare u njihovoj brizi za svakoga pojedinog bolesnika. To dovodi do velike heterogenosti u praksi i u konačnici do nemogućnosti otkrivanja najvećeg broja želučanih karcinoma u ranoj kurabilnoj fazi. Standardizacija postupaka donijela bi velike koristi bolesnicima, a može biti istodobno i isplativa jer se raspoloživa financijska sredstva mogu fokusirati na bolesnike s najvećim rizikom.

Tijekom 2012. godine publiciran je tzv. Europski postupnik za praćenje prekarcinoma i lezija na želučanoj sluznici u svakodnevnoj praksi.¹⁰⁹ Sudionici Hrvatske konsenzusne konferencije održane krajem 2012. godine prihvatili su Europske smjernice za postupke praćenja bolesnika s nalazom atrofičnoga gastritisa, intestinalne metaplazije i displazije (slika 1.), a u svrhu prevencije malignih želučanih bolesti. Pritom je naglašena potreba histološke

analize želučane sluznice s dovoljnim brojem uzetih uzoraka – najmanje po 2 uzorka iz korpusa i antruma. U svakom bolesnika s nalazom *H. pylori* potrebno je provesti eradikacijsku terapiju. Osnovni nalaz koji stratificira bolesnike u dvije grupe jest nalaz epitelne displazije. Bolesnici s atrofijom i intestinalnom metaplazijom bez displazije kontroliraju se svake 2 – 3 godine, a bolesnici s displazijom znatno češće. Kod visokog stupnja displazije najčešće je potrebno pregled ponoviti odmah, radi uzimanja više histoloških uzoraka pa ga ponavljati svakih 6 do najviše 12 mjeseci. Kod nalaza uznapredovalih promjena potrebno je učiniti i *staging* resekciju, endoskopskim ili kirurškim pristupom. I kod nalaza niskog stupnja displazije pregled je potrebno ponavljati u razmacima od najviše 12 mjeseci, uvijek s dovoljnim brojem histoloških uzoraka.

LITERATURA

1. *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1–241.
2. Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. Dig Dis 2011;29:459–64.
3. Polk DB, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. Nat Rev Cancer 2010;10:403–14.
4. Hansson L-E, Engstrand L, Nyrén O i sur. *Helicobacter pylori* infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. Gastroenterology 1993;105:1098–103.
5. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP i sur. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325:1127–31.
6. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J i sur. *Helicobacter pylori* infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst 1991;83:640–3.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C i sur. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772–81.
8. Ley C, Mohar A, Guarner J i sur. *Helicobacter pylori* eradication and gastric preneoplastic conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:4–10.
9. Correa P, Fontham ET, Bravo JC i sur. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. J Natl Cancer Inst 2000;92:1881–8.
10. Asaka M, Kato M, Takahashi S i sur. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. Helicobacter 2010;15:1–20.
11. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC i sur. S3-guideline »*Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease« of the German society for digestive and metabolic diseases (DGVS) in cooperation with the German society for hygiene and microbiology, society for pediatric gastroenterology and nutrition e. V., German society for rheumatology, AWMF-registration-no. 021 / 001. Z Gastroenterol 2009;47:1230–63.
12. Fock KM, Talley N, Moayyedi P i sur. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:351–65.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C i sur. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646–64.
14. Malfertheiner P, Bornschein J, Selgrad M. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer pathogenesis: a chance for prevention. J Dig Dis 2010;11:2–11.
15. Ford AC, Axon AT. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. Helicobacter 2010;15(Suppl 1):1–6.
16. *Helicobacter and Cancer Collaborative Group*. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001;49:347–53.
17. Brenner H, Arndt V, Stegmaier C i sur. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? Am J Epidemiol 2004;159:252–8.
18. Ekstrom AM, Held M, Hansson LE i sur. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. Gastroenterology 2001;121:784–91.
19. Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O, Lindgren A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. Gastroenterology 1995;109:885–8.
20. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H i sur. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. Gut 2008;57:298–305.

21. Mera R, Fonham ET, Bravo LE i sur. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005;54:1536–40.
22. You WC, Brown LM, Zhang L i sur. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:974–83.
23. Take S, Mizuno M, Ishiki K i sur. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1037–42.
24. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH i sur. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;151:121–8.
25. Yanaoka K, Oka M, Ohata H i sur. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer* 2009;125:2697–703.
26. Salama N, Guillemain K, McDaniel TK i sur. A whole-genome microarray reveals genetic diversity among *Helicobacter pylori* strains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:14668–73.
27. Enroth H, Kraaz W, Engstrand L i sur. *Helicobacter pylori* strain types and risk of gastric cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:981–5.
28. Peek RM Jr, Crabtree JE. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 2006;208:233–48.
29. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N i sur. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297–301.
30. Backert S, Ziska E, Brinkmann V i sur. Translocation of the *Helicobacter pylori* CagA protein in gastric epithelial cells by a type IV secretion apparatus. *Cell Microbiol* 2000;2:155–64.
31. Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B i sur. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science* 2000;287:1497–500.
32. Kwok T, Zabler D, Urman S i sur. *Helicobacter* exploits integrin for type IV secretion and kinase activation. *Nature* 2007;449:862–6.
33. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S i sur. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science* 2002;295:683–6.
34. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat Rev Cancer* 2004;4:688–94.
35. Tsutsumi R, Higashi H, Higuchi M i sur. Attenuation of *Helicobacter pylori* CagA SHP-2 signaling by interaction between CagA and C-terminal Src kinase. *J Biol Chem* 2003;278:3664–70.
36. Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol* 2008;10:1573–81.
37. Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A i sur. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA. *Science* 2003;300:1430–4.
38. Acosta N, Quiroga A, Delgado P i sur. *Helicobacter pylori* CagA protein polymorphisms and their lack of association with pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2010;16:3936–43.
39. Yamaoka Y, Kato M, Asaka M i sur. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. *Intern Med* 2008;47:1077–83.
40. Galmiche A, Rassow J, Doye A i sur. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. *EMBO J* 2000;19:6361–70.
41. Kuck D, Kolmerer B, Iking-Konert C i sur. Vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* induces apoptosis in the human gastric epithelial cell line AGS. *Infect Immun* 2001;69:5080–7.
42. Leunk RD, Johnson PT, David BC i sur. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1988;26:93–9.
43. Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol* 2005;3:320–32.
44. Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT i sur. Clinical and pathological importance of heterogeneity in VacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:92–9.
45. Prinz C, Hafsi N, Voland P i sur. *Helicobacter pylori* virulence factors and the host immune response: implications for therapeutic vaccination. *Trends Microbiol* 2003;11:134–8.
46. Iver D, Arnquist A, Ogren J i sur. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998;279:373–7.
47. Rad R, Gerhard M, Lang R i sur. The *Helicobacter pylori* blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response. *J Immunol* 2002;168:3033–41.
48. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N i sur. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:12778–83.
49. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH i sur. The role of interleukin-1 polymorphism in the pathogenesis of gastric cancer. *Nature* 2001;412:99.
50. Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV i sur. Mucosal tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut* 1991;32:1473–7.
51. Santini D, Angeletti S, Ruzzo A i sur. Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr3999Ile polymorphisms in gastric cancer of intestinal and diffuse histotypes. *Clin Exp Immunol* 2008;154:360–4.
52. Canedo P, Corso G, Pereira F i sur. The interferon gamma receptor 1 (IFNGR1)-56C/T gene polymorphism is associated with increased risk of early gastric carcinoma. *Gut* 2008;57:1504–8.
53. Hamilton JP, Meltzer SJ. A review of the genomics of gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(4):416–25.
54. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF i sur. A prospective study of tobacco, alcohol and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007;165:1424–33.
55. Palli D. Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *J Gastroenterol* 2000;35(Suppl112):84–9.
56. Woodward M, Tunstall-Pedoe H, McColl K. *Helicobacter pylori* infection reduces systemic availability of dietary vitamin C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:317–22.
57. You WC, Zhang L, Gail MH i sur. Gastric dysplasia and gastric cancer: *Helicobacter pylori*, serum vitamin C, and other risk factors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1607–12.
58. Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G i sur. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:345–54.
59. Yang P, Zhou Y, Chen B i sur. Aspirin use and the risk of gastric cancer: a meta analysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1533–9.
60. Buckland G, Agudo A, Lujan L i sur. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:381–90.
61. Price AB. *The Sydney system: histological division*. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:209–222.
62. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161–81.
63. Rugge M, Correa P, Di Mario F i sur. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008;40:650–8.
64. Rugge M, Fassan M, Pizzi M i sur. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J Gastroenterol* 2011;7;17(41):4596–601.
65. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours, WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4. izd. Lyon: IARC; 2010, str. 3.
66. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL i sur. WHO Classification of Tumours, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. izd. Lyon: IARC; 2008, str. 2.
67. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N i sur. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004;109:138–43.
68. deVries AC, van Grieken NC, Looman CW i sur. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945–52.
69. Miki M, Morita M, Sasajima M i sur. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 2003;98:735–9.
70. Miki K, Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. *J Dig Dis* 2007;8:8–14.
71. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006;9:245–53.
72. Matsuhisa T, Matsukira N, Yamada N. Topography of chronic active gastritis in *Helicobacter pylori*-positive Asian populations: age-, gender- and endoscopic diagnosis-matched study. *J Gastroenterol* 2004;39:324–8.
73. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S i sur. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784–9.
74. Namikawa T, Hanazaki K. Mucin phenotype of gastric cancer and clinicopathology of gastric-type differentiated adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:4634–9.
75. Wolf EM, Geigl JB, Svrcek M i sur. Hereditary gastric cancer. *Pathologe* 2010;31:423–9.
76. Malfertheiner P. The intriguing relationship of *H. pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Dig Dis* 2011;29:459–64.
77. Forsythe SJ, Dolby JM, Webster AD i sur. Nitrate- and nitrite-reducing bacteria in the achlorhydric stomach. *J Med Microbiol* 1988;25:253–9.
78. Sobala GM, Schorah CJ, Sanderson M i sur. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989;97:357–63.
79. Selgrad M, Bornschein J, Malfertheiner P. Guidelines for treatment of *Helicobacter pylori* in the East and West. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:581–8.

80. Yeh JM, Kuntz KM, Ezzati M i sur. Exploring the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. *Int J Cancer* 2009;124:157–66.
81. Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter* 2008;13:56–61.
82. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;374:1449–61.
83. Ford AC, Forman D, Bailey AG i sur. A community screening program for *Helicobacter pylori* saves money: 10-year follow up of a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;129:1910–17.
84. Hansen JM, Wildner-Christensen M, Hallas J i sur. Effect of community screening for *Helicobacter pylori*: a 5-yr follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1106–13.
85. Wong BC, Lam SK, Wong WM i sur. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187–94.
86. Mabe K, Takahashi M, Oizumi H i sur. Does *Helicobacter pylori* eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? *World J Gastroenterol* 2009;15:4290–7.
87. Watairi J, Das KK, Amenta PS i sur. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on the histology and cellular phenotype of gastric intestinal metaplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:409–17.
88. Fukase K, Kato M, Kikuchi S i sur. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392–7.
89. Uemura N, Mukai T, Okamoto S i sur. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:639–42.
90. Nakagawa S, Asaka M, Kato M i sur. *Helicobacter pylori* eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl 4): 214–8.
91. Cheon JH, Kim JH, Lee SK i sur. *Helicobacter pylori* eradication therapy may facilitate gastric ulcer healing after endoscopic mucosal resection: a prospective randomized study. *Helicobacter* 2008;13:564–71.
92. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D i sur. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1128–33.
93. Chen MJ, Wu DC, Ko YC i sur. Personal history and family history as a predictor of gastric cardiac adenocarcinoma risk: a case-control study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1250–7.
94. Foschi R, Lucenteforte E, Bosetti C i sur. Family history of cancer and stomach cancer risk. *Int J Cancer* 2008;123:1429–32.
95. Gao Y, Hu N, Han X i sur. Family history of cancer risk for esophageal and gastric cancer in Shanxi, China. *BMC Cancer* 2009;9:269.
96. Kondo T, Toyoshima H, Tsuzuki Y i sur. Aggregation of stomach cancer history in parents and offspring in comparison with other sites. *Int J Epidemiol* 2003;32:579–83.
97. Munoz N, Plummer M, Vivas J i sur. A case-control study of gastric cancer in Venezuela. *Int J Cancer* 2001;93:417–23.
98. Shin CM, Kim N, Yang HJ i sur. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e34–9.
99. Blair V, Martin I, Shaw D i sur. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 262–75.
100. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC i sur. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? *Cancer* 2001; 92:181–7.
101. Cisco RM, Norton JA. Hereditary diffuse gastric cancer: surgery, surveillance and unanswered questions. *Future Oncol* 2008;4:553–9.
102. Simming C, Schaefer N, Standop J i sur. Gastric stump carcinoma – epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:133–9.
103. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990;150:2022–6.
104. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW i sur. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990;50:6486–9.
105. Tersmette AC, Giardiello FM, Tytgat GN i sur. Carcinogenesis after remote peptic ulcer surgery: the long-term prognosis of partial gastrectomy. *Scand J Gastroenterol* 1995;212:96–9.
106. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK i sur. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2009;100:1503–7.
107. Chung HW, Noh SM, Lim JB. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J Gastroenterol* 2010;16:256–63.
108. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554–3560.
109. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC i sur. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Helicobacter Study Group, European Society of Pathology, and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. *Endoscopy* 2012;44: 74–94.

CISTINSKA UROLITIJAZA: PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PREVENCIJU RECIDIVA

CYSTINE UROLITHIASIS: RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND RECURRENCE PREVENTION

HRVOJE KUVEŽDIĆ, DALIBOR ŠIMUNOVIĆ, DANIJEL MRAZOVAC, DAVOR LIBRENJAK, ROMANO OGUIĆ, BOJAN JELAKOVIĆ, DUBRAVKA MIHALJEVIĆ, ANTE RELJIĆ*

Deskriptori: Urolitijaza – dijagnoza, kemija, liječenje, prevencija; Cistinurija – dijagnoza, genetika, komplikacije, liječenje; Cistin – analiza

Sažetak. Cistinska litijaza dijagnostički je i terapijski izazov, a u našoj literaturi do sada nije bilo ujedinenih prikaza kako valja postupati s ovakvim bolesnicima. Ovaj dokument rezultat je rasprava na tom sastanku uz nadogradnju nakon simpozija putem elektroničkih sjednica i ekspertno je mišljenje stručnjaka. Nadamo se da će članak biti od praktične koristi brojnim kolegama koji se susreću s problemom litijaze, a one koji to rjeđe imaju prilike, podsjetit će na ovaj oblik kamenaca mokraćnog sustava. Ovaj dokument namijenjen je primarno urolozima i nefrolozima, ali i svim općim internistima te liječnicima obiteljske medicine jer će svima, vjerujemo, olakšati razmišljanja kada se suoče s takvim bolesnikom.

Descriptors: Urinary calculi – diagnosis, chemistry, therapy, prevention and control; Cystinuria – diagnosis, genetics, complications, therapy; Cystine – analysis

Summary. Cystine lithiasis is a diagnostic and therapeutic challenge. This consensus document has outgrown of discussion of experts in nephrology and urology. It is our hope that this document will be of use for all physicians who are facing this disturbing type of urolithiasis. So far, in our national literature there have been no comprehensive documents dealing with this entity and we believe that not only nephrologists and urologists will benefit, but also specialists in internal medicine and general practitioners.

Liječ Vjesn 2014;136:68–72

Cistinska litijaza dijagnostički je i terapijski izazov, a u našoj literaturi do sada nije bilo ujedinenih prikaza kako valja postupati s ovakvim bolesnicima. Potaknuta inicijativom Referentnog centra za litijazu Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske pri Klinici za urologiju Kliničkoga bolničkog centra Osijek, skupina stručnjaka – urologa i nefrologa iz vodećih hrvatskih ustanova – raspravljala je o ovom problemu na Okruglom stolu održanom na 10. Osječkim urološkim i 3. Osječkim nefrološkim danima (Osijek, 16–18. svibnja 2013. godine). Svi sudionici članovi su Hrvatskog društva za urologiju ili Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Smjernice nisu financirane ni od jednog društva, farmaceutske tvrtke ili neke druge institucije, nego su plod dobrovoljnog altruističkog angažmana koautora. Ovaj dokument rezultat je rasprava na tom sastanku uz nadogradnju nakon simpozija putem elektroničkih sjednica i ekspertno je mišljenje stručnjaka. U ovom entitetu, kao ni u velikom broju drugih kliničkih problema, uključujući čak i pojedine segmente arterijske hipertenzije, ne postoji adekvatan broj kontroliranih randomiziranih kliničkih pokusa. Budući da ni mi nismo mogli raspolagati podacima iz randomiziranih kliničkih pokusa, za cijeli tekst vrijedi najviše preporuka klase 2A, razina dokaza B ili C. Nadamo se da će članak biti od praktične koristi brojnim kolegama koji se susreću s problemom litijaze, a one koji to rjeđe imaju prilike, podsjetit će na ovaj oblik kamenaca mokraćnog sustava. Ovaj dokument namijenjen je primarno urolozima i nefrolozima, ali i svim općim internistima te liječnicima obiteljske medicine jer će svima, vjerujemo, olakšati razmišljanja kada se suoče s takvim bolesnikom.

Tema urolitijaze pojavljuje se u medicinskim zapisima još od antičkih vremena. Hipokrat u svojim djelima opisuje renalnu koliku, ali spominje i kamence mjehura kao jedini

pojedinačni entitet u zakletvi. O kamencima su pisali i brojni hrvatski, pa i slavonski liječnici. Tako je Ferdo Knopp 1877. godine opisao liječenje kamenca mokraćnog mjehura u žena odstranjivanjem kroz »vodopust«, uz uporabu »zdruc-kalice«.¹

Od predindustrijskog doba prema suvremenom dobu učestalost urolitijaze znatno se povećavala (posljednje desetljeće oko 1,5% na godinu).² S vremenom je došlo do pomaka učestalosti incidencije urolitijaze iz donjih mokraćnih putova prema gornjima. Iako je učestalost urolitijaze veća u muškaraca, zamijećeno je smanjivanje razlike između spolova.³ Urolitijaza je treće najučestalije stanje u urologiji, nakon uroinfekta i bolesti prostate.⁴ Prevalencija urolitijaze u razvijenim je zemljama 10 – 12% u muškaraca i oko 5% u žena.⁵ Na svjetskoj razini prevalencija varira od 2 do 20%.² Poseban je problem činjenica da će u 40 – 50% bolesnika urolitijaza recidivirati unutar 3 – 10 godina.⁶ Učestalost urolitijaze u pedijatrijskoj je populaciji oko 0,15%, a 40% djece s kamencem ima pozitivnu obiteljsku anamnezu.² Tako-

* Referentni centar za urolitijazu Ministarstva zdravlja RH, Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek (prim. Hrvoje Kuveždić, dr. med.; dr. sc. Dalibor Šimunović, dr. med.), Klinika za urologiju, KBC Zagreb (prim. Danijel Mrazovac, dr. med.), Odjel za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (doc. dr. sc. Davor Librenjak, dr. med.), Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (dr. sc. Romano Oguić, dr. med.), Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.), Klinički odjel za nefrologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek (doc. dr. sc. Dubravka Mihaljević, dr. med.), Klinika za urologiju, KBC »Sestre milosrdnice« (prim. dr. sc. Ante Reljić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. D. Šimunović, Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, e-mail: simunovic.dalibor@gmail.com

Primljeno 20. studenoga 2013., prihvaćeno 24. veljače 2014.

der 40% djece s urolitijazom ima predisponirajući metabolički poremećaj.⁷

Modaliteti liječenja urolitijaze znatno su se mijenjali tijekom povijesti. Svaka promjena u liječenju urolitijaze označavala je i početak nove ere urološke kirurgije. Inovacije instrumentarija i kirurških tehnika u liječenju urolitijaze posljedično su unaprijedile operacijsko liječenje i drugih uroloških bolesti. Otvorene operacije zbog kamenaca urotakta bile su učestale, s udjelom od 30 do 40% u ukupnom broju uroloških zahvata. Početkom 1980-ih godina dolazi do pomaka: uvođenjem endoskopskih metoda ureterorenoskopije (URS) i perkutane nefrolitotomije (PCNL), a potom i ekstrakorporalne udarnovalne litotripsije (ESWL) revolucionarno se promijenilo liječenje urolitijaze. Napredak se nije na tome zaustavio, tako da danas endoskopska retrogradna intrarenalna kirurgija (RIRS) uz lasersku tehnologiju za destrukciju kamenca postupno preuzima primat pred URS-om i PCNL-om.³

Uobičajena učestalost cistinske litijaze jest 1 – 2% u odraslih i 6 – 8% u djece (prema nekim autorima do 10%).^{2,8,9–11} Bolest se najčešće javlja u trećem desetljeću.

Etiologija i patogeneza cistinske litijaze

Cistinska urolitijaza jedina je klinička manifestacija cistinurije.¹² Cistinurija je autosomno recesivna bolest obilježena defektom bubrežnog i crijevnog transporta dibazičnih aminokiselina cistina, metionina, ornitina i arginina.^{2,12}

Aminokiseline se filtriraju u glomerulu i gotovo potpuno se reapsorbiraju u proksimalnome zavijenom tubulu mehanizmom aktivnog i pasivnog transporta. Za transport dibazičnih aminokiselina u tubulima opisana su dva sistema: niskospecifični visokokapacitetni transport (reapsorpcija 80 – 90% filtrata dibazičnih aminokiselina, najviše izražen u S1 i S2) i visokospecifični niskokapacitetni sistem (reapsorpcija 10 – 20% filtrata dibazičnih aminokiselina, najviše izražen u S3 proksimalnog tubula).¹²

U tankom crijevu postoje dva transportna mehanizma za aminokiseline, ali je za cistin dokazano da se koristi samo jednim od dva raspoloživa.

Prva klasifikacija cistinurije prema fenotipu oboljelih predložena je još i prije nego što je opisana genska podloga bolesti. Harris i Rosenberg^{13,14} opisali su tri tipa cistinurije prema količini izlučenog cistina u roditelja oboljele osobe (obvezni heterozigoti).¹⁵ U tipu I roditelji imaju normalnu ekskreciju cistina bubrežima, dok u tipu II i III roditelji imaju povišeno izlučivanje cistina urinom. Tip II je obilježen izrazitim, a tip III minimalnim povišenjem cistina izlučenog urinom. Molekularnom i genskom analizom uočeno je da takva podjela ne zadovoljava i da postoje preklapanja između opisanih tipova. Opisana su dva zahvaćena gena: SLC3A1 na kromosomu 2. (2p16,3–21) i SLC7A9 na kromosomu 19. (19q13.1). Gen SLC3A1 kodira protein rBAT koji je povezan s visokospecifičnim niskokapacitetnim transportom, a gen SLC7A9 kodira protein AT (BAT1) koji je povezan s niskospecifičnim visokokapacitetnim transportom.^{3,12,15,16} Na temelju genske analize Međunarodni konzorcij za cistinuriju (*International Cystinuria Consortium* – ICC) predložio je podjelu u tri tipa ovisno o zahvaćenom genu i kromosomu: A – zahvaćen gen SLC3A1 (tip I), B – zahvaćen gen SLC7A9 (tip non-1) i AB – zahvaćena oba gena.³

Kod svih opisanih oblika cistinurije povećanje je izlučivanje cistina urinom koje dovodi do kristalizacije cistina i formiranja cistinskih kamenaca. Cistin je dimer dviju molekula cisteina i znatno je manje topljiv u urinu od cisteina.

Normalne su vrijednosti cistina u urinu 40 – 80 mg/24 sata, a cistinurija je definirana kao vrijednosti više od 250 mg u 24-satnom urinu. U osoba s homozigotnom cistinurijom zabilježene su vrijednosti od 500 do 900 mg u 24-satnom urinu. Topljivost cistina raste s porastom vrijednosti pH urina (pH cistina je 8,3): kod pH 6,0 je 200 mg/L, kod pH 7,0 je 400 mg/L, a kod pH većeg od 9,0 je 1 g/L. Osim količine izlučenog cistina te pH urina i drugi faktori mijenjaju topljivost cistina: veća ionska snaga urina (više otopljenih iona) i veća količina koloida povećavaju topljivost cistina. Hiperkalciurija, hipocitaturija i hiperurikozurija smanjuju topljivost cistina. Za cistin nije dokazan specifičan inhibitor kristalizacije.³

Klinička prezentacija i dijagnostika

1. Dijagnostika bolesnika sa sumnjom na cistinsku urolitijazu

Nema razlike u simptomima prilikom prve prezentacije bolesnika s cistinskim kamencima u odnosu na druge bolesnike s litijazom, osim što je znatno veći udio cistinske litijaze u pedijatrijskoj i adolescentnoj populaciji u odnosu na odrasle. Pozitivna obiteljska anamneza litijaze izuzetno je važan anamnestički faktor, kao i prvo javljanje urologu mlađeg bolesnika s kamencom urotakta i anamnezom prijašnje simptomatologije urolitijaze ili spontane ekspulzije kamenca. Prilikom dijagnostičke obrade provode se uobičajene pretrage propisane algoritmima obrade: anamneza, mikroskopska analiza sedimenta urina (eritrociturija, analiza kristala), mikrobiološke analize, sastav 24-satnog urina, biokemijske pretrage seruma (ureja, kreatinin), nativni rendgenogram urotakta (KUB – *Kidney Ureter Bladder*), UZ urotakta, intravenska ili infuzijska urografija (preporučljivo u mlađe populacije s obzirom na dozu zračenja) i eventualno spiralni CT s urografskim prikazom ili bez njega.

Izuzetno su bitni podaci o obiteljskoj anamnezi i eventualnim prijašnjim simptomima urolitijaze, koji mogu usmjeriti obradu prema otkrivanju predisponirajućega gensko-metaboličkog poremećaja, uključujući i cistinuriju.

Analiza urina može pokazati eritrocituriju u skladu s dijagnozom, a mikrobiološke analize pomoći će da se isključe uroinfekt i eventualna sumnja na infektivne kamence. U 17 – 25% bolesnika s cistinurijom u sedimentu urina detektiraju se karakteristični prozirnobiljeli šesterokutni kristali cistina.² Analiza sastava 24-satnog urina od presudne je koristi u slučaju kliničke sumnje na cistinsku litijazu ili drugi gensko-metabolički poremećaj. Količine veće od 250 mg cistina u 24-satnom urinu dijagnostički su specifične za cistinuriju. Unatoč činjenici da je u većine bolesnika analizom odstranjenog kamenca potvrđena cistinska litijaza analiza 24-satnog urina neizostavna je u daljnjoj dijagnostici i liječenju.^{12,17}

Radiološka obrada služi za određivanje lokacije, broja, veličine, oblika i eventualno kompozicije kamenca. UZ urotakta daje uvid u veličinu i lokaciju kamenaca te moguću opstruktivnu komponentu koja zahtijeva hitnu urološku intervenciju. Nativnom snimkom urotakta prikazuje se broj, oblik i veličina kamenaca te u iznimnim slučajevima moguća pretpostavka o kemijskom sastavu kamenca (organski, kalcijski ili cistinski). U bolesnika s cistinskom litijazom češći je nalaz multiplih kamenaca (tri ili više u istom bubregu), odnosno parcijalnih ili kompletnih odljeva kanalnog sustava bubrega. Na nativnoj snimci urotakta cistinski su kamenci izgleda mliječnog stakla, nešto bljeded denziteta u odnosu na kalcijske kamence. Nativnom snimkom uro-

trakta, a osobito CT-om može se dobiti uvid u morfologiju cistinskog kamenca. Prema prikazu mogu biti »glatki« ili »grubi«, što je važno za odabir metode liječenja, s obzirom na to da se »grubi« cistinski kamenci znatno uspješnije liječe ESWL-om.^{10,18} Intravenska (infuzijska) urografija i CT (s urografskim prikazom ili bez njega) daju uvid u smještaj kamenca u kanalnom sustavu potreban u planiranju liječenja. Iako CT daje kvalitetniji prikaz s više morfoloških parametara, mora se uzeti u obzir znatno viša doza zračenja, kao i predvidljiva akumulacija zračenja zbog nužnosti doživotnog praćenja statusa litijaze uz učestale radiološke kontrole.

Nakon odstranjenja kamenca provodi se analiza sastava kamenca koja daje konačnu potvrdu cistinske litijaze (infracrvena spektrometrija ili termografska analiza).

2. Dijagnostička obrada bolesnika s potvrđenom cistinskom litijazom

Nakon što je analizom sastava kamenca potvrđena cistinska litijaza potrebno je provesti proširenu obradu bolesnika. Cilj je obrade odrediti tip cistinurije, kao i utjecaj drugih čimbenika u stvaranju cistinskih kamenaca.^{2,6,15}

a) Obrada članova obitelji

- anamneza, klinički pregled, mikroskopska analiza sedimenta urina te analiza 24-satnog urina u braće i sestara bolesnika
- u slučaju potvrđene cistinurije valja snimiti UZ bubrega i rendgenogram urotrakt

b) Metabolička obrada bolesnika

- analiza seruma: ureja, kreatinin, kalcij, fosfor, PTH, bikarbonati, glukoza, natrij, klor, ioni kiselina, magnezij, vitamin D
- ponovljena analiza urina (kvalitativno, kvantitativno i bakteriološki)
- analiza 24-satnog urina: cistin, natrij, kalij, kalcij, fosfati, magnezij, citrati, oksalati, ureja, kreatinin, pH
- samoanaliza pH urina od strane bolesnika u više navrata tijekom dana
- određivanje ukupnog volumena 24-satnog urina u više navrata

c) Genska analiza

Prema preporuci ICC-a (*International Cystinuria Consortium*)² suvremeni dijagnostički algoritam kod bolesnika s dokazanom cistinskom urolitijazom svakako bi trebao obuhvatiti i gensku analizu. Za sada je genotipizacija tek od akademskog značenja, ali predvidljiva je rutinska klinička uporaba ove metode u skoroj budućnosti.

Prije provođenja genske analize radi utvrđivanja točno zahvaćenoga gena i klasifikacije prema tipu (A, B, AB) potrebno je usmjeriti istraživanje. U slučaju bolesnika čiji roditelji nemaju cistinuriju valja se usmjeriti na testiranje gena SLC3A1, a u slučaju pozitivne obiteljske anamneze testirati SLC7A9. Navedene preporuke ipak u manjem broju slučajeva neće biti od pomoći zbog nemogućnosti prikupljanja podataka pa u tom slučaju valja testirati oba gena.² Osobe oboljele od cistinurije nakon vlastite genske analize treba usmjeriti na gensko savjetovanje o mogućim rizicima za njih i eventualno potomstvo.²

Liječenje cistinske litijaze

Liječenje bolesnika s cistinskim kamencem zahtijeva dva jasno odvojena postupka:

- aktivno odstranjivanje kamenca
- profilaksu stvaranja recidivnog kamenca.

Aktivno odstranjivanje kamenca

Aktivno odstranjivanje kamenca provodi se ponajprije minimalnoinvazivnim metodama (ESWL i endoskopski zahvati). Poštednost zahvata imperativ je s obzirom na predvidljive recidive u bolesnikovoj budućnosti. Dugo godina spekuliralo se o opravdanosti liječenja cistinske litijaze ESWL-om s obzirom na prvobitne rezultate koji su bili relativno nezadovoljavajući.^{10,17,18} Ipak, pažljivom selekcijom bolesnika, osobito kad se uzmu u obzir morfologija cistinskog kamenca i lokacija unutar urotrakt, moguće je uspješno liječenje cistinske litijaze ESWL-om. Prema usuglašenim preporukama^{8,9,11} ESWL je metoda prvog izbora za kamence do 300 mm² ili najvećeg promjera do 20 mm.

U bolesnika s većim kamencima (> 300 mm² ili najvećeg promjera > 20 mm) u kanalnom sustavu bubrega preporučuje se obaviti perkutanu nefrolitotomiju. Kamence u mokraćovodu primarno tretiramo ESWL-om, a u slučaju izostanka zadovoljavajućeg rezultata preporučuje se učiniti ureterorenoskopiju s destrukcijom kamenca i odstranjivanjem fragmenata. Endoskopska retrogradna intrarenalna kirurgija (RIRS – *Retrograde IntraRenal Surgery*) ili fleksibilna ureterorenoskopija (FURS – *Flexible UreteroRenoscopy*) uz primjenu lasera postupno preuzimaju mjesto metode prvog izbora i u liječenju cistinske litijaze.

Cistinski kamenci mogu se otopiti *in situ* primjenom THAM-a (trihidroksimetil-aminometan) ili otopine acetilcisteina. Solubilna otopina aplicira se putem prethodno postavljena nefrostomijskog katetera, retrogradnog katetera ili putem RIRS-a. Klinička primjena ove metode u današnje je vrijeme zanemariva.¹⁷

Učestalost je otvorene kirurgije u liječenju cistinske litijaze minimalna, uglavnom rezervirana za kompletne odljevne kamence bubrega ili za bolesnike s utvrđenom organskom zaprekom u drenaži urina.

Profilaksa recidiva kamenca

Liječenje je cistinske litijaze doživotno. Bez adekvatne profilakse recidiv je cistinskog kamenca neizbježan. Profilaksa se sastoji od dijetalnih mjera, adekvatne hidratacije, alkalizacije urina i medikamentnog liječenja. Bolesniku je izuzetno važno objasniti da navedene mjere nemaju alternativu.

Dijetalnim mjerama potrebno je postići smanjen unos proteina životinjskog podrijetla. Preporučuje se dijeta siromašna metioninom iako je suradljivost bolesnika na takvu dijetu niska. Također upitna je medicinska opravdanost dijetne siromašne esencijalnim aminokiselinama u pedijatrijskoj populaciji. Dnevni unos soli potrebno je ograničiti na manje od 2 grama.^{12,15,19}

Cilj je održavanje adekvatne hidratacije s postizanjem dnevne diureze > 3,5 litre. Preporučuje se uzimati alkalizirajuća pića i pića s citrusima. Dnevni unos tekućine trebao bi biti od 3,5 do 4 litre (250 ml na sat), a potrebno je piti prije spavanja i prije svakoga noćnog mokrenja.^{12,15}

Ciljani i održivi pH urina u bolesnika s cistinurijom je 7,5. Za alkalizaciju urina rabe se natrij-bikarbonat (soda bikarbona), natrij-kalij-bikarbonat i acetazolamid (250 mg 3 x na dan).^{12,15,17}

Medikamentno liječenje provodi se lijekovima koji sadržavaju slobodne tiolne skupine. Djelovanje lijekova sastoji se u vezanju molekule cisteina, koja je znatno topljivija od cistina. Time se blokira vezanje dviju molekula cisteina u cistin.¹⁵ D-penicilamin (oko 50% bolesnika ima znatne nuspojave zbog kojih je suradljivost malena) i alfa-merkap-

topropionilglicin (tiopronin, znatno niža toksičnost i udio nuspojava) dva su glavna preparata za primjenu.^{15,17,19,20} Primjena inhibitora angiotenzin-konvertaze (kaptoprila), iako kontroverzna i bez dosljednih dokaza,^{12,15,19} opravdana je i može se pokušati, osobito u bolesnika s hipertenzijom, kao i u bolesnika koji ne podnose alfa-merkaptopropionilglicin i D-penicilamin.

Preporuke za higijensko-dijetetsko i medikamentno liječenje recidivirajuće cistinske nefrolitijaze

Opće mjere

- prevencija infekcije urotrakta
- redovite kontrole kiselosti urina 2 do 3 puta na dan (pH-vrijednost)
- dostatan unos tekućine radi razrjeđenja mokraće
- regulacija tjelesne težine
- redovite, ali ne pretjerane fizičke aktivnosti
- izbjegavanje stresa
- omogućavanje dostatnoga noćnog odmora
- redovita kontrola vrijednosti dušičnih metabolita u serumu (ureja i kreatinin) i redovita kontrola urina: sediment urina, pH-vrijednost, nitriti, razina cistina u 24 h urinu, urinokultura.

Medikamentna terapija

a) alkalizacija mokraće

- soda bikarbona – 3 do 5 žličica na dan – ovisno o pH-vrijednosti – cilj je držati pH-vrijednost iznad 7,5
- ako bolesnik ne podnosi sodu bikarbonu, valja ordinirati Uralyt U ili Blemaren N, također uz redovite kontrole kiselosti mokraće.

b) ordiniranje alfa-merkaptopropionilglicina (tvornički nazivi lijeka Thiola, Tiopronin, Captimer)

- početno doziranje navedenog lijeka jest 250 mg na dan (1 tableta)
- doziranje se titrira ovisno o kontrolnim vrijednostima ekskrecije cistina u 24 satnom urinu do ukupno 8 tableta na dan.

c) D-penicilamin

- unatoč relativnoj opsoletnosti ostaje kao jedina medikamentna alternativa u slučaju nepodnošenja merkaptopropionilglicina.

Unos tekućine

- cilj je razrijediti mokraću ravnomjernim unosom tekućine tijekom dana od približno 2,5 dl na sat, a tijekom noći također unositi tekućinu prije spavanja i prije svakog mokrenja
- ukupna dnevna diureza trebala bi iznositi između 3,5 i 4 litre
- preporučena je upotreba alkalizirajućih mineralnih voda s visokim razinama bikarbonata. Također se pre-

poručuju limunada, voćni čajevi, razrijeđeni sok od jabuke

- unos kave i crnog čaja treba reducirati na maksimalno 2 šalice na dan
- izbjegavati gazirana pića, odnosno pića s visokim sadržajem šećera.

Preporučena prehrana

- cilj je smanjiti unos aminokiselina na minimum, a također držati pod kontrolom unos natrija, ponajprije natrijeva klorida (kuhinjske soli)
- valja ograničiti unos hrane bogate proteinima: meso, riba, jaja, tvrdi sir
- preporučuje se vegetarijanska dijeta uz eventualno dva mesna obroka na tjedan te jedan riblji obrok
- treba izbjegavati dosoljavanje jela, konzerviranu hranu, ukiseljeno povrće, suhomesnate proizvode.

LITERATURA

1. Knopp F. O kamencu. Glasnik društva slavonkih liečnika 1877;6:45.
2. Eggermann T, Venghaus A, Zerres K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. Orphanet J Rare Dis 2012;7:19.
3. Pearle MS, Lotan Y. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology and pathogenesis. U: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, ur. Campbell-Walsh. Urology, 10. izd. Cleveland: Elsevier; 2012, str. 45–6.
4. Stoller ML. Urinary stone disease. U: Emil A. Tanagho, Jack W, ur. McAninch. Smith's General Urology, 17. izd. New York: McGraw Medical; 2008, str. 246–77.
5. Hall PM. Nephrolithiasis: treatment, causes, and prevention. Cleve Clin J Med 2009;76(10):583–91.
6. Johri N, Cooper B, Robertson W, Choong S, Rickards D, Unwin R. An update and practical guide to renal stone management. Nephron Clin Pract 2010;116(3):c159–71.
7. Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. Pediatr Nephrol 2005;20(11):1587–92.
8. Seyyedzadeh A, Momtaz HE, Moradi MR, Moradi A. Pediatric cystine calculi in west of Iran: a study of 22 cases. Urol J 2006;3(3):134–7.
9. Kamran A, Prokar D, Mohammad SK. Cystine calculi: challenging group of stones. Postgrad Med J 2006;82:799–801.
10. Biočić M, Saraga M, Kuzmić AC i sur. Pediatric urolithiasis in Croatia. Coll Antropol 2003;27(2):745–52.
11. Slavković A, Radovanović M, Širić Z, Vlajković M, Stefanović V. Extracorporeal shock wave lithotripsy for cystine urolithiasis in children: outcome and complications. Int Urol Nephrol 2002–2003;34(4):457–61.
12. Stoller ML, Meng MV. Current Clinical Urology. Totowa: Humana Press Inc.; 2005.
13. Harris H, Mittwoch U, Robson EB. Phenotype and genotype in cystinuria. Ann Human Genet 1955;20:57–91.
14. Harris H, Robson E. Variation in homozygous cystinuria. Acta Genet Stat Med 1955;5:381–390.
15. Asplin JR. Pathophysiology and management of cystine stones. Informa Healthcare 2009; str. 105–118.
16. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. J Clin Invest 2005;115(10):2598–608.
17. Tiselius HG. New horizons in the management of patients with cystinuria. Curr Opin Urol 2010;20(2):169–73.
18. Trinchieri A, Montanari E, Zanetti G, Lizzano R. The impact of new technology in the treatment of cystine stones. Urol Res 2007;35(3):129–32.
19. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. EAU Guidelines on urolithiasis. Arnheim: European Association of Urology Guidelines office; 2012, str. 934–1034.
20. DeBerardinis RJ, Coughlin CR 2nd, Kaplan P. Penicillamine therapy for pediatric cystinuria: experience from a cohort of American children. J Urol 2008;180(6):2620–3.

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE HEREDITARNOG ANGIOEDEMA

GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEREDITARY ANGIOEDEMA

ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ, VOJKO ROŽMANIĆ, BRANIMIR ANIĆ, NEDA ABERLE,
GORAN RAČIĆ, SRĐAN NOVAK, DAVOR SUNARA, BORIS GRDINIĆ, LJERKA KARADŽA-LAPIĆ,
MELANIJA RAŽOV RADAS, BORIS KARANOVIĆ, BARBARA KVENIĆ*

Deskriptori: Hereditarni angioedem – dijagnoza, patofiziologija, farmakoterapija, prevencija; Protein inhibitor C1 – analiza, terapijska primjena; Komplement C1 – antagonisti i inhibitori; Bradikininski B2 receptor – antagonisti i inhibitori; Bradikinin – analozi i derivati; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Hereditarni angioedem (HAE) rijetka je, ali potencijalno za život opasna bolest zbog nepredvidivih napadaja bezbolnih, ograničenih, recidivirajućih otoka supkutanog ili submukoznog, intersticijskog tkiva u trajanju od nekoliko sati do nekoliko dana. Oboljelih od HAE u RH ima oko 100 (ali vjerojatno ima više nedijagnosticiranih). Poseban kvalitativni napredak u usklađivanju dogovora o liječenju HAE jesu Smjernice Svjetske alergološke organizacije koje su donesene 2012. Oslanjajući se na taj dokument, Radna grupa hrvatskih stručnjaka pripremila je prijedlog smjernica za liječenje HAE u Hrvatskoj. Napadaji angioedema u HAE posljedica su mutacije gena za plazmatski protein inhibitor C₁. Zbog manjka inhibitora ili njegove disfunkcionalnosti dolazi do okidačem (trigerom) potaknute autoaktivacije C1 i cijele kaskade s konačno povećanom propusnošću krvnih žila i edemom tkiva. Postoje tri tipa hereditarnog angioedema: tip I uzrokovan sniženom razinom C₁inh proteina, tip II uzrokovan proizvodnjom nefunkcionalnog C₁inh proteina te tip III karakteriziran normalnom funkcijom i razinom C₁inh. U svih bolesnika sa sumnjom na HAE mora se odrediti nivo C4 i inhibitora C1, kao i funkcija inhibitora C1. Liječenje akutne atake HAE: Svi napadaji angioedema koji onesposobe dijelove tijela i/ili zahvaćaju lice, vrat, trbuh, a pogotovo gornje dišne putove zahtijevaju liječenje. Terapija mora biti odmah dostupna (*On-Demand Treatment*). U akutnoj ataci treba odmah primijeniti koncentrat inhibitora C1 (dobiven iz plazme ili rekombinantni), ikatibant ili ekalantid. Ako ovi lijekovi nisu dostupni, akutni napadaji edema mogu se liječiti plazmom obrađenom detergentom. Ako se ovakva plazma ne može dobiti, angioedemi se liječe svježe smrznutom plazmom. Intubacija ili traheotomija moraju se izvesti na vrijeme ako progredira edem gornjih dišnih putova. U napadaju angioedema bolesnik može dobiti i adjuvantnu terapiju (analgetike, infuzije). Preporučuje se da svi bolesnici uvijek nose sa sobom lijekove za samoprimjenu. Preporučljiva je kratkoročna profilaksa edema prije kirurških zahvata (osobito stomatoloških zahvata), zahvata u kojima je potrebna endotrahealna intubacija, zahvata na gornjim dišnim putovima ili farinksu te prije bronhoskopije i endoskopije. Dugoročna profilaksa indicirana je ako se javi jedna ili više težih ataka angioedema na mjesec. Kao dugoročna profilaksa mogu se rabiti koncentrat inhibitora C1 ili androgeni. Probir djece za HAE trebalo bi odgoditi do 12. mjeseca života. Sve potomke bolesnika treba testirati.

Descriptors: Angioedemas, hereditary – diagnosis, physiopathology, drug therapy, prevention and control; Complement C1 inhibitor protein – analysis, therapeutic use, administration and dosage; Complement C1 – antagonists and inhibitors; Receptor, bradykinin B2 – antagonists and inhibitors; Bradykinin – analogs and derivatives; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Hereditary angioedema (HAE) is a rare but potentially fatal genetic disorder with nonpitting, nonerythematous, and not pruritic swelling which can affect the hands, feet, face, genitals and visceral mucosa. The type, frequency, and severity of the attacks vary between patients, and over the lifetime of an individual patient. Efforts in Croatian counties have identified approximately 100 patients (but there must be more undiagnosed patients). The first global guideline for the management of HAE was developed by the World Allergy Organization HAE International Alliance and published in 2012. Based on that document the Working group of Croatian experts was assigned to propose guideline for HAE management in

* Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Sveti Duh«, Zagreb (prof. dr. sc. Asja Stipić Marković, dr. med.), Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Vojko Rožmanić, dr. med.; Barbara Kvenić, dr. med.), Zavod za kliničku imunologiju i reumatske bolesti Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb (prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.; Boris Karanović, dr. med.), Pedijatrijski odjel OB »Josip Benčević«, Slavonski Brod (prof. dr. sc. Neda Aberle, dr. med.), ORL klinika Medicinskog fakulteta u Splitu, KBC Split, Split (prof. dr. sc. Goran Račić, dr. med.; Davor Sunara, dr. med.),

Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju Interne klinike Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.), ORL odjel OB Pula, Pula (Boris Grdinić, dr. med.), ORL odjel OB Šibenik, Šibenik (Ljerka Karadža-Lapić, dr. med.), Gastroenterološki odjel Internog odjela, OB Zadar, Zadar (Melanija Ražov Radas, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Stipić Marković, Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, KB »Sveti Duh«, 10000 Zagreb, Sveti Duh 64

Primljeno 5. svibnja 2014., prihvaćeno 2. lipnja 2014.

Croatia. HAE is most often related to decreased or dysfunctional C1 inh with autoactivation of C1 and bradykinin accumulation leading to localized dilatation and increased permeability of blood vessels resulting in tissue swelling. A diagnosis of HAE can be confirmed by measuring complement and C1 inh quantitative and functional levels. Three HAE types could be differentiated: HAE type 1 (C1 inh level is low), HAE type 2 (C1 inh level is normal but dysfunctional), and HAE type 3 (normal level and function of C1 inh). All patients suspected to have HAE-1/2 should be assessed for blood levels of C4, C1 inh protein, and C1 inh function. All attacks that result in debilitation/dysfunction and/or involve the face, the neck, or the abdomen should be considered for on-demand treatment. It is recommended that attacks are treated as early as possible. HAE attacks are treated with C1 inh, ecallantide, or icatibant. If these drugs are not available, attacks should be treated with solvent detergent-treated plasma (SDP). If SDP is not available, then attacks should be treated with frozen plasma. Intubation or tracheotomy should be considered early in progressive upper airway edema. Patients with attacks could receive adjuvant therapy when indicated (pain management, intravenous fluids). All patients should have on-demand treatment for two attacks and carry their on-demand treatment at all times. The administration of short-term prophylaxis should be considered before surgeries (dental/intraoral surgery, where endotracheal intubation is required), where upper airway or pharynx is manipulated, and before bronchoscopy or endoscopy. Long-term prophylaxis should be considered in all severely symptomatic HAE-1/2 patients. C1 inh concentrate or androgens can be used. Screening children for HAE-1/2 should be deferred until the age of 12 months, and all offspring of an affected parent should be tested.

Liječ Vjesn 2014;136:117–129

Hereditarni angioedem (HAE) rijetka je, ali potencijalno za život opasna bolest zbog nepredvidivih napadaja bezbolnih, asimetričnih, ograničenih, recidivirajućih, o gravitaciji neovisnih otoka supkutanog ili submukoznog, rahlog intersticijskog tkiva u trajanju od nekoliko sati do nekoliko dana. Bolest je posljedica nasljednih defekata gena koji kodiraju inhibitor C1 komponente komplementa ili druge proteine u kininskom putu.

Prvi opis bolesti u obitelji potječe iz 1888. godine (William Osler), a 1963. godine etiologija je objašnjena manjkom C1-inhibitora (C1 inh) u serumu.^{1,2} Procijenjena incidencija HAE je oko 1:50 000 ljudi.

Hrvatska iskustva s hereditarnim angioedemom

U hrvatskoj medicinskoj publicistici bilježe se prvi pojedinačni slučajevi 1981. (Božović i sur.) i 1984. godine (Pasin),^{3,4} a 1986. godine u Splitu su dijagnosticirana tri bolesnika (Cvitanović).⁵ U Splitskoj bolnici naknadno je identificirano još 5 obitelji s 12 oboljelih članova (Cvitanović S. Arhiv o hereditarnom angioedemu Klinike za plućne bolesti) među kojima je zabilježen jedan smrtni ishod i jedna hitna traheotomija (Račić, Sunara; KBC Split).

Godine 1987. Rožmanić i sur. opisuju pet generacija obitelji iz Malog Lošinja u kojoj su 22 osobe (od 71 člana) imale HAE, a 5 ih je umrlo od asfiksije zbog laringalnog edema.⁶ U Primorsko-goranskoj županiji naknadno je identificirana obitelj sa 6 oboljelih u Rijeci i druga obitelj u Bribiru također sa 6 oboljelih, od kojih je jedna umrla od laringalnog edema (Rožmanić, Banac, Kvenić, Novak; KBC Rijeka). U KBC-u Rijeka opisan je slučaj djeteta s HAE kojemu je učinjen kardiopulmonalni *bypass*.⁷

Na ORL odjelu Opće bolnice Pula liječi se 5 bolesnika, od kojih je jedna bolesnica morala biti traheotomirana (Grdinić; OB Pula, usmeno priopćenje). Na području Šibensko-kninske županije identificirano je 5 bolesnika koji su pod kontrolom ORL odjela šibenske bolnice (Karadža Lapić; OB Šibenik, usmeno priopćenje). U Zadru se liječe 3 bolesnika s gastrointestinalnim manifestacijama HAE (Radasić; OB Zadar, usmeno priopćenje).

U Zagrebu se od HAE liječi oko 20 bolesnika (KBC Zagreb, KB Dubrava, KB »Sveti Duh«). U diferencijalno-dijagnostičkom postupku HAE treba uzeti u obzir da se posljednjih nekoliko godina u Zagrebu bilježi porast broja bolesnika s angioedemima, najvjerojatnije u svezi sa širokom primjenom inhibitora enzima koji konvertira angiotenzin (ACEi).^{8–10} Maloj prevalenciji HAE u Hrvatskoj pridodaje

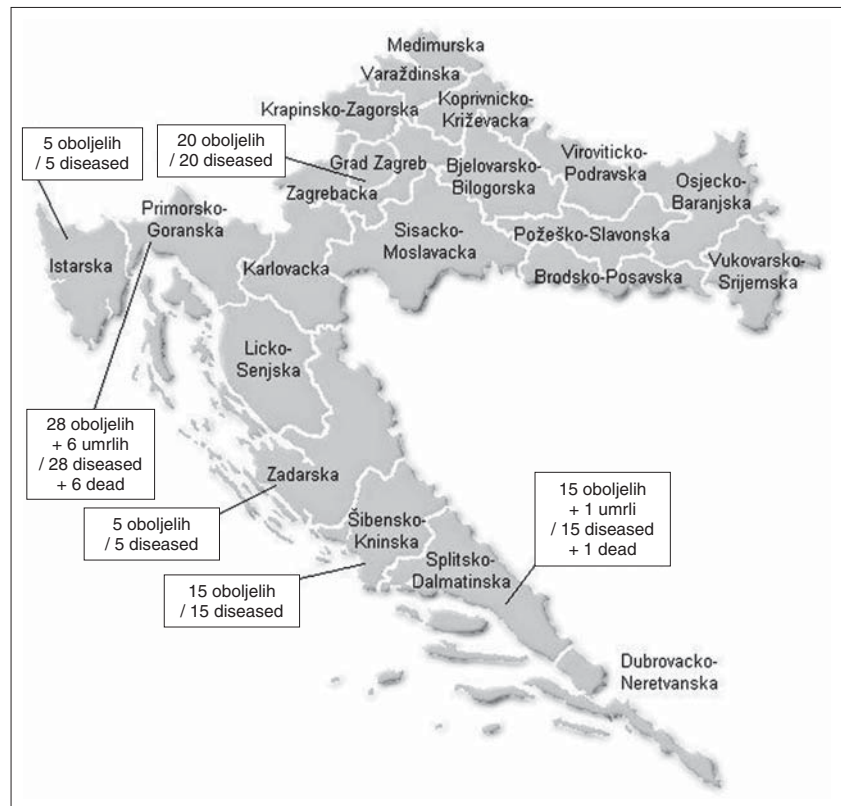
nosi praksa nedostatnog dijagnosticiranja zbog premlene svjesnosti o bolesti i zbog simptoma koji su slični drugim uzrocima edema (slika 1.).

Smjernice za HAE Svjetske alergološke organizacije

U dijagnostici i terapiji složenih i rijetkih poremećaja kao što je HAE temeljni je pristup konsenzus. U pojedinim zemljama donesene su nacionalne^{11,12} te međunarodne smjernice.^{13,14}

Poseban kvalitativni napredak u usklađivanju dogovora o liječenju HAE znače Smjernice Svjetske alergološke organizacije (WAO, engl. *World Allergy Organization*), koje su donesene 2012, konsenzusom stručnih društava zemalja članica WAO, u čemu je sudjelovalo i Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju.¹⁵ Ovaj dokument razlikuje se od dosad objavljenih konsenzusa jer je dogovor stručnih društava više zemalja svijeta, primjenjuje sistematičnu i transparentnu ocjenu kvalitete dokaza u ukupnom fundusu svih objavljenih studija (baze podataka Medline i Cochrane) i koristi se novim, posebnim sistemom kojim se u Smjernicama predlaže 20 ključnih preporuka (*Recommendations 1–20*). Sistem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, prema engl. ocjenjivanje razvoja, procjene i evaluacije preporuka) omogućio je da se pri donošenju odluka ne uzmu samo dokazi, nego i kliničke okolnosti, ekspertno iskustvo, vrijednosni sudovi i preferencije. Osim stupnja dokaza od A do C, uobičajenog za ilustriranje kvalitete smjernica, Preporuke broj 1–20 kvalificirane su kao jake (*strong recommendations*) i slabe (*weak recommendations*). Jaka preporuka znači da većina kliničara prihvaća preporučeni postupak, što služi kao dokaz njegove kvalitete te se može predložiti kao propis za većinu situacija. Slaba je preporuka ona s kojom se velik broj kliničara slaže, ali određeni je broj kliničara ne bi prihvatio u svome kliničkom radu, već smatra da bi posebno odabran tretman bio prikladan za individualnog pacijenta te da bi bilo potrebno u to uključiti različite donosioce odluka. Razumijevanje i interpretacija ovih dvaju stupnjeva preporuke bitni su za donošenje kliničkih odluka.

Oslanjajući se na Smjernice WAO, Radna grupa hrvatskih stručnjaka pripremila je prijedlog smjernica za liječenje hereditarnog angioedema u našoj zemlji. Cilj je bio podići svijest o problemu HAE, unaprijediti liječenje u našoj zemlji te postići nacionalni konsenzus imajući u vidu troškove,



Slika 1. Oboljeli od HAE u županijama RH
Figure 1. Prevalence rates of HAE in Croatian counties

učinkovitost liječenja te omjer dobrobiti i rizika za bolesnike.

Patofiziologija HAE

HAE je uzrokovan mutacijom gena za plazmatski protein inhibitor C_1 koji je ključni regulator četiriju biokemijskih, kaskadnih, funkcionalno specijaliziranih sustava u krvi: 1. komplementnog sustava, 2. kontaktnog kininsko-kalikreinskog sustava, 3. sustava koagulacije i 4. fibrinolitičkog sustava (slika 2.).⁸ Inhibitor C_1 je serpin, protein akutne faze upale koji se svojim C-terminalnim dijelom veže za ciljane proteaze, proteolitičke komponente biokemijskih kaskada krvi.

Uloga inhibitora C_1 u sustavu komplementa

Komponenta komplementa C_1 nakon aktivacije veže se za 4 molekule C_1 inh pa je daljnja aktivacija cijele kaskade zaustavljena.¹⁶ Ovakva aktivacija kaskade događa se tijekom imunodne reakcije, ali kod bolesnika s HAE. Zbog manjka inhibitora ili njegove disfunkcionalnosti dolazi do uzročnim faktorom (engl. trigger) potaknute autoaktivacije C_1 i cijele kaskade s konačno povećanom propusnošću krvnih žila i edemom tkiva.

Uloga inhibitora C_1 u kontaktnom sustavu

Osim sustava komplementa manjak C_1 inh uzrok je i aktivacije kontaktnog (kininsko-kalikreinskog) sustava, što rezultira oslobađanjem bradikininina. Kontaktni sustav sudjeluje u koagulaciji krvi, prijenosu boli i kontroli krvnog tlaka. Važna je fiziološka uloga C_1 inh u inhibiciji aktiviranog faktora koagulacije XII i kalikreina. Kalikreini nastaju djelovanjem koagulacijskog faktora XIIa na aktivaciju prekalkreina. Kalikreini dovode do stvaranja većih količina plazmatskog bradikininina (zabilježeno u atakama angioedema),

proupalnog medijatora vazodilatatornog i bronhokonstriktornog djelovanja koji se veže za B-receptore endotela krvnih žila.^{17,18} Posljedica je vaskularna reakcija dubokih slojeva kože i potkožja te sluznica organa, s lokalnom dilatacijom, povećanom permeabilnošću i okolnim otokom tkiva – angioedem. Bradikinin također aktivira enzim fosfolipazu koja povećano otpušta arahidonsku kiselinu iz membrana stanica nakon čega arahidonska kiselina postaje supstrat za stvaranje prostaglandina E₂ (PGE₂). U razgradnji bradikininina najvažniji su enzimi: ACE, aminopeptidaza P (APP) i karboksipeptidaza N (CPN).

Uloga inhibitora C_1 u fibrinolitičkom sustavu i sustavu koagulacije

Povećana fibrinoliza može se detektirati i u ataci HAE i u remisiji. Inhibitor C_1 slabo inhibira plazmin, ključni izvršni enzim u sustavu, ali jako inhibira plazminogen čije su koncentracije najviše od svih enzima koji su inhibirani inhibitorom C_1 . Primjena traneksamične kiseline, koja djeluje antifibrinolitički (na plazminogen i plazmin), može djelovati povoljno u bolesnika s deficijencijom C_1 inh. Koagulacijski sustav u bolesnika s deficitom C_1 inh funkcionira potpuno uredno.

Osim dobro poznatih djelovanja plazmatskog inhibitora C_1 poznato je i njegovo inhibitorno djelovanje na endotoksin gram-negativnih bakterija, poticajno djelovanje na fagocitozu, supresivno djelovanje na koturanje leukocita po endotelu krvnih žila i leukocitnu transmigraciju.

Stečeni manjak inhibitora C_1

Stečeni manjak C_1 inh obično je povezan s limfoproliferativnim i autoimunskim poremećajima te nekim lijekovima, uključujući ACE inhibitore te aktivatore plazmina. ACE aktivator je angiotenzina. On je drugi važan inhibitor me-

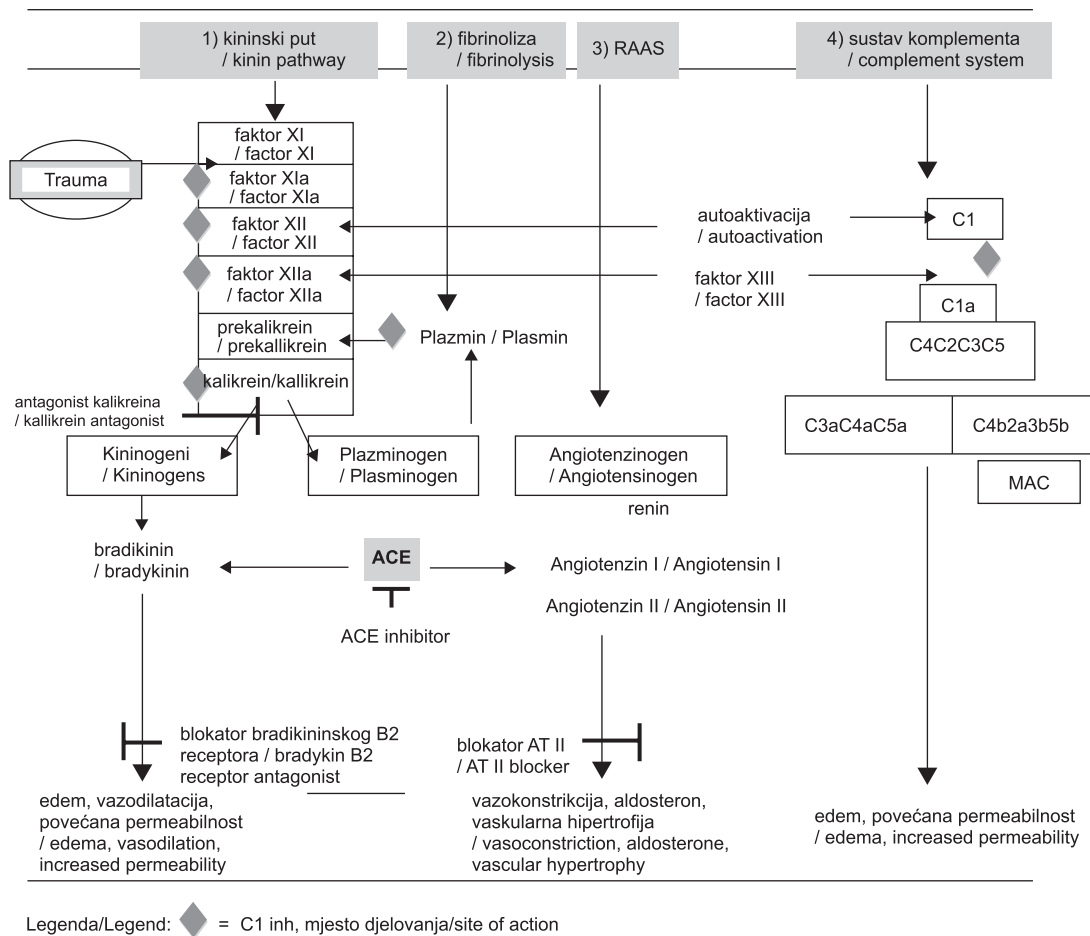
Slika 2. Uloga inhibitora C₁ u sustavu komplementa, prokoagulantnom, proinflammatorym i fibrinolitičkom sustavu

Figure 2. Role of C₁-inh in classical pathway of the complement system, inhibition of FXIIa and kallikrein of the contact system and of FXIa, which links the contact activation system to the coagulation cascade.

dijatora krvi pa u terapiji inhibitorima ACE nema dovoljne razgradnje bradikina.

Tri tipa HAE

Postoje tri tipa hereditarnog angioedema: tip I uzrokovan sniženom razinom C1 inh proteina, tip II uzrokovan proizvodnjom nefunkcionalnog C1 inh proteina te tip III karakteriziran normalnom funkcijom i razinom C1 inh. Klinička slika jednaka je za sva tri tipa HAE.

Mutacija gena za inhibitor C1

Gen koji kodira protein C1inh smješten je na 11. kromosomu u regiji p11-q13. Mutirani gen *SERPING1* nasljeđuje se autosomno dominantno s nepotpunom ili promjenjivom penetracijom, a svi oboljeli su heterozigoti. Sinteza proteina blokirana je na strani mutiranog alela, a održana na normalnom alelu. U osoba koje su naslijedile abnormalni gen može se naći cijeli spektar kliničkih slika koje se kreću od asimptomatskih do teških oblika.¹⁹

Kod HAE tipa II mutacija se nalazi u blizini alela za C1 inh. Stoga se sintetizira nefunkcionalni C1inh, a koncentracija u serumu normalna je ili povišena. U 20 – 25% oboljelih može se naći mutacija *de novo*.^{20-22,100}

Nije točno poznat genski defekt kod trećeg tipa HAE pa je anamnestički podatak o angioedemu u obitelji ključan za dijagnozu. U nekih bolesnika mogu se naći mutacije faktora XII.

Klinička slika hereditarnog angioedema

U bolesnika s angioedemom veoma je važno uzeti odgovarajuću obiteljsku anamnezu jer se HAE viđa u više članova. Iako se angioedemi pojavljuju od djetinjstva, najčešće se bolest dijagnosticira u pubertetu i ranoj mladosti, kada se atake u trajanju od 2 do 4 dana javljaju nakon traume, infekcije, emocionalnih stresova i zubarskih intervencija, a intenzitet se povećava menstruacijama i ovulacijama. U djetinjstvu se bolest uglavnom manifestira blagim i ne pretjerano čestim abdominalnim tegobama. *Erythema marginatum* (serpiginozni osip) koji se javlja češće u pedijatrijskoj populaciji kao prodrom napadaja može se zamijeniti s urtikarijom. Razvoju angioedema mogu prethoditi prodromalni simptomi poput trnaca u regiji koja poslije otekne (nakon 1 – 2 sata) te nagle promjene raspoloženja, anksioznost, poremećaji osjeta, iscrpljenost, koji se mogu javiti nekoliko sati prije akutnog napadaja. Edemom može biti zahvaćen bilo koji dio tijela, ali najčešće je mjesto koža udova (u 96% bolesnika).²³ To ima za posljedicu funkcionalnu onesposobljenost (teškoće u pisanju, vožnji, hodanju, stajanju itd.) i ometa radnu sposobnost i školske aktivnosti.²⁴ Osim udova edem zahvaća lice i glutealnu regiju. Na sluznicama angioedem se javlja na: usnama, jeziku, ždrijelu, očima, grkljanu, spolnom i probavnom sustavu.

Oticanje daje neugodan osjećaj rastezanja, senzacije škakljanja, katkad i bol, a prolazi spontano za 2 – 4 dana i bez

terapije. Ataku edema larinksa imalo je 50% bolesnika barem jedanput u životu. Laringalni edem može brzo, za manje od 4 sata, progredirati do potpune laringalne opstrukcije koja može biti fatalna.²⁵ Takvi bolesnici trebaju urgentnu intubaciju ili čak traheotomiju.²⁶ Uspirkos terapiji mortalitet HAE kreće se oko 13%.

U najvećeg broja bolesnika (70 – 80%) javljaju se abdominalni grčevi, a uz to i mučnina, povraćanje i proljev.²⁷ Ovakva nespecifična abdominalna simptomatologija može voditi do pogrešne dijagnoze pa su zabilježene i nepotrebne kirurške intervencije.²⁸ Edem sluznice probavnog sustava i ascites prisutni su također u više od 80% pacijenata za vrijeme akutnog napadaja. Tijekom fizikalnog pregleda abdomena mogu se zamijetiti znakovi koji upućuju na akutni abdomen, abdominalna opstrukciju ili ascites. Ultrazvuk abdomena može pomoći u rješavanju diferencijalnodijagnostički h dvojbi između HAE i drugih uzroka akutnog abdomena, koji iziskuju kirurško liječenje.

Fizikalnim pregledom nalaze se edemi u obliku blijedih »jastučića« (bez znakova upale) koji nakon rezolucije AE ne ostavljaju posljedice u zahvaćenom tkivu. Na dijagnozu HAE treba posumnjati, između ostalog, ako izostane reakcija na terapiju antihistaminicima, glukokortikoidima ili adrenalinom.

Frekvencija ataka angioedema bez preventivnog liječenja varira pa se u trećine bolesnika javlja više od 12 epizoda na godinu, 40% bolesnika ima od 6 do 11 epizoda u godini, a trećina bolesnika doživi manje epizoda ili čak nemaju simptome.

Najčešći okidači napadaja angioedema

Okidači ataka AE mogu biti stresna stanja, infekcije, menstruacija, trudnoća, trauma i lijekovi (ACE inhibitori, kontrceptivi). Injekcije anestetika (stomatološki postupci) također mogu dovesti do razvoja edema. Međutim, u većini slučajeva pogodujući čimbenik nije poznat.

Utjecaj HAE na radnu sposobnost i kvalitetu života

Mjerenjem ekonomskog, društvenog i individualnog opterećenja bolešću dokazani su direktni i indirektni troškovi. Svi bolesnici doživljavaju da im bolest sprječava napredak u školi, 69% bolesnika osjeća se nesposobno za neke poslove, a 58% se osjeća zakinjuto u gradnji karijere.²⁹ U atakama HAE 51% bolesnika izostalo je jedan ili više dana s posla, a 44% izostalo je jedan ili više dana iz škole.³⁰ Atake HAE dovode do onesposobljenosti za normalan život 20 do 100 dana na godinu. Broj posjeta hitnim službama iznosi 15 000 do 30 000 na godinu.³¹ Nepredvidljivost napadaja angioedema veliko je psihičko opterećenje.³²

Laboratorijska dijagnostika

Tri podtipa HAE razlikuju se određivanjem komponenata komplementa (tablica 1). To se ističe prvom preporukom u Smjernicama WAO.

Preporuka broj 1: U svih bolesnika sa sumnjom na HAE mora se odrediti nivo C4 i inhibitora C1, kao i funkcija inhibitora C1. Ako su testovi abnormalno niski, moraju se ponoviti da potvrde dijagnozu. Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Kod bolesnika koji imaju dokazan HAE ponavljanje određivanja koncentracije C1-inhibitora nije potrebno. Koncentracija komplementnih komponenata može se odrediti iz rutinskih uzoraka seruma. Snižena koncentracija C4 može

Tablica 1. *Određivanje serumске koncentracije C4, C1 i funkcije inhibitora C1 u dijagnostici HAE I/II*

Table 1. *Measurements of serum levels of C4, C1 inhibitor protein, and the C1 inhibitor functional activity are the major laboratory tests used to diagnose HAE-1/2*

	Hereditarni Tip I / Hereditary type I	Hereditarni Tip II / Hereditary type II	Hereditarni Tip III / Hereditary type III	Stečeni edem / Acquired edema
Koncentracija C1-inh / C1 inh level	niska / low	norm./visoka / normal/high	norm. / normal	niska / low
Funkcija C1-inh / C1 inh function	slaba / poor	slaba	norm. / normal	slaba / poor
Koncentracija C4 / C4 level	niska / low	niska	norm. / normal	niska / low
Koncentracija C1q / C1q level	norm. / normal	norm. / normal	norm. / normal	niska / low

upućivati na dijagnozu HAE, ali mogu postojati i lažno-negativni rezultati, npr. kod bolesnika koji uzimaju anabole steroide.

Mjerenje C4 u ataci angioedema potvrđuje dijagnozu, a mjerenje aktivacijskog produkta C4d pomaže da se izbjegnu lažne negativni rezultati. Ako nalazi pokazuju normalne koncentracije C3 i C4, patološko zbivanje posredovano poremećajem aktivnosti komplementa nije vjerojatno iako se ne može potpuno isključiti. Normalna vrijednost C4 za vrijeme akutnog napadaja HAE isključuje manjak C1-inh.

HAE tip I

Tip I najčešći je tip HAE te zahvaća oko 85% bolesnika. Za njegovu dijagnozu tipična je 50% snižena koncentracija i smanjena funkcija proteina C1-inh. To odražava blokirano sintezu na razini mutiranoga alela, dok zdravi alel omogućuje sintezu normalnog proteina, od 10 do 40% normalne koncentracije u serumu.

HAE tipa II

Tip II HAE ima normalnu razinu C1-inh proteina, ali mu je funkcija smanjena (u 15% slučajeva autosomno dominantno).

HAE tipa III

Tip III HAE ima normalne koncentracije i funkcije C1-inh. To je nasljedni oblik bolesti, ovisan o estrogenu, a javlja se uglavnom kod žena. Kod nekih bolesnika javlja se i defekt faktora koagulacije f XII. Transkripcija f XII (Hagemanov faktor) pozitivno je regulirana estrogenima, čime se može objasniti pojavnost ovog poremećaja samo kod žena. Također, HAE tipa III dovodi se u vezu s trudnoćom i uzimanjem oralnih kontraceptiva.

Čimbenici pouzdanosti testova funkcije C1-inh

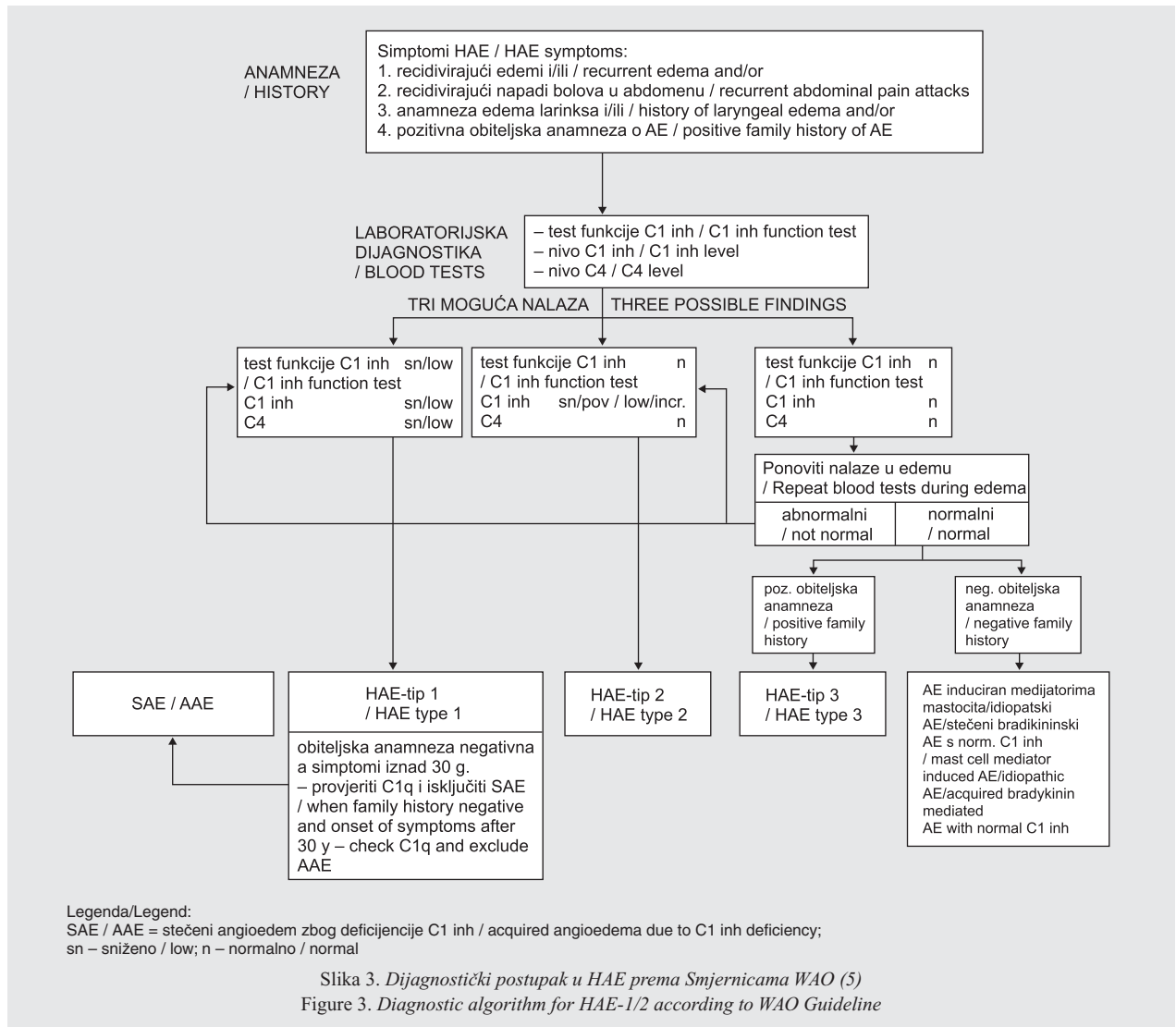
Funkcionalni testovi C1-inh komplicirani su za provođenje u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Uzorak seruma mora biti svjež, dopremljen do laboratorija najkasnije unutar 2 sata ili zaleđen i pohranjen na ledu. Stoga ovi testovi nisu pogodni za ponavljana izvođenja u svrhu praćenja tijekom bolesti.

Uloga C1-inh u infekcijama

C1-inh nema važniju ulogu u nespecifičnoj imunosti pa stoga kod pacijenata s HAE nije zabilježena veća incidenca ili veća težina infekcija. Ostali biokemijski putovi u ko-

Tablica 2. Klasifikacija angioedema
Table 2. Classification of angioedema

Tip AE / AE type	Hereditarni / Hereditary	Stečeni / Acquired	Izazvan lijekovima / Drug-induced	Alergijski / Allergic	Pseudoalergijski / Pseudoallergic	Idiopatski / Idiopathic
uzroci / Causes	mutacija gena za C1-INH / C1-INH gene mutation	teške i/ili kronične bolesti / severe and/or chronic diseases	ACE inhibitori / ACE inhibitors	alergen / Allergen	NSAID i drugi lijekovi / NSAID and other drugs	nepoznati / unknown
medijatori / mediators	bradikinin / bradykinin			histamin / histamine	razni / miscellaneous	nepoznati / unknown



jima sudjeluje C1-inh, poput fibrinolize i cijeljenja, uglavnom normalno funkcioniraju.

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza HAE tipa I/II uključuje HAE tipa III, angioedem zbog stečene deficijencije C1-inh, angioedem izazvan lijekovima i medijatorima mastocita (npr. kronična urtikarija, alergijski angioedem) i idiopatski angioedem (tablica 2.).⁹

Razne vrste angioedema posljedica su različitih uzroka i patofizioloških mehanizama pa je *lege artis* primijeniti spe-

cifičnu terapiju za svaki od dokazanih oblika. To implicira nužnost egzaktno dijagnostike kako je prikazano na dijagnostičkom algoritmu Smjernica WAO iz 2013. godine.³³⁻³⁷ Dijagnostički algoritam prikazan je na slici 3.

Liječenje hereditarnog angioedema

Liječenje akutne atake HAE

Svaki akutni napadaj angioedema za bolesnike s HAE može ugroziti život. Stoga je potrebno što brže liječenje kako je definirano Preporukama broj 2 – 9 Smjernica WAO (tablica 3.).

Tablica 3. Izbior lijekova za liječenje akutnog napadaja HAE u Hrvatskoj
Table 3. First-line options for on-demand treatment of HAE in Croatia

Preparat / Product	Put primjene / Route of administration	Učinkovitost / Efficacy	Sigurnost / Safety	Samoprimjena / Self-administration	Ograničenje / Limitation	Dob / Age	Cijena / Cost
Berinert	iv.	+++	+++*	+	+ ■	svi / all	visoka / high
Firazyr / Icatibant	sc.	+++	+++	+	+ ●	≥18	visoka / high
Rukonest (u pripremi) / Ruconest (soon available)	iv.	+++	+++	–	+ ■	≥18	visoka / high

Legenda/Legend: iv. – intravenski/intravenous; sc. – supkutano/subcutaneous; * krvni pripravak/blood product; ■ preporučuje se cijepljenje prije primjene (hepatitis, HIV)/vaccination before administration is recommended (hepatitis, HIV); ● potreban je oprez u akutnoj ishemičnoj srčanoj ataci/nestabilnoj angini pektoris te u prvom tjednu kod moždanog infarkta/caution is required in acute ischemic heart disease/unstable pectoral angina and in the first week in stroke; ■ potrebni su premedikacija i alergološko testiranje / premedication and allergologic testing is required

Preporuka broj 2: Svi napadaji angioedema koji onesposobe dijelove tijela i/ili zahvaćaju lice, vrat, trbuh, a pogotovo gornje dišne putove zahtijevaju liječenje. Terapija mora biti odmah dostupna (On-Demand Treatment).

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 3: Terapija se mora primijeniti odmah.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Sve posljedice napadaja angioedema, na prvome mjestu asfiksija zbog edema gornjih dišnih putova, a potom bolne i paralizirajuće abdominalne kolike te lezija funkcija ruku i nogu mogu se minimalizirati ranom primjenom terapije u slučaju potrebe, što je preporuka koja se temelji na dokazima iz literature. Zbog toga svakom bolesniku nakon postavljanja dijagnoze i dokaza deficijencije C1-inh treba omogućiti kućno liječenje te provesti edukaciju za samoprimjenu lijekova.^{38–42}

Preporuka broj 4: U akutnoj ataci treba odmah primijeniti koncentrat inhibitora C1 (dobiven iz plazme ili rekombinantni), ikatibant ili ekalantid (ako ih je bolesnik donio sa sobom).

Stupanj dokaza: A, snaga preporuke: jaka.

Ako lijekovi navedeni u Preporuci broj 4 nisu dostupni, akutni napadaji edema mogu se liječiti s plazmom obrađenom detergentom (SDP, od engl. solvent detergent-treated plasma). Ako se SDP ne može dobiti, angioedem se može liječiti svježe smrznutom plazmom.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 5: Intubacija ili traheotomija mora se izvesti na vrijeme ako progredira edem gornjih dišnih putova.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 6: U napadaju angioedema bolesnik može dobiti i adjuvantnu terapiju ako je potrebno (analgetike, infuzije i njegu), ali to ne smije utjecati na odgađanje primjene specifične, etiološke terapije.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 7: Primjena oralnih antifibrinolitika ne preporučuje se u akutnoj ataci.

Stupanj dokaza: A, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 8: Preporučuje se da svi bolesnici imaju kod sebe lijekove za samoprimjenu prema potrebi, u akutnom napadaju angioedema.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 9: Preporučuje se da svi bolesnici uvijek nose sa sobom lijekove za samoprimjenu u akutnom napadaju.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Lijekovi dostupni na europskom tržištu

Za liječenje akutne atake HAE u Europi su registrirani koncentri C1-inhibitora (dobiveni iz plazme ili rekombinantni) i ikatibant (antagonist B-receptora za bradikinin), dok je ekalantid (inhibitor kalikreina) registriran u SAD-u. Djelovanje ovih lijekova na angioedem započinje u roku od 30 do 60 minuta, dok je za potpuno nestajanje edema potrebno nekoliko sati (katkad duže od 24 sata). Najdjelotvornije je djelovanje lijekova ako se primijene odmah nakon pojave simptoma. To može imati presudnu ulogu u prevenciji fatalnih edema dišnih putova.

Koncentrat inhibitora C1

Terapija koncentratom inhibitora C1 dobivenim iz ljudske krvi (*pdC1-inh*, od engl. *plasma derived C1 inh*) nadomješta deficit enzima u plazmi i tako eliminira podležeci uzrok HAE. Jedna jedinica *pdC1-inh* jednaka je količini koja se nalazi u 1 mL ljudske plazme (270 mg/L).

Tri lijeka, koncentrata inhibitora C1, odobrena su u Europi za hitnu terapiju HAE:

1. Berinert[®],
2. Cetor[®],
3. Cinryze[®].

Berinert[®] odobren je za liječenje svih oblika napadaja HAE kod odraslih, djece i novorođenčadi. Doza iznosi 20 do 500 U/kg sporo intravenski ako je tjelesna masa manja od 50 kg, a 1000 U ako je tjelesna masa iznad 50 kg. Cetor[®]/Cinryze[®] indicirani su kod svih oblika napadaja u osoba starijih od 12 godina (1000 U sporo intravenski).

Poluvijek života C1-inhibitora duži je od 24 sata (Berinert[®] 32 – 47 sati, Cetor[®]/Cinryze[®] 48 +/- 10 sati). Prijavljen je minimalan broj nuspojava i zanemariva mogućnost alergijske reakcije nakon primjene ovih derivata plazme. Nema dokaza da se mogu prenijeti hepatitis B, C ili virusi humane imunodeficijencije. Uočene su nuspojave u obliku tromboze kod prematurne novorođenčadi koja su dobivala

izuzetno visoke doze radi sprječavanja pretjerane kapilarne propusnosti. Nema saznanja o interakcijama s drugim lijekovima.

Plazmatski inhibitori C1 djelotvorni su i sigurni tijekom trudnoće i dojenja, kod vrlo male djece i dojenčadi. Terapija su izbora u djece i trudnica te trebaju biti dostupni za vrijeme porođaja.

Rekombinantni inhibitor C1

Rekombinantni inhibitor C1 (*rhC1-inh*, od engl. *recombinant C1*) istog je mehanizma djelovanja kao i onog dobivenog iz plazme, tj. služi za nadomjesnu terapiju (Ruconest®). Budući da rhC1-inh nastaje u mliječnim žlijezdama transgenetskih zečica i dobiva se iz njihova mlijeka, treba provjeriti postoji li kod bolesnika alergija na zečeve. U Europi je registriran Ruconest® (terapijska doza 50 U/kg, primijenjeno sporo intravenski), s poluvremenom raspada 3 sata. Rhucin® registriran je u drugim zemljama.

Ikatibant – blokator bradikininških receptora tipa 2

Ikatibant (Firazy®) kompetitivni je antagonist bradikininških (B₂) receptora i jedini je danas na tržištu u Hrvatskoj i drugim državama. Zbog svoje sličnosti sa strukturom bradikininu ikatibant se specifično i selektivno natječe za receptore. Samo jedna doza od 30 mg u 3 mL, supkutano, u više od 93% bolesnika brzo prekida razvoj kožnih, laringalnih i intestinalnih edema te sprječava nove pojave. Rabi se za sve oblike HAE u odraslih. U slučaju laringalnih edema prvo olakšanje simptoma javlja se već nakon 36 minuta. Srednja se vrijednost trajanja edemske atake skraćuje i iznosi 10 sati u usporedbi s traneksamičnom kiselinom (analog epsilon-aminokapronske kiseline) gdje edemi traju 51 sat. Nakon primjene ikatibanta najčešće nema potrebe za dodatnim lijekovima što se uobičajeno primjenjuju u atakama HEA: analgeticima, antiemeticima, antihistaminicima, atenuiranim androgenima, koncentratima inhibitora C1, glukokortikoidima, inhibitorima protonske pumpe, traneksamičnom kiselinom.

Jedna doza lijeka najčešće je dovoljna za tretman atake edema. Međutim, ako klinički odgovor nije dobar, sljedeća se injekcija može dati nakon šest sati, a prema potrebi u idućih šest sati može se primijeniti i treća injekcija. Dnevno se preporučuju maksimalno tri terapijske doze. Zbog relativno velikog volumena (3 mL) ikatibant se najčešće aplicira u kožu abdominalne regije. Osim lokalne reakcije na mjestu injekcije (eritem, edem, svrbež, osjećaj pečenja) nema težih nuspojava niti zabilježenih alergijskih reakcija. Prema preporukama WAO ikatibant je jedan od preporučenih terapijskih izbora za hitnu samoprimjenu, što podrazumijeva da treba imati lijek kod sebe (Preporuke broj 2, 3, 4, 8).

Inhibitor kalikreina

Inhibitor kalikreina (ekalantid) inhibira vezanje visokomolekularnog kininogena za bradikinin i time sprječava progresiju edema u HAE. Jedini odobreni lijek je Kalbitor® koji ne postoji u Europi, nego samo na tržištu Kanade i SAD-a. Primjenjuje se u akutnoj ataci svih oblika HAE u dozi od 30 mg supkutano, kod bolesnika starijih od 16 godina. Vrijeme poluživota u plazmi mu je 2 h. Najteža nuspojava ekalantida je anafilaksija pa se lijek može primjenjivati samo u zdravstvenim ustanovama osposobljenima za njezino liječenje. Moguće je stvaranje autoantitijela IgG i IgE klase na ekalantid.

Kratkoročna profilaksa angioedema prije dentalnih i kirurških zahvata

Stomatološki zahvati, porođaj i perioperativni period smatraju se visokorizičnima za bolesnike s HAE, ne samo zbog fizičke traume nego i zbog emocionalnog stresa. Napadaji angioedema u ovim okolnostima mogu se javiti brzo, 4 sata nakon traume ili tek nakon 30 sati pa je za to vrijeme potrebna opservacija bolesnika.^{33,34,43-45} Odluka o primjeni profilaktičke terapije ovisi o anamnezi prethodnih ataka te o tome kolika je vjerojatnost napadaja angioedema. Rizična je anamneza učestalih napadaja edema, intubacija te pojava edema u prethodnim procedurama, a osobito invazivnim stomatološkim zahvatima. Kod manjih zahvata te u okolnostima u kojima su dostupni učinkoviti lijekovi za liječenje akutnog napadaja profilaksa se može izostaviti. Međutim, u nekih bolesnika angioedemi se mogu pojaviti usprkos profilaksi, čak i nakon manjih zahvata.

Preporuka broj 10 definira primjenu profilaktičke terapije prije početka zahvata.

Preporuka broj 10: Preporučuje se kratkoročna profilaksa edema prije kirurških zahvata (osobito stomatoloških zahvata), zahvata u kojima je potrebna endotrahealna intubacija, zahvata na gornjim dišnim putovima ili farinksu te prije bronhoskopije i endoskopije.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Dvije doze koncentrata inhibitora C1 i ikatibant moraju biti dostupni odmah u slučaju potrebe.⁴⁶⁻⁴⁸

Koncentrat inhibitora C1 (Berinert® od 10 do 20 U/kg ili Ceter®/Cinryze® 1000 U) primjenjuje se 1 – 6 sati prije zahvata. Čak i nakon 1000 jedinica koncentrata zabilježene su atake angioedema. Ako koncentrat inhibitora C1 nije dostupan, akutnu ataku HAE treba liječiti svježe smrznutom plazmom ili SDP-om (*solvent-detergent plasma*).

U okolnostima u kojima nema koncentrata C1-inhibitora za kratkoročnu profilaksu mogu se rabiti i atenuirani androgeni (danazol – modificirani testosteron, stanazolol – sintetski steroid dobiven iz dihidrotosterona i testosterona). Ne smiju se primijeniti u trudnica do trećeg trimestra. Androgeni se primjenjuju 5 dana prije i 2 – 5 dana nakon zahvata (danazol 2,5 – 10 mg/kg na dan, maksimalno do 600 mg; stanazolol 4 – 6 mg na dan).

Nekadašnja primjena traneksamične kiseline (TA) u kratkoročnoj profilaksi, u dozi od 25 mg/kg, 2 – 3 puta na dan tijekom 3 do 6 dana nije se pokazala uspješnom u prevenciji edema.^{33-35,37,43,44}

Dugoročna profilaksa

Dugoročna profilaksa uključuje stalnu terapiju za prevenciju epizoda angioedema u bolesnika s potvrđenom dijagnozom HAE. Provodi se u slučaju jače izraženih simptoma, s učestalim pojavama angioedema, poremećenom kvalitetom života i u okolnostima u kojima nije dostupna ili nije djelotvorna terapija akutnih ataka HAE (*on demand therapy*). Dugoročna je profilaksa indicirana ako se na mjesec javi jedna ili više težih ataka angioedema. Sam broj ataka angioedema u godini dana nije prediktor sljedeće teške atake AE niti ukazuje da će kod sljedeće atake AE biti zahvaćen i dišni put.

Kao dugoročna profilaksa mogu se rabiti koncentrat inhibitora C1 ili androgeni, ali ni jedna profilaktička metoda ne može sa sigurnošću spriječiti angioedem gornjega dišnog puta.^{33-35,37,48} Američka agencija za hranu i lijekove (FDA,

od engl. *The Food and Drug Administration*) i Europska medicinska agencija (EMA, od engl. *European Medicines Agency*) odobrile su Cinryze® za profilaktičku upotrebu. Primjenjuje se dva puta na tjedan i trebao bi se individualno titrirati do optimalne doze.

Svim bolesnicima koji su na profilaktičkoj terapiji trebale bi biti dostupna terapija za akutne atake prema potrebi (C1-inh i ikatibant) zbog toga što se kod većine bolesnika povremeno javljaju atake AE unatoč profilaksi.⁴⁹⁻⁵²

Cijepljenje protiv hepatitisa, HIV-a, humanoga T-limfotropnog virusa i parvovirusa treba provesti prije započinjanja dugoročne profilakse koncentratom inhibitora C1.⁵³

Dugoročna profilaksa androgenima moguća je, no bitan je strogi nadzor zbog mnogih nuspojava terapije, pogotovo kod žena i djece. Androgeni djeluju hepatotoksično i mijenjaju nivo serumskih lipida. U žena je virilizacija primarna komplikacija, no moguća je i pojava amenoreje, smanjenog libida, akni te psiholoških poremećaja (depresija, agresija). Stoga je potrebna kontrola svakih šest mjeseci uz mjerenje krvnog tlaka i laboratorijske pretrage (krvna slika, urin, ukupni bilirubin, ALT, alkalna fosfataza, PV/APTV, alfa-fetoprotein, CK, LDH, ureja, kreatinin, profil serumskih lipida). Ultrazvuk jetre potrebno je učiniti jedanput na godinu.⁵⁴⁻⁶²

Doze androgena kojima se kontroliraju atake HAE variraju između 100 mg svaki drugi dan i 200 mg tri puta na dan. Smjernice WAO preporučuju umjerene doze npr. 100 – 200 mg danazola na dan, a dozu danazola iznad 200 mg na dan u duljem razdoblju treba izbjegavati. Dozu treba odabrati prema kliničkom učinku, a ne prema laboratorijskim testovima.^{33-35,37}

Antifibrinoliti (traneksamična kiselina, epsilon-amino-kapronska kiselina) ne preporučuju se kao dugoročna profilaksa. Usprkos tomu, oni se primjenjuju u praksi, osobito u situacijama kada su androgeni kontraindicirani. Zabilježene su blage nuspojave gastrointestinalnog trakta, porast kreatin kinaze i mialgija, a postoji i teoretski rizik od tromboza. Kontraindicirani su kod trombofilije ili kod povećanog rizika od tromboze. Preporučene su doze 30 – 50 mg na dan, podijeljeno u 2 – 3 doze (maksimalno 6 grama).^{33,34,63-67}

Prije uvođenja dugoročne profilaktičke terapije treba se pridržavati Preporuke broj 11.

Preporuka broj 11: Prije uvođenja dugoročne profilakse HAE androgenima treba analizirati kompletnu krvnu sliku, urin, hepatogram, profil lipida te moguće srčane rizične faktore. Navedene pretrage valja ponoviti svakih 6 mjeseci. Ultrazvučnu pretragu jetre treba obaviti prije uvođenja terapije androgenima te jedanput na godinu.

Stupanj dokaza: C, snaga preporuke: jaka.

Hereditarni edem u djece

Simptomi HAE u djece mogu se pojaviti u bilo kojoj dobi, ali atake edema obično počinju tijekom školske dobi ili adolescencije. U 50% slučajeva prva zabilježena ataka dogodi se u dobi između 5 – 11 godina. Rana pojava simptoma često je udružena s težom kliničkom slikom. Najčešći je i najraniji simptom potkožni edem. Rijetko je početno očitovanje HAE edem gornjih dišnih putova no ako se javi, tada asfiksija uslijedi brže u djece zbog manjeg promjera dišnih putova. Najranije je opisan edem dišnih putova u dobi od tri godine. Eritema marginatum (serpiginozni osip) javlja se kao prodrom napadaja češće u pedijatrijskoj populaciji (42 – 58%), a može se zamijeniti s urtikarijom.⁶⁸⁻⁷¹

Abdominalna simptomatologija u dječjoj dobi teško se otkriva zbog čestih boli druge etiologije. Učestalost i težina ataka angioedema povećavaju se u adolescenciji. Prenatalna se dijagnostika rijetko provodi. Neposredno nakon rođenja proteini komplementa kontinuirano rastu te dostižu svoje normalne vrijednosti u dobi od 6 mjeseci do 1 godine. Ranije testiranje na HAE može dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Koncentracije komplementa u krvi pupkovine niže su od nivoa u majčinoj krvi. Funkcionalna sposobnost C1-inh iznosi 70 – 62% od vrijednosti u odraslih. Probir djece za HAE trebalo bi odgoditi do 12. mjeseca života.⁷²⁻⁷⁴ Sve potomke bolesnika treba testirati zbog toga što prvi napadaj može rezultirati edemom gornjih dišnih putova te završiti fatalno ako nije dostupna hitna terapija (koncentrat C1-inhibitora ili ikatibant). To se ističe Preporukom broj 12.

Preporuka broj 12: Probir djece za HAE trebalo bi odgoditi do 12. mjeseca života. Sve potomke bolesnika treba testirati.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Važno je postaviti dijagnozu što je moguće prije, a idealno bi bilo prije pojave kliničkih simptoma.

Liječenje hereditarnog angioedema u djece

U djece, kao i u odraslih, treba biti dostupna hitna terapija i donesen akcijski plan liječenja. Jedina terapija koja je odobrena za primjenu u hitnim situacijama kod djece u Europi jest koncentrat C1-inhibitora dobiven iz plazme. To je regulirano Preporukom broj 13.

Preporuka broj 13: Jedina hitna terapija za akutne atake HAE u dječjoj dobi jest koncentrat inhibitora C1 dobiven iz plazme.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Nadomjesna terapija plazmatskim inhibitorom C1 učinkovita je kod djece, dobro se podnosi i dobra je sigurnosnog profila. Doza Berinerta® iznosi 20 U/kg. Preparat Cinryze® (1000 U po tretmanu) u nekim zemljama odobrena je za primjenu u postpubertetskih adolescenata.

Kao i u odraslih bolesnici koji primaju sastojke krvi (u ovom slučaju koncentrat inhibitora C1) trebali bi se cijepiti protiv hepatitisa A i B. Također bi se svi trebali cijepiti protiv virusa gripe.

U atakama abdominalnih boli katkada je potrebna nadoknada volumena zbog osjetljivosti djece na hipovolemiju koja nastaje nakon ekstravazacije tekućine u peritonealnu šupljinu i lumen crijeva. U nedostatku ovih lijekova primjena plazme obrađene detergentom ima prednost pred svježe smrznutom plazmom. Rekombinantni C1-inh i ikatibant nisu odobreni za primjenu kod djece pa su iskustva s primjenom tih lijekova ograničena.^{69,71,75,76}

Kirurške intervencije kod djece rjeđe su i kraćeg trajanja, ali se pri stomatološkim intervencijama može razmišljati o profilaktičkoj primjeni plazmatskog C1. U slučaju nedostatka ovog lijeka u kratkoročnoj profilaksi može se primijeniti kratka kura androgena. U oba slučaja u pripremi treba biti koncentrat inhibitora C1 za hitnu primjenu jer kratkoročna profilaksa nije 100% djelotvorna. Najveći broj djece ne treba dugoročnu profilaksu. U tom razdoblju života preferira se hitna terapija akutnih ataka.

Kod adolescenata indikacije za dugoročnu profilaksu iste su kao kod odraslih.^{33-35,37,76} Terapija je izbora za dugoročnu profilaksu plazmatski C1-inhibitor, a odabir doze još se istražuje. Rutinski profilaktički tretman postpubertetskih

adolescenata je Cinryze® (1000 U svaka 3 – 4 dana) odobren u mnogim zemljama, a u Nizozemskoj Cetor®.⁷⁶ Međutim, kada inhibitor C1 nije dostupan preferira, se upotreba antifibrinolitika (20 – 40 mg/kg) pred androgenima iako je efikasnost ove terapije upitna. Od antifibrinolitika epsilon-aminokapronska kiselina podnosi se slabije od traneksamične kiseline.

Preparati atenuiranih androgena (danazol) ne preporučuju se za dugoročnu profilaksu u djece prije puberteta. U literaturi se mogu naći opisi pojedinačnih slučajeva djece koja su dugotrajno primala androgene s povoljnim učinkom. Danazol se daje u dozi od 2,5 mg/kg na dan; inicijalno 50 mg/dan s postupnom redukcijom intervala primjene na svaki drugi ili čak svaki treći dan. Maksimalna je pojedinačna doza 200 mg kod djece starije od 10 godina. Androgeni dovode do maskulinizacije i hipogonadizma kod dječaka, a kod djevojčica do neredovitih menstruacija. Često izazivaju poremećaje ponašanja i mentalnih funkcija. Zbog preranog zadržavanja epifiznih pukotina androgeni mogu utjecati na krajnju visinu djeteta. Ove neželjene sporedne pojave treba svesti na najmanju mjeru primjenom najniže učinkovite doze.

Iako je za djecu prije puberteta tipičan manji broj napadaja angioedema u usporedbi s adolescentima i odraslima, ipak neka djeca imaju mnogo češće atake koje ometaju njihove edukacijske aktivnosti i obiteljski život. U tim slučajevima dugoročna je profilaksa potrebna. Profilaksa atenuiranim androgenima ne preporučuje se, ali traneksamična kiselina ima samo djelomični učinak. Plazmatski koncentrat inhibitora C1 učinkovit je u dugoročnoj profilaksi i u hitnim slučajevima primjenom kod kuće.^{34,37,76}

Primarna prevencija

Okidači ataka edema u djece ne razlikuju se bitno od uzroka kod odraslih. Infekcije su česti okidači HAE tijekom djetinjstva. Redovito cijepljenje siguran je postupak, jer sprječavanje infekcija može smanjiti učestalost ataka angioedema. Lijekovi (ACE inhibitori, kontraceptivi) rjeđi su okidači angioedema u dječjoj dobi za razliku od odrasle dobi gdje se češće rabe. Treba imati na umu da je u porastu rano uvođenje peroralnih estrogenskih kontracepcijskih pripravaka, što može pokrenuti atake.^{77–79}

Drugi prijedlozi za tretman djece s HAE

Potpora djeci i njihovim obiteljima jesu ispravne informacije o bolesti da bi prilagodili način života specifičnostima bolesti i da bi izbjegli teške komplikacije. Osim toga učitelji, pedagozi i zdravstveno osoblje također moraju dobiti pisane informacije o bolesti. Koncentrat plazmatskog inhibitora C1 za hitnu primjenu kod kuće mora biti dostupan djeci, u školi i na putovanjima, uključujući školske izlete. Cijepljenje treba provoditi po kalendaru cijepljenja, a osobito je važno u ovoj populaciji djece cijepljenje protiv hepatitisa A i B.^{69,71}

Hereditarni angioedem u trudnica i dojilja

Hormonske promjene u trudnoći mogu utjecati na promjenu kliničke slike i na učinak primijenjenih lijekova u HAE. Trudnoća može ublažiti ili pojačati simptome HAE, ali se može dogoditi da uopće ne utječe na težinu simptoma. Katkad se simptomi HAE prvi put manifestiraju baš u trudnoći. Sa svakom trudnoćom slika HAE može biti različita, dakle, anamneza prethodne trudnoće nema kliničkog značenja. Trudnice s HAE tipa I i II trebaju biti pod pažljivim nadzorom kliničara s iskustvom u ovoj bolesti.

Napadaj angioedema rijetko se dogodi tijekom trudova, za vrijeme porođaja ili unutar 48 sati nakon toga. Rodilju treba pažljivo nadzirati najmanje 72 sata nakon nekompliranog vaginalnog porođaja. Dojenje može izazvati povećan broj napadaja AE s bolima u trbuhu ili edemom lica, ali se unatoč tomu preporučuje majkama.^{67,80,81–85}

Dijagnoza HAE u trudnica i dojilja

Tijekom trudnoće nivo C1-inhibitora u plazmi je snižen, a vraća se postupno na normalu nakon porođaja. Zbog toga je dijagnoza HAE u trudnoći otežana, potrebna su ponavljana mjerenja C1-inhibitora nakon porođaja da bi se postavila konačna dijagnoza.⁶⁷

Liječenje HAE u trudnica i dojilja

Kao prva linija hitne terapije za trudnice i dojilje preporučuje se koncentrat plazmatskog C1-inhibitora.

Preporuka broj 14: Jedina hitna terapija za akutne atake HAE tijekom trudnoće i dojenja jest koncentrat inhibitora C1 dobiven iz plazme.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

O primjeni rekombinantnog inhibitora C1, ikatibanta i eklantida nema opisanih iskustava. Ako koncentrat plazmatskog C1-inhibitora nije dostupan, preporučuje se plazma obrađena detergentom, a posljednji terapijski izbor je svježe smrznuta plazma. Kratkoročna profilaksa koncentratom plazmatskog inhibitora C1 preporučuje se prije koriocenteze, amniocenteze ili abortusa. Ne preporučuje se rutinska upotreba kratkoročne profilakse kod nekompliranoga vaginalnog porođaja, ali mora biti pri ruci u slučaju nastupa edema i odmah je valja primijeniti. Ipak, kod bolesnica s čestim angioedemima unutar trećeg trimestra preporučuje se primjena plazmatskog inhibitora C1 prije porođaja. Ista preporuka odnosi se i na bolesnice s anamnezom genitalnih edema uzrokovanih mehaničkom traumom, kad je potrebna intubacija ili dovršenje porođaja vakuomskom ekstrakcijom ploda. U slučaju porođaja carskim rezom preporučuje se kratkoročna profilaksa plazmatskim koncentratom C1-inhibitora, uz epiduralnu anesteziju da bi se, ako je moguće, izbjegla endotrahealna intubacija.^{35,37} Ako je tijekom trudnoće potrebna dugoročna profilaksa, koncentrat C1-inh smatra se najsigurnijom i najdjelotvornijom terapijom. Nije li koncentrat C1-inh dostupan, mogu se dati antifibrinolitici ako korist od njih premašuje rizik za fetus budući da nema direktnih dokaza o njihovoj djelotvornosti. Androgeni su kontraindicirani jer prolaze kroz fetoplacentarnu barijeru.

Za vrijeme dojenja plazmatski koncentrat inhibitora C1 također se preporučuje kao najbolji izbor za hitnu terapiju, a i za kratkoročnu i dugoročnu profilaksu. Androgeni i antifibrinolitici, koji su druge opcije u liječenju HAE kod majke, izlučuju se mlijekom.

U nedostatku plazmatskog C1-inhibitora plazma obrađena detergentom može biti drugi izbor za kratkoročnu profilaksu i hitnu terapiju. Ova druga terapijska linija ima manji sigurnosni profil zbog većeg rizika od prijenosa virusa, ali i paradoksalnog pogoršanja napadaja angioedema.^{35,37,67,76}

Potpora bolesnicima, kućna terapija i samoprimjena lijeka

Potpora bolesnicima

Potporu bolesnicima oboljelima od HAE pružaju udruge bolesnika i potporne grupe. One pomažu i zdravstvenim

profesionalcima u promoviranju principa da svi bolesnici s HAE trebaju imati na raspolaganju sve resurse za kontrolu simptoma, postizanje rezultata u školi, na poslu i u socijalnim odnosima. U svijetu postoji Međunarodno udruženje za deficijenciju C1-inhibitora (HAEi, od engl. *International Patient Organization for C1 Inhibitor Deficiencies*) te nacionalna udruženja za HAE.⁸⁶ Ove udruge imaju aktivne informativne web stranice za bolesnike i zdravstvene djelatnike.

Individualizirani plan liječenja

HAE je nepredvidivo, bolno i za život opasno stanje te znači veliko opterećenje za bolesnike i njihove obitelji. Za svakoga pojedinog bolesnika potrebno je razraditi individualizirani plan koji bi uključivao preventivne mjere, samoprimjenu terapije te plan zbrinjavanja hitnog stanja. To je definirano Preporukom broj 15.

Preporuka broj 15: Svi bolesnici s HAE trebaju imati akcijski plan liječenja te dostupne lijekove za tretman akutnih napadaja angioedema (C1-inhibitor ili ikatibant).

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Bolesnici trebaju sa sobom nositi lijekove za hitnu primjenu u slučaju potrebe te identifikacijsku karticu s uputama o primjeni terapije u tom slučaju. Bolesnici koji imaju dugoročnu profilaksu koncentratom inhibitora C1 ili androgenima također trebaju plan skrbi u pogoršanjima simptoma.^{35,37}

Kućna terapija i samoprimjena lijekova

Preporuka broj 16: Svi bolesnici s HAE koji imaju lijekove za akutne napadaje licencirane za samoprimjenu moraju proći obuku da bi mogli sami primijeniti terapiju u slučaju potrebe.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 17: Svi bolesnici s HAE moraju nositi sa sobom identifikacijsku karticu.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

U svakog bolesnika s dijagnosticiranim HAE trebali bi biti razmotreni plan terapije kod kuće i samoprimjena lijekova. Inzistiranjem na liječenju akutnog edema u bolnici kasni se s primjenom terapije i mnoge atake mogu ostati neliječene. Sve to može povećati morbiditet i socioekonomske posljedice HAE. Liječenje kod kuće odnosi se na primjenu plazmatskog koncentrata inhibitora C1 (iv. infuzija) i ikatibanta (potkožno). U edukaciju treba uključiti i članove obitelji ili prijatelje koji mogu pomoći bolesniku u slučaju njegove nesposobnosti zbog teških simptoma.^{38,87,88-92} Dokazano je da samoprimjena hitne terapije smanjuje morbiditet, težinu i trajanje napadaja te poboljšava kvalitetu života i produktivnost. Uz to, upotrebom kućne terapije smanjuju se troškovi zdravstvene skrbi.^{93,94}

Bolesnici koji žive sami ili koji su na putovanju teže dobiju akutnu terapiju u zdravstvenoj ustanovi na vrijeme, zbog toga mogu imati teže atake ili ih uopće ne tretiraju ako nisu educirani za samoprimjenu lijekova. Upravo takvi bolesnici imaju najviše koristi od samoprimjene lijekova za HAE.

Kućno liječenje plazmatskim inhibitorom C1 pogodno je za djecu s čestim i jakim napadajima angioedema i može se

realizirati ako postoji odrasla osoba koja će proći obuku. Iskustva s hemofilijom pokazuju da je korisno ohrabriti djecu da se što prije uključe u liječenje jer je čak i kod 8-godišnjaka samoprimjena lijekova moguća i sigurna.⁹¹

Starija životna dob nije kontraindikacija za kućnu terapiju ako su pacijent i partner u kući sposobni da sigurno i efektivno primijene lijekove. Kućno liječenje može se provoditi i kod trudnica i dojilja pa žene s HAE koje planiraju trudnoću trebaju proći obuku samoprimjene infuzije plazmatskog inhibitora C1.^{67,80,95,96}

Vrlo je važno podučiti bolesnike da se nakon primjene lijekova zbog angioedema gornjih dišnih putova odmah jave u zdravstvenu ustanovu zbog moguće potrebe za dodatnom terapijom te radi sprječavanja moguće asfiksije u slučaju progresije edema.

Izbjegavanje provokativnih čimbenika angioedema

Poznato je više uzroka koji mogu izazvati nastanak angioedema kao npr. trauma (slučajna ili u toku dentalnih i kirurških procedura), upotreba oralnih kontraceptiva koji sadržavaju estrogene, hormonska nadomjesna terapija te antihipertenzivi s ACE inhibitorima. Nadalje, okidači mogu biti i psihološki stres, umor, febrilno stanje, alkohol, infekcija *Helicobacterom pylori* i promjene u menstrualnom ciklusu. Cijepljenje protiv gripe umanjuje mogućnost edema gornjih dišnih putova zbog prevencije virusne upale u tom području. Cijepljenje protiv hepatitisa umanjuje rizik od prijenosa virusa kod bolesnika koji dobivaju krvne proizvode. Redoviti stomatološki pregledi mogu smanjiti mogućnost vađenja zuba ili drugih agresivnih dentalnih zahvata te prevenirati kronične ili akutne upale usne šupljine koje mogu biti predisponirajuća stanja za angioedeme. Praćenje neželjenih sporednih djelovanja lijekova kao što su ACE inhibitori dio je skrbi za bolesnike s HAE.^{34,97-99}

Angažman specijalista s iskustvom u hereditarnom angioedemu

Bolesnici s HAE tipa I i II trebali bi odabrati zdravstvenog profesionalca s poznavanjem i interesom za njihovu bolest. Gdje je moguće trebao bi biti iskusan kliničar, ekspert za HAE.

Preporuka broj 18: Svi bolesnici s HAE trebali bi najmanje jedanput na godinu otići na pregled specijalistu s iskustvom u hereditarnom angioedemu (pedijatar, dermatolog, otorinolaringolog, internist, imunolog).

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Novodijagnosticirani bolesnici i oni na dugoročnoj terapiji androgenima trebaju biti pod kontrolom u početku svaka tri mjeseca, a zatim svakih 6 mjeseci tijekom dvije godine. Kontrolni pregled treba uključivati anamnezu o izgledu, učestalosti i težini simptoma te uzimanju terapije i njezinoj učinkovitosti u epizodama oticanja. Također treba obaviti fizikalni pregled i laboratorijske testove.^{12,34}

Probir za hereditarni angioedem u obiteljima

Preporuka broj 19: Članovi obitelji bolesnika s HAE trebali bi obaviti obradu te imati u pripravi lijekove zbog toga što prvi napadaj angioedema može biti u području gornjih dišnih putova i fatalan bez adekvatne terapije.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Članovi obitelji koje treba uključiti u probir jesu bake, djedovi, roditelji, braća i sestre, djeca i unuci oboljele osobe. Potrebno je učiniti pretrage na C4, C1-inhibitor te funkcionalni test inhibitora C1.^{35,37} Ako su laboratorijski nalazi uredni, a kod bolesnika se pojave edemi ili nejasne abdominalne boli, laboratorijske nalaze treba ponoviti u napadaju.^{12,35}

Cijepljenje

Preporuka broj 20: Bolesnici s HAE koji primaju plazmatski koncentrat inhibitora C1 trebaju se cijepiti protiv hepatitisa A i B. Svi bolesnici s HAE trebaju se cijepiti protiv gripe.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Jedanput na godinu potrebno je učiniti testove za hepatitis B i C te HIV.^{35,37}

LITERATURA

- Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888;95:362–367.
- Eidelman FJ. Hereditary angioedema: New therapeutic options for a potentially deadly disorder. *BMC Blood Disorders* 2010;10:3–10.
- Božović M i sur. Hereditarni angioedem liječen primjenom danazola. *Acta Derm Jug* 1981;8:225–33.
- Pasini N. Hipoteza o hereditarnom angioedemu kao bolesnom stanju nastalom zbog pretjerane brige organizma za očuvanje zdravlja. *Liječ Vjesn* 1984;106:152–5.
- Cvitanović S, Vučenik I. Three cases of successful treatment of hereditary angioedema using a weak androgen (Danazol). *Pluc Bol* 1986;38:59–63.
- Rožmanić J i sur. Hereditarni angioedem: Genealoški-imunološki prikaz. *Medicina* 1987;23:49–58.
- Čaće i sur. Cardiopulmonary bypass in a child with hereditary angioedema. *Pediatr Int* 2005;47:214–6.
- Stipić Marković A, Janžeković M. Angioedem – nove terapijske mogućnosti. Zbornik radova znanstvenog simpozija HDAKI »Novosti u alergologiji i kliničkoj imunologiji«, Zagreb, 2011, str. 4–11.
- Stipić Marković A, Janžeković M. Trend povećane incidencije angioedema bez urtikarije – kliničke osobitosti. *Acta Med Croat* 2011;65:119–127.
- Macan D. Hitno liječenje angioedema gornjeg dišnog puta nakon rutinskog vadenja zuba kod bolesnika s manjkom C1 esteraze. *Acta Stomatol Croat* 2009;43:76.
- Giavina-Bianchi P i sur. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema. *Clinics* 2011;66:1627–36.
- Bowen T, Brosz J, Brosz K, Herbert J, Ritchie B. Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:20–27.
- Bowen T i sur. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:24–37.
- Bowen T. Hereditary angioedema: beyond international consensus – circa December 2010 – The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:1–15.
- Craig T et al. WAO Guideline for the management of hereditary angioedema. *WAO J* 2012;5:182–99.
- Ziccardi RF. Activation of the early components of the classical complement pathway under physiological conditions. *J Immunol* 1982;128:2500–2504.
- McLean PG, Ahluwalia A, Perretti M. »Association between kinin B(1) receptor expression and leukocyte trafficking across mouse mesenteric postcapillary venules«. 2000; *J. Exp.* 367–80. doi:10.1084/jem.192.3.367. PMID 10934225.
- Duchene J, Lecomte F, Ahmed S i sur. »A novel inflammatory pathway involved in leukocyte recruitment: role for the kinin B1 receptor and the chemokine CXCL5«. *J Immunol* 2007;179(7):4849–56. PMID
- Zuraw BL. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:541–6.
- Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001;5:714–718. doi: 10.1001/archinte.161.5.714.
- Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;5:498–503. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61121-0.
- Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009;5:1153–1158. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x.
- Habif TP. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. Edinburgh, New York: Elsevier; 2012.
- Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:653–8.
- Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006;5:654–7.
- Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:19–26.
- Salamon L, Morović-Vergles J. Initial Presentation of Hereditary Angioedema as Abdominal Pain and Ascites in Puerperium: Case Report. *Acta Dermatovenerol Croat*; 2010;18:261–263.
- Janardhanan D, Nair S, Subramanian TS. Recurrent Abdominal Pain Due to Hereditary Angioedema. *Indian J Pediatr* 2007;74:83–84.
- Castaldo AJ. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, IX: the US Hereditary angioedema Association: a message from the president. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100 (1 Suppl 2):S47–8.
- Cicardi M, Agostini A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996;334:1666–1667.
- Moore GP, Hurley WT, Pace SA. Hereditary angioedema. *Ann Emerg Med* 1988;17(10):1082–6.
- Santos CB, Lunn ML, Craig TJ. Shortcomings in the diagnosis of hereditary angioedema: are we adequately screening family members of affected patients? [abstract P50]. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:A38.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W i sur. Canadian 2003 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;5:629–637. doi:10.1016/j.jaci.2004.06.043.
- Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M. i sur. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;5(suppl 2):S30–S40.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H i sur. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;5:24. doi: 10.1186/1710-1492-6-24.
- Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;5:373–388. doi: 10.1016/j.jaad.2004.09.032. quiz 389–392.
- Caballero T, Baeza ML, Cabañas R i sur. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;5:422–441. quiz 442–423.
- Longhurst HJ, Farkas H, Craig T i sur. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;5:22. doi: 10.1186/1710-1492-6-22.m.
- Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor.
- Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009;5:147–51.
- Gras J. Icatibant for hereditary angioedema. *Drugs Today (Barc)* 2009;5:855–864.
- Bork K. Recurrent angioedema and the threat of asphyxiation. *Dtsch Arztebl Int* 2010;5:408–414.
- Gompels MM, Lock RJ, Abinun M i sur. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;5:379–394. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02726.x.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H i sur. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;5:24. doi: 10.1186/1710-1492-6-24.
- Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;5:58–64. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.02.034.
- Mauver M, Magerl M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;5:663–72.
- Van Sickle NJ, Hunsaker RB, Van Sickle JE. Hereditary angioedema: treatment, management, and precautions in patients presenting for dental care. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;5:168–172. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.09.031.
- Gompels MM, Lock RJ. Cinryze (C1-inhibitor) for the treatment of hereditary angioedema. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;5:569–573. doi: 10.1586/eci.11.50.
- Zuraw BL, Busse PJ, White M i sur. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;5:513–522. doi: 10.1056/NEJMoa0805538.

50. *Gompels MM, Lock RJ.* Cinryze (C1-inhibitor) for the treatment of hereditary angioedema. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;5:569–573. doi: 10.1586/eci.11.50.
51. *Lunn M, Santos C, Craig T.* Cinryze as the first approved C1 inhibitor in the USA for the treatment of hereditary angioedema: approval, efficacy and safety. *J Blood Med* 2010;5:163–70.
52. *Tallroth GA.* Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with a pasteurized C1 inhibitor concentrate. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 5:356–9. doi: 10.1159/000321830.
53. *Chinen J, Shearer WT.* Basic and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005;5:411–418. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.010.
54. *Blackmore WP.* Danazol in the treatment of hereditary angio-neurotic oedema. *J Int Med Res* 1977;5(suppl 3):38–43.
55. *Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B.* Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1980;5:75–79. doi: 10.1016/0091-6749(80)90181-5.
56. *Wharton JG.* Hereditary angioedema: response to danazol. *Practitioner* 1982;5:935–6.
57. *Zurlo JJ, Frank MM.* The long-term safety of danazol in women with hereditary angioedema. *Fertil Steril* 1990;5:64–72.
58. *Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A.* Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 1991;5:768–773. doi: 10.1016/0091-6749(91)90120-D.
59. *Bork K, Schneiders V.* Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. *J Hepatol* 2002;5:707–709. doi: 10.1016/S0168-8278(02)00035-1.
60. *Bork K, Bygum A, Hardt J.* Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;5:153–161. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60424-3.
61. *Farkas H, Czaller I, Csuka D i sur.* The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedemada longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;5:419–426. doi: 10.1007/s00228-009-0771-z.
62. *Maurer M, Magerl M.* Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;5:99–107.
63. *Cicardi M, Banerji A, Bracho F i sur.* Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 5:532–541. doi: 10.1056/NEJMoa0906393.
64. *Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS.* Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972;5:452–454. doi: 10.1056/NEJM197208312870907.
65. *Crosler R.* Intravenous tranexamic acid in the management of hereditary angio-oedema. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987;5:500–6. doi: 10.1016/0266-4356(87)90143-4.
66. *Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B.* Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 5:153–61. doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.01014.x.
67. *Caballero T, Farkas H, Bouillet L i sur.* International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;5:308–320. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.025.
68. *Boyle RJ, Nikpour M, Tang ML.* Hereditary angio-oedema in children: a management guideline. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;5:288–94. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00275.x.
69. *Farkas H.* Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;5:18. doi: 10.1186/1710-1492-6-18.
70. *Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, von Hentig N, Klingebiel T, Kreuz W.* Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion* 2010;5:354–60. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02394.x.
71. *Caballero T.* Angio-oedema due to hereditary C1 inhibitor deficiency in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012.
72. *Davis CA, Vallota EH, Forristal J.* Serum complement levels in infancy: age related changes. *Pediatr Res* 1979;5:1043–1046. doi: 10.1203/00006450-197909000-00019.
73. *Roach B, Kim Y, Jerome E, Michael AF.* Influence of age and sex on serum complement components in children. *Am J Dis Child* 1981;5: 918–920.[PubMed].
74. *Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE.* C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res* 1994;5:184–187. doi: 10.1203/00006450-199402000-00012.
75. *Kjaer L, Bygum A.* Hereditary angioedema in childhood: a challenging diagnosis you cannot afford to miss. *Pediatr Dermatol* 2012.
76. *Wahn V, Aberer W, Eberl W i sur.* Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents—a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr* 2012;5:1339–1348. doi: 10.1007/s00431-012-1726-4.
77. *Yip J, Cunliffe WJ.* Hormonally exacerbated hereditary angioedema. *Australas J Dermatol* 1992;5:35–38. doi: 10.1111/j.1440-0960.1992.tb00050.x.
78. *Visy B, Fust G, Varga L i sur.* Sex hormones in hereditary angioneurotic oedema. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;5:508–515. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02009.x.
79. *Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I i sur.* Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstetr Gynecol* 2008;5: 484.e1-e4.
80. *Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W.* Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstetr Gynecol* 2010;5:131.e1-e7.
81. *Cox M, Holdcroft A.* Hereditary angioneurotic oedema: current management in pregnancy. *Anaesthesia* 1995;5:547–549. doi: 10.1111/j.1365-2044.1995.tb06050.x.
82. *Duvvur S, Khan F, Powell K.* Hereditary angioedema and pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;5:563–565. doi: 10.1080/14767050701411851.
83. *Bouillet L.* Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;5:17. doi: 10.1186/1710-1492-6-17. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref].
84. *Czaller I, Visy B, Csuka D, Füst G, Tóth F, Farkas H.* The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol* 2010;5:44–49. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.008.
85. *Montinaro V, Castellano G.* Management of pregnancy and vaginal delivery by C1 inhibitor concentrate in two hereditary angioedema twins. *Clin Immunol* 2010;5:456–457. doi: 10.1016/j.clim.2010.05.008.
86. *Longhurst HJ, Farkas H, Craig T i sur.* HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;5:22. doi: 10.1186/1710-1492-6-22.
87. *Groner A, Nowak T, Schäfer W.* Pathogen safety of human C1 esterase inhibitor concentrate. *Transfusion* 2012;5:2104–2112. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03590.x.
88. *Longhurst HJ, Carr S, Khair K.* C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol* 2007;5:11–17.
89. *Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Rusicke E, Klingebiel T, Kreuz W.* On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany—the Frankfurt experience. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;5:21. doi: 10.1186/1710-1492-6-21.
90. *Farkas H, Csuka D, Zotter Z i sur.* Home treatment of hereditary angioedema with icatibant administered by health care professionals. *J Allergy Clin Immunol* 2012;5:851–852. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.039.e2.
91. *Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T.* Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion* 2012;5:100–107. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03240.x.
92. *Tourangeau LM, Castaldo AJ, Davis DK, Koziol J, Christiansen SC, Zuraw BL.* Safety and efficacy of physician-supervised self-managed c1 inhibitor replacement therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;5: 417–424. doi: 10.1159/000329635.
93. *Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE.* Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 5:314–320. doi: 10.1016/j.ana.2010.01.024.
94. *Zilberberg MD, Jacobsen T, Tillotson G.* The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. *Allergy Asthma Proc* 2010;5:511–519. doi: 10.2500/aap.2010.31.3403.
95. *Duvvur S, Khan F, Powell K.* Hereditary angioedema and pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;5:563–565. doi: 10.1080/14767050701411851.
96. *Gorman PJ.* Hereditary angioedema and pregnancy: a successful outcome using C1 esterase inhibitor concentrate. *Can Fam Phys* 2008;5: 365–366.
97. *Visy B, Fust G, Bygum A, Bork K, Longhurst H i sur.* *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter* 2007;5:251–257. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00501.x.
98. *Farkas H, Fust G, Fekete B, Karádi I, Varga L.* Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 2001;5:1695–6. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06720-4.
99. *Bork K, Barnstedt SE.* Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc* 2003;5:1088–94.
100. *Rijavec M, Korošec P, Šilar M, Zidarn M, Miljković J, Košnik M.* Hereditary angioedema nationwide study in Slovenia reveals four novel mutations in SERPING1 Gene. *PLoS ONE* 2013;8(2):e56712. Doi: 10.1371/journal.pone.0056712.

GAUCHEROVA BOLEST – SMJERNICE ZA DIJAGNOZU I LIJEČENJE ODRASLIH BOLESNIKA

GAUCHER DISEASE – GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ADULT PATIENTS

MARIJAN MERKLER (†), IVETA ŠIMIĆ, IVAN PEĆIN, DIANA MUAČEVIĆ-KATANEC,
NEDILJKO ŠUĆUR, ŽELJKO REINER*

Deskriptori: Gaucherova bolest – dijagnoza, genetika, liječenje; Glukocerebrozidaza – terapijska primjena; Enzimsko nadomjestno liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Gaucherova bolest autosomno je recesivna bolest koju karakteriziraju snižene vrijednosti enzima glukocerebrozidaze u lizosomima. Ovaj nedostatak ima za posljedicu smanjenu razgradnju glukocerebrozida koji se nakupljaju u lizosomima monocita i makrofaga. Ova je bolest najčešći oblik sfingolipidoza. Klinički, najvažniji znakovi Gaucherove bolesti jesu hepatosplenomegalija, promjene kostiju, hematološke promjene, kao i promjene središnjega živčanog sustava. Dijagnoza Gaucherove bolesti potvrđuje se mjerenjem aktivnosti enzima glukocerebrozidaze u leukocitima ili fibroblastima i genskom analizom. Unatrag više od deset godina postoji učinkovita terapija za liječenje Gaucherove bolesti. Radi se o doživotnoj terapiji, intravenskoj primjeni enzima glukocerebrozidaze. Ako se enzimsko nadomjestno liječenje započne na vrijeme, dolazi do znatnog poboljšanja stanja bolesnika i kvalitete života. Cilj je ovog članka predstaviti medicinskoj javnosti smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika s Gaucherovom bolešću. Smjernice su sastavili stručnjaci iskusni u radu s pacijentima s rijetkim bolestima metabolizma i plod su dugogodišnjeg iskustva na radu s rijetkim bolestima u Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Zavod je ujedno Referentni centar Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti. Navedene smjernice prihvaćene su na Godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora. Radi se o prvim takvim smjernicama u Republici Hrvatskoj pa se Hrvatska priključuje ostalim europskim zemljama koje su donijele smjernice iz područja rijetkih bolesti i metabolizma.

Descriptors: Gaucher disease – diagnosis, genetics, therapy; Glucosylceramidase – therapeutic use; Enzyme replacement therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Gaucher disease is an autosomal recessive disorder, characterized by decreased levels of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase. This deficiency results in a decreased breakdown of this glycosphingolipid glucocerebroside, which accumulates in the lysosomes of the monocyte-macrophage system. It is the most common form of sphingolipidosis. Clinically, the principle signs of Gaucher's disease are hepatosplenomegaly, bone involvement, hematological changes and CNS involvement. The diagnosis of Gaucher disease has to be confirmed by the measurement of the activity of the enzyme glucocerebrosidase in leukocytes or fibroblasts and genetic testing. An effective therapy for Gaucher disease has now been available for more than 10 years. It consists of life-long intravenous replacement of the deficient enzyme – glucocerebrosidase. If enzyme replacement therapy is started early enough, it leads to significant improvement in patient's general condition and quality of life. The aim of this document is to provide to the Croatian medical audience the guidelines for diagnosis and management of adult patients with Gaucher disease. These guidelines are produced by specialists who have long lasting experience with patients with rare metabolic diseases working in the Division of Metabolic Diseases, Department of Internal Medicine, University Hospital Center Zagreb which is the Referral Center for Rare and Metabolic diseases of the Ministry of Health, Republic of Croatia. They were endorsed by the Croatian Society for Rare Diseases, Croatian Medical Association. These are the first guidelines published in Croatia on diagnosis, treatment and follow-up of Gaucher disease.

Liječ Vjesn 2014;136:130–133

Gaucherova bolest rijetka je autosomno recesivna nasljedna lizosomska bolest nakupljanja.

Bolest karakterizira nedostatak enzima glukocerebrozidaze.^{1,2} Zbog nedostatka tog enzima dolazi do nakupljanja glukozilceramida u lizosomima te postupno do propadanja stanica.³

Prevalencija Gaucherove bolesti je oko 1/60 000 u općoj populaciji do 1/1000 u populaciji aškenaških Židova. Klinička slika može varirati od asimptomatskih do smrtonosnih oblika.^{4,5}

Način rada

Tijekom 2012. i 2013. godine održano je nekoliko skupova u organizaciji Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora o rijetkim bolestima. S obzirom na

to da navedene bolesti imaju veliko socio-medicinsko-ekonomsko značenje, tijekom navedenih sastanaka iskristalizirala se potreba za pisanjem smjernica, dijagnostičkih algoritama, u dijagnostici, liječenju i praćenju odraslih bolesnika

* Referentni centar Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti, Hrvatsko društvo za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb (prim. dr. sc. Marijan Merkler (†), dr. med.; doc. dr. sc. Iveta Šimić, dr. med.; mr. sc. Ivan Pećin, dr. med.; prof. dr. sc. Diana Muačević-Katanec, dr. med.; Nediljko Šućur, dr. med.; akademik Željko Reiner, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. I. Šimić, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: imercep@gmail.com
Primljeno 16. veljače 2014., prihvaćeno 28. travnja 2014.

s lizosomskim bolestima nakupljanja. Navedene smjernice sukladne su prijedlogu Nacionalnog plana za rijetke bolesti donesenog u proljeće 2013. godine koji je usuglašen s direktivom Europske komisije o donošenju nacionalnih planova i strategija za rijetke bolesti. Smjernice za liječenje Gaucherove bolesti odraslih sastavili su stručnjaci iskusni u radu s bolesnicima koji boluju od rijetkih bolesti metabolizma i plod su iskustva rada s rijetkim bolestima u Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb, Referentnog centra Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti. Ove su smjernice jednoglasno prihvaćene na Godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora u prosincu 2013. godine te su time postale Prve smjernice za liječenje Gaucherove bolesti u odraslih. Svoju prvu prezentaciju u javnosti doživjele su ove godine, koncem veljače, tijekom 3. Nacionalnog simpozija o rijetkim bolestima u organizaciji Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora. Uz smjernice za liječenje Fabryjeve bolesti ovom se inicijativom Hrvatska priključuje ostalim europskim državama koje su donijele smjernice iz područja rijetkih bolesti metabolizma.

1. Inicijalna procjena

Postoje tri glavna fenotipska oblika bolesti:

Tip I ili kronični neneuronopatski tip. To je najčešći oblik bolesti i od njega boluje oko 92% bolesnika, a može se dijagnosticirati u različitoj životnoj dobi, najčešće oko 20. godine života. Na Gaucherovu bolest treba posumnjati ako se u bolesnika uoči neki od ovih kliničkih simptoma:^{6,7}

- zaostajanje u rastu ili astenija u djece,
- hepatosplenomegalija,
- hemoragijska dijateza i trombocitopenija,
- promjene na kostima (deformiteti, patološke frakture),
- promjene srca ili pluća (kardiomiopatija, plućna fibroza, dispneja).

Tip II bolesti javlja se u ranoj životnoj dobi, uglavnom u dojenačkoj dobi, odnosno u prvoj godini života i čini 1% oboljelih od Gaucherove bolesti. Klinička je slika karakteristična s pojavom organomegalije i oštećenjem moždanog debla. Ovaj je tip bolesti progresivan i dovodi do smrti bolesnika do 2. godine.⁸

Tip III bolesti ili subakutni neuronopatski javlja se u 7% bolesnika. Bolest je karakterizirana razvojem progresivne encefalopatije (okulomotorna apraksija – epilepsija – ataksija) uz znakove tipa I u djece i adolescenata.⁹

2. Postavljanje dijagnoze Gaucherove bolesti

Nakon postavljanja sumnje na Gaucherovu bolest potrebno je provesti dijagnostičke postupke koji će dokazati ili isključiti bolest:¹⁰⁻¹³

- klinički pregled,
- laboratorijske pretrage (KKS, koagulogram, CRP, transaminaze, kiselu fosfatazu, hitotrihozidazu),
- radiološke pretrage (UZ jetre i slezene, rendgensko snimanje skeleta te srca i pluća).

Definitivna dijagnoza postavlja se u specijaliziranim laboratorijima dokazivanjem nedostatka aktivnosti enzima glukocerebrosidaze u leukocitima i fibroblastima te genskom analizom kojom se otkriva postojanje mutacija specifičnih za Gaucherovu bolest.^{14,15}

Bez dokazivanja nedostatka aktivnosti enzima i specifične mutacije nije opravdano davanje enzimskog nadomjesnog liječenja (ENL).

3. Kliničko zbrinjavanje

Zbrinjavanje ove bolesti zahtijeva individualno prilagođen multidisciplinarni pristup koordiniran od dobro educiranih liječnika i uz pomoć kliničkih multidisciplinarnih timova, u sklopu referentnih centara za metaboličke bolesti djece i odraslih. U timove trebaju biti uključeni pedijatar, internist koji se bavi metaboličkim bolestima, hematolog, radiolog, reumatolog, neurolog i gastroenterolog te liječnik primarne zdravstvene zaštite.

4. Liječenje Gaucherove bolesti

Trenutačno postoje tri specifična lijeka za Gaucherovu bolest:¹⁷⁻¹⁹

- imigluceraza za enzimsko nadomjesno liječenje (ENL) svih odraslih bolesnika s potvrđenom dijagnozom Gaucherove bolesti tipa I i III uključujući trudnice i djecu svih životnih dobi,
- velagluceraza za ENL bolesnika sa potvrđenom dijagnozom Gaucherove bolesti tipa I osim trudnica i djece do 4 godine,
- miglustat – lijek za smanjenje supstrata bolesti (glikozilceramida).

Liječenje Gaucherove bolesti može se započeti samo u Referentnom centru uz suradnju multidisciplinarnog tima.²⁰

Specifično liječenje

Ciljanim ENL-om ostvaruje se nadoknada enzima, čime se uspostavlja normalni metabolički ciklus u lizosomima. Enzimsko nadomjesno liječenje nije opravdano u svih bolesnika s Gaucherovom bolešću. S liječenjem treba započeti prije nastanka kroničnih ireverzibilnih promjena na ciljnim organima (hepatosplenomegalija s fibroznim promjenama, kronični deformiteti kostiju s nekrozom kostiju, fibrozne promjene pluća) jer u tom stadiju bolest najčešće više ne odgovara na specifično liječenje. Jednom započeto enzimsko nadomjesno liječenje traje doživotno.

Enzimsko nadomjesno liječenje (imigluceraza) primjenjuje se uvijek u intravenskoj infuziji, kroz periferni ili centralni venski kateter u dozi od 60 jedinica/kg tjelesne težine svakih 14 dana.²¹ Infuzija lijeka traje 2–3 sata, a ako bolesnik dobro podnosi lijek, može se i skratiti na 1,5–2 sata.²² Velagluceraza se primjenjuje u dozi od 15 do 60 jedinica/kg tjelesne težine svakih 14 dana. Infuzija traje 2–3 sata, a ako bolesnik dobro podnosi lijek, primjena se može skratiti na 1,5 do 2 sata.

Oba se lijeka uglavnom dobro podnose, uz blaže nuspojave, dok su teže nuspojave poput anafilaktičke reakcije izuzetno rijetke. U bolesnika u kojih se postigne poboljšanje i stabilizacija stanja može se pokušati sniziti dozu na 45 jedinica/kg tjelesne težine svakih 14 dana.²²

Kriteriji za započinjanje ENL-a jesu ovi:^{23,24}

- anemija i trombocitopenija,
- hepatosplenomegalija koja uzrokuje tegobe,
- simptomatska bolest kostiju (patološke frakture, deformacije kostiju, napadaji boli),
- zahvaćanje pluća ili srca,
- neurološki poremećaji (epilepsija, ataksija) kod tipa III,
- brza progresija znakova bolesti.

Kliničko poboljšanje uz ENL očekuje se 3 – 6 mjeseci nakon započinjanja liječenja, a regresija hepatosplenomegalije nakon 1 – 2 godine.

Terapija za smanjenje supstrata bolesti (miglustat) primjenjuje se peroralno u obliku tableta i provodi se kao dru-

ga linija liječenja u tipu I Gaucherove bolesti ako ENL nije moguć.

Nuspojave ovog liječenja uključuju gastrointestinalne smetnje, posebno proljeve u više od 80% slučajeva, gubitak težine u 6 do 7% bolesnika, znatno rjeđe perifernu neuropatiju, uglavnom osjetilnu.^{25,26} Zbog dokazane teratogenosti kod životinja miglustat se ne preporučuje primjenjivati tijekom trudnoće ili dojenja, kao ni u muškaraca koji planiraju potomstvo.

*Kirurško liječenje*²⁷ uključuje:

- splenektomija koja se prije ENL-a često provodila u bolesnika s Gaucherovom bolešću danas se rijetko indicira, samo u bolesnika s fibrozno promijenjenom velikom slezenom koja ne reagira na ENL,
- ortopedski zahvati kod osteonekroze ili patoloških fraktura kostiju.

Supportivno liječenje uključuje:

- liječenje boli,
- liječenje srčanih i plućnih tegoba (diuretici, kisik, antianginozni lijekovi, antikoagulansi, antiaritmici, elektrostimulator srca),
- liječenje neuroloških poremećaja,
- dijetna prehrana.

5. Trudnoća

Kad god je moguće, trudnoća u žena s Gaucherovom bolešću mora biti planirana i brižljivo praćena jer se u trudnoći bolest često može pogoršati.^{28,29} Imigluceraza se primjenjuje u trudnoći samo kada je to strogo indicirano i nakon pomnog ocjenjivanja da prednosti ENL-a nadmašuju rizike i za majku i za fetus. Velagluceraza se ne može primjenjivati u trudnoći.

6. Praćenje tijeka bolesti

Kliničko praćenje odraslih bolesnika trebaju provoditi educirani specijalisti u Referentnom centru za liječenje metaboličkih bolesti odraslih. Kontrole se provode:

- u bolesnika kod kojih još nije indicirano započinjanje ENL-a svakih šest mjeseci ako nema pogoršanja,
- u liječenih bolesnika svaka 3 mjeseca na početku liječenja, a potom svakih 6 mjeseci kada je postignut terapijski efekt te nakon svake promjene u doziranju ENL-a,
- na kontrolnim pregledima potrebno je učiniti laboratorijske nalaze (KKS, koagulogram, jetrene probe, ukupni proteini, CRP, Ca, P).

UZ pregled jetre i slezene radi se svakih godinu dana radi praćenja veličine organa. Radiološke kontrole kostiju provode se prema kliničkim indikacijama.

Protutijela na imiglucerazu određuju se svakih 6 mjeseci tijekom prve godine liječenja, a potom svaku 1 – 2 godine.

Razlozi za prekid liječenja jesu:

- nepodnošenje lijeka ili učestale teže nuspojave (razvijanje protutijela na ENL),
- maligne ili druge teške interkurentne bolesti,
- zahtjev bolesnika,
- promjene u životnim navikama bolesnika koje onemogućavaju adekvatno liječenje i kontrolu (abusuz narkotika).

Između specijalističkih pregleda i praćenja u Referentnom centru liječnik obiteljske medicine treba liječiti sve

interkurentne bolesti u suradnji s liječnikom u Referentnom centru.

Bolesnik i njegova bliža obitelj trebaju biti educirani o bolesti i razumjeti zbivanja i moguće komplikacije povezane s Gaucherovom bolešću. Moraju biti upoznati sa znakovima koji upućuju na promjenu ili pogoršanja simptoma bolesti, a koji zahtijevaju liječničku pomoć. Bolesnik i njegova obitelj moraju biti upoznati s mogućim učincima i nuspojavama liječenja, kao i s terapijskim ciklusima liječenja bolesti. U tome im znatnu pomoć mogu pružiti udruge bolesnika koji boluju od iste bolesti.

LITERATURA

1. Reiner Ž. Gaucherova bolest. U: Vrhovac B i sur., ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1302–1305.
2. Safiq P, Klumperman J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10(9):623–35.
3. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny E. Gaucher disease. U: Scriver CR, Beaudet A, Sly W, Valle D, ur. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001.
4. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281(3):249–54.
5. Grabowski GA. Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genet Test* 1997;1(1):5–12.
6. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A i sur. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):58–66.
7. Fairley C, Zimran A, Phillips M i sur. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: an analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry. *J Inher Metab Dis* 2008; 31(6):738–44.
8. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46(1):75–84.
9. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10(4):657–89.
10. Wenger DA, Clark C, Sattler M, Wharton C. Synthetic substrate beta-glucosidase activity in leukocytes: a reproducible method for the identification of patients and carriers of Gaucher's disease. *Clin Genet* 1978;13(2):145–53.
11. Katz R, Booth T, Hargunani R, Wylie P, Holloway B. Radiological aspects of Gaucher disease. *Skeletal Radiol* 2011;40(12):1505–13.
12. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P i sur. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2835–43.
13. Fairley C, Zimran A, Phillips M i sur. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: an analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry. *J Inher Metab Dis* 2008; 31(6):738–44.
14. Strasberg PM, Triggs-Raine BL, Warren IB i sur. Genotype-phenotype pitfalls in Gaucher disease. *J Clin Lab Anal* 1994;8(4):228–36.
15. Lachmann RH, Grant IR, Halsall D, Cox TM. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. *QJM* 2004;97(4): 199–204.
16. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H i sur. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41(4 Suppl 5):4–14.
17. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N i sur. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inher Metab Dis* 2008;31(3):319–36.
18. Pastores GM. Velaglucerase alfa, a human recombinant glucocerebrosidase enzyme replacement therapy for type I Gaucher disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11(4):472–8.
19. Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease. The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *J Inher Metab Dis* 2003;26(6):513–26.
20. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol* 2005;129(2):178–88.
21. Pastores GM. Recombinant glucocerebrosidase (imiglucerase) as a therapy for Gaucher disease. *BioDrugs* 2010;24(1):41–7.
22. Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2007;90(2):157–63.
23. Grabowski GA. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 2012;2012:13–8.

24. *International Collaborative Gaucher Group U.S. Regional Coordinators*. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med* 2005;7(2):105–10.
25. *Heitner R, Elstein D, Aerts J, Weely SV, Zimran A*. Low-dose N-butyl-deoxyjirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28(2):127–33.
26. *Lachmann RH*. Miglustat. *Oxford GlycoSciences/Actelion. Curr Opin Investig Drugs* 2003;4(4):472–9.
27. *Zimran A, Elstein D, Schiffmann R i sur*. Outcome of partial splenectomy for type I Gaucher disease. *J Pediatr* 1995;126(4):596–7.
28. *Elstein Y, Eisenberg V, Granovsky-Grisaru S i sur*. Pregnancies in Gaucher disease: a 5-year study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):435–41.
29. *Zimran A, Morris E, Mengel E i sur*. The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). *Blood Cells Mol Dis* 2009;43(3):264–88.

FABRYJEVA BOLEST – SMJERNICE ZA DIJAGNOZU I LIJEČENJE ODRASLIH BOLESNIKA

FABRY DISEASE – GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ADULT PATIENTS

MARIJAN MERKLER (†), IVAN PEĆIN, IVETA ŠIMIĆ, DIANA MUAČEVIĆ-KATANEC,
NEDILJKO SUĆUR, ŽELJKO REINER*

Deskriptori: Fabryjeva bolest – dijagnoza, genetika, farmakoterapija; Alfa-galaktozidaza – terapijska primjena; Izoenzimi – terapijska primjena; Enzimsko nadomjesno liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rano postavljanje dijagnoze i liječenje bolesnika s Fabryjevom bolesti zahtijeva multidisciplinarni pristup niza stručnjaka. Cilj je ovog dokumenta predstaviti našoj medicinskoj javnosti smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika s Fabryjevom bolesti. Smjernice su sastavili stručnjaci iskusni u radu s bolesnicima koji boluju od rijetkih bolesti metabolizma i plod su iskustva rada s rijetkim bolestima u Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb, Referentnog centra Ministarstva zdravlja i Socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti. Ove su smjernice jednoglasno prihvaćene na Godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora. Radi se o prvim takvim smjernicama u Republici Hrvatskoj pa se ovom inicijativom Hrvatska priključuje ostalim europskim državama koje su donijele smjernice iz područja rijetkih bolesti metabolizma. Ove smjernice daju sažetak o Fabryjevoj bolesti, o tome kako dijagnosticirati, liječiti i pratiti bolesnike koji boluju od ove rijetke lizosomske bolesti nakupljanja.

Descriptors: Fabry disease – diagnosis, genetics, drug therapy; Alpha-galactosidase – therapeutic use; Isoenzymes – therapeutic use; Enzyme replacement therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Early diagnosis and management of patients with Fabry disease (FD) requires a multidisciplinary approach of several different experts. The aim of this document is to provide health care professionals with guidelines for management of adult patients with Fabry disease. These guidelines were produced by the staff of the Division of Metabolic Diseases, Department of Internal Medicine, University Hospital Center Zagreb, which is the Referral Expert Center for Rare and Metabolic Diseases of the Ministry of Health, Republic of Croatia. The first guidelines ever published in Croatia concerning a rare metabolic disease are presented. This document provides a short summary on Fabry disease, how to diagnose Fabry disease, management of patients with this disease, follow-up of the patients, and gives recommendations on therapy and genetic testing.

Liječ Vjesn 2014;136:133–135

Fabryjeva bolest (Anderson-Fabryjeva bolest – AFB) rijetka je, nasljedna, uz X-kromosom vezana, lizosomska bolest nakupljanja.^{1,2} AFB je nakon Gaucherove bolesti druga najčešća lizosomska bolest nakupljanja.³ Prevalencija AFB-a je u općoj populaciji oko 1:117 000 do 1: 40 000 u muškoj populaciji. Bolest karakterizira nedostatak enzima *alfa-galaktozidaze A*. Zbog nedostatka tog enzima dolazi do nakupljanja globotriazilceramida u lizosomima te postupno do propadanja stanica. Klinički uočljivi simptomi javljaju se kada se aktivnost enzima smanji na 1%.¹ AFB se obično javlja u djetinjstvu, kronična je i progresivna bolest, a klinička slika može varirati od asimptomatskih do smrtonosnih oblika. Gen za *alfa-galaktozidazu A* je na Xq22 kromosomu i do danas je poznato više od 600 mutacija.⁴

U heterozigotnog muškarca nosioca mutiranog X-kromosoma razvijaju se klinički znakovi AFB-a, a žena nositeljica istog kromosoma, kao heterozigot, s jednim zdravim X-kro-

* Referentni centar Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti, Hrvatsko društvo za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb (prim. dr. sc. Marijan Merkle (†), dr. med.; mr. sc. Ivan Pećin, dr. med.; doc. dr. sc. Iveta Šimić, dr. med.; prof. dr. sc. Diana Muačević-Katanec, dr. med.; Nediljko Sućur, dr. med.; akademik Željko Reiner, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. I. Pećin, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, e-mail: ipecin@kbc-zagreb.hr

Primljeno 19. veljače 2014., prihvaćeno 28. travnja 2014.

mosomom, ima bolest koja se očituje kasnije i blažih je simptoma ili uopće nema tegoba.^{5,6}

Način rada

Tijekom 2012. i 2013. godine održano je nekoliko skupova u organizaciji Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora o rijetkim bolestima. S obzirom na to da navedene bolesti imaju veliko socio-medicinsko-ekonomsko značenje, tijekom navedenih sastanaka iskristalizirala se potreba za pisanjem smjernica, dijagnostičkih algoritama, u dijagnostici, liječenju i praćenju odraslih bolesnika s lizosomskim bolestima nakupljanja. Navedene smjernice sukladne su prijedlogu Nacionalnog plana za rijetke bolesti donesenog u proljeće 2013. godine koji je usuglašen s direktivom Europske komisije o donošenju nacionalnih planova i strategija za rijetke bolesti. Smjernice za liječenje Fabryjeve bolesti odraslih sastavili su stručnjaci iskusni u radu s bolesnicima koji boluju od rijetkih bolesti metabolizma i plod su iskustva rada s rijetkim bolestima u Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb, Referentnog centra Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti. Ove su smjernice jednoglasno prihvaćene na Godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora u prosincu 2013. godine. Svoju prvu prezentaciju u javnosti doživjele su ove godine, koncem veljače, tijekom 3. Nacionalnog simpozija o rijetkim bolestima u organizaciji Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora. Radi se o prvim takvim smjernicama, uz smjernice za liječenje Gaucherove bolesti u odraslih, u Republici Hrvatskoj pa se ovom inicijativom Hrvatska priključuje ostalim europskim državama koje su donijele smjernice iz područja rijetkih bolesti metabolizma. Izrada ovih smjernica nije bila financirana ni od koje organizacije ili tvrtke.

1. Inicijalna procjena

Klinički znakovi AFB-a mogu se javiti već u djetinjstvu u adolescenciji, najčešće prije 16. godine života s ovim tegobama: akroparestezije, bolni napadaji, kožni angiokeratomi, dishidroza, poremećaji sluha i vida, zamučenje rožnice odnosno *cornea verticillata*, brzo zamaranje.^{1,3,7} U mladenačkoj dobi javljaju se još proteinurija i edemi, hipohidroza ili anhidroza⁸ i probavne tegobe.⁹ U odrasloj dobi uz prije opisane znakove bolesti javljaju se srčane tegobe sve do puštanja srca. Česte su preuranjene tranzitorne ishemijske atake (TIA) i cerebrovaskularni inzulti te zatajenje bubrežne funkcije.^{3,10,11}

2. Postavljanje dijagnoze Anderson-Fabryjeve bolesti

Dijagnoza AFB-a često se previdi i prosječno protekne više od 8 godina od početka simptoma do postavljanja dijagnoze bolesti. Nakon postavljanja sumnje na Fabryjevu bolest potrebno je provesti dijagnostičke postupke koji će dokazati ili isključiti bolest:

- osobna i obiteljska anamneza uz osobitu pozornost na bolne napadaje i kvalitetu života,
- klinički pregled,
- laboratorijske pretrage (KKS, koagulogram, elektroliti, urin, kreatinin, glomerularna filtracija, proteinurija, jetrene probe, lipidogram),
- radiološke pretrage (UZ trbušnih organa, rendgenogram srca i pluća),

- elektrokardiogram (EKG), EKG Holter, UZ srca,
- magnetsku rezonanciju (MR) mozga,
- oftalmološki pregled procijepnom svjetiljkom (*cornea verticillata*) i fundus,
- audiovestibulogram.

Definitivna dijagnoza postavlja se pretragom u specijaliziranim laboratorijima dokazivanjem nedostatka aktivnosti enzima *alfa-galaktozidaze A* te genskom analizom kojom se otkriva postojanje mutacija specifičnih za AFB.¹²

Bez dokazivanja nedostatka aktivnosti enzima i specifične mutacije nije opravdano davanje enzimskog nadomjesnog liječenja (ENL).⁷

3. Kliničko zbrinjavanje

Zbrinjavanje ove bolesti zahtijeva individualno prilagođen multidisciplinarni pristup koordiniran od dobro educiranih liječnika i uz pomoć kliničkih multidisciplinarnih timova u sklopu referentnih centara za metaboličke bolesti djece i odraslih. U timove trebaju biti uključeni pedijatar ili internist koji se bave metaboličkim bolestima, nefrolog, oftalmolog, kardiolog, radiolog, dermatolog, neurolog te liječnik primarne zdravstvene zaštite.

4. Liječenje Anderson-Fabryjeve bolesti

U liječenju AFB-a rabe se dvije vrste liječenja: specifično enzimsko nadomjesno liječenje (ENL) i potporna (suportivna) terapija.

a. Specifično liječenje (ENL)

Liječenje AFB-a može se započeti samo u referentnom centru uz suradnju multidisciplinarnog tima. Trenutačno postoje dva specifična lijeka za ENL ove bolesti, agalazidaza alfa i agalazidaza beta. Ciljanim ENL-om ostvaruje se nadoknada enzima, čime se uspostavlja normalni metabolički ciklus u lizosomima.¹³ S liječenjem treba započeti prije nastanka ireverzibilnih promjena na ciljnim organima, primarno na srcu i bubrežima jer u stadiju kroničnih promjena na tim organima bolest najčešće više ne odgovara na specifično liječenje.¹⁴⁻¹⁶ Jednom započeto enzimsko nadomjesno liječenje traje doživotno ako ne postoje neki od razloga za prekid liječenja. Enzimsko nadomjesno liječenje nije opravdano u svih odraslih bolesnika s Fabryjevom bolešću.

Kriteriji za započinjanje ENL-a u odraslih jesu ovi:

- u muškaraca s dokazanom mutacijom i izostankom ili znatnim smanjenjem aktivnosti alfa-galaktozidaze ENL se započinje odmah nakon postavljanja dijagnoze.

U žena i muškaraca sa simptomima bolesti koji se pojavljuju kasnije (*late onset*) trebaju biti zadovoljeni ovi kriteriji za započinjanje liječenja (barem tri od navedenih):

- opći simptomi AFB-a (bolne krize, slabija kvaliteta života),
- znakovi bubrežne bolesti (sniženje glomerularne filtracije, proteinurija, arterijska hipertenzija),
- znakovi bolesti srca (hipertrofija lijeve klijetke dokazana EKG-om ili UZ-om srca, smetnje provođenja, aritmije, valvularne greške, puštanje srca),
- neurološki poremećaji (TIA, CVI, nalaz promjena na MR-u mozga),
- probavne tegobe,
- brza progresija znakova bolesti.

ENL se uvijek primjenjuje u intravenskoj infuziji, svakih 14 dana, kroz periferni ili centralni venski kateter u dozi ovisnoj o tjelesnoj težini.

Agalidaza alfa primjenjuje se u dozi od 0,2 mg/kg tijekom 40 minuta ili duže, a agalidaza beta u dozi od 1 mg/kg tijekom 2 – 4 sata.

Ako bolesnik dobro podnosi lijek, može se trajanje infuzije skratiti na 1,5 – 2 sata.

Lijekovi se uglavnom dobro podnose, uz blaže nuspojave (glavobolja, mučnina), dok su teže nuspojave poput anafilaktičke reakcije izuzetno rijetke.

b. Suportivno liječenje

- liječenje boli,
- dermatološko uklanjanje angiokeratoma,
- liječenje bubrežne bolesti (sve do dijalize i transplantacije bubrega),
- liječenje srčanih tegoba (diuretici, antianginozni lijekovi, antikoagulansi, antiaritmici, elektrostimulator srca),
- dijetna prehrana s malo masti.

5. Trudnoća

Kad god je moguće, trudnoća u žena s AFB-om mora se planirati i brižljivo pratiti jer se u trudnoći bolest često može pogoršati.¹⁷

6. Praćenje tijeka bolesti

Kliničko praćenje odraslih bolesnika trebaju provoditi educirani specijalisti u referentnom centru za liječenje metaboličkih bolesti odraslih.

Kontrole se provode:

- u bolesnika kod kojih još nije indicirano započinjanje ENL-a svakih šest mjeseci ako nema pogoršanja,
- u liječenih bolesnika kod svake primjene ENL-a
 - klinički status, nuspojave, konkomitantni lijekovi.

Svakih 6 mjeseci:

- anamnestički podaci o bolesti i kvaliteti života (standardni upitnik SF-36) te o broju i trajanju bolnih napadaja,
- klinički pregled,
- laboratorijski nalazi (KKS, ureja, elektroliti, jetrene probe, lipidogram, mokraća, proteinurija),
- EKG.

Svakih 12 mjeseci:

- 24-satna proteinurija i glomerularna filtracija (MDRD),
- UZ srca,
- 24-satno snimanje EKG-a,
- određivanje antitijela na agalaktozidazu,
- MR mozga (ako je u početku bio patološki, inače svake 2 – 3 godine).

Cilj je liječenja poboljšanje ili sprečavanje pogoršanja:¹⁸

- kvalitete života i bolnih napadaja,
- funkcije i strukture bubrega,
- funkcije i strukture srca,
- neuroloških tegoba,
- rasta i razvoja kod djece i adolescenata.

Razlozi za prekid liječenja:

- nepodnošenje lijeka ili učestale teže nuspojave (razvijanje protutijela na ENL),
- maligne ili druge teške interkurentne bolesti,
- zahtjev bolesnika,

- promjene u životnim navikama bolesnika koje onemogućavaju adekvatno liječenje (abuzus narkotika, kronični alkoholizam),
- iseljavanje bolesnika iz Republike Hrvatske.

Između specijalističkih pregleda i praćenja u referentnom centru liječnik obiteljske medicine treba liječiti sve interkurentne bolesti u suradnji s liječnikom u referentnom centru.

Bolesnik i njegova bliža obitelj trebaju biti educirani o bolesti i razumjeti zbivanja i moguće komplikacije povezane uz AFB. Moraju biti upoznati sa znakovima koji upućuju na promjenu ili pogoršanja simptoma bolesti, a koji zahtijevaju liječničku pomoć. Bolesnik i njegova obitelj moraju biti upoznati s mogućim učincima i nuspojavama liječenja, kao i s terapijskim ciklusima liječenja bolesti. U tome im znatnu pomoć mogu pružiti udruge bolesnika koji boluju od iste bolesti.

LITERATURA

1. Reiner Ž. Fabryjeva bolest. U: Vrhovac B i sur., ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1305–1306.
2. Zarate YA, Hopkin RJ. Lysosomal storage disease 3: Fabry's disease. Lancet 2008;372:1427–5.
3. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, Pinto A, Licata G. Anderson-Fabry disease: a multiorgan disease. Curr Pharm Des 2013; 19(33):5974–96.
4. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alphasgalactosidase A gene. Nucleic Acids Res 1989;17:3301–2.
5. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein i sur. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:4859–63.
6. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. J Mol Biol 2004;337: 319–35.
7. Mehta A, Beck M, Eyskens F i sur. Fabry disease: a review of current management strategies. QJM 2010;103(9):641–59. doi: 10.1093/qjmed /hcq117. Epub 2010 Jul.
8. Lao LM, Kumakiri M, Mima H i sur. The ultrastructural characteristics of eccrine sweat glands in a Fabry disease patient with hypohidrosis. J Dermatol Sci 1998;18:109–17.
9. Sheth KJ, Werlin SL, Freeman ME, Hodach AE. Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. Am J Gastroenterol 1981;76:246–51.
10. Terryn W, Cochat P, Froissart R i sur. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. Nephrol Dial Transplant 2013;28(3):505–17. doi: 10.1093/ndt/gfs526. Epub 2012 Dec 12.
11. Warnock DG. Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14:87–95.
12. Laney DA, Bennett RL, Clarke V i sur. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns 2013;22(5):555–64. doi: 10.1007/s10897-013-9613-3. Epub 2013 Jul 17.
13. Schiffmann R, Kopp JB, Austin H i sur. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:2743–9.
14. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR i sur. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med 2001;345:9–16.
15. Weidemann F, Breunig F, Beer M i sur. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. Circulation 2003;108:1299–301.
16. Waldek S. Burden of Fabry disease in females and the importance of early therapy: An analysis of Fabry Registry Data. J Inherit Metab Dis 2005;28(Suppl 1):165.
17. Politei JM. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. J Obstetr Gynaecol Res 2010;36(2):428–9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01164.x.
18. Merkleur M, Reiner Ž. Fabryjeva bolest u odrasloj dobi. Medix 2008;14: 91–5.

**HRVATSKE SMJERNICE
ZA PERIOPERATIVNU ENTERALNU PREHRANU
KIRURŠKIH BOLESNIKA**

CROATIAN GUIDELINES FOR PERIOPERATIVE ENTERAL NUTRITION OF SURGICAL PATIENTS

MARKO ZELIĆ,^{a,b,c,e} DARIJA VRANEŠIĆ BENDER,^b DINA LJUBAS KELEČIĆ,^b
ŽELJKO ŽUPAN,^f TEDI CICVARIĆ,^{c,d,e} BRANKA MALDINI,^f IVA DURUT,^{a,c} VELIMIR RAHELJIĆ,^{a,c,e}
MATE ŠKEGRO,^{a,c,e} MATE MAJEROVIĆ,^{a,c,e} ZDRAVKO PERKO,^{a,c,e} ALAN ŠUSTIĆ,^{b,f}
TOMISLAV MADŽAR,^b BORNA KOVAČIĆ,^c TIHOMIR KEKEZ,^c ŽELJKO KRZNARIĆ^{b*}

Deskriptori: Enteralna prehrana; Perioperacijska skrb; Stanje uhranjenosti; Pothranjenost; Nutritivna potpora; Gladovanje, smjernice; Hrvatska

Sažetak. Nutritivni status bolesnika znatno utječe na ishod kirurškog liječenja, bilo da se radi o prekomjernoj težini i debljini ili o pothranjenosti uz gubitak mišićne mase. Neadekvatna nutritivna potpora u perioperativnom periodu ugrožava kirurške postupke čak i u bolesnika koji su adekvatno uhranjeni. U ovom smo radu osobitu pozornost posvetili pothranjenim bolesnicima kojih je oko 30% u populaciji hospitaliziranoj na kirurškim odjelima. Posebnu pozornost posvetili smo pitanju svrhovitosti preoperativnoga gladovanja i prihvaćanju novih spoznaja u ovom segmentu liječenja. Cilj ove radne skupine bio je sastaviti smjernice za perioperativnu nutritivnu potporu različitim modalitetima enteralne prehrane. U izradi smjernica sudjelovali su predstavnici društava Hrvatskoga liječničkog zbora: Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju, Hrvatskog društva za kliničku prehranu, Hrvatskoga kirurškog društva, Hrvatskog društva za endoskopsku kirurgiju, Hrvatskoga traumatološkog društva te Hrvatskog društva za anesteziologiju i reanimatologiju. Smjernice su oblikovane kao skup pitanja koja se pojavljuju svakodnevno u kliničkom radu tijekom pripreme bolesnika za kirurški zahvat te nakon samoga kirurškog liječenja, a odnose se na procjenu nutritivnog statusa, perioperativnu nutritivnu potporu, trajanje preoperativnog razdoblja gladovanja te odabir načina unosa hrane. Procjena nutritivnog statusa i primjena različitih modaliteta enteralne prehrane trebale bi ući u standardne postupnike dijagnostike i liječenja u hrvatskim bolnicama.

Descriptors: Enteral nutrition; Perioperative care; Nutritional status; Malnutrition; Nutritional support; Fasting; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Nutritional status of patients significantly affects the outcome of surgical treatment, whether it's about being obese or malnutrition with loss of muscle mass. Inadequate nutritional support in the perioperative period compromises surgical procedures even in patients who are adequately nourished. In this paper, particular attention was paid to malnourished patients, and their incidence in population hospitalized in surgical wards can be high up to 30%. Special emphasis was paid to the appropriateness of preoperative fasting and to the acceptance of new knowledge in this area of treatment. The aim of this working group was to make guidelines for perioperative nutritional support with different modalities of enteral nutrition. The development of these guidelines was attended by representatives of Croatian Medical Association: Croatian Society for Digestive Surgery, Croatian Society for Clinical Nutrition, Croatian Society of Surgery, Croatian Society for Endoscopic Surgery, Croatian Trauma Society and the Croatian Society of Anesthesiology and Intensive Care. The guidelines are designed as a set of questions that arise daily in clinical practice when preparing patients for surgery and after the surgical treatment, which relate to the assessment of nutritional status, perioperative nutritional support, duration of preoperative fasting period and the selection of food intake route. Assessment of nutritional status and the use of different modes of enteral nutrition should enter into standard protocols of diagnosis and treatment in the Croatian hospitals.

Liječ Vjesn 2014;136:179–185

STRUČNA DRUŠTVA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA:

^a Hrvatsko društvo za digestivnu kirurgiju; ^b Hrvatsko društvo za kliničku prehranu; ^c Hrvatsko kirurško društvo; ^d Hrvatsko društvo traumatologa; ^e Hrvatsko društvo za endoskopsku kirurgiju; ^f Hrvatsko društvo za anesteziologiju i intenzivno liječenje

* **Zavod za digestivnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Marko Zelić, dr. med.; Iva Durut, dr. med.; prim. dr. Velimir Rahelić, dr. med.), **Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mate Škegro, dr. med.), **Zavod za gastrointestinalnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mate Majerović, dr. med.; dr. sc. Tihomir Kekez, dr. med.), **Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Zdravko Perko, dr. med.), **Centar za kliničku prehranu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Darija Vranešić

Bender, dipl. ing. biotech.; Dina Ljubas Kelečić, mr. pharm.), **Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Alan Šustić, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Tomislav Madžar, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), **Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Tedi Cicvarić, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Željko Župan, dr. med.), **Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje, KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prof. dr. sc. Branka Maldini, dr. med.), **Klinički odjel abdominalne kirurgije, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (dr. sc. Borna Kovačić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. M. Zelić, Zavod za digestivnu kirurgiju KBC-a Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka
Primljeno 11. srpnja 2014., prihvaćeno 21. srpnja 2014.

Dobro je znano da nutritivni status bolesnika znatno utječe na ishod kirurškog liječenja, bilo da se radi o prekomjernoj težini i debljini ili o pothranjenosti uz gubitak mišićne mase. Neadekvatna nutritivna potpora u perioperativnom periodu ugrožava kirurške postupke čak i u bolesnika koji su adekvatno uhranjeni. U ovom radu osobito smo pozornost posvetili pothranjenim bolesnicima kojih je oko 30% u populaciji hospitaliziranoj na kirurškim odjelima. Tijekom boravka u bolnici nutritivni status bolesnika često se pogoršava zbog neadekvatnih postupaka nutritivne skrbi, a osobit problem nastaje u bolesnika koji su u bolnicu ušli s narušenim nutritivnim statusom u obliku pothranjenosti ili malnutricije.^{1,2} Problem preoperativne pothranjenosti opisali su još 1930. godine Studley i suradnici pokazujući jasnu korelaciju gubitka tjelesne težine i povećanoga postoperativnog mortaliteta. Preoperativna pothranjenost uz gubitak mišićne mase neovisan je čimbenik rizika od nastanka poslijeoperativnih komplikacija u odnosu na dob, spol, kardiorespiratornu funkciju i vrstu operacije.^{2,3}

Značenje malnutricije kao važnog čimbenika rizika od razvoja postoperativnih komplikacija potvrđeno je u radu Gínera i sur.⁴ te u nizu kasnijih radova.⁵⁻⁷

Malnutricija je povezana sa znatnim promjenama sastava tijela. Već i kratkotrajno perioperativno gladovanje, a svakako i kirurški zahvat važni su čimbenici stresa koji potiču oslobađanje proupalnih citokina, sintezu proteina akutne faze te stresnih hormona koji uzrokuju brojne promjene metaboličkih putova, što rezultira razvojem katabolizma. Inzulinska rezistencija samo je paradigma brojnih metaboličkih promjena. Deplecija glikogena i proteina u različitim tkivima uz poremećaj metabolizma masti dovodi do oštećenja funkcija organa i slabljenja imunskih funkcija. Osobito je razvidno slabljenje mišićnih funkcija, s naglaskom na depleciju respiratorne muskulature. Zbog navedenoga pothranjeni bolesnici imaju znatno povećan rizik od nastanka infektivnih komplikacija (npr. hipostatske pneumonije). Također je u čitavom nizu radova dokazana veza između malnutricije i rizika od nastanka infekcije kirurške rane i kompromitiranog cijeljenja rane.⁸⁻¹⁰

Uzroci nastanka pothranjenosti brojni su i prelaze okvire ovog teksta. Malnutricija nastaje često kao posljedica bolesti probavnog sustava, ali može nastati i u osoba s anatomski i funkcionalno urednim probavnim sustavom. To je posebno izraženo kod starijih bolesnika te kod bolesnika s različitim neurološkim i psihijatrijskim komorbiditetom. Bolesnici koji idu na elektivne kirurške zahvate zbog subakutne ili kronične bolesti probavnog sustava imaju rizik od nastanka malnutricije prije operacije zbog gubitka apetita, raznih dijetnih ograničenja (često kao posljedica raznih dijagnostičkih pretraga), u slučaju opstrukcije probavne cijevi, teških povraćanja ili proljeva te kao nuspojava primjene pojedinih lijekova.

Postoperativno zbog povećanih metaboličkih i nutritivnih potreba uzrokovanih bolešću, operativnom traumom i perioperativnim stresom malnutricija će se dalje pogoršavati ako se na vrijeme ne započne s liječenjem.¹¹

Zbog potencijalnog rizika od aspiracije želučanog sadržaja prilikom uvođenja bolesnika u anesteziju uobičajena preporuka »nulla/nihil/non per os« (NPO) – u prijevodu, ništa na usta – od ponoći dan prije operacije u kirurškoj je praksi već dugi niz godina.¹²

Tijekom posljednjih dvaju desetljeća došlo je do snažnog razvoja novih operativnih procedura i tehnika, kao i do promjena u preporukama za prijeoperativno i postoperativno gladovanje. Kombinirani program rehabilitacije, tzv.

Fast Track Surgery / Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) – ubrzani oporavak nakon operacije – fokusira se na bolju preoperativnu pripremu uključujući i poboljšanu preoperativnu nutritivnu potporu. Iako je inicijalno razvijen za elektivnu kolorektalnu kirurgiju, unatrag nekoliko godina ovaj protokol proširio se i na brojne druge kirurške indikacije i uspješno se provodi u brojnim bolnicama diljem svijeta.⁵

Stoga se i u Republici Hrvatskoj u posljednje vrijeme sve više preispituje praksa preoperativnoga gladovanja s obzirom na to da je bremenita brojnim manjkavostima. Već nakon 12–16 h gladovanja nastaje deplecija glikogena zbog glikogenolize, što inducira razgradnju masti i proteina te pojačana glukoneogeneza.^{13,14} Navedena katabolička zbivanja negativno utječu na brojne organe poput jetre, crijeva, bubrega, srca i pluća. U podlozi metaboličke traume nalazi se trošenje tjelesnih energetskih rezervi pa svega 12 sati preoperativnoga gladovanja znatno produljuje oporavak i nakon kratkotrajnih operacija.^{15,16} Nadalje, gladovanje potiče inzulinsku rezistenciju,¹⁷ što je opet neovisan čimbenik rizika od prolongirane hospitalizacije i znatnog rasta incidencije perioperativnih komplikacija odnosno morbiditeta.¹⁸

Medicina zasnovana na dokazima u prvi plan stavlja očuvanje adekvatnoga nutritivnog statusa tijekom perioperativne skrbi. Brojna istraživanja usmjerena su na razvoj protokola i modaliteta nutritivne potpore, na njihove kliničke prednosti i na smanjenje metaboličkih promjena povezanih s kirurškom traumom.¹⁹

Promjene općenito obuhvaćaju skraćivanje preoperativnog (do nekoliko sati uoči uvođenja anestezije) i postoperativnoga gladovanja, preoperativnu prehranu bogatu ugljikohidratima (engl. *carbohydrate loading*), rani peroralni unos nutrijenata nakon operacije te perioperativni oralni unos nutritivnih suplemenata (ONS-a).²⁰

Metaboličke promjene u kirurških bolesnika

Fiziološki stres kirurške traume uzrokuje val simpatičke aktivnosti, što je povezano s prolaznim porastom izlučivanja kateholamina. Tijekom i nakon operacije dolazi do porasta metabolizma za oko 10%. Ako se u ovoj hipermetaboličkoj fazi ne osigura adekvatna nutritivna potpora, dolazi do proteolize skeletnih mišića s daljnjom negativnom bilancom dušika i povećanim potrebama metabolizma. Povećana potrošnja energije povezana je s hormonalnim odgovorom koji se javlja kao posljedica kirurške traume.²¹ Proinflammatory citokini, uključujući čimbenik tumorske nekroze (TNF- α) i interleukine (IL-1 i IL-6), imaju važnu ulogu u određivanju dugotrajnosti metaboličkih promjena.²² Te promjene nemaju veću kliničku važnost ako perioperativni stres nije produljen i ako se ne preveniraju, jer tada kompromitiraju bolesnikove kompenzatorne mehanizme.

Fiziološke promjene u kirurških bolesnika

Dokazano je da je crijevna propusnost (engl. *intestinal permeability*) povećana dva do četiri puta u neposrednom postoperativnom razdoblju iako se to stanje normalizira u roku od pet dana.⁸ Malnutricija može biti uzrokom povećanoj crijevnoj propusnosti, djelomično i zbog atrofije crijevnih resica.⁹ Nadalje, narušen integritet međustaničnih sveza i atrofija sluznice povećavaju učestalost translokacije crijevnih bakterija i endotoksina. Stoga su pothranjeni bolesnici, kao i oni na dugotrajnoj parenteralnoj prehrani podložniji nekontroliranomu sistemskom upalnom odgovoru i razvoju septičkih komplikacija. Dokazano je da enteralna prehrana i nutritivna potpora održavaju integritet crijevne ba-

rijere i na taj način znatno smanjuju navedene komplikacije.^{22–24}

Kliničke prednosti nutritivne potpore za kirurške bolesnike

Nutritivna potpora dovodi do poboljšanja nutritivnog statusa koji utječe na znatno smanjenje perioperativnih komplikacija i ubrzanje oporavka bolesnika te na taj način poboljšava ishod kirurškog liječenja. Odgovarajućom perioperativnom nutritivnom potporom smanjuju se morbiditet i trajanje hospitalizacije, smanjuju se troškovi liječenja te se poboljšava kvaliteta života bolesnika.^{25,26}

Europsko udruženje za kliničku prehranu i metabolizam, ESPEN (engl. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) objavilo je 2002. godine smjernice za procjenu nutritivnog statusa, a 2006. godine za primjenu enteralne prehrane u različitim kliničkim situacijama uključujući i transplantaciju organa.^{27–29} Europsko anesteziološko društvo objavilo je 2011. godine smjernice za perioperativno gladovanje.

Metode rada

U travnju 2013. godine u organizaciji Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju te Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora održan je inicijalni sastanak radne skupine za izradu smjernica za nutritivnu potporu kirurških bolesnika.

U radu su sudjelovali predstavnici Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju, Hrvatskog društva za kliničku prehranu, Hrvatskoga kirurškog društva, Hrvatskog društva za endoskopsku kirurgiju, Hrvatskoga traumatološkog društva te Hrvatskog društva za anesteziologiju i reanimatologiju, sve redom društava Hrvatskoga liječničkog zbora.

Nakon pozornog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza, u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja i smjernica stručnih društava, odlučeno je da se izrade hrvatske smjernice za enteralnu nutritivnu potporu kod kirurških bolesnika. Razina dokaza i stupanj preporuka navedeni su sukladno GRADE sustavu (engl. *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*).

U razdoblju od svibnja 2013. do veljače 2014. godine, nakon što je izrađena radna verzija teksta, još su nekoliko puta kontaktirani svi članovi tima glede mogućih i relevantnih nadopuna, a primjedbe dostavljene e-poštom uvrštene su u konačni tekst.

SMJERNICE

1. Kada je indicirana perioperativna enteralna nutritivna potpora?

Prvi korak u definiranju potrebe za nutritivnom potporom jest procjena nutritivnog statusa bolesnika i težine kliničke slike osnovne bolesti.

Glavne indikacije za primjenu nutritivne potpore u kirurgiji jesu prevencija i liječenje malnutricije. Korekcija malnutricije prije operacije i održavanje nutritivnog statusa nakon operacije glavni su ciljevi u perioperativnoj nutritivnoj skrbi osobito kada se očekuju razdoblja prolongiranoga gladovanja i/ili teškog katabolizma.^{31–33}

Prije započinjanja kirurškog liječenja kod svih bolesnika potrebno je procijeniti rizik od nastanka malnutricije. Radna skupina odlučila je preporučiti *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS 2002) zbog jednostavnosti, brzine izvođenja i lakoće interpretiranja rezultata.

Procjena rizika od pothranjenosti: *Nutritional Risk Screening 2002.*

Metoda je sastavljena od dvije cjeline (tablice 1. i 2.). Prva cjelina obuhvaća četiri pitanja koja se odnose na ITM (indeks tjelesne mase → je li ITM < 20,5 kg/m²), gubitak tjelesne mase tijekom posljednja 3 mjeseca, smanjen unos hrane u posljednja dva tjedna. Kliničko stanje i težina bolesti četvrto su pitanje u prvom koraku procjene nutritivnog statusa. Potvrđan odgovor na neko od navedena četiri pitanja zahtijeva drugu fazu procjene koja detaljnije razmatra postotak izgubljene tjelesne mase i težinu bolesti u 3 kategorije (blaga, umjerena i teška) u rasponu od po 3 boda. Za sve pacijente starije od 70 godina dodaje se još 1 bod. Ako je ukupni zbroj ≥ 3 boda: pacijent je u nutritivnom riziku i započinje se primjena nutritivnog plana. Za pacijente s < 3 boda probir se ponavlja jedanput na tjedan, te se za pacijente s predviđenim velikim operacijama razmatra preventivni nutritivni plan kako bi se izbjegao povećani rizik. Temeljem svih skupljenih podataka procjenjuje se je li bolesnik izložen nutritivnom riziku.²⁸

Neadekvatan unos hrane kod različitih bolesti i pogotovo u starijoj dobi dulji od 14 dana povezan je s povišenim perioperativnim mortalitetom i morbiditetom. Stoga je nutritivna potpora indicirana i u bolesnika koji nemaju klinički manifestiranu malnutriciju, ali zbog bolesti i/ili pretraga ne uzimaju potrebnu količinu hrane.^{34,35}

1.1. U kojih je bolesnika indicirana enteralna nutritivna potpora?

Svi bolesnici koji su pothranjeni ili imaju rizik od nastanka pothranjenosti imaju korist od preoperativne enteralne nutritivne potpore.³⁵

GRADE preporuka: srednja razina dokaza, snažna preporuka.

Indicirana je:

- kod pothranjenih bolesnika ili rizika od pothranjenosti nutritivna potpora prije operacije provodi se 7 do 14 dana,
- indikaciju za nutritivnu potporu postavlja ordinirajući liječnik (kirurg ili nutritivni tim) prilikom postavljanja indikacije za operativno liječenje,
- peroralni put najbolji je način primjene nutritivne potpore,
- enteralna nutritivna potpora trebala bi se provoditi i prije dolaska u bolnicu,
- nutritivna potpora mora sadržavati visokoenergetske i visokoproteinske pripravke i obroke (1 – 1,2 g proteina/kg tjelesne mase/dan),
- u pacijenata s malignim bolestima daju se preoperativno i imunomodulirajući pripravci (EPA, ≥ 2 grama/dan),^{36–38}
- gubitak apetita indicira primjenu stimulatora apetita → megestrol acetat, 400–800 mg/dan.³⁸

2. Je li preoperativno gladovanje nužno?

Preoperativno gladovanje koje je do sada bilo uvriježeni preoperativni postupak nepotrebno je i može biti štetno te se stoga ne preporučuje provoditi rutinski.

GRADE preporuka: srednja razina dokaza, snažna preporuka.

Nekonzumiranje hrane i tekućine na usta ili NPO jedan dan prije operacije (uobičajeno 12–16 sati) uvedeno je u kliničku praksu kao protokol kod bolesnika predviđenih za elektivno kirurško liječenje kako bi se želudac mogao maksimalno isprazniti i na taj način smanjiti rizik od moguće aspiracije želučanog sadržaja prilikom uvođenja bolesnika u anesteziju.^{22,32,37}

To kratkotrajno razdoblje preoperativnoga gladovanja dovoljno je da smanji zalihe ugljikohidrata i promijeni metabolički i nutritivni status bolesnika te povećava rizik od dehidracije. Na taj se način povećava stres izazvan operacijom i anestezijom. Dokazano je da bolesnici koji preoperativno gladuju imaju produljen oporavak, čak i kod nekomplikiranih zahvata.

Kako je nekoliko kliničkih studija pokazalo da bistrte tekućine, kao i specijalni oralni nutritivni dodaci obogaćeni ugljikohidratima i hidroliziranim proteinima ne utječu negativno na volumen ili kiselost želučanog sadržaja, pa tako i ne povećavaju rizik od aspiracijskih pneumonija,^{39–46} brojne su zemlje počele slijediti liberalnije upute za gladovanje.⁴⁷ Jasna preporuka koja uključuje odrasle i djecu stariju od godinu dana kaže da je dopušten unos bistrte tekućine do 2 sata prije početka anestezije.^{48,49}

Nema dokaza da su bolesnici kojima je dana tekućina do 2 sata prije operacije izloženi većem riziku od aspiracije/regurgitacije od onih koji su gladovali prema dosadašnjim protokolima.^{18,26,30} I bolesnici koji mogu imati usporeno želučano pražnjenje kao, na primjer, pretili bolesnici, zatim oni sa gastroezofagealnim refluksum, dijabetičari ili trudnice koje nisu u tijeku porođaja, mogu sa sigurnosti provoditi sve navedene preporuke.³⁰

Stoga su mnoga nacionalna udruženja promijenila svoje smjernice i u novije vrijeme preporučuju uzimanje tekućina do 2 sata prije anestezije za elektivne zahvate.

3. Je li preoperativno metaboličko pripremanje elektivnih pacijenata davanjem otopine ugljikohidrata i hidroliziranih proteina korisno?

Umjesto gladovanja dan prije operacije preporučuje se primjena otopina bogatih ugljikohidratima i hidroliziranim proteinima.^{13,50–52,14}

Napici obogaćeni ugljikohidratima smatraju se sigurnima te je dokazano da ne nose povećan rizik od aspiracije.

Primjena ugljikohidrata:

- smanjuje postoperativnu inzulinsku rezistenciju i preoperativni stres,
- smanjuje postoperativnu mučninu i povraćanje,
- održava masu skeletnih mišića,
- ubrzava postoperativni oporavak funkcije pražnjenja želuca te omogućuje lakše započinjanje rane postoperativne enteralne prehrane,
- poboljšava osjećaj dobrog općeg stanja bolesnika.

Preoperativni unos bistrte 12,5%-tne otopine ugljikohidrata (CHO) u količinama od 400 (800) ml noć prije i 200 (400) ml do dva sata prije operacije ne povećava rizik od aspiracije.

Takvi pripravci 12,5%-tne otopine ugljikohidrata obogaćeni su hidroliziranim proteinima koji ne povećavaju rizik od aspiracije.

GRADE preporuka: srednja razina dokaza, snažna preporuka.

4. Je li potreban postoperativni prekid oralne (enteralne) prehrane?

Prekid enteralne prehrane nakon operacije, bez jasnoga kliničkog razloga nepotreban je, a u nekih bolesnika i štetan. Ranu postoperativnu peroralnu prehranu poželjno je započeti unutar 6–24 sata nakon operacije.⁵³

GRADE preporuka: srednja razina dokaza, snažna preporuka.

Oralni (enteralni) unos tekućine može se započeti unutar nekoliko sati nakon operacije u većine bolesnika

Ezofagogastična dekompresija i odgođeni oralni unos nisu se pokazali korisnima.⁷

Danas je rana postoperativna enteralna prehrana standard liječenja svih kirurških bolesnika.

Rana enteralna prehrana:

- stimulira motilitet probavne cijevi,^{7,54}
- prevenira atrofiju crijevne sluznice,^{55,56}
- sprečava prodor bakterija i toksina u krvotok čuvajući integritet sluznične membrane,^{55,57–59}
- poboljšava crijevnu prokrvljenost.

Bolesnici kod kojih je započeta rana enteralna prehrana zbog svih gore navedenih prednosti imaju znatno manje septičkih komplikacija kao što je npr. infekcija kirurške rane, a što je dokazano u brojnim radovima. Znatno smanjenje komplikacija rezultira i smanjenjem ukupnih troškova liječenja.

Količina inicijalnog oralnog unosa trebala bi se prilagoditi stanju gastrointestinalne funkcije i individualne tolerancije. Može se započeti s 10 do 20 ml/h tijekom prvih 12 do 24 sata.

Nuždan je nadzor:

- kliničkih znakova
 - stanja svijesti
 - temperature, pulsa, tlaka
 - znakova edema ili dehidracije
- stanja pojedinih organa kao što su pluća, srce, probavni sustav
- apetita.

Nadzor je potreban kako bi se rano prepoznale i spriječile moguće komplikacije enteralne prehrane:

- gastrointestinalne komplikacije
 - abdominalne kolike
 - napuhnutost
 - mučnina i povraćanje
 - gastroezofagealni refluks
 - proljevi
 - malapsorpcija
 - GI krvarenje
 - ileus
- mehaničke komplikacije
 - aspiracija
 - komplikacije vezane uz hranjenje na sondu: faringitis, ezofagitis, erozije jednjaka, dislokacija sonde, opstrukcija sonde, perforacija
- metaboličke komplikacije
 - dehidracija, hipernatremija i hiponatremija, hiperkalemija i hipokalemija, hiperglikemija.

Najmanje 50% od procijenjene dnevne nutritivne potrebe dovoljno je da:

- očuva integritet sluznice crijeva,
- očuva imunitet,
- utječe na težinu stanja bolesti.

5. Postoperativna enteralna prehrana

5.1. Je li rani normalni unos hrane ili EN (<24 h) poslije gastrointestinalne operacije koristan?

Rani početak unosa normalne hrane ili enteralno hranjenje preporučuje se nakon gastrointestinalnih operacija.

Rana enteralna prehrana ne povećava rizik od popuštanja gastrointestinalnih anastomozu u bilo kojem dijelu probavnice.

GRADE preporuka: srednja razina dokaza, snažna preporuka.

5.2. Je li rani unos hrane ili EN (<24 h) poslije drugih operacija koristan? (traumatologija/ortopedija, vaskularna kirurgija, kardiotorakalna kirurgija)

Poželjno je da bolesnici koji imaju funkcionalni gastrointestinalni sustav dobiju enteralnu prehranu do 24 sata nakon operacije.^{49,52}

Bržemu poslijeoperacijskom oporavku gastrointestinalne funkcije pridonosi i rano uvođenje peroralne hidracije.⁶⁰

Rana enteralna prehrana znatno smanjuje učestalost infektivnih komplikacija.⁵⁹

GRADE preporuka: visoka razina dokaza, snažna preporuka.

5.3. Koji pacijenti imaju korist od ranoga postoperativnog hranjenja na sondi?

Rana enteralna prehrana na sondi (unutar 24 h) indicirana je kod bolesnika kod kojih se oralna prehrana ne može započeti u slučaju:

- operacija karcinoma probavnog sustava u gornjem dijelu probavnice cijevi s izraženim usporenim pražnjenjem želuca ili usporenom pasažom tankog crijeva,^{61,62}
- velikih operacija glave i vrata,⁶³
- teške traume i neadekvatnoga gutanja,^{63,64}
- neadekvatnoga peroralnog unosa (<60% potreba) dulje od 10 dana.⁶¹

6. Koja bi se vrsta enteralnog pripravka trebala rabiti?

U većine bolesnika dovoljne su standardne komercijalne industrijske formule prema indikacijama i nutritivnim potrebama.

S posebnim obzirom treba pristupiti bolesnicima koji imaju rizik od pothranjenosti ili su pothranjeni, oni koji idu na velike operacije karcinoma vrata (laringektomija, faringektomija) i abdomena, kao i nakon teške traume. Takvi bolesnici imaju koristi od upotrebe imunomodulirajućih formula (obogaćene glutaminom, argininom, omega-3 masnim kiselinama i nukleotidima). Kad god je moguće, davanje ovih formula trebalo bi se započeti prije operacije i nastaviti postoperativno.

7. Koji bolesnici imaju koristi od nutritivne potpore nakon otpusta iz bolnice?

Potrebne su ponovne procjene nutritivnog statusa tijekom boravka u bolnici, uoči otpusta i na redovitim kontrolama.

Nastavak nutritivne potpore nakon otpusta preporučuje se za bolesnike:

- koji su bili pothranjeni ili u riziku od pothranjenosti prije operacije,

- kod kojih su izvedeni veliki kirurški zahvati,
- s malignom bolesti,
- u kojih se za vrijeme hospitalizacije razvila proteinsko-energetska malnutricija zbog dugotrajnog liječenja, razvoja perioperativnih komplikacija i/ili neadekvatnog unosa hrane.

Takvim bolesnicima potrebno je propisati adekvatnu suportivnu terapiju standardnim komercijalnim formulama ili imunomodulirajućim formulama.^{65,66}

Prema Hrvatskim smjernicama za primjenu eikozapentaenske kiseline (EPA) i megestrol acetata u sindromu tumorske kaheksije preporučuje se uzimanje enteralnih pripravaka koji osiguravaju visok unos EPA-e.³⁸

GRADE preporuka: srednja razina dokaza, snažna preporuka.

8. Gubitak apetita kod kirurških bolesnika

Gubitak apetita česta je pojava i prije i nakon kirurškog liječenja. Preoperativno anoreksija je jedan od čestih, nerijetko i prvi simptom zloćudne bolesti. Gubitak apetita kod bolesnika s malignom bolešću uzrokuju: produkti tumora i domaćina, smanjen osjet okusa, otežano gutanje, upala sluznice usne šupljine, usporeno pražnjenje želuca, mučnina, povraćanje, sindrom opstrukcije crijeva, bol, specifično liječenje (kemoterapija i radioterapija) i psihička reakcija na bolest. Postoperativno kod svih bolesnika bol je čest problem koji znatno utječe na smanjenje unosa hrane.

Veoma je važno rano prepoznati i na vrijeme liječiti gubitak apetita uklanjanjem uzroka nastanka.

U slučaju smanjenog apetita korisni mogu biti stimulatori apetita.

Mnoge su studije dokazale da stimulatori apetita kao megestrol acetat pozitivno utječu na liječenje tumorske anoreksije i kaheksije. Navedeni učinak ogleda se u poboljšanju apetita i u porastu tjelesne mase.

Preporučena početna doza je 400 mg (10 ml) jedanput na dan. Doza se može povisiti do 600 mg (15 ml), ako je potrebno, i do 800 mg (20 ml) na dan, a liječenje mora trajati najkraće 8 tjedana.

GRADE preporuka: srednja razina dokaza, snažna preporuka.

Zaključak

Nutritivna terapija sastavni je dio kirurškog liječenja, posebice bolesnika s malignom bolesti, bolesnika starije dobi te onih koji su preoperativno pothranjeni. Izrada smjernica temeljena je na dokazima iz relevantne medicinske literature te kliničkim iskustvima članova radne skupine. Potrebno je standardiziranje postupaka prepoznavanja i liječenja pothranjenosti u sklopu perioperativne nutritivne potpore te širenje spoznaja o važnosti nutritivnog statusa i liječenja pothranjenosti u svakodnevnoj kirurškoj praksi.

Nutritivna potpora kirurških bolesnika koja je krenula kao ERAS – kombinirani program rehabilitacije, tzv. *Fast Track Surgery / Enhanced Recovery After Surgery* – daljnjim znanstvenim i kliničkim radovima koji su potvrdili njezine pozitivne učinke na kirurške pacijente, dovodi do nepobitnog zaključka da bi enteralna nutritivna potpora kirurških bolesnika bez pogovora trebala biti standardni postupak u našim bolnicama.

Procjena nutritivnog statusa 2002. (NRS 2002) / Assessment of nutritional status

Tablica – Table 1. Inicijalni probir nutritivnog statusa / Initial screening for nutritional status

Inicijalni probir/Initial screening	Da/Yes	Ne/No
1. Je li bolesnikov BMI manji od 20,5? /Is the patient's BMI less than 20.5?		
2. Je li bolesnik u posljednja tri mjeseca nenamjerno izgubio na tjelesnoj masi? /Has the patient unintentionally lost weight in the last three months?		
3. Primjećuje li bolesnik smanjen unos hrane u posljednjem tjednu? /Has the patient noticed reduced food intake in the last week?		
4. Je li bolesnik teško bolestan (npr. intenzivna njega)? /Is the patient severely ill (e.g. intensive care)?		

- ako je odgovor na barem jedno pitanje »da«, potrebno je provesti finalni probir
/If the answer to at least one question is »yes«, final screening should be done
- ako je odgovor na sva pitanja »ne«, kod bolesnika je potrebno jedanput na tjedan ponoviti probir
/If the answer to all questions is »no«, screening should be repeated once a week

Tablica – Table 2. Finalni probir nutritivnog statusa / Final screening for nutritional status

Finalni probir/Final screening			
Odstupanje u nutritivnom statusu (od normale) /Impaired nutritional status		Težina bolesti (povećane potrebe, stresni metabolizam) /Severity of disease (increased requirements, stress metabolism)	
Odsutan 0 bodova /Absent Score 0	Normalan nutritivni status /Normal nutritional status	Odsutan 0 bodova /Absent Score 0	Normalne nutritivne potrebe /Normal nutritional requirements
Blaga pothranjenost 1 bod /Mild undernutrition Score 1	Gubitak tj. težine >5% u 3 mjeseca ili unos 50–75% normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu /Weight loss >5% in 3 months or Food intake 50–75% of normal daily requirements in the last week	Blago 1 bod /Mild Score 1	Fraktura kuka,* kronični bolesnici s akutnim komplikacijama: ciroza jetre,* KOPB* hemodijaliza, dijabetes, onkološki bolesnici prototip težine bolesti /Hip fracture,* chronic patients with acute complications, liver cirrhosis,* COPD Hemodialysis, diabetes, oncology patients Prototype of disease severity
Umjerena pothranjenost 2 boda /Moderate undernutrition Score 2	Gubitak tj. težine >5% u 2 mjeseca ili ITM 18,5–20,5 + loše opće stanje ili unos 25–50% normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu /Weight loss >5% in 2 months or BMI 18.5–20.5 + impaired general condition or Food intake 25–50% of normal daily requirements in the last week	Umjereno 2 boda /Moderate Score 2	Velika abdominalna operacija,* moždani udar* teška pneumonija, hematološka onkološka bolest /Major abdominal surgery,* stroke* Severe pneumonia, hematologic malignancy
Teška pothranjenost 3 boda /Severe undernutrition Score 3	Gubitak tj. težine >5% u 1 mjesecu ili ITM <18,5 + loše opće stanje ili unos 0–25% normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu /Weight loss >5% in 1 month or BMI <18.5 + impaired general condition or Food intake 0–25% of normal daily requirements in the last week	Teško 3 boda /Severe Score 3	Ozljeda glave,* transplantacija koštane srži bolesnik u jedinici intenzivnog liječenja (APACHE>10) /Head injury,* bone marrow transplantation Intensive care patient (APACHE >10)
Bodova/Score:		+ bodova/Score +	
Zbroj bodova/Sum of scores:			
Dob: ako bolesnik ima više od 70 godina, dodati 1 bod /Age: if patient is aged over 70 years, add 1 score			= ukupan zbroj/= Total score

- ukupan zbroj ≥ 3 : bolesnik je u nutritivnom riziku i kod njega je potrebno započeti s nutritivnom potporom.
/Total score ≥ 3 – patient is at nutritional risk and nutritional support should be initiated
 - ukupan zbroj <3: potrebno je jedanput na tjedan ponoviti probir/Total score <3 – screening should be repeated on weekly basis
- *dijagnoze koje studija direktno podupire/diagnoses directly supported by the study

LITERATURA

1. McWhirter JP, Pennington CR. The incidence and recognition of malnutrition in hospital. *Br Med J* 1994;308:945–8.
2. Ward N. Nutrition support to patients undergoing gastrointestinal surgery. *Nutrition Journal* 2003; 2:18 doi:10.1186/1475-2891-2-18.
3. Studley HO. Percentage weight loss, a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA* 1936;106:458–60.
4. Giner M, Laviano A, Meguid MM, Gleason JR. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition* 1996;12:23–9.
5. Ljungqvist O. ERAS – Enhanced Recovery After Surgery: Moving Evidence-Based Perioperative Care to Practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014 doi: 10.1177/0148607114523451.
6. Braga M, Gianotti L, Nespoli L i sur. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2002;137:174–80.
7. Schiesser M, Kirchoff P, Muller MK, Schafer M, Clavien PA. The correlation of nutrition risk index, nutrition risk score, and bioimpedance analysis with postoperative complications in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Surgery* 2009;145:519–26.

8. Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:5–8.
9. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res* 2002;103:89–95.
10. Guyton AC. Textbook of medical physiology. 11. izd. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2008, str. 567–89.
11. Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, Gonzalez JA. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Clin Nutr* 2005;24:55–65.
12. Fasting S, Soreide E, Raeder JC. Changing preoperative fasting policies: impact of a national consensus. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:1188–91.
13. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate nutrition – an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:255–9.
14. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of post-operative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc* 2002;61:329–36.
15. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A, Brodin U, Efendic S. Preoperative nutrition – elective surgery in the fed or the overnight fasted state. *Clin Nutr* 2001;20:167–71.
16. Newman WP, Brodows RG. Insulin action during acute starvation: evidence for selective insulin resistance in normal man. *Metabolism* 1983;32:590–6.
17. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:69–78.
18. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946;52:191–205.
19. Fearon KC, Luff R. The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery. *Proc Nutr Soc* 2003;62:807–11.
20. Breuer JP, von Heymann C, Spies C. Perioperative Ernährung – Metabolische Konditionierung. *Akt Ernähr Med* 2009;34:107–13.
21. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109–17.
22. Miller M, Wishart HY, Nimmo WS. Gastric contents at induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1983;55:1185–8.
23. Šustić A, Zelić M, Protić A, Zupan Z, Šimić O, Desa K. Metoclopramide improves gastric but not gallbladder emptying in cardiac surgery patients with early intragastric enteral feeding: randomized controlled trial. *Croat Med J* 2005;46:239–44.
24. Šustić A, Zelić M, Medved I, Sokolić J. Early postoperative gastric enteral nutrition improve gastric emptying after cardiac surgery. *Central Eur J of Med* 2006, str. 284–91.
25. Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect on pain relief. *Acta Chir Scand Suppl* 1988;550:22–8.
26. Choi J, O'Connell TX. Safe and effective early postoperative feeding and hospital discharge after open colon resection. *Am Surg* 1996;62(10):853–6.
27. ESPEN. Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation Clinical Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;25:224–44.
28. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415–21.
29. Weimann A, Braga M, Harsanyi L i sur. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clin Nutr* 2006;25:224–44.
30. Smith I, Kranke P, Murat I i sur. Perioperative fasting in adults and children. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:556–69.
31. Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:429–38.
32. Alexander JW. Nutrition and translocation. *JPN* 1990;14:170–4.
33. Chang R, Jacobs S, Lee B. Gastrointestinal dysfunction among intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1987;15:900–14.
34. Klein J. Multimodal multidisciplinary standardization of perioperative care: still a long way to go. *Curr Opin Anesthesiol* 2008;21:187–90.
35. Yuill KA, Richardson RA, Davidson HIM, Garden OJ, Parks RW. The administration of an oral carbohydrate containing fluid prior to major elective upper-gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively randomised clinical trial. *Clin Nutr* 2005;24:32–7.
36. Grimble RF. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:216–22.
37. Kluger MT, Short TG. Aspiration during anaesthesia: a review of 133 cases from the Australian Anaesthesia Incident Monitoring Study (AIMS). *Anaesthesia* 1999;54:19–26.
38. Krznarić Z, Juretić A, Šamija M i sur. Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megesterol-acetata u sindromu tumorske kaheksije. *Liječ Vjesn* 2007;129:381–6.
39. Maltby JR, Sutherland AD, Sale JP, Shaffer EA. Preoperative oral fluids: is a five-hour fast justified prior to elective surgery? *Anesth Analg* 1986;65:1112–6.
40. Splinter WM, Stewart JA, Muir JG. The effect of preoperative apple juice on gastric contents, thirst, and hunger in children. *Can J Anaesth* 1989;36:55–8.
41. Phillips S, Hutchinson S, Davidson T. Preoperative drinking does not affect gastric contents. *Br J Anaesth* 1993;70:6–9.
42. Soreide E, Stromskag KE, Steen PA. Statistical aspects in studies of preoperative fluid intake and gastric content. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:738–43.
43. Fasting S, Soreide E, Raeder JC. Changing preoperative fasting policies. Impact of a national consensus. *Acta Anaesth Scand* 1998;42:1188–91.
44. Ljungqvist O, Soreide E. Preoperative fasting. *Br J Surg* 2003;90:400–6.
45. Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M i sur. A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth Analg* 2001;93:1344–50.
46. Henriksen MG, Hessel I, Dela F, Hansen HV, Haraldsted V, Rodt SA. Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery. *Acta Anaesth Scand* 2003;47:191–9.
47. Eriksson LI, Sandin R. Fasting guidelines in different countries. *Acta Anaesthes Scand* 1996;40:971–4.
48. Spies CD, Breuer JP, Gust R i sur. Preoperative fasting. An update. *Acta Anaesth Scand* 2005;49:1041–7.
49. Guideline Development Group, Royal College of Anaesthetists, Association of Paediatric Anaesthesiology of Great Britain and Ireland, Royal College of Midwives, Preoperative Association, British Association of Day Surgery. Perioperative fasting in adults and children – An RCN guideline for the multidisciplinary team. London: Royal College of Nursing; 2005.
50. Velickovic I, Yan J, Gross JA. Modifying the neuroendocrine stress response. *Sem Anaesth Periop Med Pain* 2002;21:16–25.
51. Soop M, Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:181–6.
52. Burrin DG, Davis TA. Proteins and amino acids in enteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:79–87.
53. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M i sur. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005;24:466–77.
54. Pappas TN, Tache Y, Debas HT. Opposing central and peripheral action of brain-gut peptides: A basis for regulation of gastric function. *Surgery* 1985;98:183–6.
55. Rosenberger PH, Ickovics JR, Epel E i sur. Surgical stress-induced immune cell redistribution profiles predict short-term and long-term post-surgical recovery. A prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:2783–94.
56. Leung KL, Lai PBS, Ho RLK, Meng WCS i sur. Systemic cytokine response after laparoscopic assisted resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000;231:506–11.
57. Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, Evans TW. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Resp Care Med* 1995;152:1545–8.
58. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res* 2002;103:89–95.
59. Kudsk KA, Minard G. Enteral versus parenteral nutrition in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 1995;1:255–60.
60. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ i sur. Early enteral feeding, compared with parenteral reduces postoperative septic complications. *Ann Surg* 1992;216:172–83.
61. Grocott M, Mythen M, Gan TJ. Perioperative fluid management. *Anesth Analg* 2005;100:1093–106.
62. Mortensen K, Nilsson M, Slim K i sur; the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Group; the Enhanced Recovery After Surgery ERAS Group. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg* 2014;101(10):1209–29.
63. Giger U, Buchler M, Farhadi J i sur. Preoperative Immunonutrition Suppresses Perioperative Inflammatory Response in Patients with Major Abdominal Surgery—A Randomized Controlled Pilot Study. *Ann Surg Oncol* 2007 14(10):2798–806
64. Power I, Easton JC, Todd JG, Nimmo WS. Gastric emptying after head injury. *Anaesthesia* 1989;44:563–6.
65. Hu OYP, Ho ST, Wang JJ i sur. Evaluation of gastric emptying in severe, burn injured patients. *Crit Care Med* 1993;21:527–31.
66. Braga M, Gianotti L, Nespoli L i sur. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2002;137:174–80.

**PRVE HRVATSKE SMJERNICE
ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE BOLNIH STANJA
VRATNE I PRSNE KRALJEŽNICE
MINIMALNO INVAZIVNIM POSTUPCIMA**

**FIRST GUIDELINES OF CROATIAN INTEREST GROUP
IN DIAGNOSING AND TREATING PAIN CONDITIONS OF CERVICAL AND THORACIC SPINE
USING MINIMALLY INVASIVE PROCEDURES**

KARLO HOURA, DARKO LEDIĆ, DRAŽEN KVESIĆ, DARKO PEROVIĆ,
IVAN RADOŠ, LEONARDO KAPURAL*

Deskriptori: Vratobolja – etiologija, dijagnoza, liječenje; Radikulopatija – komplikacije, dijagnoza, liječenje; Hernijacija intervertebralnog diska – komplikacije, dijagnoza, liječenje; Intervertebralni disk – patologija, radiografija; Vratna kralježnica – patologija; Prsna kralježnica – patologija; Bolesti kralježnice – komplikacije, dijagnoza, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Bolni sindromi vratne i prsne kralježnice važni su javnozdravstveni problemi. Troškovi operacijskog liječenja iznimno su visoki, a radno sposobni ljudi s ovim bolestima često svakodnevno izostaju s posla. Kroničnu vratobolju najčešće uzrokuju degenerativne promjene malih zglobova. Cervikobrahijalni sindrom najčešće uzrokuje hernijacija vratnoga intervertebralnog diska. Svaka minimalno invazivna dijagnostička procedura, koja se radi s ciljem identifikacije izvora boli, bolesnika istodobno predodređuje za specifični minimalno invazivni terapijski zahvat. Ako su vratobolja ili bol u prsnoj kralježnici uzrokovane degenerativnim promjenama malih zglobova, tada se, nakon pozitivnih dijagnostičkih blokova, primjenjuju procedure radiofrekventne neuroablacije. Kod boli u vratnoj kralježnici uzrokovanih degenerativnim promjenama intervertebralnog diska bolesnicima se preporučuju intradiskalne dekompresije. U slučajevima kada su akutna vratobolja i radikularna bol bez mišićne slabosti uzrokovane stenozom spinalnog kanala, bolesniku se preporučuju epiduralne steroidne injekcije. Svrha je minimalno invazivnih terapijskih procedura primjenom kortikosteroida i kratkodjelujućega lokalnog anestetika te primjenom radiofrekventne struje bolesnika na duže vrijeme osloboditi boli te mu poboljšati kvalitetu života.

Descriptors: Neck pain – etiology, diagnosis, therapy; Radiculopathy – complications, diagnosis, therapy; Intervertebral disc displacement – complications, diagnosis, therapy; Intervertebral disc – pathology, radiography; Cervical vertebrae – pathology; Thoracic vertebrae – pathology; Spinal diseases – complications, diagnosis, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Pain syndromes originating from cervical and thoracic spine remain to be a major public health problem. Medical expenses in general and surgical procedures associated with overall care for the neck and thoracic pain are high and growing. Furthermore, these two chronic pain conditions are also leading causes for missed workdays. Chronic pain syndromes originating from cervical spine are most commonly caused by degenerative changes of the facet joints. Cervicobrachial syndrome is most commonly caused by herniated discs. Diagnostic controlled blocks, performed in order to identify the source of pain, often predetermine patient for further therapeutic minimally invasive interventions. If the chronic pain syndromes of the cervical and thoracic spine are caused by degenerative facet joints, patient can be offered neuroablative procedures using radiofrequency. In patients suffering from chronic cervical and thoracic pain caused by painful intervertebral disc minimally invasive intradiscal decompression procedures can be performed. In cases where the neck pain and radicular pain are caused by the central and foraminal spinal stenosis patients are advised epidural steroid injections. The purpose of above advised procedures, using steroids, local anesthetics and RF current, is to relieve patients' pain, allow optimal physical therapy, and improved functional capacity, consequently providing a better quality of life.

Liječ Vjesn 2014;136:245–252

Bolni sindromi vratne kralježnice, u koje se ubrajaju izolirana aksijalna vratobolja, cervikobrahijalni (CB) sindrom i cervikocefalni¹ sindrom česti su zdravstveni problemi koji se javljaju kod odrasle populacije. Jednako su tako važni, iako često zanemareni, bolni sindromi prsne kralježnice. Njihovo je liječenje zahtjevno, a nerijetko i skupo.^{2–8} Statistički podatci pokazuju da prevalencija bolnih sindroma vratne kralježnice varira između 26 i 71%, dok prevalencija dvanaestomjesečnih kontinuiranih tegoba iznosi između 30 i 50%.^{7,8} Studije pokazuju da 14% ljudi s kroničnom vrato-

* Specijalna bolnica Sv. Katarina, Zabok (doc. dr. sc. Karlo Houra, dr. med.; Darko Perović, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka (prof. dr. sc. Darko Ledić, dr. med.), Poliklinika Aritheria, Zagreb (mr. sc. Dražen Kvesić, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek (doc. dr. sc. Ivan Radoš, dr. med.), Carolinas Pain Institute at Brookstown, Wake Forest Baptist Health, 605 Cotton Street, Winston-Salem, 27101, NC, SAD (prof. dr. sc. Leonardo Kapural, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. K. Houra, Specijalna bolnica Sv. Katarina, Bračak 8A, 49210 Zabok, Hrvatska, e-mail: khoural1912@gmail.com
Primljeno 25. travnja 2014., prihvaćeno 2. lipnja 2014.

boljom ima izrazito jaku bol koja u znatnoj mjeri remeti svakodnevne aktivnosti bolesnika te ima direktan nepovoljan učinak na njihov ekonomski, društveni i zdravstveni status.^{4,9} Poznato je nadalje da 15% bolesnika koji u bolnici provode fizikalnu rehabilitaciju te 30% bolesnika koji idu kiropraktičarima pati od bolnih sindroma vratne kralježnice.⁸ Incidencija bolnih stanja prsne kralježnice iznosi 3 do 26%, dok je njihova prevalencija između 5 i 34%.^{10,11} Usprikoš nižoj prevalenciji sindroma uzrokovanih od strane prsne kralježnice u odnosu na vratnu i slabinsku kralježnicu, stupanj invalidnosti uzrokovan bolnim sindromima prsne kralježnice sličan je onomu kod bolesti ostalih dijelova kralježnice.

Bolni sindromi vratne kralježnice mogu potjecati iz više anatomskih struktura. U njih se ubrajaju vratni intervertebralni disk, fasetni zglobovi, atlanto-aksijalni i atlanto-okcipitalni zglobovi, ligamenti, fascije, mišići te duralna ovojnica oko korijena živaca jer svi su oni inervirani živčanim završetcima i uključeni u prijenos bolnih signala. Jasnih dokaza o točnim uzrocima bolnih sindroma vratne i prsne kralježnice iznimno je malo. Lotz i Ulrich¹² u svome su radu opisali simptome koji su uzrokovani degenerativno promijenjenim vratnim diskom te su ih podijelili u dvije skupine. U prvu se skupinu ubraja radikularna bol uzrokovana hernijom diska s posljedičnom kompresijom korijena, dok u drugu skupinu spada diskogena bol uzrokovana oštećenjem unutarnjih slojeva samog anulusa fibrozusa. S pomoću dijagnostičkih minimalno invazivnih intervencija kod ljudi koji pate od bolnih sindroma vratne kralježnice nađeno je da je prevalencija diskogene boli između 16 i 20%, dok prevalencija boli fasetne etiologije iznosi između 36 i 67%.^{13–19} Daleko najčešći uzroci cervikalne radikulopatije jesu protruzija vratnog diska i spinalna stenoza. Najčešće zahvaćeni nivoi na kojima se događa hernijacija diska na vratnoj kralježnici jesu C6/C7 (45 do 60% slučajeva), C5/C6 (20 do 25% slučajeva), a potom C4/C5 i C7/Th1 koji se događaju u 10% slučajeva.²⁰ Iako se o točnim mehanizmima radikulopatije još nagada, uzevši u obzir iskustva sa slabinskom kralježnicom, općeprihvaćeno je da uzroci mogu biti mehanička kompresija, ali i neurotoksičnost uzrokovana kemijom iritacijom.^{21–23}

Kako bi potvrdili točan izvor bolnih sindroma u vratnoj i prsnoj kralježnici, a nakon temeljitoga neurološkog pregleda i adekvatne neuroradiološke obrade (MR), od presudne je važnosti napraviti indiciranu invazivnu dijagnostičku obradu. Tek nakon pozitivnih rezultata minimalno invazivnih dijagnostičkih procedura bolesniku se mogu predložiti specifični minimalno invazivni terapijski zahvati s ciljem smanjenja njegovih tegoba. U slučajevima kada se kod bolesnika radi o pretežno radikalnoj komponenti boli, najčešće nisu potrebne minimalno invazivne dijagnostičke procedure, nego se bolesnicima odmah može predložiti terapijska epiduralna primjena lokalnog anestetika i kortikosteroida.

Ciljevi rada

U Hrvatskoj za sada ne postoje jedinstvene i nedvosmislene smjernice za liječenje bolesnika s bolnim sindromima vratne i prsne kralježnice minimalno invazivnim postupcima. Svjesni navedene činjenice i posljedične nužnosti definiranja takvih smjernica, autori su se, uz potporu Hrvatskoga vertebralnog društva i Hrvatskog društva za liječenje boli Hrvatskoga liječničkog zbora, odlučili za njihovu izradu. Njihova bi nedvosmisljena primjena olakšala proces liječenja bolesnika s navedenim sindromima te na taj način pomogla ne samo liječnicima različitih specijalnosti koji

navedene bolesnike susreću u svojoj svakodnevnoj praksi nego i samim bolesnicima koji bi na različitim mjestima dobili identičnu uslugu koja se ne razlikuje od one koju dobivaju bolesnici u zapadnoj Europi ili bilo gdje u svijetu. Ovim smjernicama nadalje želimo popularizirati ovaj, do sada u Hrvatskoj zanemareni, segment invazivne medicine kako bi se bolesnicima koji boluju od bolesti vratne i prsne kralježnice mogla pružiti šira i kvalitetnija paleta medicinske skrbi, a u svrhu poboljšanja kvalitete života bolesnika s degenerativnim bolestima kralježnice.

Smjernice prikazane u ovome tekstu namijenjene su liječnicima obiteljske medicine, liječnicima medicine rada i sportske medicine, fizijatrima, neurolozima, reumatolozima, neurokirurzima, ortopedima, traumatolozima, anesteziolozima, kao i svim drugim specijalistima koji u svakodnevnoj praksi liječe bolesnike s akutnim i/ili kroničnim cervikobrahijalnim, cervikocefalnim sindromima ili bolesnike koji boluju samo od vratobolje, odnosno od bolnih sindroma prsne kralježnice.

Smjernice se odnose na odrasle bolesnike s akutnom i/ili kroničnom nespecifičnom vratoboljom, vratoboljom mehaničkog uzroka, vratoboljom uzrokovanom degenerativnim promjenama na malim zglobovima, diskogenom vratoboljom, na bolesnike s cervikobrahijalnim i/ili cervikocefalnim sindromom, kao i na bolesnike koji boluju od bolnih sindroma prsne kralježnice različite etiologije. Smjernice se ne odnose na bolesnike kod kojih bi navedeni sindromi bili uzrokovani upalnim bolestima ili primarnim odnosno sekundarnim tumorima koji zahvaćaju vratnu i/ili prsnu kralježnicu.

Smjernice su osmišljene na temelju medicine temeljene na dokazima, na temelju recentne medicinske literature, gdje su se u obzir uzele referencije samo unatrag desetak godina te na temelju mišljenja i iskustva autora koji se u Hrvatskoj, u svojoj svakodnevnoj praksi, koriste minimalno invazivnim dijagnostičkim i terapijskim procedurama u liječenju bolesnika s vratoboljom, CB sindromom, CC sindromom te s bolnim sindromima prsne kralježnice.

Način rada

U broju 7 – 8 Liječničkog vjesnika iz 2013. godine ova je skupina autora publicirala prve hrvatske smjernice za liječenje križobolje i lomboishialgije minimalno invazivnim procedurama.²⁴ Radi sveobuhvatnog liječenja bolesnika s bolnim sindromima kralježnice na minimalno invazivan način ovaj smo se put odlučili publicirati smjernice s naglaskom na bolne sindrome vratne i prsne kralježnice. Na taj smo način pokrili bolne sindrome cijele kralježnice. Smjernice su, jednako kao i prethodne, napisane pod pokroviteljstvom Hrvatskoga vertebralnog društva i Hrvatskog društva za liječenje boli Hrvatskoga liječničkog zbora. Jednako kao i kod bolesnika koji boluju od križobolje i lomboishialgije mislimo da minimalno invazivne dijagnostičke i terapijske procedure imaju svoje čvrsto i nedvosmisljeno mjesto u algoritmu liječenja bolesnika s bolnim sindromima vratne i prsne kralježnice. Ne ulazeći detaljnije u razradu drugih oblika liječenja bolesnika s bolnim sindromima vratne i prsne kralježnice, autori ovoga teksta potrudili su se temeljito razraditi upotrebu samo minimalno invazivnih dijagnostičkih i terapijskih procedura. Ako se minimalno invazivnim terapijskim procedurama ne postigne zadovoljavajući učinak, bolesniku se predlaže kirurško liječenje. U tu se svrhu, a ovisno o patologiji, mogu raditi mikrodiscektomije, dekompresivne operacije te operacije fiksacije i stabilizacije, odnosno operacije umetanja vratnog umjetnoga diska.

Tablica 1. *Snaga razine dokaza koju je razvila Operativna grupa Sjedinjenih Američkih Država za preventivne usluge*
 Table 1. *Strength of evidence developed by United States Preventive Services Task Force (USPSTF)*

Razina / Grade	Opis / Definition
I – dobro / good	Dokazi uključuju dosljedne rezultate dobro dizajniranih i vođenih studija u reprezentativnim populacijama koje izravno ocjenjuju učinke na zdravstvene ishode (barem dvije dosljedne visoko kvalitetne randomizirane kontrolne studije ili studije o točnosti dijagnostičkih testova). / Evidence includes consistent results from well-designed, well-conducted studies in representative populations that directly assess effects on health outcomes (at least 2 consistent, higher-quality RCTs or studies of diagnostic test accuracy).
II – umjereno / fair	Dokazi dostatni za određivanje učinka na zdravstvene ishode, ali snaga dokaza ograničena je brojem, kvalitetom, veličinom ili dosljednošću uključenih studija; generaliziranje prema rutinskoj praksi; ili neizravni dokazi o zdravstvenim ishodima (barem jedno visoko kvalitetno istraživanje ili studija o točnosti dijagnostičkih testova s dovoljnom veličinom uzorka; dva ili više kvalitetnih istraživanja ili studije o točnosti dijagnostičkih testova s nekim nedosljednostima; barem dva dosljedna niže kvalitetna istraživanja ili studije o točnosti dijagnostičkih testova ili multipla dosljedna opservacijska istraživanja bez znatnih metodoloških nedostataka). / Evidence is sufficient to determine effects on health outcomes, but the strength of the evidence is limited by the number, quality, size, or consistency of included studies; generalizability to routine practice; or indirect nature of the evidence on health outcomes (at least one higher-quality trial or study of diagnostic test accuracy of sufficient sample size; 2 or more higher quality trials or studies of diagnostic test accuracy with some inconsistency; at least 2 consistent, lower-quality trials or studies of diagnostic test accuracy, or multiple consistent observational studies with no significant methodological flaws).
III – ograničeno ili loše / limited or poor	Dokazi nisu dovoljni da bi odredili učinak na zdravstveni ishod zbog ograničenog broja ili jačine istraživanja, znatnih ili neobjašnjivih nedosljednosti među kvalitetnijim istraživanjima, s važnim nedostacima u provođenju ili dizajnu istraživanja, praznina u lancu dokaza ili nedostatku informacija o važnim zdravstvenim ishodima. / Evidence is insufficient to assess effects on health outcomes because of limited number or power of studies, large and unexplained inconsistency between higher-quality trials, important flaws in trial design or conduct, gaps in the chain of evidence, or lack of information on important health outcomes.

Prihvaćeno i modificirano prema Operativnoj grupi Sjedinjenih Američkih Država za preventivne usluge.^{77,78}
 / Adapted and modified from U.S. Preventive Services Task Force.^{77,78}

Jačine razine dokaza i razine preporuka podijeljene su u tri kategorije, odnosno u razinu I do III. Navedeno je prikazano u tablici 1.

Definicija pojmova

Kako bismo izbjegli eventualne nesporazume, smatrali smo da na početku ovoga teksta treba jasno i nedvosmisleno definirati osnovne pojmove na koje se smjernice odnose.

Vratobolju definiramo kao lokalnu bol duž vratne kralježnice koja seže od zatiljne regije do gornjega dijela prsne kralježnice. Ako se bol širi u ruke, ona najčešće ne ide ispod razine ramena. Cervikobrahijalnim (CB) sindromom nazivamo radikularnu bol koja se iz vratne kralježnice širi u jednu ili obje ruke duž jednog ili više dermatoma. Ako je bol praćena neurološkim poremećajima kao što su ispad osjeta, utrnutost te mišićna slabost, tada govorimo o radikulopatiji. Cervikocefalnim sindromom nazivamo bolnost u vratnoj kralježnici koja je praćena najčešće zatiljnom ili tjemnom glavoboljom. U bolne sindrome prsne kralježnice ubrajaju se aksijalna bol duž prsne kralježnice te interkostalna neuralgija odnosno pojasasta bol koja se u međurebrenim prostorima projicira prema naprijed.

Minimalno invazivnim procedurama nazivamo zahvate koji se izvode u lokalnoj anesteziji s ciljem dijagnosticiranja uzroka boli vezanih za kralježnicu ili s ciljem njihova liječenja. Postupci otkrivanja anatomskih uzroka boli nazivaju se dijagnostičke procedure ili intervencije, a postupci liječenja bolnih stanja kralježnice nazivaju se terapijske procedure ili intervencije. U dijagnostičke procedure ubrajaju se anesteziranje medijalnih ogranaka stražnje grane vratnih i prsnih spinalnih živaca zaduženih za inervaciju fasetnih (zigapofizealnih) zglobova, anesteziranje samih vratnih i prsnih spinalnih živaca te stimulacijska i anestetička disko-grafija.²⁵ U terapijske minimalno invazivne procedure ubrajaju se epiduralne injekcije steroida, perkutana radiofrekventna (RF) neuroablacija medijalnih ogranaka stražnje grane spinalnih živaca koji inerviraju fasetne zglobove i perkutana pulsna radiofrekventna (PRF) neuromodulacija spinalnih živaca.²⁶ Sve se ove vrste procedura izvode u posebno opremljenoj operacijskoj dvorani za intervencije uz oba-

veznu uporabu mobilnoga rendgenskog uređaja (C-luk) ili mobilnog ultrazvuka te obaveznu primjenu kontrastnog sredstva. Na taj se način u svakom trenutku tijekom izvođenja procedure može točno odrediti položaj vrha igle, elektrode ili drugog instrumenta. Nakon završetka intervencije i potrebnog perioda opservacije bolesnik samostalno odlazi kući, ali uvijek u pratnji odrasle osobe.

Minimalno invazivne dijagnostičke procedure

Anesteziranje medijalnih ogranaka stražnje grane vratnih i prsnih spinalnih živaca

Konvencionalne kliničke i neuroradiološke tehnike ne mogu pouzdano dijagnosticirati fasetnu bol vratne i/ili prsne kralježnice.^{27,28} Bilo je stoga potrebno razviti proceduru koja pokazuje jesu li ili nisu fasetni zglobovi uzrok vratobolje odnosno boli u prsnoj kralježnici. Dijagnostička blokada fasetnih ili zigapofizealnih zglobova na vratnoj i/ili prsnoj kralježnici obavlja se intraartikularnim anesteziranjem samih zglobova ili anesteziranjem medijalnih ogranaka stražnje grane spinalnih živaca koji su zaduženi za njihovu inervaciju. Kod cervikocefalnog sindroma obavlja se blokada trećeg okcipitalnog živca koji je medijalni ogranak stražnje grane trećega cervikalnog spinalnog živca i nalazi se uz zglobnu čahuru C2/C3. Pravovaljane informacije o izvorima boli dobivaju se uporabom tzv. kontroliranih blokada, koje se izvode ili u obliku placebo-injekcija, odnosno injekcija s fiziološkom otopinom ili s pomoću različitih vrsta lokalnih anestetika.^{13,14,16,18,19,29} U Sjedinjenim Američkim Državama sva osiguravajuća društva zahtijevaju od liječnika dvije pozitivne fasetne blokade, uporabom različitih lokalnih anestetika, s 50% ili više smanjenja cervikalne boli, prije nego što se bolesniku predloži radiofrekventna neuroablacija. Razlog za dijagnostičku blokadu fasetnih zglobova temelji se na činjenici da su navedeni zglobovi sposobni uzrokovati bol jer su inervirani od strane malih živčanih završetaka stražnje grane vratnih i/ili prsnih spinalnih živaca.³⁰⁻³³ Iako rijetke, među najčešće opisane komplikacije blokade fasetnih zglobova ubrajaju se krvarenje, punkcija duralne ovojnice, trauma medule, infekcije, intraarterijska

ili intravenska aplikacija lijeka, kemijski meningitis te pneumotoraks.^{2,27,34-39} Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisanih u tablici 1. razina je dokaza za blokadu fasetnih zglobova vratne i prsne kralježnice iz dostupne medicinske literature I.⁴⁰

Intraartikularno anesteziiranje lateralnog atlanto-aksijalnog zgloba

Intraartikularno anesteziiranje lateralnog atlanto-aksijalnog zgloba dijagnostička je minimalno invazivna procedura kojom se nastoji dokazati da je navedeni zglob uzrok cervikocefalnog sindroma. Ova se procedura preporučuje ljudima kod kojih su kao uzrok glavobolje isključeni drugi uzroci među kojima su infekcije, tumori, vaskularne bolesti te neke metaboličke bolesti. Pozitivni rezultati intraartikularnog anesteziiranja lateralnog atlanto-aksijalnog zgloba primijećeni su kod ljudi koji se primarno žale na zatiljnu glavobolju i bol u gornjem dijelu vrata, kod ljudi koji opisuju napetost u navedenoj regiji te napetost na palpaciju vrha transverzalnog nastavka C1-kralješka te kod ljudi koji imaju bolne i ograničene rotacijske pokrete u segmentu C1 i C2, a pri kojima dolazi do pogoršanja glavobolje.⁴¹ S obzirom na to da se navedena procedura ne provodi često u svakodnevnoj praksi, autori u relevantnoj medicinskoj literaturi nisu pronašli podatke o razini dokaza te o stupnjevima preporuke za intraartikularno anesteziiranje lateralnog atlanto-okcipitalnog zgloba. Vrijednost navedene procedure najprije je u smislu dijagnostičke potvrde izvora boli te posljedičnog preveniranja krive terapije ili nepotrebnih dodatnih dijagnostičkih pretraga. Ovu bi proceduru, zbog bliskog odnosa vertebralne arterije i potencijalno kobnih komplikacija, trebali izvoditi samo iskusni liječnici koji dobro poznaju tehniku izvođenja ove minimalno invazivne intervencije te anatomiju gornjih vratnih kralježaka. U literaturi također postoji nekoliko radova gdje je ljudima nakon pozitivne blokade učinjena artrodeza navedenog zgloba.⁴²

Stimulacijska diskografija na vratnoj i prsnoj kralježnici

Kao što smo već naveli metode slikovnog prikaza (klasični rendgenogram vratne kralježnice, MR, CT, MR ili CT mijelografija) ne mogu utvrditi je li degenerativno promijenjeni disk bolan.⁴³⁻⁴⁷ Cilj je stimulacijske diskografije na vratnoj i/ili prsnoj kralježnici identificirati bolan intervertebralni disk i prikazati unutarnji ustroj samoga intervertebralnog diska.^{48,49} Upotrebom ove procedure jasno se može dokazati da je intervertebralni disk uzrok boli i u situacijama kad nema hernije samoga diska ili radikulitisa. Stimulacijska diskografija na vratnoj i/ili prsnoj kralježnici indicirana je kod ljudi kod kojih se metodom eliminacije postavila sumnja da je intervertebralni disk uzrok vratobolje odnosno boli u prsnoj kralježnici. Navedena se procedura treba izvoditi poštujući točno definirane kriterije. Rezultati se smatraju pozitivnima ako se tijekom stimulacije diska izazove konkordantna bol s intenzitetom od barem 7 na skali od 10 bodova, ako se pri prestanku stimulacije bol smanji barem za 70% te ako susjedna dva diska ne izazivaju bol pri aplikaciji malog volumena kontrasta koji se daje pod niskim tlakom.^{28,50} Za razliku od slabinske kralježnice, prijenos tlaka kod stimulacije diska na vratnoj kralježnici moguć je na susjedne intervertebralne diskove, što uzrokuje više lažno pozitivnih rezultata. Upravo zbog ovoga razloga, a suprotno od slabinske kralježnice, ova se procedura u modernoj kliničkoj praksi pomalo napušta. Komplikacije ove procedure podrazumijevaju discitis, formaciju subduralnih,

epiduralnih ili paravertebralnih apscesa, ozljedu kralježnične moždine te ozljedu krvnih žila, kao i pneumotoraks.^{51,52} Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisanih u tablici 1. razina dokaza za stimulacijsku diskografiju na vratnoj i prsnoj kralježnici iz dostupne je medicinske literature III.⁴⁰

Anesteziiranje spinalnih živaca na vratnoj i prsnoj kralježnici

Anesteziiranje spinalnih živaca na vratnoj i/ili prsnoj kralježnici označava minimalno invazivnu dijagnostičku proceduru tijekom koje se aplicira malena količina lokalnog, kratkodjelujućeg anestetika u neposrednu blizinu spinalnog živca s ciljem njegova anesteziiranja.

Navedenim se postupkom kratkotrajno prekida provođenje bolnih impulsa kroz spinalni živac nakon čega se promatra subjektivni odgovor bolesnika koji se bilježi u posebnom obrascu. Procedura se izvodi u slučajevima kada se neuroradiološkom obradom kod bolesnika s cervikobrahijalnim sindromom nađu multiple protruzije intervertebralnih diskova pa se ne može sa sigurnošću odrediti koja je od njih klinički važna. Procedura se provodi i kod svih drugih stanja kada kliničkim pregledom ne možemo sa sigurnošću utvrditi koji spinalni živac uzrokuje tegobe. Koristeći se vizualnom analognom skalom (VAS), bolesnik nakon procedure zapisuje subjektivan osjećaj boli u poseban obrazac koji se naziva dnevnik boli. Pozitivnim odgovorom na ovu vrstu blokade smatra se potpuni prestanak boli u inervacijskom području anesteziiranog živca ili njezino znatno (80%-tno) smanjenje koje se podudara s trajanjem učinka lokalnog anestetika. Ako se bol nije znatno smanjila ili nije potpuno prestala, zaključujemo da anesteziirani živac nije izvor boli te se odlučujemo za blokadu susjednoga spinalnog živca. Jednako se čini i u slučaju kada je bol prestala na duže vrijeme koje se ne može objasniti kratkotrajnim djelovanjem lokalnog anestetika.

Minimalno invazivne terapijske procedure

Epiduralne steroidne injekcije

Epiduralne steroidne injekcije ubrajaju se u rutinske intervencije kod liječenja bolesnika s bolnim vratnim sindromima.^{8,53-58} Pristup epiduralnom prostoru na vratnoj kralježnici, jednako kao i na slabinskoj, može biti interlaminalan i transforaminalan. Ova se vrsta injekcija rabila za liječenje radikularne boli uzrokovane protruzijama diska, spinalnom stenozom, kod kemijskog discitisa, kronične diskogene boli te kod boli uzrokovane operacijama na vratnoj kralježnici. Osnovni mehanizam djelovanja epiduralno primijenjenih kortikosteroida i lokalnog anestetika još nije dovoljno razjašnjen usprkos činjenici da se učinkovitost epiduralnih injekcija na vratu ispituje još od sredine osamdesetih godina prošloga stoljeća. Vjeruje se, međutim, da se njihov učinak blokade živaca zasniva na prekidu nociceptivnog ulaza signala, refleksnog mehanizma aferentnih vlakana te samoodržive aktivnosti neurona.^{2,53,54,59,60} Nadalje, kortikosteroidi smanjuju upalu inhibirajući sintezu i otpuštanje niza proinflammatoryh medijatora te uzrokujući reverzibilni efekt lokalnog anestetika.^{1,59-63} Novija istraživanja također pokazuju da se dugotrajni učinak može postići i samim lokalnim anestheticima bez kortikosteroida.⁶⁴⁻⁶⁷

Studije su, međutim, pokazale da epiduralne injekcije steroida u vratnoj kralježnici imaju umjeren učinak kod vratne radikulopatije, dok je njihov učinak nedovoljan kod aksijalne vratobolje, postkirurškog sindroma i kod diskogene boli.^{2,8,54,58} Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisa-

nih u tablici 1. razina dokaza za vratne interlaminarne epiduralne injekcije kod hernije diska ili radikulitisa iz dostupne medicinske literature spada u skupinu I, dok razina dokaza navedenih injekcija kod aksijalne boli, diskogene boli, stenoze i kod vratnoga postlaminektomijskog sindroma spada u skupinu II. Razina dokaza za epiduralne injekcije kod bolesnika s bolnim sindromima prsne kralježnice spada u skupinu II.⁴⁰

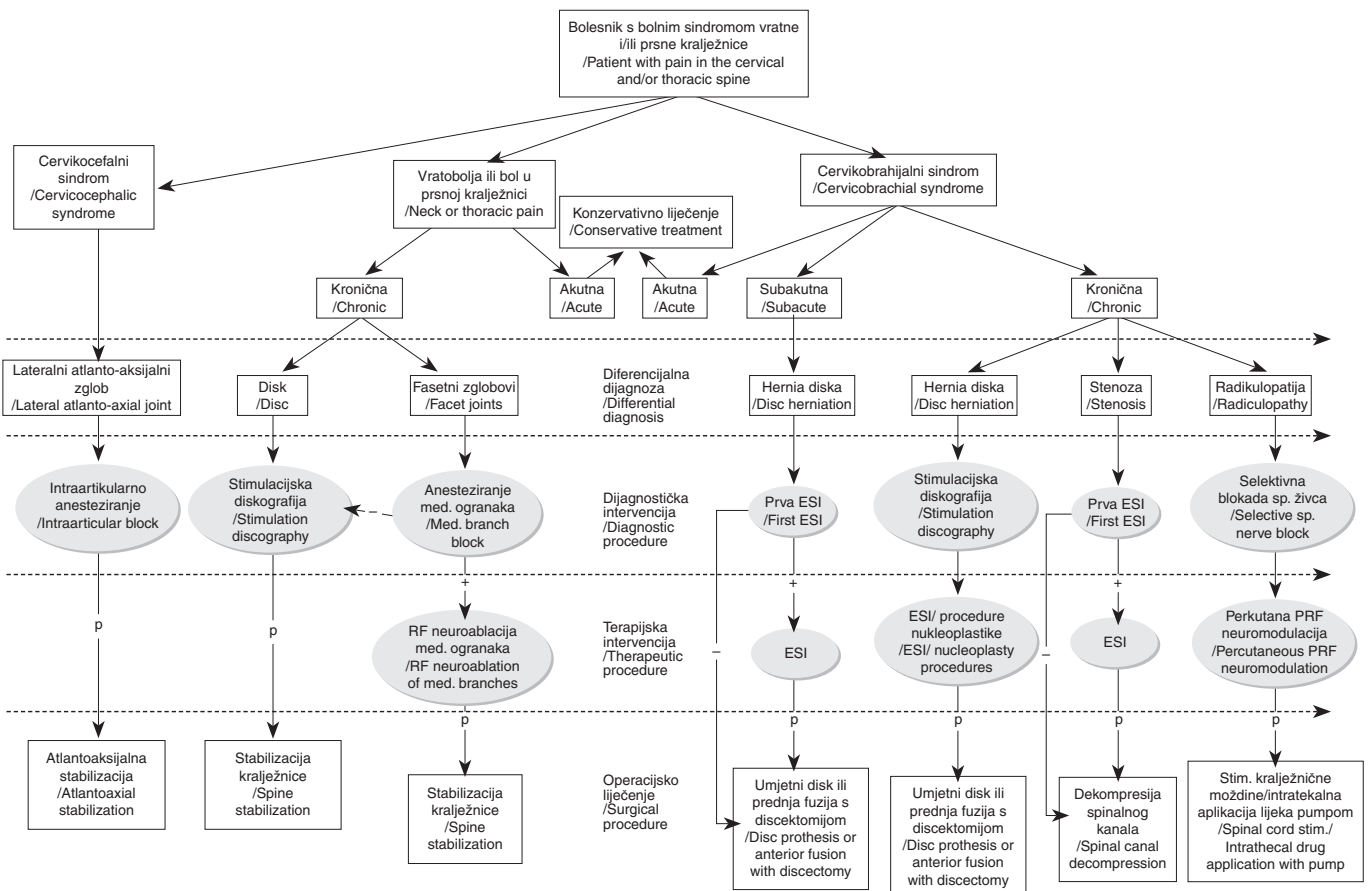
Perkutana radiofrekventna (RF) neuroablacija medijalnih ogranaka stražnje grane spinalnih živaca

Indikacija za ovu minimalno invazivnu terapijsku proceduru kronična je vratobolja ili bolnost u prsnoj kralježnici koje ne prolaze na konzervativnu terapiju, a kod kojih je, na temelju pozitivne blokade medijalnih ogranaka dorzalnih grana spinalnih živaca te kliničkog pregleda i anamneze potvrđeno da bolnost uzrokuju degenerativno promijenjeni mali zglobovi.⁶⁸ Toplinsko se oštećenje, upotrebom RF struje, postiže vršnom temperaturom od 80 do 85 °C u trajanju od 60 do 90 sekundi.⁴⁰ Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisanih u tablici 1. razina dokaza za perkutanu RF neuroablaciju medijalnih ogranaka stražnje grane spinalnih živaca na vratnoj i prsnoj kralježnici iz dostupne medicinske literature spada u skupinu II.⁴⁰

Perkutana pulsna radiofrekventna (PRF) neuromodulacija spinalnih živaca i spinalnih ganglija

Pulsna radiofrekventna neuromodulacija spinalnih živaca i spinalnih ganglija zasniva se na primjeni kratkih impulsa visokofrekventne struje čime se stvara električno polje koje utječe na promjene živčanih stanica modulirajući ionske voltažne kanale, a bez efekta neuroablacije živčanih vlakana.⁶⁹ Točan mehanizam djelovanja još nije do kraja utvrđen, ali je poznato da se biološki učinak PRF-a očituje na C-vlaknima i aktivacijom stanica u dorzalnom rogu kralježnične moždine, što pojačava inhibiciju ulaznih putova vlaknima koja prenose osjet boli, a funkcija drugih senzornih i motornih vlakana ostaje nepromijenjena.⁷⁰ U kliničkoj se praksi upotrebljava struja napona 45 V pri čemu se u jednoj sekundi daju dva pulsa u trajanju od 20 ms koja postiže zagrijavanje tkiva do 44 °C i ne izaziva ireverzibilno oštećenje neurona. Ova se minimalno invazivna metoda preporučuje kod bolesnika koji boluju od kronične cervikobrahijalne boli ili kronične radikulopatije refraktorne na uobičajenu medikamentnu terapiju i konzervativno liječenje.

Razina dokaza za ovu proceduru nije poznata iz relevantne dostupne medicinske literature.



Legenda/Legend: »-« – negativan test / negative test, »+« – pozitivan test / positive test, p – povrat ili pojačanje boli unatoč ponovljenom liječenju spinalnom intervencijom / recurrence or amplification of pain despite repeated treatment with spinal procedure, RF – radiofrekventna / radiofrequency, PRF – pulsna radiofrekventna / pulse radiofrequency, ESI – epiduralna steroidna injekcija / epidural steroid injection

Slika 1. Postupnik dijagnostičkih i terapijskih minimalno invazivnih postupaka na vratnoj i prsnoj kralježnici
Figure 1. Algorithm of diagnostic and therapeutic minimally invasive procedures on cervical and thoracic spine

Procedure intradiskalne dekompresije vratne kralježnice

U skupinu intradiskalnih dekompresija ubrajaju se različite minimalno invazivne procedure kojima se na raznovrsne načine smanjuje intradiskalni tlak čime se posljedično umanjuje kompromitacija pripadajućeg korijena spinalnog živca i umanjuju simptomi radikularne boli. Indikacija za navedene procedure jest manja hernijacija diska kod koje je održan integritet anulusa fibrosusa sa simptomima radikularnih boli koje dominiraju nad aksijalnom boli.

Koblacija (nukleoplastika) procedura je koja uključuje uporabu niskih radio-frekventnih valova čime se u disku generira plazmatsko polje koje razbija molekule unutar nucleusa pulposusa. Navedeno uzrokuje 10 do 20%-tno smanjenje volumena diska.⁷¹⁻⁷³ Perkutana laserska dekompresija diska (PLDD) metoda je tijekom koje se rabi laserska energija za evaporaciju vode u tkivu diska. Navedeno uzrokuje sniženje intradiskalnog tlaka i dovodi do stvaranja stabilnog intradiskalnog ožiljka koji potencijalno sprječava novu hernijaciju.⁷⁴ Intradiskalna dekompresija može se postići i aplikacijom nukleolitičkih faktora (nukleoliza), a danas najsigurnija svojstva za primjenu ima gelirani oblik apsolutnog (96%-tnog) alkohola (diskogel).⁷⁵ Intradiskalna dekompresija može se postići i mehaničkim uklanjanjem tkiva diska perkutanom putem (nukleotomija), ali u literaturi za sada nema podataka o uspješnosti ove tehnike za vratnu kralježnicu iako postoje preporuke za primjenu u slabinskoj kralježnici.⁷⁶

Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisanih u tablici 1. razina dokaza za proceduru koblacije jest I za kratkotrajne učinke (6 tjedana i 3 mjeseca).⁷² Za perkutanu lasersku dekompresiju diska i nukleolizu geliranim apsolutnim etanolom razina dokaza je III.^{74,75} Za metode mehaničke intradiskalne dekompresije za sada u dostupnoj literaturi nisu poznate razine dokaza.

Zaključak

Bolni sindromi vratne i prsne kralježnice spadaju među vodeće bolesti modernoga društva. Iako su im simptomatologije slične, navedene sindrome uzrokuju bolesti različitih anatomskih struktura kralježnice, što otežava njihovu pravovaljanu dijagnostiku, a potom i adekvatan izbor liječenja. Upravo je stoga potreban standardiziran i logičan algoritam dijagnostičkih i terapijskih minimalno invazivnih procedura koje su svoje mjesto u liječenju bolesnika s bolnim sindromima vratne i prsne kralježnice našle nakon neuspjeloga konzervativnog liječenja, a prije operacijskih postupaka. Liječnici različitih specijalnosti, koji se u svome svakodnevnom radu skrbe za bolesnike s navedenim bolnim sindromima, trebali bi stoga, u najmanju ruku, biti upoznati s ovim smjericama kako bi opisane minimalno invazivne dijagnostičke i terapijske procedure mogli ponuditi svojim bolesnicima te ih uputiti onim kolegama koji se njima bave. S druge strane, liječnici koji izvode navedene minimalno invazivne dijagnostičke i terapijske procedure trebali bi ih činiti na identičan način, poštujući iste indikacije i način njihova provođenja, kako bi svi bolesnici dobili jednaku medicinsku skrb gdje god se našli.

Sve minimalno invazivne dijagnostičke i terapijske procedure koje se upotrebljavaju u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika koji boluju od bolnih sindroma vratne i prsne kralježnice navedene su u algoritmu prikazanom na slici 1. Kod bolesnika koji boluju od kroničnoga cervikobrahijalnog sindroma uzrokovanog hernijom diska za preporučene

minimalno invazivne terapijske procedure rabili smo skupni naziv nukleoplastike ne ističući nijednu od procedura zasebno. Za navedene je intervencije relativno malo literaturnih dokaza o njihovoj učinkovitosti, kao i o preporučenim razinama dokaza te se nijedna procedura nije dugoročno pokazala učinkovitijom od drugih.

Autori nemaju financijske ili druge interese koji bi mogli dovesti do sukoba interesa te za publikaciju ovih smjernica nisu ni od koga primili nikakva financijska ili bilo koja druga sredstva.

LITERATURA

1. *Pasqualucci A, Varrassi G, Braschi A i sur.* Epidural local anesthetic plus corticosteroid for the treatment of cervical brachial radicular pain: single injection versus continuous infusion. *The Clinical journal of pain* 2007;23(7):551-7.
2. *Boswell MV, Trescot AM, Datta S i sur.* Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain. *Pain physician* 2007;10(1):7-111.
3. *Bot SD, van der Waal JM, Terwee CB i sur.* Incidence and prevalence of complaints of the neck and upper extremity in general practice. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64(1):118-23.
4. *Cote P, Cassidy JD, Carroll LJ, Kristman V.* The annual incidence and course of neck pain in the general population: a population-based cohort study. *Pain* 2004;112(3):267-73.
5. *Croft PR, Lewis M, Papageorgiou AC i sur.* Risk factors for neck pain: a longitudinal study in the general population. *Pain* 2001;93(3):317-25.
6. *Enthoven P, Skargren E, Oberg B.* Clinical course in patients seeking primary care for back or neck pain: a prospective 5-year follow-up of outcome and health care consumption with subgroup analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(21):2458-65.
7. *Hogg-Johnson S, van der Velde G, Carroll LJ i sur.* The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4 Suppl):S39-51.
8. *Peloso PM, Gross AR, Haines TA, Trinh K, Goldsmith CH, Aker P.* Medicinal and injection therapies for mechanical neck disorders: a Cochrane systematic review. *The Journal of rheumatology* 2006;33(5):957-67.
9. *Cote P, Kristman V, Vidmar M i sur.* The prevalence and incidence of work absenteeism involving neck pain: a cohort of Ontario lost-time claimants. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4 Suppl):S192-8.
10. *Niemelainen R, Videman T, Battie MC.* Prevalence and characteristics of upper or mid-back pain in Finnish men. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(16):1846-9.
11. *Singer KP, Edmondston SJ.* Introduction: The enigma of the thoracic spine. U: *Singer KP, Edmondston SJ, ur. Clinical Anatomy and Management of Thoracic Spine. Vol 2.* Oxford: Butterworth Heinemann; 2000, p. 3-13.
12. *Lotz JC, Ulrich JA.* Innervation, inflammation, and hypermobility may characterize pathologic disc degeneration: review of animal model data. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2006;88 Suppl 2:76-82.
13. *Manchikanti L, Boswell MV, Singh V, Pampati V, Damron KS, Beyer CD.* Prevalence of facet joint pain in chronic spinal pain of cervical, thoracic, and lumbar regions. *BMC musculoskeletal disorders*. 2004; 5:15.
14. *Manchikanti L, Manchikanti KN, Cash KA, Singh V, Giordano J.* Age-related prevalence of facet-joint involvement in chronic neck and low back pain. *Pain physician* 2008;11(1):67-75.
15. *Manchikanti L, Manchikanti KN, Pampati V, Brandon DE, Giordano J.* The prevalence of facet-joint-related chronic neck pain in postsurgical and nonpostsurgical patients: a comparative evaluation. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain* 2008;8(1):5-10.
16. *Manchikanti L, Singh V, Pampati V, Damron KS, Beyer CD, Barnhill RC.* Is there correlation of facet joint pain in lumbar and cervical spine? An evaluation of prevalence in combined chronic low back and neck pain. *Pain physician* 2002;5(4):365-71.
17. *Manchikanti L, Singh V, Rivera J, Pampati V.* Prevalence of cervical facet joint pain in chronic neck pain. *Pain physician*. 2002;5(3):243-9.
18. *Manchikonda R, Manchikanti KN, Cash KA, Pampati V, Manchikanti L.* Facet joint pain in chronic spinal pain: an evaluation of prevalence and false-positive rate of diagnostic blocks. *Journal of spinal disorders & techniques* 2007;20(7):539-45.
19. *Yin W, Bogduk N.* The nature of neck pain in a private pain clinic in the United States. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2008;9(2):196-203.
20. *Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM, Kurland LT.* Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Roches-

- ter, Minnesota, 1976 through 1990. *Brain: a journal of neurology* 1994; 117 (Pt 2):325–35.
21. *Genevay S, Finckh A, Payer M i sur.* Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(19):2041–6.
 22. *Sugiura A, Ohtori S, Yamashita M i sur.* Existence of nerve growth factor receptors, tyrosine kinase and p75 neurotrophin receptors in intervertebral discs and on dorsal root ganglion neurons innervating intervertebral discs in rats. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33(19):2047–51.
 23. *Yamashita M, Ohtori S, Koshi T i sur.* Tumor necrosis factor-alpha in the nucleus pulposus mediates radicular pain, but not increase of inflammatory peptide, associated with nerve damage in mice. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(17):1836–42.
 24. *Houra K, Perovic D, Kvesic D, Rados I, Kovac D, Kapural L.* [First guidelines of Croatian interest group in diagnosing and treating lower back and radicular pain using minimally invasive diagnostic and therapeutic procedures]. *Liječ Vjesn* 2013;135(7–8):187–95.
 25. *Houra K, Perović D, Radić A, Bartolek Hamp D, Vukas D, Ledić D.* Minimally invasive procedures in diagnosis of low back and radicular pain. *Medicina Fluminensis* 2012;48(3):247–58.
 26. *Houra K, Perović D, Radić A, Bartolek Hamp D, Vukas D, Ledić D.* Minimally invasive procedures in treatment of low back and radicular pain. *Medicina Fluminensis* 2012;48(3):259–70.
 27. *Falco FJ, Erhart S, Wargo BW i sur.* Systematic review of diagnostic utility and therapeutic effectiveness of cervical facet joint interventions. *Pain physician* 2009;12(2):323–44.
 28. *Manchikanti L, Boswell MV, Singh V i sur.* Comprehensive review of neurophysiologic basis and diagnostic interventions in managing chronic spinal pain. *Pain physician* 2009;12(4):E71–120.
 29. *Manchikanti L, Cash KA, Pampati V, Fellows B.* Influence of psychological variables on the diagnosis of facet joint involvement in chronic spinal pain. *Pain physician* 2008;11(2):145–60.
 30. *Bogduk N.* The clinical anatomy of the cervical dorsal rami. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1982;7(4):319–30.
 31. *Cavanaugh JM, Lu Y, Chen C, Kallakuri S.* Pain generation in lumbar and cervical facet joints. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2006;88 Suppl 2:63–7.
 32. *Chen C, Lu Y, Kallakuri S, Patwardhan A, Cavanaugh JM.* Distribution of A-delta and C-fiber receptors in the cervical facet joint capsule and their response to stretch. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2006;88(8):1807–16.
 33. *Zhang J, Tsuzuki N, Hirabayashi S, Saiki K, Fujita K.* Surgical anatomy of the nerves and muscles in the posterior cervical spine: a guide for avoiding inadvertent nerve injuries during the posterior approach. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(13):1379–84.
 34. *Boswell MV, Colson JD, Sehgal N, Dunbar EE, Epter R.* A systematic review of therapeutic facet joint interventions in chronic spinal pain. *Pain physician* 2007;10(1):229–53.
 35. *Boswell MV, Colson JD, Spillane WF.* Therapeutic facet joint interventions in chronic spinal pain: a systematic review of effectiveness and complications. *Pain physician* 2005;8(1):101–14.
 36. *Boswell MV, Singh V, Staats PS, Hirsch JA.* Accuracy of precision diagnostic blocks in the diagnosis of chronic spinal pain of facet or zygapophysial joint origin. *Pain physician* 2003;6(4):449–56.
 37. *Manchikanti L, Helm S, Singh V i sur.* An algorithmic approach for clinical management of chronic spinal pain. *Pain physician* 2009;12(4):E225–64.
 38. *Sehgal N, Dunbar EE, Shah RV, Colson J.* Systematic review of diagnostic utility of facet (zygapophysial) joint injections in chronic spinal pain: an update. *Pain physician* 2007;10(1):213–28.
 39. *Windsor RE, Storm S, Sugar R.* Prevention and management of complications resulting from common spinal injections. *Pain physician* 2003;6(4):473–83.
 40. *Manchikanti L, Abdi S, Atluri S i sur.* An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain physician* 2013;16(2 Suppl):S49–283.
 41. *Aprill C, Axinn MJ, Bogduk N.* Occipital headaches stemming from the lateral atlanto-axial (C1–2) joint. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2002;22(1):15–22.
 42. *Ghanayem AJ, Leventhal M, Bohman HH.* Osteoarthritis of the atlanto-axial joints. Long-term follow-up after treatment with arthrodesis. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1996;78(9):1300–7.
 43. *Buenaventura RM, Shah RV, Patel V, Benyamin R, Singh V.* Systematic review of discography as a diagnostic test for spinal pain: an update. *Pain physician* 2007;10(1):147–64.
 44. *Shah RV, Everett CR, McKenzie-Brown AM, Sehgal N.* Discography as a diagnostic test for spinal pain: a systematic and narrative review. *Pain physician* 2005;8(2):187–209.
 45. *Singh V, Manchikanti L, Shah RV, Dunbar EE, Glaser SE.* Systematic review of thoracic discography as a diagnostic test for chronic spinal pain. *Pain physician* 2008;11(5):631–42.
 46. *Sohn HM, You JW, Lee JY.* The relationship between disc degeneration and morphologic changes in the intervertebral foramen of the cervical spine: a cadaveric MRI and CT study. *Journal of Korean medical science* 2004;19(1):101–6.
 47. *Zheng Y, Liew SM, Simmons ED.* Value of magnetic resonance imaging and discography in determining the level of cervical discectomy and fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(19):2140–5; discussion 6.
 48. *Bogduk N.* Cervical disc stimulation (provocation discography). U: *Practice Guidelines for Spinal Diagnostic and Treatment Procedures*. San Francisco: International Spine Intervention Society; 2004, p. 95–111.
 49. *Falco FJE, Irwin L, Zhu J, Kim D, Onyewu CO.* Cervical discography. U: *Manchikanti L, Singh V, ur. Interventional Techniques in Chronic Spinal Pain*. Paducah, KY: ASIPP Publishing; 2007, p. 567–80.
 50. *Manchikanti L, Dunbar EE, Wargo BW, Shah RV, Derby R, Cohen SP.* Systematic review of cervical discography as a diagnostic test for chronic spinal pain. *Pain physician* 2009;12(2):305–21.
 51. *Kapural L, Houra K, Radić A.* Complications Associated with Discography and Intradiscal Treatment Techniques. U: *Neal JM, Rathmell JP, ur. Complications in Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, p. 317–26.
 52. *Zeidman SM, Thompson K, Ducker TB.* Complications of cervical discography: analysis of 4400 diagnostic disc injections. *Neurosurgery* 1995;37(3):414–7.
 53. *Botwin KP, Guirguis R.* Cervical interlaminar epidural steroid injections. U: *Manchikanti L, Singh V, ur. Interventional Techniques in Chronic Spinal Pain*. Paducah, KY: ASIPP Publishing; 2007, p. 401–22.
 54. *Abdi S, Datta S, Trescott AM i sur.* Epidural steroids in the management of chronic spinal pain: a systematic review. *Pain physician* 2007;10(1):185–212.
 55. *Manchikanti L.* Medicare in interventional pain management: A critical analysis. *Pain physician* 2006;9(3):171–97.
 56. *Manchikanti L.* Health care reform in the United States: radical surgery needed now more than ever. *Pain physician* 2008;11(1):13–42.
 57. *Manchikanti L, Boswell MV.* Interventional techniques in ambulatory surgical centers: a look at the new payment system. *Pain physician* 2007;10(5):627–50.
 58. *Manchikanti L, Singh V, Derby R i sur.* Reassessment of evidence synthesis of occupational medicine practice guidelines for interventional pain management. *Pain physician* 2008;11(4):393–482.
 59. *Manchikanti L.* Role of neuraxial steroids in interventional pain management. *Pain physician* 2002;5(2):182–99.
 60. *Manchikanti L.* Pharmacology of neuraxial steroids. U: *Manchikanti L, Singh V, ur. Interventional Techniques in Chronic Spinal Pain*. Paducah KY: ASIPP Publishing; 2007, p. 167–84.
 61. *Kyrod G, Otani K, Brisby H, Rydevik B, Olmarker K.* Methylprednisolone reduces the early vascular permeability increase in spinal nerve roots induced by epidural nucleus pulposus application. *Journal of orthopaedic research: official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2000;18(6):983–7.
 62. *Lundin A, Magnuson A, Axelsson K, Nilsson O, Samuelsson L.* Corticosteroids preoperatively diminishes damage to the C-fibers in microscopic lumbar disc surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(21):2362–7; discussion 8.
 63. *Tachihara H, Sekiguchi M, Kikuchi S, Konno S.* Do corticosteroids produce additional benefit in nerve root infiltration for lumbar disc herniation? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(7):743–7.
 64. *Katz WA, Rothenberg R.* Section 3: The nature of pain: pathophysiology. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2005;11(2 Suppl):S11–5.
 65. *Manchikanti L.* Interventional pain management: past, present, and future. The Prithvi Raj lecture: presented at the 4th World Congress-World Institute of Pain, Budapest, 2007. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain* 2007;7(4):357–71.
 66. *Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, Cash KA, Pampati V.* Effectiveness of thoracic medial branch blocks in managing chronic pain: a preliminary report of a randomized, double-blind controlled trial. *Pain physician* 2008;11(4):491–504.
 67. *Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, Cash KM, Fellows B.* Cervical medial branch blocks for chronic cervical facet joint pain: a randomized, double-blind, controlled trial with one-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(17):1813–20.
 68. *Falco FJ, Manchikanti L, Datta S i sur.* Systematic review of the therapeutic effectiveness of cervical facet joint interventions: an update. *Pain physician* 2012;15(6):E839–68.
 69. *Geurts JW, van Wijk RM, Stolker RJ, Groen GJ.* Efficacy of radiofrequency procedures for the treatment of spinal pain: a systematic review of randomized clinical trials. *Regional anesthesia and pain medicine* 2001;26(5):394–400.
 70. *Hamann W, Abou-Sherif S, Thompson S, Hall S.* Pulsed radiofrequency applied to dorsal root ganglia causes a selective increase in ATF3 in

- small neurons. *European journal of pain* (London, England). 2006;10(2):171–6.
71. *Birnbaum K*. Percutaneous cervical disc decompression. *Surgical and radiologic anatomy: SRA*. 2009;31(5):379–87.
72. *Eichen PM, Achilles N, Konig V i sur*. Nucleoplasty, a Minimally Invasive Procedure for Disc Decompression: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Clinical Studies. *Pain physician*. 2014;17(2):E149–73.
73. *Willems JA, Halim W, van der Weegen W*. Current Evidence of Percutaneous Nucleoplasty for the Cervical Herniated Disk: A Systematic Review. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*. 2013.
74. *Choy DS*. Percutaneous laser disc decompression: a 17-year experience. *Photomedicine and laser surgery* 2004;22(5):407–10.
75. *Theron J, Cuellar H, Sola T, Guimaraens L, Casasco A, Courtheoux P*. Percutaneous treatment of cervical disk hernias using gelified ethanol. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2010;31(8):1454–6.
76. *Manchikanti L, Singh V, Calodney AK, Helm S, 2nd, Deer TR, Benjamin RM i sur*. Percutaneous lumbar mechanical disc decompression utilizing Dekompressor(R): an update of current evidence. *Pain physician* 2013;16(2 Suppl):Se1–24.
77. *Berg AO, Allan JD*. Introducing the third US Preventive Services Task Force. *American journal of preventive medicine*. 2001;20(3 Suppl):3–4.
78. *Harris RP, Helfand M, Woolf SH i sur*. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *American journal of preventive medicine*. 2001;20(3 Suppl):21–35.

**SMJERNICE ZA ZBRINJAVANJE HIPERGLIKEMIJE
U ODRASLIH HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA**

**GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERGLYCAEMIA
IN HOSPITALISED ADULT PATIENTS**

IVAN GORNIK, DARIO RAHELIC, INO HUSEDŽINOVIĆ, VLADIMIR GAŠPAROVIĆ,
DRAGUTIN IVANOVIĆ, ŽELJKO KRZNARIĆ, IVANA PAVLIĆ-RENAR*

Deskriptori: Hiperglikemija – dijagnoza, farmakoterapija, prevencija i kontrola; Šećerna bolest – dijagnoza, farmakoterapija; Glukoza u krvi – analiza; Inzulin – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Hipoglikemici – terapijska primjena; Nutritivna potpora; Hospitalizirani bolesnici; Smjernice

Sažetak. *Uvod:* cilj je bio ustanoviti smjernice za zbrinjavanje hiperglikemije u odraslih bolesnika hospitaliziranih na odjelimima i u jedinicama intenzivne skrbi. *Sudionici:* Radna skupina koja donosi Smjernice ima dva suvoditelja, a članovi su joj predstavnici stručnih društava Hrvatskog liječničkog zbora. *Dokazi:* Ove Smjernice su derivirane iz smjernica međunarodnih stručnih društava. Dokazi su evaluirani prema GRADE sustavu (engl. Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation) koji uz razinu dokaza opisuje i snagu preporuke. *Proces donošenja odluka:* Radna skupina je konsenzusom donijela prijedlog Smjernica koji je poslan stručnim društvima HLZ-a na reviziju. Završni oblik smjernica prihvaćaju sva uključena stručna društva. *Zaključak:* Hiperglikemija je česta, ozbiljna i zahtjevna komplikacija hospitaliziranih bolesnika. Rezultati objavljenih ispitivanja ukazuju na smanjenje morbiditeta i mortaliteta uz kontrolu glikemije. Implementacija standardiziranih protokola koji promoviraju upotrebu bazal-bolus terapiju inzulinom je najvažnija mjera za zbrinjavanje hiperglikemije u bolničkim uvjetima. Ove smjernice su skup racionalnih i provedivih preporuka i prijedloga.

Descriptors: Hyperglycemia – diagnosis, drug therapy, prevention and control; Diabetes mellitus – diagnosis, drug therapy; Blood glucose – analysis; Insulin – therapeutic use, administration and dosage; Hypoglycemic agents – therapeutic use; Nutritional support; Inpatients; Practice guidelines as topic

Summary. *Introduction:* The aim was to prepare guidelines for management of in-hospital hyperglycaemia in adult patients in intensive care units and regular wards. *Contributors:* Working group led by two coordinators consists of representatives of professional societies within Croatian Medical Association. *Evidence:* These guidelines are derived from guidelines of international professional societies. Level of evidence and strength of recommendation are evaluated according to GRADE (Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation) system. *Decision making process:* Working group produced Guidelines draft by a consensus. The draft has been delivered to professional societies for review. Final document is accepted by all included societies. *Conclusion:* Hyperglycaemia is a frequent, serious and demanding complication in hospitalized patients. Results of published studies suggest that its regulation decrease morbidity and mortality. Implementation of locally developed standardized protocols promoting basal-bolus insulin regimen is regarded as the most important measure for management of hyperglycemia in hospital. Present guidelines are a set of practical, rational and feasible recommendations and suggestions.

Liječ Vjesn 2014;136:323–331

Radna skupina za donošenje Smjernica za zbrinjavanje hiperglikemije u hospitaliziranih bolesnika osnovana je zbog prepoznatih razmjera problema i potrebe za njihovim donošenjem, utemeljenih na kliničkim dokazima, praktički provedivih za hrvatske uvjete. Kao polazište uzete su smjernice za zbrinjavanje hiperglikemije nekoliko vodećih međunarodnih stručnih društava.^{1–3}

Radna se skupina u donošenju smjernica koristila preporukama GRADE skupine (engl. *Grading of Recommenda-*

Radna skupina (abecednim redom) / contributors (in alphabetical order): Velimir Altabas, Maja Baretić, Nina Gubarev Vrdoljak, Dina Ljubas, Mate Majerović, Dunja Roglić. U radnoj su skupini i autori, predsjednici stručnih društava HLZ-a: Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma (D. Rahelić), Hrvatsko društvo za hitnu i internističku intenzivnu medicinu (V. Gašparović), Hrvatsko društvo za intenzivnu medicinu (I. Husedžinović), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu (Ž. Krznarić), Hrvatsko internističko društvo (D. Ivanović)

* *Zavod za intenzivnu medicinu Klinike za unutrašnje bolesti i Centar za hitnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb* (doc. dr. sc. Ivan Gornik, dr. med.), *Zavod za endokrinologiju Interne klinike, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava* (prof. dr. sc. Dario Rahelić, dr. med.), *Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava* (prof. dr. sc. Ino Husedžinović, dr. med.), *Zavod za intenzivnu medicinu Klinike za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb* (prof. dr. sc. Vladimir Gašparović, dr. med.), *Centar za hitnu medicinu KBC-a Zagreb* (prim. dr. Dragutin Ivanović, dr. med.), *Zavod za gastroenterologiju Klinike za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb* (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), *Zavod za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb* (prof. dr. sc. Ivana Pavlić-Renar, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. I. Gornik, Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb 10000, e-mail: ivan.gornik@gmail.com; ipavlic@mef.hr

Primljeno 25. kolovoza 2014., prihvaćeno 27. listopada 2014.

tions, Assessment, Development and Evaluation group), međunarodne ekspertne skupine za donošenje smjernica utemeljenih na dokazima;⁴ detaljan prikaz GRADE sustava za donošenje smjernica objavljen je u literaturi.⁵

U Smjernicama su na sustavan i konzistentan način upotrijebljeni jezik i grafički prikaz snage preporuke i razine dokaza. Preporuke koje se snažno preporučuju izražene su terminom »Preporučuje se« i brojem 1, a preporuke s malom snagom izražene su terminom »Predlaže se« i brojem 2. Nakon broja koji označava snagu preporuke slijede slova koja označavaju razinu dokaza, i to: D – vrlo nisku razinu dokaza, C – nisku razinu dokaza, B – srednju razinu dokaza i A – visoku razinu dokaza.

Radna je skupina pri izražavanju snage preporuke bila vodena idejom da će osobama kojima je skrb pružana prema snažnim preporukama biti učinjeno više koristi nego štete. Slabije preporučene mjere treba dodatno razmotriti ovisno o kliničkoj situaciji za pojedinog pacijenta kako bi se odabrao najpovoljniji pristup.

Prevalencija šećerne bolesti poprima epidemijske razmjere. Epidemiološke službe u svijetu izvješćuju o više od 5% prevalencije šećerne bolesti u većini razvijenih zapadnih zemalja.⁶⁻⁹

Šećerna bolest postala je sedmi vodeći uzrok smrti u razvijenim zemljama⁸ i četvrti po učestalosti komorbiditeta u hospitaliziranih bolesnika. Po prilici svaki četvrti hospitalizirani bolesnik ima poznatu dijagnozu šećerne bolesti,^{7,8,10} a svaki treći bolesnik sa šećernom bolešću bude hospitaliziran dva ili više puta na godinu. U starijoj populaciji raste prevalencija šećerne bolesti i iznosi oko trećine u ljudi sa 65 – 75 godina te 40% u onih starijih od 80 godina.¹¹

Povezanost povišenog rizika za hospitalne bolesnike s hiperglikemijom dobro je dokumentirana,¹²⁻¹⁵ i za glikemiju kod prijma i za prosječnu glikemiju tijekom boravka u bolnici. Većina intervencijskih kontroliranih randomiziranih studija ispitivala je učinke kontrole glikemije na ishode u bolesnika hospitaliziranih u intenzivnim jedinicama, a postoji velika količina opservacijskih podataka koji naglašavaju važnost kontrole glikemije u bolesnika izvan intenzivnih jedinica.¹⁶⁻²¹

Ove Smjernice pokušavaju dati razumljive, provedive, racionalne preporuke za zbrinjavanje hiperglikemije u bolnici i u intenzivnim jedinicama i na odjelima. Podupiru ih stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora (abecednim redom): Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma, Hrvatsko društvo za hitnu i internističku intenzivnu medicinu, Hrvatsko društvo za intenzivnu medicinu, Hrvatsko društvo za kliničku prehranu, Hrvatsko internističko društvo. Namijenjene su zdravstvenim djelatnicima koji zbrinjavaju hospitalne bolesnike, ponajviše liječnicima i medicinskim sestrama u direktnom kontaktu s bolesnicima, ali i bolničkoj administraciji i upravnim tijelima kako bi ih prihvatili, a sve s ciljem unaprjeđenja zbrinjavanja hiperglikemije u bolničkim uvjetima.

Izrada Smjernica nije bila financijski, a ni materijalno potpomognuta od pravnih ili fizičkih osoba.

Dijagnoza šećerne bolesti i mjerenje glikemije

1. Dijagnoza šećerne bolesti u hospitaliziranih bolesnika

Preporuke:

1.1. Svakomu hospitaliziranom bolesniku ispitati anamnezu šećerne bolesti koju, ako je pozitivna, treba jasno navesti u dokumentaciji. (1B)

1.2. Bolesnicima s negativnom anamnezom šećerne bolesti i glukozom u plazmi (GUP) 7,8 mmol/L ili višom kontrolirati glikemiju glukometrom svakih 6 – 8 sati barem 24 – 48 sati. Za one s perzistentnom hiperglikemijom adekvatna intervencija i određivanje glikiranog hemoglobina (HbA1c). (1C)

1.3. Prethodno normoglikemičnim bolesnicima kojima je uvedena terapija s utjecajem na glikemiju (kortikosteroidi, enteralna ili parenteralna prehrana i dr.) kontrola GUP-a glukometrom svakih 6 – 8 sati barem 24 – 48 sati. Za one s perzistentnom hiperglikemijom adekvatna intervencija. (1C)

1.4. Svim bolesnicima s poznatom šećernom bolešću odrediti HbA1c ako nije određen u posljednja 2 mjeseca. (1C)

Prijedlog:

1.5. Svim bolesnicima pri prijmu izmjeriti GUP, neovisno o anamnezi šećerne bolesti. (2D)

2. Određivanje glikemije u intenzivnim jedinicama

Preporuke:

2.1. Mjerenje glukoze u venskoj ili arterijskoj krvi s pomoću uređaja za određivanje plinova u krvi ili u laboratoriju. (1B)

2.2. Bolesnicima sa šećernom bolešću ili hiperglikemijom mjeriti GUP barem 6 puta na dan ili češće ovisno o varijabilnosti nalaza. (1C)

2.3. U bolesnika sklonih hipoglikemiji povećati učestalost određivanja glikemije radi identifikacije teške hipoglikemije (GUP < 2,2 mmol/L), čak i u odsutnosti kliničkih znakova. (1C)

Prijedlog:

2.4. Bolesnicima sa stabilnim vrijednostima glikemije smanjiti učestalost mjerenja GUP-a. (2D)

3. Određivanje glikemije na bolničkim odjelima

Preporuke:

3.1. Mjeriti GUP iz kapilarnog uzorka glukometrom provjerene pouzdanosti. (1C)

3.2. Mjeriti GUP barem 2 puta na dan bolesnicima sa šećernom bolešću ili hiperglikemijom, vrijeme mjerenja uskladiti s terapijom hiperglikemije i stanjem bolesnika. (1C)

Prijedlog:

3.3. Mjerenje GUP-a prije svakog obroka i prije spavanja za bolesnike koji uzimaju bazal-bolusnu inzulinsku terapiju, svaka 4 – 6 sati za bolesnike koji ne uzimaju hranu ili dobivaju kontinuiranu enteralnu ili parenteralnu prehranu. (1C)

Ciljevi kontrole glikemije

4. Ciljevi kontrole glikemije u bolesnika u intenzivnim jedinicama

Preporuka:

4.1. Ciljna glikemija niža je od 10,0 mmol/L za sve bolesnike u intenzivnim jedinicama. (1B)

Prijedlog:

4.2. Kao donju granicu u kontroli glikemije izabrati vrijednost iz normalnog raspona za glikemiju, prema mogućnostima i organizaciji intenzivne jedinice. (2B)

5. Ciljevi kontrole glikemije u bolesnika na odjelima

Preporuka:

5.1. GUP do 7,8 mmol/L prije obroka do 10,0 mmol/L između obroka. (1C)

Prijedlog:

5.2. Prilagodba ciljne glikemije ovisno o kliničkom stanju. Postaviti strože ciljeve kontrole glikemije za bolesnike

kod kojih se predviđa da će se oni moći ostvariti s niskim rizikom od hipoglikemije. Nasuprot tomu, za terminalne bolesnike manje strogi ciljevi, npr. GUK < 11,1 mmol/L. (1C)

Zbrinjavanje hiperglikemije

6. Zbrinjavanje hiperglikemije u intenzivnim jedinicama

Preporuke:

6.1. Regulirati glikemije kontinuiranom infuzijom inzulina. (1B)

6.2. Uspostaviti pisani protokol za doziranje inzulina u kontinuiranoj infuziji za bolesnike u intenzivnim jedinicama na razini intenzivne jedinice ili bolnice. (1C)

6.3. Prije prekida kontinuirane infuzije inzulina uvođenje bazal-bolusnoga supkutanog inzulina za bolesnike s od ranije poznatom šećernom bolešću. (1B)

6.4. Bolesnicima bez anamneze šećerne bolesti nakon prekida infuzije inzulina nastaviti bazal-bolusnu terapiju ako je doza inzulina u infuziji bila viša od 2 jedinice na sat. (1A)

Prijedlog:

6.5. Razmotriti primjenu supkutanog inzulina prema bazal-bolusnoj shemi (kao za bolesnike na odjelima) za stabilne bolesnike. (2C)

7. Zbrinjavanje hiperglikemije na odjelima

Preporuke:

7.1. Inzulin rabiti kao osnovnu terapiju u kontroli glikemije u akutnoj bolesti. (1A)

7.2. Prekinuti terapiju neinzulinskim hipoglikemicima u bolesnika hospitaliziranih zbog akutne bolesti ili potrebe kirurške intervencije. (1B)

7.3. Inzulin davati prema bazal-bolusnom principu, tj. jedna ili dvije dnevne doze inzulina ili inzulinskog analoga produljenog djelovanja uz boluse inzulina ili analoga kratkog djelovanja prije obroka za bolesnike koji uzimaju hranu u obrocima ili više injekcija inzulina produljenog djelovanja uz korektivne doze brzodjelujućeg inzulina prema potrebi za bolesnike koji ne uzimaju hranu ili dobivaju kontinuiranu enteralnu ili parenteralnu prehranu. (1B)

7.4. Početna doza inzulina treba biti 0,3 do 0,5 jedinica inzulina po kg tjelesne težine, od kojih polovica treba biti dana kao inzulin produljenog djelovanja, a polovica raspodijeljena u boluse kratkodjelujućeg inzulina. Za bolesnike koji su odranije primali inzulin prema nekoj drugoj shemi predvidjeti doze u skladu s prijašnjom, vodeći računa da se u akutnoj bolesti očekuje povećana potreba za inzulinom. (1B)

7.5. Izbjegavati doziranje inzulina po principu klizne skale kao metodu kontrole glikemije u bolesnika na odjelima. (1B)

Prijedlozi:

7.6. Stabilnim bolesnicima koji odranije primaju inzulin prema bilo kojoj shemi ostaviti istu terapiju uz prilagodbu doza inzulina. (2B)

7.7. Stabilnim bolesnicima koji odranije primaju neinzulinsko liječenje i imaju dobru glukoregulaciju ostaviti istu terapiju ako nema kontraindikacija za nju. (2B)

8. Nutritivna potpora

Preporuke:

8.1. Nutritivna potpora dio je svakog plana kontrole glikemije za hospitalizirane bolesnike s hiperglikemijom ili šećernom bolešću. (1A)

8.2. Nutritivnu potporu inkorporirati u standarde zbrinjavanja bolesnika s dijagnozom ili bez dijagnoze šećerne

bolesti na razini bolnice ili pojedinih odjela/intenzivnih jedinica. (1C)

8.3. Redovito određivati GUP svim bolesnicima koji primaju enteralnu ili parenteralnu prehranu. (1A)

8.4. Započeti inzulinom (bazal-bolusno ili kontinuirano iv.) za bolesnike koji primaju enteralnu ili parenteralnu prehranu, a imaju hiperglikemiju (> 7,7 mmol/L) koja zahtijeva korektivne doze inzulina tijekom 12 do 24 sata. (1C)

Prijedlog:

8.5. Prekidanje redovite kontrole GUP-a za bolesnike koji primaju enteralnu ili parenteralnu prehranu ako nemaju dijagnozu šećerne bolesti i nisu tijekom 24 – 48 sati imali glikemiju višu od 7,7 mmol/L. (2D)

Posebne situacije

9. Prijelaz s kontinuirane infuzije inzulina na intermitentnu terapiju

Preporuke:

9.1. Dati prvu dozu supkutanog inzulina barem 1 – 2 sata prije prekida kontinuirane intravenske primjene inzulina. (1A)

9.2. Bolesnicima bez anamneze šećerne bolesti planirati nastavak inzulinske terapije nakon prekida kontinuirane infuzije inzulina ako trebaju više od 1 i.j./sat inzulina. (1A)

9.3. Redovita kontrola GUP-a radi korekcije doze inzulina nakon prekida kontinuirane primjene inzulina. (1B)

10. Postupci prije otpusta iz bolnice

Prijedlozi:

10.1. Bolesnicima kojima je glikemija bila dobro regulirana prije prijma ponovo, a tijekom boravka su trebali inzulin, uvođenje prijašnje oralne ili inzulinske terapije ako ne postoji nova kontraindikacija za tu terapiju. (2C)

10.2. Terapiju s kojom bolesnika namjeravamo otpustiti uvesti barem jedan dan prije otpusta kako bi se mogli ocijeniti njezini učinci. (2C)

10.3. Bolesnici (ili njegovatelji, ako se radi o nesamostalnim osobama) kojima je inzulin uveden prvi put, a procijenjeno je da ta terapija mora biti nastavljena, trebaju dobiti adekvatnu poduku i fiksni termin kontrole radi evaluacije terapije. (2C)

11. Perioperativna kontrola glikemije

Preporuke:

11.1. Bolesnicima sa šećernom bolešću tipa 1 perioperativno kontrolirati glikemiju kontinuiranom infuzijom inzulina ili bazal-bolusnim inzulinom. (1A)

11.2. Bolesnicima sa šećernom bolešću tipa 2 prekid neinzulinske terapije, kontrolirati GUP pa prema potrebi kontrolirati glikemiju inzulinom prema bazal-bolusnoj shemi ili kontinuiranom infuzijom. (1B)

11.3. U postoperativnom periodu prijelaz na bazalni inzulin (za bolesnike koji ne jedu) i bazal-bolusni inzulin (za bolesnike koji uzimaju obroke). (1B)

12. Praćenje bolesnika s hiperglikemijom akutne bolesti

Preporuke:

12.1. Pratiti bolesnike koji su imali hiperglikemiju tijekom hospitalizacije, a nemaju anamnezu šećerne bolesti i imaju normalan HbA1c, tj. nemaju novootkrivenu šećernu bolest, jer takvi bolesnici imaju povišen rizik od razvoja šećerne bolesti tipa 2. (1B)

Prijedlozi:

12.2. Svim takvim bolesnicima sugerirati promjene životnog stila kako bi se smanjio rizik od razvoja šećerne bolesti. (2C)

12.3. Planirati godišnje kontrole glikemijskog statusa u takvih bolesnika kako bi se pravodobno ustanovila pojava šećerne bolesti. (2C)

Racional

Dijagnoza šećerne bolesti i mjerenje glikemije

Hiperglikemija u bolničkim uvjetima definira se kao svaka vrijednost GUP-a 7,8 mmol/L ili viša. Pojavljuje se u bolesnika s poznatom šećernom bolešću, ali može biti i prvo otkrivanje dotad neprepoznate šećerne bolesti. Također se pojavljuje u bolesnika bez šećerne bolesti u kojih se najčešće naziva stres-hiperglikemija koja prestaje nakon akutne bolesti ili stanja.^{1,22,23} Incidencija je hospitalne hiperglikemije oko 35% na bolničkim odjelima,²⁴ oko 45% u bolesnika s akutnim koronarnim sindromima i bolesnika s akutnim popuštanjem srca, 80% u bolesnika nakon kardiokirurškog zahvata.^{25,26} Oko trećine bolesnika s hiperglikemijom na odjelima te čak četiri petine bolesnika u intenzivnim jedinicama nema dijagnozu šećerne bolesti odranije.^{16,27-31}

Preporuke Američkoga dijabetološkog društva podupiru kontrolu glikemije i u bolesnika sa šećernom bolešću i u onih koji dobivaju terapiju, što izaziva hiperglikemiju.³² Osim ove preporuke uvrstili smo i preporuku za mjerenje glikemije pri prijmu za sve hospitalizirane bolesnike zbog visoke prevalencije hospitalne hiperglikemije koja je povezana s lošijim ishodom te radi mogućnosti prepoznavanja novih bolesnika sa šećernom bolešću.^{16,24,33,34} S obzirom na tendenciju skraćivanja hospitalizacija za sve bolesnike, glikemiju treba izmjeriti rano tijekom hospitalizacije.

Mjerenje glikemije glukometrom ima određene prednosti pred mjerenjem u laboratoriju, ponajprije jer omogućava trenutačno prepoznavanje bolesnika u kojih je potrebno uvesti ili modificirati pristup glikemiji.¹ Glukometri su nezamjenjivi u postizanju ciljne glikemije i prepoznavanju hipoglikemije.^{1,35} Većina modernih glukometara kalibrirana je za mjerenje glukoze u kapilarnoj krvi, ali pokazuje vrijednost kompatibilnu s plazmatskom koncentracijom glukoze, što omogućuje usporedbu s laboratorijskim nalazima.

Iako za bolesnike u intenzivnim jedinicama postoji relativno dobra korelacija između vrijednosti glikemije određene glukometrom i određene u laboratoriju, za optimizaciju glikemije u individualnog bolesnika glukometar nije optimalan izbor.³⁶ Na pogreške u mjerenju mogu utjecati hemodinamski status,³⁷ vrijednost hematokrita³⁸ i druge varijable.^{39,40} Preporučuje se stoga u uvjetima intenzivne skrbi za određivanje glikemije rabiti vensku ili arterijsku krv te uređaje za određivanje plinova u krvi, čiji nalaz praktički uvijek uključuje koncentraciju glukoze.^{41,42}

Za preporuku o dokumentiranju anamneze šećerne bolesti te za određivanje glikemije u svih bolesnika razina dokaza nije visoka. Ipak, smatramo da je ova preporuka opravdana te da potencijalna korist uvelike nadmašuje uloženo ili potencijalni rizik. Sukladno smjernicama Američkoga dijabetološkog društva (ADA) preporučuje se uporaba HbA1c za dijagnostiku šećerne bolesti.³² Prema smjernicama ADA-e HbA1c viši od 6,5% kriterij je za šećernu bolest, a između 5,7 i 6,4% može biti smatran rizikom od razvoja šećerne bolesti (»predijabetes«).³² U bolesnika s hiperglikemijom određivanje HbA1c može diferencirati bolesnike s prije neprepoznatom šećernom bolešću od onih s hiperglikemijom akutne bolesti, tzv. stres-hiperglikemijom.^{33,34,43} Treba napo-

menuti da nema studija koje pokazuju pozitivne učinke određivanja HbA1c, preporuka je donesena zbog praktičnosti i logičnosti ovog pristupa. Osjetljivost HbA1c za dijagnozu šećerne bolesti niža je od specifičnosti: u bolničkim uvjetima HbA1c viši od 6,0% ima osjetljivost od 57% i specifičnost 100%, dok HbA1c niži od 5,2% isključuje sa sigurnošću šećernu bolest.⁴⁴ Također, u bolničkim uvjetima treba imati na umu faktore koji mogu utjecati na točnost nalaza HbA1c, npr. hemoglobinopatije, transfuzijsko liječenje, anemiju, liječenje hemodijalizom i dr.⁴⁵ HbA1c treba određivati u laboratoriju, standardiziranom certificiranom metodom.³²

Određivanje glikemije glukometrom u vrijeme obroka za osobe sa šećernom bolešću u bolničkim uvjetima podudara se s preporukom za izvanbolničke uvjete. Najčešće se glukoza određuje četiri puta: u vrijeme glavnih obroka te prije spavanja.^{1,35} Određivanje glikemije prije obroka treba biti što bliže vremenu obroka, ne više od sat ranije.^{3,46} Za bolesnike koji ne uzimaju hranu ili se hrane kontinuirano enteralno preporučuje se određivanje glikemije svaka 4 – 6 sati. Bolesnicima koji primaju kontinuiranu infuziju inzulina,⁴⁶⁻⁴⁹ onima sklonim hipoglikemijama, onima kojima se mijenja terapija koja može utjecati na glikemiju, npr. kortikosteroidi, parenteralna prehrana i sl.^{32,46,50} može se glikemija određivati i češće.

Treba imati na umu da određivanje glikemije glukometrom nije idealno, a posebno kad glikemija naglo raste ili se smanjuje.⁵¹

Također, izvori pogreške mogu biti u testnim trakicama, mjestu uzorkovanja, promjenljivim koncentracijama hemoglobina i drugim faktorima prisutnim u akutno bolesnih kao npr. varijacije koncentracije elektrolita, acido-baznog statusa i dr.^{35,45,52} Zbog toga se u kritično bolesnih, bolesnika hospitaliziranih u intenzivnim jedinicama preporučuje za određivanje glikemije uporaba uređaja za određivanje plinova u krvi uz krevet bolesnika, čiji rezultat praktički uvijek uključuje glukoze u plazmi.

Ciljevi regulacije glikemije

Regulacija glikemije u intenzivnim jedinicama bila je u žarištu intenzivista tijekom cijelog desetljeća nakon objavljivanja Leuvenke studije koja je pokazala smanjenje mortaliteta u bolesnika koji su bili randomizirani na tzv. striktnu (engl. *tight*) kontrolu glikemije.⁵³ No uslijedile su studije koje nisu potvrdile ove rezultate, a najveća od njih, NICE-SUGAR pokazala je upravo suprotan učinak, tj. povećanje mortaliteta i veću učestalost teških hipoglikemija.⁵⁴ Zbog toga je prijašnja preporuka o strogoj kontroli glikemije ublažena te se preporučuje glikemiju održavati ispod razine od 10,0 mmol/L, a donja granica nije strogo definirana; predlažu se ili vrijednosti od 8,0 mmol/L ili vrijednosti iz normalnog raspona.⁵⁵⁻⁵⁷

Regulacija glikemije na odjelima bila je predmet više studija,⁵⁸ a stroga kontrola glikemije bila je povezana sa smanjenjem rizika od infekcije, ponajviše u kirurškoj populaciji te povišenjem rizika od hipoglikemije. Nije bilo učinka na mortalitet, infarkt miokarda ili moždani inzult. Definicija »stroge kontrole glikemije« varirala je, ali uglavnom je slijedila smjernice ADA-e i Američkog endokrinološkog društva prema kojima glikemija prije obroka treba biti niža od 7,8 mmol/L, a između obroka niža od 10,0 mmol/L.¹ Radi izbjegavanja hipoglikemije dozu inzulina treba korigirati kad je glikemija u rasponu od 3,9 do 5,6 mmol/L. Također, više ciljane vrijednosti mogu biti prihvaćene za terminalne bolesnike i u uvjetima u kojima učestalo određiva-

nje glikemije nije moguće. U tim je slučajevima razumno kao ciljnu glikemiju izabrati vrijednosti do 11 mmol/L kako bi se izbjegla simptomatska hiperglikemija. Hipoglikemije su povezane s lošijim ishodima i većim mortalitetom. Treba, međutim, naglasiti da su u kritičnih bolesnika s mortalitetom najviše povezane spontane hipoglikemije, a ne one uz liječenje inzulinom.^{59,60} Za sada se ne može govoriti o hipoglikemiji kao uzroku, nego kao biljevu lošije prognoze.

Zbrinjavanje hiperglikemije šećerne bolesti na odjelima (slika 1.)

Bolesnici s tipom 1 šećerne bolesti imaju apsolutnu potrebu za inzulinom i potrebna im je kontinuirana infuzija inzulina ili bazal-bolusna terapija kako bi se izbjegle hiperglikemija i ketoacidoza. Stabilni, koji otprije prijma primaju bazal-bolusnu terapiju mogu nastaviti samokontrolu i samostalno određivanje doze, dakako uz referiranje doza, što mora biti dokumentirano (bilježi medicinska sestra). Bolesnici s inzulinskim pumpama kandidati su za samokontrolu u bolnici ako to dopušta opće stanje, ali samo ako bolnica ima odgovarajuće uvježbano osoblje koje to može nadzirati.⁶¹ U većini bolnica nije tako, pa je uobičajeno prekinuti primjenu pumpe i prijeći na bazal-bolusno liječenje dozama kakve su bile pri upotrebi pumpe. Kada postoji educirano osoblje, tada je moguće privremeno modificirati dozu postojeće sheme bazalnog inzulina uz korekciju bolusa do stabilizacije stanja.

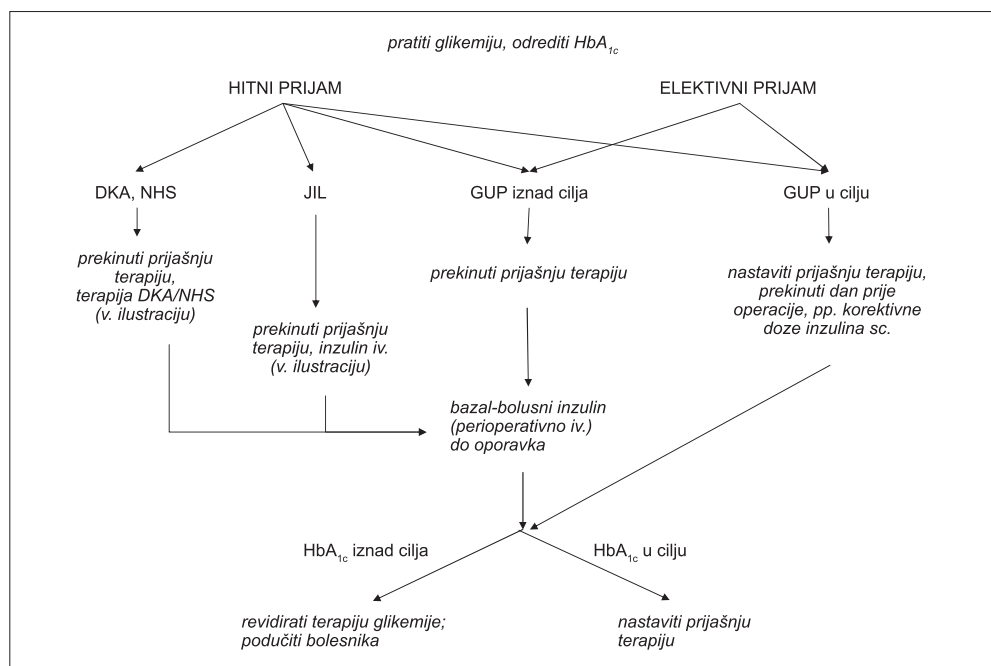
Bolesnici s tipom 2 šećerne bolesti koji su prije hospitalizacije bili liječeni inzulinom imaju visok rizik od razvoja hiperglikemije ako se inzulinska terapija prekine. Procjena potrebe za promjenom doze inzulina najvažnije je pitanje, a odgovor ovisi o kretanju glikemije zbog kliničkih stresora, razlogu prijma, promjeni prehrane i razine fizičke aktivnosti te o lijekovima ili postupcima koji utječu na glikemiju. Neki bolesnici zahtijevaju snižavanje doze inzulina dok je većini potrebno povisiti dozu.⁶² Za bolesnike koji su prije prijma bili liječeni neinzulinskom terapijom potrebno je razmotriti adekvatnost terapije te potrebu za promjenom. Neinzulinska terapija često je kontraindicirana u bolničkim

uvjetima zbog sepse, zabrane oralnog hranjenja, iv. kontrasta, renalne insuficijencije itd.¹ Bolesnici koji su klinički stabilni, koji redovito uzimaju obroke i nemaju kontraindikacija mogu nastaviti neinzulinske terapije kao prije prijma. Svaka klasa neinzulinskih hipoglikemika ima osobitosti koje ograničavaju njihovu primjenu u bolnici. Sulfonilureje mogu uzrokovati prolongirane hipoglikemije, posebno u starijih bolesnika, onih sa zatajivanjem bubrega te onih s ograničenom nutrijcijom,⁶³ a rizik je sličan onomu pri upotrebi glinida. Terapija metforminom mora biti prekinuta u bolesnika s akutnim zatajivanjem srca, zatajivanjem bubrega, hipotenzijom i akutnom ili kroničnom hipoksijom^{64,65} te u bolesnika koji primaju iv. kontrast ili su upućeni na kirurški zahvat.⁶⁶ Uporaba tiazolidindiona (TZD) kontraindicirana je uza zatajivanje srca, hemodinamsku nestabilnost i zatajivanje jetara. Terapija mimeticima peptida sličnog glukagonu 1 (GLP-1) atraktivna je zbog manje hipoglikemija, no za sada nema jasnih preporuka o primjeni u hospitaliziranih bolesnika – ponajprije zbog gastrointestinalnih nuspojava, učinka na glukoregulaciju koji nije uvijek usporediv s onim inzulina te zbog kontroverza o riziku od pankreatitisa.^{67,68}

Zbog svega navedenoga u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti najsigurnija je primjena bazal-bolusne sheme inzulina dozirana prema nalazima glikemije dobivenim glukometrom.^{34,62,69} Bolesnici koji uzimaju obroke mogu primati bazal-bolusni inzulin u početnoj dozi od 0,3 do 0,5 j./kg tjelesne mase (u starijih i ljudi s poremećenom funkcijom bubrega niže doze). Polovica tako dobivene doze daje se kao bazalni inzulin (NPH ili analog), a polovica podijeljena u tri bolusa brzodjelujućeg inzulina uz obroke. Bolesnicima koji su odranije primali inzulin kreće se s ranijom ukupnom dnevnom dozom podijeljenom na isti način. U nekritičnih bolesnika koji imaju stabilnu dobru glukoregulaciju različitim kombinacijama inzulinskih pripravaka treba nastaviti istim režimom, jasno uz praćenje glikemije najmanje 3 puta na dan i prema potrebi uvoditi korektivne doze.

Bolesnici koji ne uzimaju hranu na usta trebaju dobivati bazalnu dozu inzulina te im treba biti dodavan brzodjelujući

DKA = dijabetička ketoacidoza /diabetic ketoacidosis;
NHS = neketotički hiperosmolarni sindrom/nonketotic hyperosmolar syndrome;
JIL = jedinica intenzivnog liječenja/intensive care unit;
GUP = glukoza u plazmi /plasma glucose

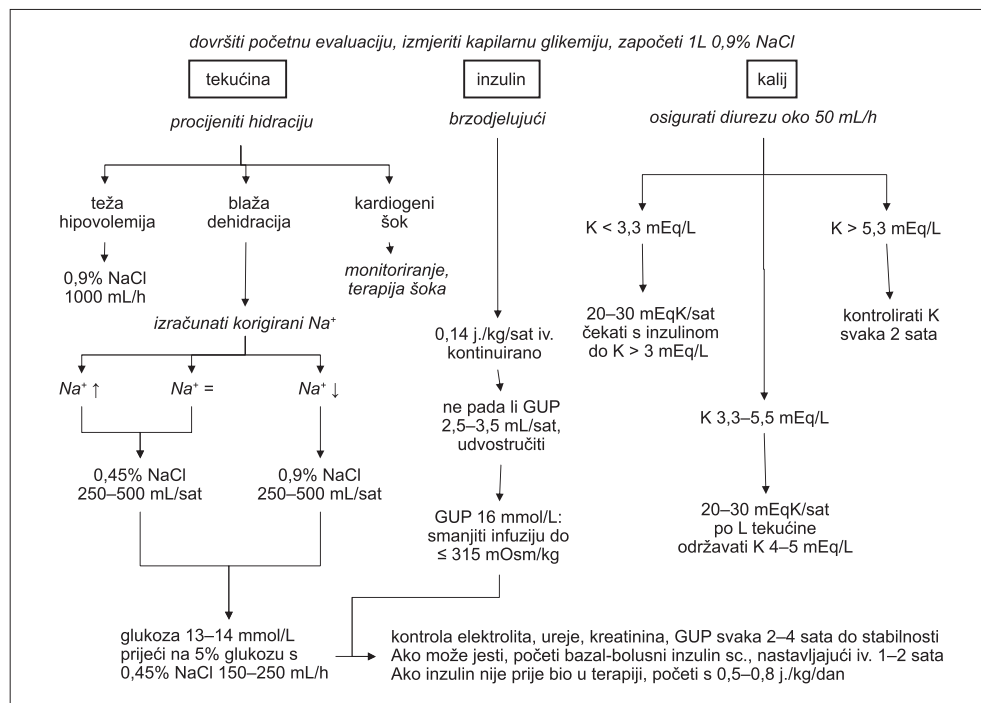


Slika 1. Osnove zbrinjavanja hiperglikemije u hospitaliziranih osoba sa šećernom bolešću

Figure 1. Basic management of hyperglycemia in hospitalized diabetics

Slika 2. Liječenje metaboličke dekompenzacije šećerne bolesti: dijabetičke ketoacidoze i neketotičkoga hiperosmolarnog sindroma (prema Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in patients with diabetes. A consensus statement from the American Association of Diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:2739–48.)

Figure 2. Management of metabolic decompensation of diabetes: diabetic ketoacidosis and nonketotic hyperosmolar syndrome (Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. *Hyperglycemic crises in patients with diabetes. A consensus statement from the American Association of Diabetes. Diabetes Care.* 2006;29:2739–48.)



Tablica 1. Prijedlog bazal-bolusnog liječenja inzulinom u hospitaliziranih bolesnika. Pretpostavljena upotreba humanoga brzodjelujućeg inzulina. Moguće upotrijebiti analoge u kojem je slučaju faktor za računanje korektivnih doza 100/ukupna dnevna doza inzulina u jedinicama

Table 1. A proposal of basal-bolus insulin treatment in hospitalized patients. Use of human rapid insulin is assumed. If insulin analog is used factor for corrective dose assessment is 100/total daily dose.

Prijašnje liječenje	Neinzulinsko	Inzulin
Početna ukupna dnevna doza	0,4 j./kg ½ bazalno u 22 sata; ½ u 3 bolusa	prijašnja ukupna dnevna doza ½ bazalno u 22 sata; ½ razdijeljeno u 3 bolusa
Praćenje GUP-a	minimalno prije svakog bolusa, poželjno češće	
Korekcije doze bazalnog	povećavati za 3 j. (ili 10% – što je više), dok GUP natašte nije u cilju	
Korekcije doze bolusa	predviđena doza + korekcija prema GUP-u i dozi*	

* Korektivna doza = (izmjereni GUP – željeni GUP)/(80/ukupna dnevna doza)

humani inzulin ili analog svaka 4 – 6 sati prema razini glikemije. Korektivne doze brzodjelujućeg inzulina daju se i inače uz boluse za korekcije glikemije izvan zadanih granica. Princip korektivnih doza ne treba zamijeniti s principom doziranja inzulina prema kliznoj skali u kojem se određena doza inzulina daje prema određenoj vrijednosti glikemije. Većina propisa za doziranje korektivnog inzulina uzima u obzir bolesnikovu tjelesnu masu ili prije potrebnu dnevnu dozu inzulina. Za orijentaciju je koristan tzv. faktor inzulinske osjetljivosti koji procjenjuje za koliko se mmol/L snižava glikemija jednom jedinicom inzulina. Taj se faktor dobije tako da se 80 (ili 100 ako se radi s analogima) podijeli s ukupnom dnevnom dozom inzulina. Primjer protokola za bazal-bolusnu terapiju prikazan je u tablici 1.^{3,34,70} Treba težiti razvoju lokalnih održivih protokola.

Primjena inzulina prema kliznoj skali rezultira neprihvatljivo učestalim epizodama hiperglikemije i hipoglikemije.^{1,72}

Sigurnost primjene bazal-bolusne terapije pokazana je i za bolesnike s dijabetesom tipa 2 i bolesnike s hiperglikemijom.^{34,62,69,70} Malo je objavljenih ispitivanja neposrednih usporedbi analoga i humanog inzulina prema bazal-bolusnoj shemi u hospitaliziranih bolesnika. Jedna takva studija upućuje na bolju glukoregulaciju s manje hipoglikemija kada se za boluse rabi analog.⁷³

Zbrinjavanje hiperglikemije u intenzivnim jedinicama

Za regulaciju glikemije u intenzivnim jedinicama rabi se kontinuirana infuzija inzulina putem pumpe.^{55,56} U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 koji su bili liječeni ambulantno kontinuiranom supkutanom infuzijom inzulina s pomoću pumpe, pumpu treba privremeno isključiti te rabi infuzijske uređaje dostupne u intenzivnoj jedinici. Privremena suspenzija supkutane inzulinske pumpe opravdana je iz više razloga: većina liječnika i sestara intenzivnih jedinica nije educirana za programiranje pumpe, u većini jedinica nema dostupnoga potrošnog materijala. Bolesnici s dijabetesom tipa 2 koji su bili liječeni neinzulinskim lijekovima trebaju prekinuti ambulantnu terapiju te biti liječeni inzulinom u kontinuiranoj infuziji koja daje najbolje rezultate u kontroli glikemije.

Preporučljiva početna brzina infuzije bolesnika sa šećernom bolešću koji su hiperglikemični pri prijmu u intenzivnu jedinicu jest 0,14 j./kg, bez potrebe početnog iv. bolusa.⁷⁴ U bolesnika koji nisu hiperglikemični pri prijmu, a odranije primaju inzulin infuzija se započinje brzinom koja bi davala 70% ukupne dnevne doze u 24 sata. Brzina infuzije korigira se prema aktualnoj glikemiji, prethodnoj reaktivnosti na inzulin i prethodnim vrijednostima glikemije. Preporučuje se da svaka jedinica/bolnica uspostavi vlastite protokole za doziranje inzulina putem kontinuirane iv. infuzije. Primjer takvog protokola dan je u tablici 2.

Alternativno, moguće je primijeniti i brzodjelujući inzulin potkožno u četiri dnevne doze (svakih 6 sati), što je česta praksa. Napominjemo da je djelovanje inzulinskih analoga

Tablica 2. Infuzija inzulina s ciljem glikemije 5,6–10 mmol/L (modificirano prema Joslin's guidelines-www Joslin.org) j./s = jedinica inzulina/sat vrijednosti glikemije su u mmol/L
 Table 2. Insulin infusion targeting blood glucose 5.6–10 mmol/L (Joslin's guidelines – www Joslin.org, modified) j./s = units/hour blood glucose values are in mmol/L

Aktualna glikemija	Prethodna glikemija							
	< 5,5	5,6 – 7,7	7,8 – 10	10,1 – 11	11,1 – 14	14,1 – 16	16 – 22	> 22
< 5,5	zaustaviti infuziju, dati 1 amp. 50% glukoze, mjeriti glikemiju svakih 30 min, kada je > 5,6 mmol/L, nastaviti infuziju 50% sporije							
5,6 – 10	bez promjene			↓ 1 j./s	↓ 2 j./s ili 50%*		↓ 2 j./s ili 75%*	
10 – 11,1	↑ 1 j./s	↑ 0,5 j./s		bez promjene		↓ 2 j./s ili 50%*		
11,1 – 14	↑ 2 j./s ili 25%*	↑ 1 j./s	↑ 0,5 j./s			bez promjene	↓ 2 j./s ili 25%*	
14,1 – 16	↑ 2 j./s ili 25%*		↑ 1 j./s ili 25%*				↑ 1 j./s	bez promjene
16,1 – 19	↑ 2,5 j./s ili 33%*		↑ 1,5 j./s ili 25%*	↑ 1 j./s ili 25%*	↑ 1 j./s	↑ 1,5 j./s	↑ 2 j./s ili 25%*	bez promjene
19,1 – 22				↑ 3 j./s ili 40%*				
> 22				↑ 4 j./s ili 50%*				

* Primijeniti veću promjenu; Prije infuzije provjeriti K;
 Mjeriti glikemiju svaki sat, kada je u ciljnoj vrijednosti 4 sata: svaka dva sata

bitno brže i kraće, no usporednih studija o ovoj primjeni nema pa se ne može preporučiti brzodjelujući analog kao zamjena humanom inzulinu u ovakvoj shemi. Početna ukupna dnevna doza za bolesnike koji su i prije primali inzulin jest njihova prijašnja doza. Za ostale je 0,4 do 0,6 i.j./kg/d, za izrazito mršave, manje i one sa zatajivanjem bubrega manje: 0,2 i.j./kg/d. Praćenjem glikemije u dvosatnim razmacima korigiraju se daljnje doze.

Stabilni bolesnici koji uzimaju obroke u intenzivnoj jedinici trebaju dobivati inzulin prema bazal-bolusnoj shemi, kao i oni na odjelima.

Nutritivna potpora

Procjena nutritivnog statusa i planiranje obroka u konzultaciji s kliničkim dijetetičarom nužni su u svih bolesnika kojima je planirano zbrinjavanje glikemije.^{32,75} Ciljevi nutritivne potpore jesu osiguranje adekvatnoga kalorijskog unosa, stabilna kontrola glikemije za vrijeme hospitalizacije, kao i kreiranje nutritivnih preporuka za period nakon otpusta.^{75–77} Nutritivni zahtjevi najčešće se u bolničkim uvjetima razlikuju od onih u izvanbolničkim uvjetima, a ovisno o kliničkoj situaciji mogu se razlikovati i vrsta hrane te put unosa (enteralni, parenteralni), iako će većina bolesnika na odjelima dobivati tri obroka s međuobrocima ili bez njih. Brojni drugi čimbenici mogu remetiti ritam i kvalitetu hranjenja te uzrokovati poremećaje glikemije.

Poseban su problem bolesnici hranjeni pasivno – enteralno ili parenteralno. Hiperglikemija uz parenteralno hranjenje praćena je lošijim ishodom.⁷⁸ Nema jedinstvene preporuke za regulaciju glikemije jer nema prospektivnih intervencijskih ispitivanja. Treba svakako voditi računa o ugljikohidratima u nutritivnim preparatima te prema potrebi dodavati inzulin: kao kontinuiranu infuziju, u bazal-bolusnoj shemi i/ili kao dodatak u parenteralni pripravak.⁷⁹

Prijelaz s kontinuirane intravenske infuzije inzulina na intermitentnu supkutanu terapiju

Pacijentima s tipom 1 šećerne bolesti i onima koji su odranije primali inzulin treba nastaviti supkutano davanje inzulina. Važno je da prvu dozu supkutana bazalnog inzulina dobiju bar 2 sata prije prekida infuzije. Doza se određuje prema prijašnjoj dozi i količini infundiranog inzulina u posljednjih 6 sati.

Pacijenti koji prije nisu primali inzulin, usto im je kontinuirana iv. infuzija inzulina bila potrebna više od 24 sata, a

HbA1c pokazuje i prije lošu glukoregulaciju kandidati su za nastavak liječenja bazal-bolusnim inzulinom supkutano ako je brzina infuzije posljednjih 6 sati bila 1 j./sat ili veća. Različiti protokoli sugeriraju različito određivanje doze: racionalno je prosječnu brzinu infuzije inzulina u j./sat tijekom posljednjih 6 sati pomnožiti s 20 i tu dozu podijeliti prema bazal-bolusnom principu (polovica bazalno, polovica podijeljena u tri bolusa uz obroke).

Pacijentima koji su primali manje od 1 j./sat posljednjih 6 sati ne predviđa se nastavak supkutanim inzulinom, pogotovo ako HbA1c upućuje na prijašnju dobru glukoregulaciju.

Postupci prije otpusta iz bolnice

Posebnu pozornost zahtijevaju bolesnici kojima je šećerna bolest novodijagnosticirana te oni kojima je novouvedeno liječenje inzulinom. Za obje skupine bolesnika treba osigurati početnu poduku – radi li se o osobama s potrebom tuđe pomoći, valja kontaktirati njegovatelja. U otpusnom pismu jasno treba naglasiti šećernu bolest kao novu dijagnozu te predvidjeti kontrolu kod endokrinologa/dijabetologa poslije otpusta.

Ovisno o lokalnim mogućnostima, svim bolesnicima koji imaju šećernu bolest kao komorbiditet razloga prijma u bolnicu preporučljivo je obnavljanje poduke o liječenju i samokontroli bolesti tijekom boravka, u suradnji sa sestrom edukatoricom i kliničkim dijetetičarom.

Perioperativna kontrola glikemije

U pravilu se elektivni zahvati odgađaju ako je glikemija veća od 13 mmol/L. U hitnom slučaju glikemija se može postupno u kratkom vremenu sniziti do 10 mmol/L kontinuiranom primjenom iv. inzulina početnom brzinom od 6 do 8 j./sat, uz dodatak kalija ako je njegova razina normalna ili snižena. Dan prije planiranog zahvata treba prekinuti peroralnu terapiju i prema potrebi dodati korektivne doze inzulina. U bolesnika koji primaju inzulin večer prije zahvata preporučuje se sniziti dozu bazalnog inzulina za 20%.⁸⁰ Bolesnici s tipom 1 šećerne bolesti nikako ne smiju ostati dulje bez inzulina: ovisno o predvidivom trajanju zahvata i anesteziološkom protokolu inzulin treba osigurati ili preoperativnom dozom bazalnog inzulina ili (bolje!) kontinuiranom intravenskom primjenom uz praćenje glikemije.

Postoperativno, radi li se o manjim zahvatima s brzim oporavkom, treba što prije vratiti prijašnju terapiju ako je glukoregulacija bila dobra. Uz veće zahvate preporučuje se

striktna glukoregulacija inzulinom prema bazal-bolusnoj shemi jer je pokazana povezanost loše glukoregulacije s postoperativnim komplikacijama i lošijim ishodom, posebno u kardijalnoj kirurgiji.^{81,82}

Praćenje bolesnika s hiperglikemijom akutne bolesti

Hiperglikemija akutne bolesti, slično trudničkoj šećernoj bolesti, nosi rizik od kasnijeg nastanka šećerne bolesti. Rezultati nedavnog istraživanja pokazali su da relativni rizik od razvoja šećerne bolesti tipa 2 u bolesnika koji su imali hiperglikemiju tijekom liječenja u intenzivnoj jedinici iznosi više od pet.⁸³ Stoga predlažemo da se hiperglikemija spomene u otpusnoj dokumentaciji.

LITERATURA

- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M i sur. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15(4):353–69.
- Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Shekelle P. Inpatient Glycemic Control: Best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Med Qual* 2013.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT i sur. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):16–38.
- Atkins D, Briss PA, Eccles M i sur. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005;5(1):25.
- Swiglo BA, Murad MH, Schunemann HJ i sur. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):666–73.
- Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Diabetes Metab* 2000;26(4):282–6.
- Centers for Disease Control and Prevention, 2011 National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States. 2011, Atlanta: U.S.: Department of Health and Human Services.
- Heron M. Deaths: leading causes for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2012; 60(6):1–94.
- Cited 2013; Available from: www.idf.org/diabetesatlas.
- Feldman-Billard S, Joubert M, Morello R i sur. High prevalence of diabetes mellitus and hospital-related hyperglycaemia in French general wards. *Diabetes Metab* 2013.
- Kamel HK, Rodriguez-Saldana J, Flaherty JH, Miller DK. Diabetes mellitus among ethnic seniors: contrasts with diabetes in whites. *Clin Geriatr Med* 1999;15(2):265–78.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355(9206):773–8.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32(10):2426–32.
- Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med* 2009;37(12):3001–9.
- Holman N, Hillson R, Young RJ. Excess mortality during hospital stays among patients with recorded diabetes compared to those without diabetes. *Diabet Med* 2013.
- Cakir M, Altunbas H, Karayalcin U. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1402; author reply 1402.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):978–82.
- Baker EH, Janaway CH, Philips BJ i sur. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61(4):284–9.
- McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 2005;28(4):810–5.
- McAlister FA, Man J, Bistritz L, Amad H, Tandon P. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care* 2003;26(5):1518–24.
- Pomposelli JJ, Baxter JK, 3rd, Babineau TJ i sur. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22(2):77–81.
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009;373(9677):1798–807.
- Mizock BA. Blood glucose management during critical illness. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4(2):187–94.
- Cook CB, Kongable GL, Poitner DJ, Abad VJ, Leija DE, Anderson M. Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals. *J Hosp Med* 2009;4(9):E7–E14.
- Schmeltz LR, DeSantis AJ, Thiyagarajan V i sur. Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. *Diabetes Care* 2007;30(4):823–8.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F i sur. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359–67.
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA i sur. Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 2009;119(14):1899–907.
- Hassan E. Hyperglycemia management in the hospital setting. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(10 Suppl 6):S9–S14.
- Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006;355(18):1903–11.
- Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S i sur. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009;35(10):1738–48.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I i sur. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006;55(11):3151–9.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2010;34 Suppl 1:S11–61.
- Ainla T, Baburin A, Teesalu R, Rahu M. The association between hyperglycaemia on admission and 180-day mortality in acute myocardial infarction patients with and without diabetes. *Diabet Med* 2005;22(10):1321–5.
- Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A i sur. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 2007;30(9):2181–6.
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF i sur. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27(2):553–91.
- Finkielman JD, Oyen LJ, Afessa B. Agreement between bedside blood and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest* 2005;127(5):1749–51.
- Atkin SH, Dasmahapatra A, Jaker MA, Chorost MI, Reddy S. Fingertick glucose determination in shock. *Ann Intern Med* 1991;114(12):1020–4.
- Maser RE, Butler MA, DeCherney GS. Use of arterial blood with bedside glucose reflectance meters in an intensive care unit: are they accurate? *Crit Care Med* 1994;22(4):595–9.
- Louie RF, Tang Z, Sutton DV, Lee JH, Kost GJ. Point-of-care glucose testing: effects of critical care variables, influence of reference instruments, and a modular glucose meter design. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(2):257–66.
- Ray JG, Hamielec C, Mastracci T. Pilot study of the accuracy of bedside glucometry in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29(11):2205–7.
- Rice MJ, Pitkin AD, Coursin DB. Review article: glucose measurement in the operating room: more complicated than it seems. *Anesth Analg* 2010;110(4):1056–65.
- Fahy BG, Coursin DB. Critical glucose control: the devil is in the details. *Mayo Clin Proc* 2008;83(4):394–7.
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G i sur. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9324):2140–4.
- Greci LS, Kailasam M, Malkani S i sur. Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003;26(4):1064–8.
- Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *Jama* 2006; 295(14):1688–97.
- Selley J, D'hondt N, Longo R i sur. Diabetes inpatient management. *Diabetes Educ* 2011;38(1):142–6.
- Juneja R, Foster SA, Whiteman D, Fahrback JL. The nuts and bolts of subcutaneous insulin therapy in non-critical care hospital settings. *Postgrad Med* 2010;122(1):153–62.
- Newton CA, Smiley D, Bode BW i sur. A comparison study of continuous insulin infusion protocols in the medical intensive care unit: computer-guided vs. standard column-based algorithms. *J Hosp Med* 2010;5(8):432–7.

49. *Smiley D, Rhee M, Peng L i sur.* Safety and efficacy of continuous insulin infusion in noncritical care settings. *J Hosp Med* 2010;5(4):212–7.
50. *Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA.* Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract* 2006;12(4):358–62.
51. *Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J.* Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* 2007;30(2):403–9.
52. *Curll M, Dinardo M, Noschese M, Korytkowski MT.* Menu selection, glycaemic control and satisfaction with standard and patient-controlled consistent carbohydrate meal plans in hospitalised patients with diabetes. *Qual Saf Health Care* 2010;19(4):355–9.
53. *van den Bergh G, Wouters P, Weekers F i sur.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359–67.
54. *Preiser JC.* NICE-SUGAR: the end of a sweet dream? *Crit Care* 2009;13(3):143.
55. *Egi M, Finfer S, Bellomo R.* Glycemic control in the ICU. *Chest* 2010;140(1):212–20.
56. *Kavanagh BP, McCowen KC.* Clinical practice. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med* 2010;363(26):2540–6.
57. *Ichai C, Preiser JC.* International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care* 2010;14(5):R166.
58. *Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F i sur.* Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):49–58.
59. *Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A i sur.* Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009;301(15):1556–64.
60. *Garg R, Hurwitz S, Turchin A, Trivedi A.* Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care* 2013;36(5):1107–10.
61. *Cook CB, Beer KA, Seifert KM, Boyle ME, Mackey PA, Castro JC.* Transitioning insulin pump therapy from the outpatient to the inpatient setting: a review of 6 years' experience with 253 cases. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6(5):995–1002.
62. *Umpierrez GE, Hor T, Smiley D i sur.* Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):564–9.
63. *Bolen S, Feldman L, Vassy J i sur.* Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147(6):386–99.
64. *Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, Swanson D, Rao RH.* Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med* 2002;162(4):434–7.
65. *Sharabash HM, Remington TL, Mar P, Winston R, Walker PC.* Retrospective review of metformin in inpatients and outpatients at the University of Michigan. *Diabetes Care* 2006;29(1):170–1.
66. *Scotton DW, Wierman H, Coughlan A, Walters M, Kuhn C.* Assessing the appropriate use of metformin in an inpatient setting and the effectiveness of two pharmacy-based measures to improve guideline adherence. *Qual Manag Health Care* 2009;18(1):71–6.
67. *Umpierrez GE, Korytkowski M.* Is incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes?: Insulin therapy has proven itself and is considered the mainstay of treatment. *Diabetes Care* 2013;36(7):2112–7.
68. *Schwartz S, DeFronzo RA.* Is incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes?: The time has come for GLP-1 receptor agonists! *Diabetes Care* 2013;36(7):2107–11.
69. *Korytkowski MT, Salata RJ, Koebel GL i sur.* Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2009;32(4):594–6.
70. *Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S i sur.* Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* 2011;34(2):256–61.
71. *Hirsch IB.* Sliding scale insulin-time to stop sliding. *JAMA* 2009;301(2):213–4.
72. *Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D.* Sliding scale insulin use: myth or insanity? *Am J Med* 2007;120(7):563–7.
73. *Meyer C, Boron A, Plummer E, Voltchenok M, Vedda R.* Glulisine versus human regular insulin in combination with glargine in noncritically ill hospitalized patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study. *Diabetes Care* 2010;33(12):2496–501.
74. *Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J.* Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008;31(11):2081–5.
75. *Schafer RG, Bohannon B, Franz MJ i sur.* Translation of the diabetes nutrition recommendations for health care institutions. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S70–2.
76. *Gosmanov AR, Umpierrez GE.* Medical nutrition therapy in hospitalized patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2012;12(1):93–100.
77. *Boucher JL, Swift CS, Franz MJ i sur.* Inpatient management of diabetes and hyperglycemia: implications for nutrition practice and the food and nutrition professional. *J Am Diet Assoc* 2007;107(1):105–11.
78. *Olveira G, Tapia MJ, Ocon J i sur.* Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care* 2013;36(5):1061–6.
79. *Gosmanov AR, Umpierrez GE.* Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep* 2013;13(1):155–62.
80. *Alexanian SM, McDonnell ME, Akhtar S.* Creating a perioperative glycemic control program. *Anesthesiol Res Pract* 2011;2011:465974.
81. *Jones KW, Cain AS, Mitchell JH i sur.* Hyperglycemia predicts mortality after CABG: postoperative hyperglycemia predicts dramatic increases in mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Diabetes Complications* 2008;22(6):365–70.
82. *Frisch A, Chandra P, Smiley D i sur.* Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care* 2010;33(8):1783–8.
83. *Gornik I, Vujaklija Brajkovic A, Pavlić Renar I, Gasparovic V.* A prospective observational study of the relationship of critical illness associated hyperglycaemia in medical ICU patients and subsequent development of type 2 diabetes. *Crit Care* 2010;14(4):R130.



DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE LIMFOMA – DRUGI HRVATSKI KONSENZUS
IGOR AURER, SLAVKO GAŠPAROV, MARKO KRALIK, ANTONIJA BALENOVIĆ,
DRAŽEN HUIĆ, FEDOR ŠANTEK, ANTICA DULETIĆ-NAČINOVIC, VLATKO PEJŠA,
SLOBODANKA OSTOJIĆ-KOLONIĆ, JOSIP JOACHIM GRAH

**PRVE HRVATSKE SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE
KRIŽOBOLJE I LUMBOISHIALGIJE MINIMALNO INVAZIVNIM PROCEDURAMA**
KARLO HOURA, DARKO PEROVIĆ, DRAŽEN KVESIĆ, IVAN RADOŠ,
DAMIR KOVAČ, LEONARDO KAPURAL

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE VULGARNE PSORIJAZE
MARIJA KAŠTELAN, NEIRA PUIZINA-IVIĆ, ROMANA ČEOVIĆ, ZLATICA JUKIĆ, VEDRANA BULAT,
EDITA SIMONIĆ, LARISA PRPIĆ-MASSARI, INES BRAJAC, GORDANA KRNJJEVIĆ PEZIĆ

**KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNICA
OBOLJELIH OD RAKA VRATA MATERNICE HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
TE HRVATSKOGA GINEKOLOŠKOONKOLOŠKOG DRUŠTVA**
EDUARD VRDOLJAK, HERMAN HALLER, ANTE ČORUŠIĆ, TIHANA BORASKA JELAVIĆ,
VIŠNJA MATKOVIĆ, TOMISLAV STRINIĆ, RUŽICA KARNJUŠ-BEGONJA, DUBRAVKO BARIŠIĆ,
SNJEŽANA TOMIĆ, DAMIR BABIĆ, VLASTIMIR KUKURA, BRANKA PETRIĆ MIŠE,
RANKA ŠTERN PADOVAN, MATE MATIĆ, MARIO PULJIZ, MAJA KRAŠEVIĆ, ANA FRÖBE,
ZLATKO TOPOLOVEC, ADEM HAJREDINI, DANIJELA VRDOLJAK-MOZETIĆ, OZREN MAMULA,
INES KRIVAK BOLANČA, ALEMKA BRNČIĆ-FISCHER

**KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNICA
OBOLJELIH OD RAKA MATERNICE HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
TE HRVATSKOGA GINEKOLOŠKOONKOLOŠKOG DRUŠTVA**
RUŽICA KARNJUŠ-BEGONJA, EDUARD VRDOLJAK, ANTE ČORUŠIĆ, HERMAN HALLER,
TIHANA BORASKA JELAVIĆ, VIŠNJA MATKOVIĆ, TOMISLAV STRINIĆ, DUBRAVKO BARIŠIĆ,
SNJEŽANA TOMIĆ, VLASTIMIR KUKURA, MARIJA BAN, RANKA ŠTERN PADOVAN,
SUZANA LIDE ŠKALEC, NENAD BELAJ, MARIO PULJIZ, ANI MIHALJEVIĆ FERARI, ADEM HAJREDINI,
DAMIR BABIĆ, VESNA MAHOVLJIĆ, MARIJA PAJTLER

**KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNICA
OBOLJELIH OD RAKA JAJNIKA HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
TE HRVATSKOGA GINEKOLOŠKOONKOLOŠKOG DRUŠTVA**
VIŠNJA MATKOVIĆ, HERMAN HALLER, EDUARD VRDOLJAK, ANTE ČORUŠIĆ,
TIHANA BORASKA JELAVIĆ, TOMISLAV STRINIĆ, RUŽICA KARNJUŠ-BEGONJA, DUBRAVKO BARIŠIĆ,
SNJEŽANA TOMIĆ, VLASTIMIR KUKURA, MARIJA BAN, RANKA ŠTERN PADOVAN, MATE MATIĆ,
SUZANA LIDE ŠKALEC, ZLATKO TOPOLOVEC, MILANKA MRČELA, JOŠKO ZEKAN, ANA FRÖBE,
ADEM HAJREDINI, DAMIR BABIĆ, OZREN MAMULA, ALEMKA BRNČIĆ-FISCHER,
ŽELJKO VOJNOVIĆ, DINKA ŠUNDOV

**KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA
OBOLJELIH OD RAKA TESTISA HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
I HRVATSKOGA UROLOŠKOG DRUŠTVA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA**
MISLAV GRGIĆ, ANTE BOLANČA, DUBRAVKA LEDINA, DAMIR GUGIĆ, MLADEN SOLARIĆ,
TOMISLAV OMRČEN, ROBERT ZORICA, JOSIP GALIĆ, DAVOR TRNSKI, JOSIP PASINI,
RANKA ŠTERN PADOVAN, MARIJA PETKOVIĆ, ANTONIJA BALENOVIĆ, ANTONIO JURETIĆ,
ŽELJKO KAŠTELAN, MARIJA GAMULIN

**KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA
OBOLJELIH OD RAKA MOKRAĆNOG MJEHURA HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
I HRVATSKOGA UROLOŠKOG DRUŠTVA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA**
MARIJA GAMULIN, IRA PAVLOVIĆ RUŽIĆ, MISLAV GRGIĆ, MARIJANA JAZVIĆ, MLADEN SOLARIĆ,
DAG ZAHIROVIĆ, ROBERT ZORICA, TOMISLAV OMRČEN, MARIJA PETKOVIĆ, MATE MATIĆ,
ŽELJKO FUČKAR, BORIS RUŽIĆ, JOSIP PASINI, MARIJAN ŠITUM, GORDANA ĐORĐEVIĆ, DAMIR MILETIĆ,
TADE TADIĆ, ŽELJKO KAŠTELAN, DAVOR LIBRENJAK, IVAN GILJA, KATARINA VILOVIĆ,
BOŽO KRUSLIN, HRVOJE KUVEŽDIĆ

**KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA
OBOLJELIH OD RAKA PROSTATE HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
I HRVATSKOGA UROLOŠKOG DRUŠTVA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA**
MLADEN SOLARIĆ, MISLAV GRGIĆ, TOMISLAV OMRČEN, MARIJA PETKOVIĆ, ANA FRÖBE,
NENAD BELAJ, ROBERT ZORICA, BOŽO KRUSLIN, GORDANA ĐORĐEVIĆ, ŽELJKO KAŠTELAN,
BORIS RUŽIĆ, IVAN GILJA, IVAN KROLO, KATARINA VILOVIĆ, DAVOR LIBRENJAK, EDUARD VRDOLJAK,
MARIJAN ŠITUM, RANKA ŠTERN PADOVAN, ŽELJKO VOJNOVIĆ

DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE LIMFOMA – DRUGI HRVATSKI KONSENZUS

LYMPHOMA DIAGNOSIS AND TREATMENT – SECOND CROATIAN CONSENSUS

IGOR AURER, SLAVKO GAŠPAROV, MARKO KRALIK, ANTONIJA BALENOVIĆ,
DRAŽEN HUIĆ, FEDOR ŠANTEK, ANTICA DULETIĆ-NAČINOVIĆ, VLATKO PEJŠA,
SLOBODANKA OSTOJIC-KOLONIĆ, JOSIP JOACHIM GRAH*

za Hrvatsko društvo za hematologiju i transfuziologiju Hrvatskoga liječničkog zbora
i KROHEM – Hrvatsku kooperativnu skupinu za liječenje hematoloških bolesti

Deskriptori: Limfom – dijagnostika, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Na sastanku održanom u ožujku 2012. godine na kojem su sudjelovali vodeći hrvatski stručnjaci donesene su nove, proširene i osuvremenjene preporuke o dijagnostici i liječenju limfoma. One obuhvaćaju morfološku, radiološku i nuklearnomedicinsku dijagnostiku, sustavno liječenje, radioterapiju i praćenje učinka liječenja najvećeg broja tumora limfocitne loze u odraslih osoba. Preporuke su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka koji su prvo raspravljani unutar radnih skupina, a potom usuglašeni na plenarnom sastanku.

Descriptors: Lymphoma – diagnosis, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. New, extended and modernized recommendations for diagnostics and treatment of lymphomas were accepted at a meeting held in March 2012 with the participation of major Croatian experts. They encompass morphological, radiological and nuclear diagnostics, systemic treatment, radiotherapy and follow-up of most tumors of lymphoid tissues occurring in adults. The recommendations were agreed upon by consensus. Reporters presented data and suggested recommendations which had been first discussed in working groups and then agreed upon on the plenary session.

Liječ Vjesn 2013;135:63–76

Limfomi su tumori čija učestalost posljednjih desetljeća raste u svim razvijenim zemljama svijeta. Rutinska upotreba imunoloških i genetičkih te novih scintigrafskih metoda dovela je do važnih promjena u klasifikaciji i dijagnostici ovih bolesti. Terapijska upotreba monoklonskih protutijela usmjerenih protiv antigena prisutnih na limfomskim stanicama bitno je poboljšala prognozu bolesnika s B-staničnim limfomima. No, ove nove dijagnostičke i terapijske metode učinile su obradu i liječenje složenijima i skupljima. Za optimalan i racionalan pristup bolesnicima s limfomima nužna je bliska suradnja liječnika različitih struka, ponajprije hematologa, patologa, radiologa, radijacijskih onkologa i specijalista nuklearne medicine.

Pod pokroviteljstvom Hrvatskog društva za hematologiju i transfuziologiju i Hrvatske kooperativne grupe za liječenje hematoloških bolesti u Zagrebu je 2. 3. 2012. održan interdisciplinarni skup čiji je cilj bio analizirati postojeće preporuke za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s limfomima u Hrvatskoj te ih po potrebi proširiti ili izmijeniti. Skupu su prisustvovala 84 sudionika, podijeljena u četiri radne skupine: za morfološku dijagnostiku, slikovnu dijagnostiku, sustavno liječenje i radioterapiju. Na temelju rasprave na sastanku koordinatori radnih skupina sastavili su preporuke koje su sudionicima upućene elektroničkom poštom kako bi na njih mogli dati primjedbe. Nakon što su primjedbe raspravljene, koordinatori su sastavili konačne preporuke koje ovdje objavljujemo.

Pri provođenju ovakvih preporuka treba imati na umu da je biologija čovjeka složena te da nije moguće sve situacije predvidjeti. Stoga će uvijek biti bolesnika koje neće biti moguće obraditi ili liječiti prema preporukama. Osim toga, nove spoznaje mogu pojedine preporuke učiniti zastarjelim. Unatoč navedenim ograničenjima smatramo da će objavljivanje ovih zaključaka poboljšati ishod liječenja limfoma, pogotovo ako ih se budemo pridržavali u praksi.

Dijagnostička obrada bolesnika s limfomom

Povećani limfni čvor ili tumorsko tkivo sumnjivo na limfom potrebno je punktirati tankom iglom (FNA). Citološki nalaz klasificira se kao benigna promjena, suspektni limfom, limfom, metastaza karcinoma ili sarkoma ili neprikladan uzorak. U slučajevima citoloških nalaza koji govore za

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.; prof. dr. sc. Slavko Gašparov, dr. med.; Marko Kralik, dr. med.; prof. dr. sc. Dražen Huić, dr. med.; prof. dr. sc. Fedor Šantek, dr. med.; prof. dr. sc. Vlatko Pejša, dr. med.; prof. dr. sc. Slobodanka Ostojic-Kolonić, dr. med.; Josip Joachim Grah, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (dr. sc. Antonija Balenović, dr. med.; prof. dr. sc. Antica Duletić-Naćinović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. I. Aurer, Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb; e-mail: aurer@mef.hr

Primljeno 25. siječnja 2013., prihvaćeno 30. siječnja 2013.

limfom ili su suspekti, kao i u slučajevima kada citološki nije moguće doći do adekvatnog uzorka, bolesnika treba uputiti kirurgu radi ekscizije limfnog čvora ili ekscizije tumorskog tkiva. U centrima u kojima je to moguće u bolesnika s citološkim nalazom suspektim na limfom može se prije ekscizije čvor ponovno punktirati i uzeti materijal za protočnu citometriju (FC). Negativan nalaz potvrđuje benignu etiologiju limfadenopatije pa čvor nije potrebno biopsirati.

Definitivna dijagnoza limfoma postavlja se histološkom analizom kako je to navedeno u odjeljku »Morfološka dijagnostika«.

Tijekom pregleda i obrade bolesnika s limfomom, kojeg planiramo liječiti s ciljem izlječenja, treba prije početka liječenja učiniti ovo:

- zabilježiti opće stanje bolesnika radi izračunavanja vrijednosti međunarodnoga prognostičkog indeksa (IPI) (tablica 1);
- zabilježiti u kojim se regijama pipaju povećani limfni čvorovi i izmjeriti dvije međusobno okomite dimenzije najvećeg čvora u svakoj regiji;
- odrediti proširenost bolesti kako je navedeno u odgovarajućem odjeljku;
- učiniti biopsiju kosti i pritom uzeti materijal za histološku i citološku analizu; punkcija koštane srži dovoljna je samo ako je pozitivna;
- učiniti rutinsku hematološku i biokemijsku obradu uključujući LDH, elektroforezu serumskih proteina i HBsAg;
- u osoba starijih od 60 godina i onih s anamnezom ili čimbenicima rizika od bolesti srca potrebno je učini-

– niti dodatnu obradu navedenu u odgovarajućem odjeljku;

- mlađe bolesnike koji žele nakon liječenja imati djecu treba uputiti na krioprezervaciju sperme, odnosno ginekološko savjetovanje.

Morfološka dijagnostika

Dijagnoza i klasifikacija limfoma provodi se patohistološkom analizom ekscirpiranog čvora ili tumorskog tkiva prema kriterijima SZO-a (*WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC: Lyon 2008).

Za pouzdanu histološku dijagnozu limfoma potrebno je ekscirpirati povećani limfni čvor, optimalno najveći, odnosno onaj iz kojeg je postavljena citološka sumnja ili preliminarna dijagnoza limfoma. Ako se biopsije uzimaju endoskopski (želudac, crijevo, pluća i sl.), treba uzeti što više uzoraka, a najmanje pet. Kod sumnje na kožni limfom poželjno je uzeti više lezija različite starosti te patolozima dostaviti podatke o eventualnoj prethodnoj lokalnoj primjeni lijekova.

Dijagnoza limfoma postavlja se na uzorku dobivenom iglenom biopsijom limfnog čvora ili tumora iznimno, u slučajevima kada kliničko stanje pacijenta ne dopušta ekscirpiraciju limfnog čvora ili eksciziju tumorskog tkiva, odnosno kada bi se zbog nedostupnosti tumora do većeg uzorka moglo doći samo radikalnijim kirurškim zahvatom.

Dijagnoza relapsa limfoma može se postaviti na temelju citološke punkcije i analize ako nema sumnje na transformaciju ili promjenu tipa limfoma. U slučajevima kod kojih se citološki postavlja sumnja na transformaciju, potrebno je postupiti kao i pri postavljanju primarne dijagnoze, tj. ekscirpirati limfni čvor ili tumorsko tkivo.

Analizom uzorka dobivenog iglenom biopsijom ne može se postaviti dijagnoza Hodgkinova limfoma tipa nodularne limfocitne predomine (NLPHL) te tzv. limfoma sive zone, neklasificiranih sa značajkama između B-velikostaničnog i Burkittova, odnosno B-velikostaničnog i Hodgkinova limfoma.

Kad god je to moguće, u centrima koji se bave hematopatologijom treba na patologiju dostaviti svjež (nefiksirani) materijal. Svježi uzorak treba preuzeti u cijelosti, ovisno o veličini u nekoliko komada, debljine uzorka do 5 mm. Ovisno o veličini uzorka patolog odlučuje o uzimanju dijela svježeg materijala za pohranu smrzanjem. Poželjno je uzeti tkivne otiske (imprint) za eventualno naknadne dodatne metode i fiksirati ih formalinskim parama te pohraniti na +4 °C. Uzorke tkiva treba fiksirati u neutralnom formalinu u trajanju od 12 do 36 sati, uklopiti jedan uzorak u jednu parafinsku kocku, a u slučaju izrazito velikog materijala preostalo tkivo sačuvati do završetka dijagnostičkog postupka.

Nakon analize histoloških HE (hemalaun-eozinskih) preparata određuje se parafinska kocka na kojoj će se raditi imunohistokemijska obrada (IHC) i/ili FISH. U slučaju konzultacija potrebno je poslati sve parafinske kocke s dostupnim kliničkim podacima u jedan od centara koji se bave dijagnostikom limfoma (KB Dubrava, KB Merkur, KBC Osijek, KBC Rijeka, KBC Split, KBC Zagreb). Za dijagnozu limfoma potreban je opsežan IHC te, još važnije, iskusan hematopatolog. U sve se više zemalja pokazalo korisnim da se dijagnostika ovih tumora centralizira, tj. analizira u nekoliko visokospecijaliziranih, adekvatno opremljenih centara. Nema stroge definicije »stručnjaka«, ali prema neslužbenim preporukama francuskih i engleskih društava

Tablica 1. Međunarodni prognostički indeks (IPI)
Table 1. International prognostic index (IPI)

Standardni IPI /Standard IPI		IPI prilagođen dobi (aaIPI) /Age-adjusted IPI (aaIPI)	
Dob > 60 godina /Age > 60 years		Opće stanje (ECOG) > 1 /General status (ECOG) > 1	
Opće stanje (ECOG) > 1 /General status (ECOG) > 1		Stadij > 2 / Stage > 2	
Stadij > 2 / Stage > 2		LDH > gornje granice normale LSH > upper normal limit	
Broj zahvaćenih ekstralimfatičkih organa > 1 /Number of involved extra lymphatic organs > 1			
LDH > gornje granice normale / LDH > upper normal limit			
Svaki navedeni parametar vrijedi 1 bod/Each listed parameter adds 1 point			
niski rizik /low risk	0, 1	niski rizik /low risk	0
srednje niski rizik /low intermediate risk	2	srednji rizik /intermediate risk	1
srednje visoki rizik /high intermediate risk	3	visoki rizik high risk	2, 3
visoki rizik /high risk	4, 5		
Opće stanje (ECOG-skala) / General status (ECOG scale):			
0 – normalno obavlja sve poslove/normally carries out all work activities			
1 – obavlja sve poslove uz dodatni napor /carries out all work activities with additional effort			
2 – manje od pola vremena, dok je budan, provodi ležeći /spends in bed less than half of waking hours			
3 – više od pola vremena, dok je budan, provodi ležeći /spends in bed more than half of waking hours			
4 – vezan za krevet / confined to bed			

Napomena: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, jedna od velikih američkih istraživačkih kooperativnih skupina.
Note: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, one of big American research cooperative groups

patolog se može smatrati stručnjakom za hematopatologiju ako ima najmanje 200 pregledanih i dijagnosticiranih limfoma na godinu. Uvođenjem takvih centara za dijagnostiku limfoma s educiranim stručnjacima postiže se veća učestalost točne dijagnoze, a time i racionalnije trošenje sredstava i smanjena potreba za opremom u manjim bolnicama. Korist točne dijagnoze za pacijenta svakako je nemjerljiva, a k tome se postiže i smanjenje nepotrebnog trošenja sredstava za neadekvatno (pogrešno) liječenje.

Kvalitetu IHC-a potrebno je kontinuirano kontrolirati, a svako novo protutijelo adekvatno testirati i u laboratoriju primjenjivati uz obavezno provođenje pozitivnih i negativnih kontrola. Svaki centar hematopatološke dijagnostike stoga treba provoditi internu i vanjsku kontrolu kvalitete IHC-a. Prva se provodi na redovitim sastancima svih šest centara radom Hematopatološke sekcije pri Hrvatskom društvu za patologiju i sudsku medicinu HLZ-a, a potonja slanjem preparata u neki od certificiranih svjetskih centara, npr. NordiQC, www.nordiqc.org. Trenutačno su u vanjsku kontrolu kvalitete uključena tri hematopatološka centra: KB Merkur, KBC Rijeka i KBC Zagreb. Dogovoreno je da će se ostali centri uključiti u proces vanjske kontrole kvalitete od 2013. godine kako bi održali status »hematopatološkog centra«.

Dodatne metode u morfološkoj dijagnostici limfoma

Osim IHC-a te prema potrebi FC-a u dijagnostici pojedinih entiteta potrebno je učiniti i FISH radi dokazivanja citogenetskih promjena koje su od dijagnostičkog i/ili prognostičkog značenja (tablica 2). Prema važećoj klasifikaciji limfoma SZO-a za definitivnu i točnu dijagnozu nekih entiteta potrebno je dokazati i prisutnost infekcije EBV metodom *in situ* hibridizacije (ISH-EBV, EBER) (tablica 3). U rijetkim je slučajevima u dijagnostici limfoma sive zone potrebna i klasična citogenetička analiza radi dokazivanja kompleksnog kariotipa ako se ostalim metodama ne može postaviti definitivna dijagnoza. Određivanje klonalnosti potrebno je ako na temelju ostalih raspoloživih analiza i metoda nije sigurno radi li se o limfomu ili reaktivnoj leziji. Određivanje preuredbe gena za teški i laki lanac imunoglobulina, dokazivanje B-klonalnosti (IgH i IgK), određivanje preuredbe gena za lance β i γ T-staničnog receptora (TCR β

Tablica 2. Citogenetske promjene koje treba istražiti pri postavljanju dijagnoze određenih vrsta limfoma.

Table 2. Cytogenetic abnormalities that need to be investigated during the diagnostic procedure of certain lymphoma subtypes

<ul style="list-style-type: none"> Limfom malih limfocita / kronična limfocitna leukemija / Small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia del 11q (ATM) del 17p (p53) del 13q14 +12 MALT-limfom (ekstranodalni limfom marginalne zone) / MALT lymphoma (extranodal marginal zone lymphoma) t(11;18)(q21;q21) – <i>API2-MALT1</i> Folikularni limfom / Follicular lymphoma t(14;18) – <i>IGH/BCL2</i> promjene gena <i>BCL6</i> na regiji 3q27/changes of <i>BCL6</i> on 3q27 region Limfom plaštenih stanica / Mantle cell lymphoma t(11;14)(q13;q32) – <i>IGH-CCND1</i> (samo kod ciklinD1-negativnih slučajeva) Neklasificirani agresivni B-stanični limfom sa značajkama između velikostaničnog i Burkittova limfoma / Unclassified B-cell lymphoma with characteristics between large cell and Burkitt's lymphoma <i>BCL2, BCL6, MYC</i>

Tablica 3. Limfoproliferativne bolesti kod kojih je nužno dokazati infekciju EBV-om.

Table 3. Lymphoproliferative disorders in which EBV infection should be proven

<ul style="list-style-type: none"> EBV + difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL) starijih / EBV + large B-cell lymphoma (DLBCL) in the elderly DLBCL povezan s kroničnom upalom / DLBCL associated with chronic inflammation Limfomatoidna granulomatoza / Lymphomatoid granulomatosis Plazmablastični limfom / Plasmablastic lymphoma Posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj / Posttransplantation lymphoproliferative disorder Drugi limfoproliferativni poremećaji povezani s iatrogenom imunodeficiencijom (npr. terapijom metotretksatom) / Other lymphoproliferative disorders associated with iatrogenic immunodeficiency (e.g. methotrexate therapy)

Tablica 4. Dijagnostičke metode koje se u pojedinim hrvatskim hematopatološkim centrima rade rutinski.

Table 4. Routinely available diagnostic procedures in Croatian hematopathological centers

	IHC	FC	ISH	Klonalnost Clonality	FISH	Citogenetika Cytogenetics
KB Dubrava	+	+				
KB Merkur	+	+	+	+	+	
KBC Osijek	+	+				
KBC Rijeka	+		+	+	+	
KBC Split	+					+
KBC Zagreb	+	+	+		+	+

IHC: imunohistokemija, FC: protočna citometrija, ISH: *in situ* hibridizacija, FISH: fluorescencijska *in situ* hibridizacija /IHC: immunohistochemistry, FC: flow cytometry, ISH: *in situ* hybridization, FISH: fluorescent *in situ* hybridization

i TCR γ) te dokazivanje T-klonalnosti treba raditi prema protokolu BIOMED2-grupe. U tablici 4. navedeno je koje se dodatne dijagnostičke metode rade u kojem hrvatskome hematopatološkom centru.

Radiološke i nuklearnomedicinske metode u dijagnostici i liječenju limfoma

Indikacije za radiološke i nuklearnomedicinske preglede

Smjernice iznesene u ovom konsenzusu odnose se na kliničku praksu u zdravstvenom sustavu Republike Hrvatske za bolesnike s dokazanim limfomom. Ove se smjernice ne primjenjuju u kliničkim istraživanjima.

Radiološki i nuklearnomedicinski pregledi u dijagnostici i liječenju limfoma imaju nekoliko ciljeva, odnosno indikacija. Prva skupina indikacija u kojoj se rabe radiološke i nuklearnomedicinske metode pregleda izravno je povezana s dijagnostikom i liječenjem limfoma:

- inicijalna procjena proširenosti bolesti (*staging* pregledi),
- procjena učinkovitosti u tijeku liječenja (evaluacijski ili *interim* pregledi),
- procjena učinkovitosti liječenja nakon završenog liječenja (*reevaluacijski* pregledi),
- praćenje (*follow-up, surveillance* pregledi) s ciljem ranog otkrivanja recidiva ili progresije bolesti.

U drugoj skupini indikacija rabe se radiološke i nuklearnomedicinske metode pregleda za niz komorbiditetnih stanja i komplikacija liječenja. U trećoj skupini indikacija ove se metode pregleda rabe za navođenje pri punkciji ili biop-

siji s ciljem dobivanja biološkog materijala za citološku ili histološku analizu i/ili za planiranje polja terapijskog zračenja.

Radiološke metode pregleda

Od radioloških metoda u dijagnostici i liječenju limfoma rabe se suvremene tomografske slikovne metode – ultrazvuk (UZ), kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR). Ostale radiološke metode (digitalna sup-trakcijska angiografija, konvencionalna snimanja, tomosinteza, dijaskopski pregledi probavne cijevi s peroralnom aplikacijom kontrasta i ciljanim snimanjem, ekskrecijska urografija i sl.) rabe se samo iznimno, u specifičnim situacijama, i to uglavnom kod druge skupine indikacija.

UZ se pregled zbog izvrsne prostorne rezolucije i dostatne osjetljivosti te mogućnosti prikaza prokrvljenosti s pomoću obojenog ili *power* doplera, rabi za analizu površinskih limfnih čvorova vrata, pazuha i prepona. UZ je najčešća radiološka metoda za slikovno navođenje pri punkciji i biopsiji, a može se iskoristiti i za analizu parenhimskih organa trbuha te organa zdjelice, obično u okviru druge skupine indikacija te kod prve skupine indikacija kada je pri CT-pregledu kontraindicirana primjena jednog intravenskog kontrastnog sredstva.

CT-pregled zbog dostupnosti uređaja, odlične prostorne rezolucije, brzine i jednostavnosti izvođenja pregleda te velike osjetljivosti ostaje metoda izbora za morfološku (anatomsku) analizu limfnih čvorova sredoprsja, trbuha i zdjelice, uključujući retroperitoneum, kao i za morfološku analizu organa prsnog koša, parenhimskih organa trbuha i organa zdjelice. CT se zbog istih razloga često rabi za preglede iz druge skupine indikacija, a i metoda je izbora za planiranje polja zračenja; može poslužiti i za slikovno navođenje pri punkciji i biopsiji. Unatoč velikoj osjetljivosti specifičnost CT-pregleda vrlo je niska. Iako postoje metode kojima se mogu procijeniti neke funkcionalne osobitosti limfnog čvora ili parenhimskih organa zahvaćenih malignom bolešću (primjerice kvantifikacija perfuzije ili difuzije), one još nisu dokazano učinkovite i njihova je uporaba u rutinskoj kliničkoj praksi neopravdana. Ako je CT-pregled područja toraksa i abdomena učinjen uz intravensku primjenu kontrastnog sredstva, nepotrebni su sumacijski rendgenogram torakalnih organa i UZ abdomena jer ne donose dodatne dijagnostičke informacije. Kako u Republici Hrvatskoj više nema konvencionalnih CT-uređaja, u ovom konsenzusu opisane smjernice za izvođenje pregleda odnose se na sve zdravstvene ustanove.

Unatoč nešto slabijoj prostornoj rezoluciji i posljedično manjoj osjetljivosti, MR-pregled je prema kvaliteti morfoloških informacija u bolesnika s limfomom komparabilan s CT-pregledom i zato mu je alternativa. Izuzetak je procjena zahvaćenosti koštane srži i središnjeg živčanog sustava gdje je metoda izbora jer je za te indikacije osjetljiviji i specifičniji od CT-a. U Republici je Hrvatskoj čekanje na MR-pregled predugo, što je velikim dijelom uzrokovano loše dizajniranim listama čekanja i pogrešnim indiciranjem različitih MR-pregleda. Osim toga je nedovoljan broj uređaja koji mogu snimati cijelo tijelo. Zbog toga, kao i zbog činjenice da traje znatno dulje od CT-pregleda, MR-pregledi se i dalje ne rabe za rutinsku obradu bolesnika s limfomom, već samo u specifičnim kliničkim slučajevima kada CT-om nije moguće potpuno razjasniti proširenost bolesti (obično kod zahvaćanja parenhimskih organa). U tim slučajevima MR-pregled treba učiniti ciljanim snimanjem određenih anatomskih regija. Kada god je moguće, MR treba odabrati kao

prvu metodu pregleda u osoba kod kojih je potrebno izbjeći ionizirajuće zračenje (trudnice, djeca i osobe s nekim nasljednim imunodeficijencijama). Preosjetljivost na jedna kontrastna sredstva nije apsolutna kontraindikacija za CT-pregled jer i CT-pregled bez intravenskoga kontrastnog sredstva obično pruža dostatne dijagnostičke informacije, osobito u bolesnika bez ektranodalne bolesti. U tim se slučajevima na dijagnostički neodgovorena pitanja nakon CT-pregleda može učiniti ciljani MR-pregled. MR, bez potrebe prethodnog CT-pregleda, metoda je izbora za procjenu primarnog i sekundarnog limfoma središnjega živčanog sustava, oka i orbita, inicijalno i u praćenju. Funkcijski MR-pregledi, pri kojima se rabe posebne tehnike snimanja (primjerice, oslikavanje difuzije molekula vode ili perfuzije tumorskog tkiva) ili aplikacija specifičnih kontrastnih sredstava (primjerice, USPIO, prema engl. *ultrasmall superparamagnetic iron oxyde*, koji je specifičan za oslikavanje retikuloendotelnog sustava, no u Republici Hrvatskoj još nije registriran) nisu još dokazano korisni u rutinskoj kliničkoj praksi i stoga se ne rabe u dijagnostici limfoma.

Smjernice za analizu CT i MR-pregleda

Normalno velikim limfnim čvorom smatra se onaj čiji je najmanji promjer manji od 1 cm, no čvorovi najveće dimenzije 1–1,5 cm ne smatraju se zahvaćenima limfomom ako to nije dokazano na neki drugi način (npr. punkcijom ili PET-pregledom). Značajke limfnog čvora zahvaćenog limfomom uključuju: najmanji promjer veći od 1,5 cm, poprimanje sferoidnog oblika, homogena struktura (prije terapije limfomom zahvaćeni limfni čvorovi rijetko imaju kalcifikacije i područja nekroze), neoštra ograničenost i sklonost oblikovanju nakupina međusobno neodvojivih limfnih čvorova (konglomerati), hipovaskularnost u odnosu na normalan ili limfni čvor zahvaćen metastatskim karcinomom i sklonost okruživanju krvnih žila. U radiološkom nalazu potrebno je navesti dvije najveće, međusobno ortogonalne dimenzije najvećega limfnog čvora svake skupine u aksijalnim (transverzalnim) presjecima, i to pri inicijalnom i ponavljanim pregledima. Kada to programska potpora uređaja za dijagnostički pregled slika radioloških pregleda omogućuje, može se navesti i kraniokaudalni promjer, no to zbog nedostupnosti u svim zdravstvenim ustanovama za sada još ne treba biti rutinska klinička praksa. Mjerenje u ravninama različitim od standardnih (kose i različite zakrivljene ravnine) ne preporučuje se jer su takva mjerenja nereproducibilna i stoga nekorisna. Konglomerati limfnih čvorova mjere se na isti način kao jedinstvena tumorska masa. Za velike, obično infiltrativne tumorske mase, koje se ne mogu dovoljno precizno izmjeriti, potrebno je navesti granice širenja u odnosu na okolne anatomske strukture kao što su parenhimski organi, kosti ili velike krvne žile. Ako postoji, uvijek je potrebno u radiološkom nalazu navesti i odnos limfomske tumorske mase prema okolnim anatomskim strukturama (djelomično ili potpuno okruživanje, infiltracija, kompresija i pomak).

Iako je mjerenje volumena limfnog čvora točnije za procjenu tumorskog opterećenja i odgovora na liječenje, ono je vremenski zahtjevno, nemoguće ga je provesti na većini CT i MR-uređaja s postojećom programskom potporom za analizu radiološkoga slikovnog materijala i stoga se ne preporučuje u analizi pregleda u rutinskoj kliničkoj praksi.

U radiološkom nalazu potrebno je navesti i ektranodalne pojavnosti limfoma, koje su najčešće u jetri i slezeni, plućnom parenhimu, gastrointestinalnom sustavu, kostima, bubrezima i nadbubrežnim žlijezdama, no može biti zahvaćen

bilo koji organski sustav. Za ekstranodalno širenje limfoma treba navesti radi li se o difuznoj ili fokalnoj zahvaćenosti te u slučaju fokalne zahvaćenosti opisati broj lezija i dimenzije najveće prema istim principima kako je opisano za limfne čvorove, odnosno debljinu stijenke i ekstenziju zahvaćenosti probavne cijevi. Kako je u nekim oblicima limfoma slezena često difuzno zahvaćena bolešću, potrebno je izmjeriti dvije najveće ortogonalne dimenzije slezene u aksijalnom sloju unatoč činjenici da zbog velikih individualnih varijacija ne postoji jasno definirana normalna veličina slezene. Kod pregleda uz intravensku primjenu kontrastnog sredstva u nalazu je potrebno opisati i relativnu prokrvljenost limfnih čvorova i žarišnih parenhimskih lezija.

Nuklearnomedicinske metode pregleda

Od nuklearnomedicinskih metoda pregleda u dijagnostici i liječenju limfoma rabi se pozitronska emisijska tomografija (PET) s intravenskom aplikacijom radiofarmaka 2-deoksi-2-(¹⁸F)fluoro-D-glukoze (¹⁸F-FDG), i to najčešće na uređajima koji su prostorno i funkcijski udruženi s CT-uređajima (PET-CT-uređaji). PET omogućuje funkcijski slikovni prikaz jer tumorsko tkivo jače nakuplja ¹⁸F-FDG od okolnoga netumorskog tkiva. S obzirom na dostupnost PET-CT-uređaja, izolirani PET-pregledi više se ne rabe u obradi bolesnika s limfomom. Uz svaki PET-pregled radi se i niskodozni CT snimanog područja na temelju kojeg se izrađuju atenuacijske mape snimanog objekta koje se rabe za korekciju apsorpcije fotona emitiranih pri radioaktivnom raspadu ¹⁸F-FDG-a, a CT ujedno omogućava točniju anatomsku lokalizaciju pojačanog nakupljanja FDG-a, što je važno zbog razmjerno slabe prostorne razlučivosti samog PET-a. Niskodozni CT je prihvatljiv s obzirom na relativno niske doze zračenja. U ovom se konsenzusu pod nazivom PET razumijeva snimanje uz niskodozni CT područja glave, vrata, prsnog koša, trbuha, zdjelice i proksimalnih trećina natkoljenica. PET-CT-uređajem moguće je napraviti i tzv. dijagnostički CT-pregled (pregled koji rabi znatno više doze rendgenskog zračenja od niskodoznog pregleda, a podrazumijeva snimanje uz peroralnu i/ili intravensku aplikaciju kontrastnog sredstva). Ako je pri PET-pregledu učinjen i dijagnostički CT prema smjernicama iznesenim u ovom konsenzusu, nije potrebno posebno raditi CT-pregled. Također, ako je prije ¹⁸F-FDG PET-CT pregleda zasebno učinjen dijagnostički CT, pri PET-pregledu ga ne treba ponavljati.

Smjernice za analizu PET-pregleda

Kriteriji za pozitivan nalaz PET-a mogu biti vizualni ili kvantitativni. Vizualna interpretacija metabolizma u tumoru u odnosu na metabolizam okolnih struktura glavni je čimbenik za procjenu pozitivnosti ili negativnosti nalaza. Pozitivnim nalazom smatra se fokalna ili difuzna aktivnost koja je intenzivnija od aktivnosti okolne regije. Metabolizam u određenoj regiji ili tumoru možemo kvantificirati uzimajući u obzir težinu, visinu i površinu tijela bolesnika te injiciranu aktivnost FDG-a. Tako dobivamo tzv. SUV indekse (*Standardised Uptake Values*) za pojedine regije koji upućuju na intenzitet metabolizma, odnosno indirektno na agresivnost tumorske lezije. Medijani vrijednosti SUV-indeksa kod limfoma značajno se razlikuju ovisno o histološkom tipu limfoma i kreću se od 2,0 do više od 20,0. Indolentni tumori rijetko imaju SUV veći od 10. S obzirom na to da FDG-radiofarmak nije specifičan za tumore, njegova akumulacija u nekoj regiji može biti posljedica i drugih, benignih promjena. Vrijednost SUV-indeksa korisna je, ali nije ključna za interpretaciju nalaza pa je granična vrijednost SUV-indeksa

od 2,5 relativna. Kriteriji za interpretaciju PET-nalaza nakon provedene sistemske kemoterapije razlikuju se ovisno o tome radi li se o završenome planiranom liječenju ili *interim* PET-snimanju. Pozitivnim nalazom nakon završenog liječenja smatra se aktivnost u ostatnim čvorovima koja je izraženija od fiziološkog metabolizma u vaskularnim strukturama mediastinuma, a pri *interim* PET-pregledu metabolizma 4. i 5. stupnja po tzv. Deauvilleskim kriterijima (tablica 5).

Tablica 5. Deauvilleski kriteriji za interpretaciju PET-a
Table 5. Deauville criteria for PET interpretation

1. nema nakupljanja / no uptake
2. nakupljanje slabijeg ili jednakog intenziteta kao u vaskulaturi mediastinuma / uptake equal or lower than in mediastinal blood pool
3. nakupljanje jačeg intenziteta nego u vaskulaturi mediastinuma, ali manjeg ili jednakog nego u jetri / uptake higher than in mediastinal blood pool, but equal or lower than in liver
4. nakupljanje jače od maksimalnog nakupljanja u jetri / uptake higher than maximal uptake in liver
5. intenzivno nakupljanje značajno jače nego u jetri / uptake markedly higher than in liver

Pojava novonastalih plućnih infiltrata nakon završenog liječenja u bolesnika koji su prije imali uredan morfološki i metabolički nalaz pluća, a sada nemaju drugih znakova ostatne bolesti smatra se negativnim nalazom, bez obzira na veličinu ili metabolizam infiltrata u plućima. Rezidualne lezije u jetri i slezeni veće od 1,5 cm smatraju se pozitivnima za aktivnu bolest ako im je metabolizam veći ili jednak onom okolnog parenhima. Lezije manje od 1,5 cm pozitivne su samo ako su intenzivnije od okolnog parenhima. Difuzno pojačan metabolizam u cijeloj slezeni, izraženiji od metabolizma u jetri, smatra se znakom aktivne bolesti osim u bolesnika koji su unatrag 7 dana primali hematopoetske čimbenike rasta (G-CSF). Difuzno pojačan metabolizam koštane srži može se također često vidjeti nakon kemoterapije kao posljedica aktivacije hematopoze i hiperplazije srži. Patološki metabolizam koji upućuje na zahvaćenost koštane srži najčešće je vidljiv kao fokalno pojačan metabolizam. Negativan nalaz PET-a ne isključuje postojanje blage ili umjerene zahvaćenosti koštane srži, stoga je biopsija i nadalje preporučeni dijagnostički postupak za procjenu zahvaćenosti ovog organa.

Scintigrafija ⁶⁷Ga više se ne rabi u dijagnostici limfoma. Ostale nuklearnomedicinske metode rabe se u specifičnim situacijama, i to samo u drugoj skupini indikacija, kako je navedeno i za radiološke metode.

Protokoli za izvođenje radioloških i nuklearnomedicinskih pregleda

Inicijalna procjena proširenosti bolesti (*staging*)

Kod Hodgkinova limfoma i difuznoga B-velikostaničnog limfoma potrebno je učiniti ¹⁸F-FDG PET-CT s dijagnostičkim CT-pregledom područja vrata, prsnog koša, trbuha, zdjelice i prepona u monofaznom protokolu. Monofazni protokol CT-pregleda u ovom konsenzusu znači snimanje 70 do 90 sekundi nakon intravenske aplikacije jednoga kontrastnog sredstva (obično u koncentraciji od 300 i više mg joda po mililitru) u dozi ne višoj od 1,5 mL/kg. Kad god je moguće, zbog potrebe uniformnosti pregleda i optimalnih geometrijskih (vremenskih i koncentracijskih) karakteristika kontrasta u intravaskularnom i ekstravaskularnom prostoru, kontrastno sredstvo treba aplicirati

automatskim injektorom, brzinom od 3 do 5 mL/s, uz neposredni naknadni bolus fiziološke otopine u dozi od 20 do 40 mL. Ako ne postoji mogućnost uporabe automatskog injektora, kontrast se aplicira manualno, u bolusu, bez naknadnog bolusa fiziološke otopine.

¹⁸F-FDG se aplicira bolesniku 1 sat prije akvizicije. Bolesnik treba biti natašte barem 6 sati prije izvođenja pretrage. Od aplikacije ¹⁸F-FDG-a do snimanja bolesnik mora mirovati, a prije snimanja se pomokriti da se eliminiira višak aktivnosti iz urotrakta. Ako je učinjen samo ¹⁸F-FDG PET, dijagnostički CT-pregled treba učiniti zasebno.

Kod ostalih vrsta limfoma dovoljno je učiniti samo dijagnostički CT-pregled područja vrata, prsnog koša, trbuha i zdjelice u monofaznom protokolu. U slučaju nejasnog ili dvojnog nalaza potrebno je učiniti i ¹⁸F-FDG PET. PET treba učiniti i u bolesnika s indolentnim nodalnim B-limfomom koji je prema nalazu CT-a u I. stadiju, a planira se da se liječe samo zračenjem.

CT-pregled u monofaznom protokolu može se učiniti i uz ispunjavanje probavne cijevi razrijeđenim peroralnim jodnim kontrastnim sredstvom. To međutim često izaziva artefakte (*beam-hardening*), što može ometati detaljnu analizu CT-pregleda, posebno kod istodobne primjene intravenskoga kontrastnog sredstva, zbog čega se umjesto jednog može upotrijebiti i negativno peroralno kontrastno sredstvo (voda) za ispunjavanje želuca i oralnih vijuga tankog crijeva.

Prema istom protokolu procjenjuje se proširenost i kod recidiva bolesti.

Procjena učinkovitosti u tijeku liječenja (evaluacijski ili *interim* pregledi)

Procjena učinkovitosti u tijeku liječenja obavlja se dijagnostičkim CT-pregledom područja prsnog koša, trbuha i zdjelice. Za analizu limfnih čvorova nije nužna intravenska aplikacija jodnoga kontrastnog sredstva, već samo primjena razrijeđenoga peroralnog jodnog kontrasta. Intravensko kontrastno sredstvo aplicira se ako je potrebno analizirati odnos tumorske mase i krvnih žila te kod analize lezija parenhimskih organa. ¹⁸F-FDG PET se ne rabi za *interim* pregled. Izuzetak su istraživačke studije i Hodgkinov limfom u III. i IV. stadiju (vidi odgovarajući odjeljak o liječenju).

Reevaluacija nakon provedenog liječenja

Kod Hodgkinova limfoma, difuznoga B-velikostaničnog limfoma, kao i kod svih ostalih vrsta limfoma koji imaju pozitivan prijeterapijski ¹⁸F-FDG PET-pregled, reevaluacija nakon provedenog liječenja obavlja se ¹⁸F-FDG PET-CT-pregledom. S obzirom na to da se nakon provedenog zračenja u pojedinim bolesnika može registrirati pozitivan nalaz kao posljedica same radioterapije, za procjenu odgovora na zračenje preporučuje se učiniti kontrolni PET nakon najmanje 3 mjeseca. Ako morfološki nalaz učinjenoga niskodoznog CT-pregleda u okviru ¹⁸F-FDG PET-pregleda nije jasan, potrebno je učiniti dijagnostički CT-pregled uz peroralnu primjenu razrijeđenoga jodnog kontrasta. U tom se slučaju snimaju samo regije zahvaćene bolešću, odnosno regije u kojima je nalaz ostao nejasan nakon obavljenog ¹⁸F-FDG PET-pregleda. Intravensko kontrastno sredstvo ne primjenjuje se rutinski.

Za ostale oblike limfoma reevaluacija se obavlja dijagnostičkim CT-pregledom uz peroralnu primjenu razrijeđenoga jodnog kontrasta. Snimaju se samo regije tijela zahvaćene bolešću. Intravensko kontrastno sredstvo ne primjenjuje se rutinski.

Za ekstranodalnu bolest reevaluacija se obavlja dijagnostičkim CT-pregledom uz intravensku aplikaciju kontrastnog sredstva, snimanjem u monofaznom protokolu kako je ranije navedeno. Također se snimaju samo regije tijela zahvaćene bolešću.

Praćenje (*follow-up, surveillance*)

Praćenje asimptomatskih bolesnika s limfomom u remisiji CT ili PET-pregledima nije opravdano.

Razmjena slikovnog materijala

Kako se u Republici Hrvatskoj rabe različiti, obično u izvedbenom smislu nekompatibilni radiološki i drugi informatički sustavi, zbog čega je izravna razmjena slikovnog materijala putem informatičkih mreža nemoguća, jedini svrhovit način razmjene slikovnog materijala jest putem optičkih medija (*Compact disk – CD* i *Digital versatile disk – DVD*). Na optičkim medijima za potrebe usporedbe radioloških i nuklearnomedicinskih pregleda trebaju biti uzastopni slojevi najveće debljine 5 mm, zapisani u standardu DICOM, inačici najmanje 3.0, kao i odgovarajući preglednik zapisanih slika. S obzirom na činjenicu da neki radiološki zavodi i odjeli još nemaju odgovarajući informatički sustav niti uređaje za produkciju optičkih medija s radiološkim pregledima, dopušteno je i tiskanje pregleda na papir ili radiološki film, u dostatnoj rezoluciji koja omogućuje usporedbu.

Sve izmjerene vrijednosti (dimenzije limfnih čvorova, lezije parenhimskih organa...), kao i sve ostale promjene potrebno je dokumentirati kao slikovni materijal na istom optičkom mediju ili tiskan na papiru, odnosno filmu.

Pri ponavljanim pregledima za procjenu progresije ili regresije bolesti nužno je priložiti slikovni materijal i pisane nalaze svih prethodnih radioloških i nuklearnomedicinskih pregleda jer je samo temeljem usporedbe slikovnog materijala nemoguće donijeti jasne zaključke o eventualnim morfološkim promjenama.

Doze ionizirajućeg zračenja i štetnost radioloških kontrastnih sredstava

Kliničari koji upućuju bolesnike na radiološke i nuklearnomedicinske preglede te radiolozi i specijalisti nuklearne medicine koji te preglede izvode dužni su voditi računa o dozi ionizirajućeg zračenja koju primaju bolesnici s limfomom pažljivim razmatranjem indikacija za izvođenje pregleda, odabirom optimalnog modaliteta snimanja te prilagođavanjem parametara snimanja. Kod CT-uređaja koji to podupiru, treba rabiti algoritme snimanja s modulacijom doze za vrijeme snimanja. Potrebno je snimati odgovarajuće, što je moguće manje, volumene tijela. Za kvalitativno dostatnu procjenu upalnih promjena plućnog parenhima u većini je slučajeva dovoljno učiniti niskodozni CT područja toraksa. Primijenjena aktivnost ¹⁸F-FDG mora biti prilagođena tjelesnim proporcijama bolesnika (uobičajena je aktivnost između 185 i 370 MBq).

U bolesnika s renalnom insuficijencijom intravenska jodna kontrastna sredstva zbog njihove nefrotoksičnosti ne treba primjenjivati, osim u iznimnim slučajevima, kada se drugom metodom ne može odgovoriti na klinički upit. Isto vrijedi i za primjenu paramagnetskih kontrastnih sredstava sa spojevima gadolinija zbog moguće indukcije sustavne nefrogene skleroze. Za intravensku primjenu kontrastnih sredstava primjenjuju se smjernice Europskog društva za urogenitalnu radiologiju (*European Society of Urogenital Radiology – ESUR*).

Naručivanje bolesnika na radiološke i nuklearnomedicinske preglede

S obzirom na relativnu neodgodivost radioloških i nuklearnomedicinskih pregleda bolesnika s limfomom u tijeku inicijalne obrade, za vrijeme i nakon provedenog liječenja, poželjno je što veći broj pregleda obaviti u okviru liječenja u dnevnim hematološkim bolnicama. Za ambulantne preglede bolesnici s limfomom nalaze se na istoj listi čekanja sa svim ostalim bolesnicima. Kako trenutačno osmišljena i izvedbeno vrijedeća lista čekanja ne poznaje stupnjeve hitnosti, nego funkcionira prema načelu reda prijave, radna skupina za radiologiju i nuklearnu medicinu smatra da se liste čekanja trebaju redizajnirati i osmisliti tako da bolesnici s limfomima, kao i mnoge druge skupine bolesnika, imaju olakšan i pravodoban pristup radiološkoj i nuklearnomedicinskoj obradi. Redizajnirane liste čekanja trebale bi imati i mogućnost prijave za termine pregleda koji se vremenski nalaze u budućnosti koja je izvan trenutačnog vremena čekanja na listi (primjerice, kontrolni CT-pregled za 6 mjeseci, unatoč tomu što je trenutačno vrijeme čekanja na listi samo 2 mjeseca). Tako prijavljeni pregledi ne bi trebali ulaziti u izračun vremena čekanja na listi.

Radiološki pregledi u nedokazanom limfomu

Smjernice iz ovog konsenzusa ne primjenjuju se kod obrade bolesnika s kliničkom sumnjom na limfom koji nije dokazan histološki ili barem citološki, odnosno kada je postojanje limfoma samo jedna od mogućnosti u bolesnika sa širokom diferencijalnom dijagnozom ili se od radiologa traži da isključi postojanje povećanih limfnih čvorova.

Procjena odgovora na liječenje

Procjena odgovora na liječenje, tzv. reevaluacija, sastoji se od kliničkog pregleda, laboratorijskih analiza, slikovne obrade i eventualno ponavljanja biopsija. Potrebno je:

- zabilježiti u kojim su regijama palpabilni povećani limfni čvorovi i izmjeriti dvije međusobne okomite dimenzije najvećeg čvora u svakoj regiji;
- odrediti proširenost kako je navedeno u odgovarajućem odjeljku;
- ponoviti biopsije kosti i eventualnih drugih nelimfatičkih organa ako su na prethodnoj evaluaciji bile pozitivne;
- učiniti rutinsku hematološku i biokemijsku obradu uključujući LDH.

Tumorska masa izračunava se tako da se zbroje umnošci dvaju okomitih promjera najvećih čvorova. Na primjer, ako se na vratu desno nalazi čvor 3×4 cm, a u medijastinumu 4×5 cm, tumorska je masa $3 \times 4 + 4 \times 5 = 12 + 20 = 32$. U bolesnika s velikim brojem čvorova u velikom broju regija dovoljno je odabrati šest najvećih iz različitih regija. Procjenu odgovora treba provoditi prema preporukama međunarodne radne skupine kako slijedi:

Kompletna remisija (KR) – trebaju biti ispunjena sva tri kriterija.

1. Nema kliničkih ni laboratorijskih znakova bolesti. Jetra i slezena se ne pipaju.
2. CT: Limfni čvorovi koji su prije liječenja u najvećem promjeru bili $> 1,5$ cm sada su $\leq 1,5$ cm. Manja dimenzija čvorova zahvaćenih bolešću koji su prije liječenja bili $1,1 \times 1,1 - 1,5 \times 1,5$ cm sada je $\leq 1,0$ cm. Fokalne promjene u jetri i slezeni, ako ih je bilo, nestale su.

ili

PET: B-velikostanični limfom, Hodgkinov limfom, folikularni limfom ili su prije početka liječenja sva sijela bolesti vidljiva na CT-u bila PET+; nema patološkog nakupljanja (bez obzira na veličinu rezidualne mase).

U suprotnome:

nema patološkog nakupljanja i ispunjeni su CT-kriteriji za KR.

3. Koštana je srž bez histoloških i citoloških znakova infiltracije tumorom.

Nepotvrđena kompletna remisija (nKR)

Kao KR osim što se CT-om nalaze čvorovi $> 1,5$ cm, ali za $\geq 75\%$ manji od inicijalnih. Ova kategorija odgovora ne postoji ako se za procjenu odgovora rabi PET.

Parcijalna remisija (PR)

– trebaju biti ispunjena sva četiri kriterija.

1. Regresija veličine čvorova za $> 50\%$.
2. Regresija veličine fokalnih promjena u jetri, slezeni i drugim organima za $> 50\%$.
3. Nema novih sijela limfoma.
4. Nisu ispunjeni kriteriji za KR ni nKR.

Stabilna bolest (SB)

Nisu ispunjeni kriteriji ni za KR, nKR ili PR, ni za PB.

Progresivna bolest (PB)

Dovoljan je jedan kriterij.

1. Novo sijelo limfoma.
2. Povećanje bilo kojeg čvora ili fokalne promjene za $> 50\%$ u odnosu na najmanju izmjerenu vrijednost s tim da obje dimenzije čvora moraju biti $> 1,5$ cm. Čvorovi, odnosno fokalne promjene moraju biti PET+ ako se radi o B-velikostaničnom limfomu, Hodgkinovu limfomu, folikularnom limfomu ili su prije početka liječenja bile PET+.

Načelno se KR i nKR smatraju ekvivalentnima. Vrijednost PR-a ovisi o vrsti bolesti i liječenju. SB i PB znače da bolest ne odgovara na liječenje i da ga treba mijenjati.

Sustavno liječenje

Ako nije drugačije naznačeno, načini liječenja opisani u ovom poglavlju odnose se na inače zdrave odrasle osobe sposobne podnijeti terapiju. Teže kronične bolesti ili smanjena sistolička funkcija srca mogu biti kontraindikacija za neke terapijske pristupe. Kemoterapiju, ako nema kontraindikacija, treba davati u punoj dozi i na vrijeme. Sniženje doze i odgađanje terapije može nepovoljno utjecati na ishod liječenja. CHOP je dovoljno davati svaka 3 tjedna. Novi i rjeđe rabljeni terapijski protokoli navedeni su u tablici 6.

Indolentni nodalni B-limfomi

I. stadij

U bolesnika bez nepovoljnih prognostičkih čimbenika (velika tumorska masa, visok LDH) terapija izbora je zračenje zahvaćenog polja bez sustavnog liječenja. U toj je situaciji lokaliziranost bolesti dobro potvrditi PET-om. Bolesnicima s nepovoljnim prognostičkim čimbenicima treba prije zračenja dati sustavnu terapiju kao za proširenu bolest. Bolesnici stariji od 65 godina s potpuno ekstirpiranim tumorom mogu se opservirati bez liječenja.

1. linija, mlađi od 65 godina, II. do IV. stadij

Samo postavljanje dijagnoze nije dovoljan razlog za početak liječenja. Indikacije za početak liječenja su tumorska

Tablica – Table 6. *Novi i rijetko upotrebljavani terapijski protokoli / New and rarely used therapeutic regimens*

AspaMetDex		ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna / cycle is repeated every 3 weeks
Metotreksat / methotrexate	3 g/m ² /3 h	1. dan/day 1
Asparaginaza / asparaginase	6000 j g/m ² iv. ili/or im./IM	2, 4, 6, i 8. dan/days 2, 4, 6 and 8
Deksametazon / dexamethasone	40 mg	1. do 4. dana/days 1–4
eBEACOPP		ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna uz G-CSF od 4. dana / cycle is repeated every 3 weeks with G-CFS from 4th day
ciklofosamid / cyclophosphamide	1250 mg/m ² (uz MESNA)/(with MESNA)	1. dan/day 1
doksorubicin / doxorubicin	35 mg/m ²	1. dan/day 1
etopozid / etoposide	200 mg/m ² iv.	1. do 3. dana/ days 1–3
prokarbazin / procarbazine	100 mg/m ² po.	1. do 7. dana/days 1–7
prednizon / prednisone	40 mg/m ² po.	1. do 14. dana/days 1–14
bleomicin / bleomycin	10 mg/m ² iv. ili/or im/IM	8. dan/day 8
vinkristin / vincristine	1,4 mg/m ² iv. (maks. 2 mg)	8. dan/day 8
CCEP		ciklus se ponavlja svaka 4 tjedna / cycle is repeated every 4 weeks
lomustin / lomustine 80 mg/m ² po.		1. dan/day 1
etopozid / etoposide 100 mg/m ² po.		1. do 7. dan/days 1–7
klorambucil / chlorambucil 4 mg po.		1. do 7. dan/days 1–7
prednizon / prednisone 50 mg/m ² po.		1. do 7. ili 14. dan/days 1–7 or 14
CEOP		
Kao CHOP, samo se umjesto doksorubicina daje etopozid 50 mg/m ² /dan iv. ili 100 mg/m ² /dan po. od 1. do 3. dana / As CHOP, only instead of doxorubicin etoposide is given 50 mg/m ² /day IV or 100 mg/m ² /day PO, days 1–3		
CHOEOP		
CHOP + etopozid 100 mg/m ² /dan iv. od 1. do 3. dana / CHOP + etoposide 100 mg/m ² /day IV, days 1–3		
EPOCH		ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna uz G-CSF od 6. dana / cycle is repeated every 3 weeks with G-CSF from day 6
etopozid 50 mg/m ² u kontinuiranoj infuziji / etoposide 50 mg/m ² in continuous infusion		1. do 4. dana/days 1–4
vinkristin 0,4 mg/m ² u kontinuiranoj infuziji / vincristine 0.4 mg/m ² in continuous infusion		1. do 4. dana/days 1–4
doksorubicin 10 mg/m ² u kontinuiranoj infuziji / doxorubicin 10 mg/m ² in continuous infusion		1. do 4. dana/days 1–4
ciklofosamid 750 mg/m ² iv./cyclophosphamide 750 mg/m ² IV		5. dan/day 5
prednizon 60 mg/m ² / prednisone 60 mg/m ²		1. do 5. dana/days 1–5
U DA (dose adjusted) inačici doza se etopozida, doksorubicina i ciklofosfamida podiže dok se ne postigne značajna citopenija između ciklusa / In DA (dose adjusted) variant the doses of etoposide, doxorubicin and cyclophosphamide are increased until marked cytopenia is achieved between cycles		
VIDAL		ciklus se ponavlja svakih 5 tjedana / cycle is repeated every 5 weeks
etopozid / etoposide 100 mg/m ² iv.		1. do 3. dana/days 1–3
ifosfamid / ifosfamide 1200 mg/m ² iv.		1. do 3. dana/days 1–3
deksametazon / dexamethasone 40 mg		1. do 3. dana/days 1–3
asparaginaza / asparaginase 4000 j/m ² iv. ili im.		8, 10, 12, 14, 16, 18. i 20. dan/days 8, 10, 12, 14, 16, 18 and 20
Visoke doze metotreksata i citarabina / High doses of methotrexate and cytarabine		ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna/cycle is repeated every 3 weeks
metotreksat 3,5 g/m ² u infuziji tijekom 4 h / methotrexate 3.5 g/m ² in infusion for 4 hr		1. dan/day 1
citarabin 2x2 g/m ² u infuziji tijekom 2 h/cytarabine 2x2 g/m ² in infusion for 2 hr		2. i 3. dan/days 2–3
folinska kiselina/folinic acid		

masa > 5 cm, simptomi uzrokovani bolešću, vrijeme podvostručenja tumorske mase kraće od 1 godine (za način kvantificiranja tumorske mase vidi odjeljak »Praćenje i procjena odgovora na liječenje«), B-simptomi i citopenija te eventualno III. i IV. stadij.

Uvodno liječenje treba provesti sa 6 ciklusa terapije po shemi R-CHOP i 2 dodatna ciklusa rituksimaba. Bolesnici-ma kod kojih je važno smanjiti toksičnost terapije može se umjesto R-CHOP-a dati R-COP. R-bendamustin će postati terapija izbora kada lijek bude dostupan u Hrvatskoj.

Inicijalnu evaluaciju treba provesti nakon 3–4 ciklusa, a završnu na kraju uvodne terapije. Povoljnim odgovorom smatra se postizanje najmanje PR-a. Nakon završetka uvod-

ne terapije bolesnike treba nastaviti liječiti terapijom održavanja rituksimabom svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine.

1. linija, stariji od 65 godina, II. do IV. stadij

Indikacije za početak liječenja su kao u mlađih osim što stadij nije važan. Bolesnike treba liječiti s 8 ciklusa rituksimaba i 6 ciklusa kemoterapije klorambucilom i glukokortikoidima ili po shemi COP. Kao i kod mlađih, R-bendamustin će postati terapija izbora kada lijek bude dostupan u Hrvatskoj. Procjena učinka liječenja ista je kao u mlađih bolesnika. Nakon postizanja zadovoljavajućeg odgovora treba nastaviti terapijom održavanja rituksimabom svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine.

2. linija, mlađi od 65 godina, II. do IV. stadij

Kao i u 1. liniji, s liječenjem treba početi kad se za to pojave indikacije. Preporučena terapija je R-FND. Alternativne terapijske sheme su R-EPOCH i R-bendamustin. Prvu reevaluaciju treba učiniti nakon 3 ciklusa. Ako je postignut najmanje PR bez infiltracije koštane srži, bolesnicima treba prikupiti autologne matične krvotvorne stanice i autotransplantirati ih. Tijekom tih postupaka treba im dati još 3 ciklusa rituksimaba (ukupno 6). Ako je bolesnik odgovorio na terapiju, ali nedovoljno za prikupljanje matičnih krvotvornih stanica, treba terapiju nastaviti još 3 ciklusa, ponoviti reevaluaciju i, ako su ispunjeni kriteriji, pokušati prikupiti matične krvotvorne stanice i autotransplantirati ih.

Bolesnike koji su u PR-u, nKR-u ili KR-u, a nije im se uspio prikupiti transplantat ili imaju infiltriranu koštanu srž, treba nakon završetka uvodne terapije nastaviti liječiti terapijom održavanja rituksimabom svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine.

Bolesnici kod kojih se relaps javio manje od 6 mjeseci od završetka prethodne uvodne imunokemoterapije (ne terapije održavanja rituksimabom) liječe se kemoterapijom bez rituksimaba.

Kasnije linije, stariji od 65 godina, II. do IV. stadij

Bolesnicima čija je remisija trajala dugo može se ponoviti R-COP ili R-klorambucil. Onima koji su primali R-CHOP ili je odgovor trajao kratko treba dati 6 ciklusa neke druge, obično intenzivnije, kemoterapije u kombinaciji s rituksimabom (npr. COP nakon klorambucila, CHOP ili FND nakon COP-a, FND nakon CHOP-a). Bendamustin će i u ovoj indikaciji postati lijek izbora kada postane dostupan u Hrvatskoj. Procjena učinka liječenja ista je kao u 1. liniji. Nakon postizanja zadovoljavajućeg učinka treba nastaviti terapijom održavanja rituksimabom svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine.

Rituksimab nema smisla davati bolesnicima kod kojih se relaps javio manje od 6 mjeseci od završetka prethodne uvodne imunokemoterapije (ne terapije održavanja rituksimabom).

Ekstranodalni i splenički limfomi marginalne zone

Kod bolesnika s infekcijom HCV-om i ekstranodalnim limfomom treba prije početka sustavnog liječenja prvo pokušati eradicirati HCV uobičajenom antivirusnom terapijom. Uspješna eradicacija virusa može dovesti do regresije limfoma.

Procjenu odgovora na liječenje treba provesti nakon 3–4 ciklusa i na kraju liječenja, a povoljan je odgovor postizanje najmanje PR-a.

Maltom želuca

Prva linija liječenja je terapija za eradicaciju *H. pylori*, bez obzira na to je li bakterija dokazana u biopsiji ili nije. Procjena odgovora provodi se gastroskopijom i višestrukim biopsijama sluznice želuca otprilike 3 mjeseca od početka liječenja. Ako je tumor malen ili u regresiji, može se nastaviti s opservacijom još 3 mjeseca. Ako je tumor velik ili nije regresirao, treba provesti imunokemoterapiju po shemi R-COP ili/i zračenje želuca.

Maltom pluća

Indikacije za početak liječenja su brza progresija tumora i simptomi uzrokovani limfomom. Bolesnike koji nemaju

indikacije za početak liječenja treba opservirati, a one koji ih imaju liječiti R-COP-om.

Maltom orbite

Prva linija liječenja je eradicacija ev. klamidijske infekcije doksiciklinom u dozi od 2x100 mg tijekom dva tjedna. Kao i kod maltoma želuca, antibiotik treba dati bez obzira na to je li u obrisku spojnice dokazan uzročnik ili nije. Ako uz ovakvo liječenje bolest progredira ili nakon 3 mjeseca nije došlo do regresije limfoma, bolesnike treba liječiti kombinacijom rituksimaba i klorambucila ili zračenjem ako je radioterapiju moguće provesti bez opasnosti od oštećenja vida.

Splenički limfom marginalne zone

Bolesnike treba liječiti kad za to postoji indikacija. Iako je bolest pri dijagnozi proširena u koštanu srž i krv, prva je linija terapije splenektomija. Najmanje 2, a optimalno 3 tjedna prije splenektomije treba ih cijepiti protiv pneumokoka. Cijepljenje treba ponavljati svakih 5 godina. Bolesnike u relapsu nakon splenektomije i one s kontraindikacijom za kirurški zahvat treba liječiti R-COP-om ili R-klorambucilom.

B-velikostanični limfom (B-LCL)

Inicijalno određivanje proširenosti i završna evaluacija na kraju sveukupnoga planiranog liječenja provode se PET-CT-om, a procjene odgovora tijekom liječenja samo CT-om.

1. linija, I. stadij

Bolesnike s tumorom najvećeg promjera većeg od 5 cm ili s povišenim LDH-om treba liječiti sa 6 ciklusa terapije po shemi R-CHOP i zračenjem zahvaćenog polja tijekom čega im treba dati još 2 ciklusa rituksimaba. Ako se nakon 3–4 ciklusa ne postigne PR, imunokemoterapiju treba prekinuti i odmah započeti sa zračenjem. Bolesnike bez čimbenika rizika treba liječiti s 3 ciklusa kemoterapije po shemi CHOP i zračenjem zahvaćenog polja.

1. linija, II. do IV. stadij

Bolesnike s aaIPI=0 treba liječiti sa 6 ciklusa imunokemoterapije po shemi R-CHOP i 2 ciklusa rituksimaba. Bolesnike starije od 60 godina s aaIPI>0 i mlađe od 60 godina s aaIPI=1 treba liječiti s 8 ciklusa R-CHOP-a. Bolesnici mlađi od 60 godina s aaIPI>1 mogu se liječiti s 8 ciklusa R-CHOP-a ili intenzivnije, s 8 ciklusa R-CHOEP14 ili DA-R-EPOCH-om. Regije s tumorom koji je inicijalno bio veći od 7,5 cm te neke ekstranodalne lokalizacije (ponajprije kost i kontralateralni testis) treba nakon završetka imunokemoterapije ozračiti. Ozračiti treba i bolesnike koji su nakon završetka imunokemoterapije u PR-u s lokaliziranom aktivnom bolesti. Povoljan je odgovor najmanje PR u prvog i KR u završnoj evaluaciji.

Kasnije linije liječenja, transplantabilni bolesnik, II. do IV. stadij

Liječenje treba provesti s 2–4 ciklusa neke od uobičajenih kemoterapijskih shema. U Hrvatskoj se za to trenutačno rabe ICE, DHAP, miniBEAM, HDIM i DA-EPOCH, nema dokaza da je ijedna bolja od druge. Ako je od posljednje primjene rituksimaba do relapsa prošlo više od 6 mjeseci, kemoterapiji treba dodati rituksimab bez obzira na to što je riječ o neregistriranoj indikaciji. Nakon postizanja PR-a bo-

lesniku treba pokušati prikupiti autologne krvotvorne matične stanice i autotransplantirati ih. Područja koja nisu bila u KR-u prije transplantacije treba nakon oporavka ozračiti. Mladi bolesnici u dobrom stanju s kemosenzitivnom bolesti u relapsu nakon autotransplantacije mogu se pokušati alo-transplantirati.

Kasnije linije, netransplantabilni bolesnik, II. do IV. stadij

Cilj je liječenja ponajprije palijativan. Kemoterapija izbora je CCEP. Ako je od posljednje primjene rituksimaba do relapsa prošlo više od 6 mjeseci, kemoterapiji treba dodati rituksimab. Ako se postigne remisija, polja zahvaćena limfomom mogu se pokušati ozračiti.

Profilaksa širenja limfoma u središnji živčani sustav (SŽS)

Profilaksa širenja B-LCL-a u SŽS indicirana je u bolesnika koji su HIV+, imaju limfom testisa, srca ili intravaskularni limfom. Profilaksu treba razmotriti u bolesnika s tumorskom masom koja je blizu SŽS-a, sa zahvaćanjem dojke, Waldeyerova prstena, paranazalnih sinusa, retroperitoneuma i koštane srži. Profilaksa se provodi intratekalnom primjenom 15 mg metotreksata tijekom svakoga kemoterapijskog ciklusa.

Limfom plaštenih stanica (MCL)

1. linija

Bolesnike s indolentnim MCL-om dovoljno je samo opservirati dok se ne pojave indikacije za liječenje. Najčešće su to žene s leukemijskom prezentacijom.

Liječenje bolesnika mlađih od 65 godina treba provesti imunokemoterapijom koja sadržava visoke doze citarabina. Preporučena terapija je 6 ciklusa alternirajućeg R-CHOP/R-DHAP-protokola. Prvu procjenu odgovora treba provesti nakon 3, a drugu nakon 6 ciklusa. Povoljan je odgovor PR, nakon 6. ciklusa bez infiltracije koštane srži. Alternativna kemoterapijska shema je R-hiper-CVAD. Bolesnicima koji su povoljno odgovorili na liječenje treba prikupiti matične krvotvorne stanice i autotransplantirati ih. Tijekom tih postupaka treba im dati još 2 ciklusa rituksimaba. Bolesnicima koji su odgovorili na liječenje, ali im nije bilo moguće prikupiti transplantat, treba nakon što dobiju još 2 ciklusa imunokemoterapije (ukupno 8) nastaviti terapijom održavanja rituksimabom svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine.

Liječenje bolesnika starijih od 65 godina treba provesti s 8 ciklusa terapije po shemi R-CHOP s procjenom odgovora na liječenje nakon 3–4 ciklusa i na kraju terapije. Bolesnike koji su na liječenje odgovorili treba nastaviti liječiti terapijom održavanja rituksimabom svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine.

Umjesto R-CHOP-a mogu se dati slični protokoli, npr. R-EPOCH. Regije s inicijalno velikom tumorskom masom i one koje prije autotransplantacije nisu bile u kompletnoj remisiji mogu se nakon oporavka ozračiti.

Kasnije linije liječenja, proširena bolest

Ako je od posljednjeg ciklusa rituksimaba prošlo više od 6 mjeseci, u terapiju treba uključiti rituksimab. Mlade bolesnike koji nisu prije liječeni visokim dozama citarabina treba liječiti DHAP-om ili hiper-CVAD-om. Starijima, ako prije nisu primali visoke doze citarabina, a mogu podnijeti taj oblik liječenja, može se dati HAD. Druge terapijske opcije su FC, bendamustin, talidomid, bortezomib, temsirolimus i lenalidomid. Nema komparativnih studija, a izbor ovisi o prijašnjoj terapiji i dostupnosti lijekova. Kod bole-

snika mlađih od 65 godina s kemosenzitivnom bolesti u relapsu nakon autotransplantacije treba razmotriti mogućnost alo-transplantacije.

Burkittov limfom

S obzirom na to da se radi o vrlo brzo rastućem limfomu, važno je da dijagnostička obrada bude što brža. Preporučene terapijske opcije su DA-R-EPOCH uz intratekalnu profilaksu, a u centrima koji s tim imaju iskustva protokoli temeljeni na visokim dozama metotreksata uz dodatak rituksimaba. U potonjem slučaju bolesnicima se s lokaliziranom bolesti može dati manji broj ciklusa (obično 4). Povoljan odgovor na liječenje jest najmanje PR pri prvoj evaluaciji i KR na kraju terapije. Područja s inicijalno velikom tumorskom masom i ona koja nakon završetka imunokemoterapije nisu u kompletnoj remisiji mogu se ozračiti.

Neklasificirani agresivni B-limfom sa značajkama između B-LCL-a i Burkittova limfoma

Radi se o novom i rijetkom entitetu pa su klinička iskustva oskudna. Bolesnici s ovom vrstom limfoma imaju lošiju prognozu od onih s B-LCL-om ili Burkittovim limfomom. Hrvatski hematolozi preporučuju da se liječe kao Burkittov limfom, a kod mlađih od 65 godina treba razmotriti autotransplantaciju u 1. remisiji.

Neklasificirani agresivni B-limfom sa značajkama između B-LCL-a i Hodgkinova limfoma

Kao i kod prethodnoga, radi se o novom i rijetkom entitetu pa su klinička iskustva oskudna. Inicijalno određivanje proširenosti i završnu evaluaciju na kraju cjelokupnog planiranog liječenja treba provesti PET-CT-om, a procjene odgovora tijekom liječenja samo CT-om. Preporuka je hrvatskih hematologa da se bolesnici mlađi od 65 godina liječe kombinacijom 6 ciklusa eBEACOPP-a i rituksimaba. Područja s inicijalno velikom tumorskom masom ili u PR-u nakon imunokemoterapije treba poslije završetka sustavnog liječenja ozračiti. Povoljan odgovor najmanje je PR pri prvoj evaluaciji i KR na kraju liječenja.

Primarni B-velikostanični limfom središnjega živčanog sustava (SŽS)

U ovu kategoriju spadaju i B-LCL bulbusa oka, ali ne i limfomi očnih adneksa. Procjenu proširenosti bolesti i odgovora na liječenje treba provoditi MR-om. Lumbalna punkcija nije nužna za postavljanje dijagnoze ili određivanje proširenosti bolesti, a kod bolesnika s povišenim intrakranijalnim tlakom može biti opasna.

U bolesnika mlađih od 65 godina, dobra općeg stanja i uredne bubrežne i jetrene funkcije, terapija izbora su 4 ciklusa kombinacije visokih doza metotreksata i visokih doza citarabina. Procjenu odgovora treba provesti nakon 2 i 4 ciklusa, povoljan je ishod najmanje PR. Bolesnike s urednom bubrežnom i jetrenom funkcijom lošijeg općeg stanja i one u dobi od 65 do 75 godina treba liječiti samo visokim dozama metotreksata. Ako se stanje bolesnika tijekom liječenja popravi, treba razmotriti mogućnost intenziviranja liječenja. Nakon završetka sustavnog liječenja bolesnicima treba ozračiti mozak, a, ako su bili zahvaćeni, i druge dijelove SŽS-a. Vrlo stare bolesnike, one s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom ili u vrlo lošem stanju treba liječiti palijativno samo zračenjem. Nema dokaza da dodatak rituksimaba ili intratekalna kemoterapija poboljšavaju ishod.

Periferni T-stanični limfomi

Periferni T-stanični limfom bez dodatnih obilježja (NOS), angioimunoblastični limfom, ALK-negativni anaplastični velikostanični limfom

Radi se o razmjerno rijetkim bolestima loše prognoze za koje ne postoje randomizirane studije. Rezultati liječenja CHOP-om 21 nisu dobri pa hrvatski hematolozi preporučuju da se, barem kod mlađih bolesnika bez komorbiditeta i s nepovoljnim prognostičkim čimbenicima, uvodna terapija intenzivira. Preporučene opcije za mlađe od 60 godina su CHOEP i DA-EPOCH. U transplantabilnih bolesnika procjene odgovora na liječenje treba provesti nakon 3 i 6 ciklusa. Povoljan je ishod PR, nakon 6. ciklusa bez infiltracije koštane srži. Bolesnicima koji su odgovorili na liječenje treba pokušati prikupiti matične krvotvorne stanice i auto-transplantirati ih. Nakon oporavka treba ozračiti regije s inicijalno velikom tumorskom masom i one koje prije auto-transplantacije nisu bile u kompletnoj remisiji.

Profilaksa širenja limfoma u SZS provodi se kao za B-LCL. T-NHL su agresivniji pa je i rizik od ove komplikacije veći.

ALK+ anaplastični velikostanični limfom

Bolesnike s ovim limfomom treba liječiti kao one s B-LCL-om samo bez rituksimaba, u prvoj liniji CHOP-om, CHOEP-om ili DA-EPOCH-om, a autotransplantirati ih treba u 2. remisiji.

NK-stanični limfomi

Klinička istraživanja provedena najviše u istočnoj Aziji, gdje su ove bolesti češće, pokazala su da su NK-stanični tumori osjetljivi na asparaginazu, što je dovelo do promjene u pristupu liječenju ovih bolesti.

Lokalizirani ektranodalni NK-stanični limfom nosnog tipa

Bolesnike s ovom dijagnozom treba prvo liječiti zračenjem s konkomitantnom primjenom cisplatine 30 mg/m² jedanput na tjedan, a potom sustavnom terapijom temeljenom na asparaginazi. Preporučeni terapijski protokol je VIDAL. Povoljan je odgovor KR na kraju liječenja.

Prošireni NK-stanični limfomi

Najbolji rezultati postižu se kemoterapijom temeljenom na asparaginazi. Preporučena terapijska opcija je 6–8 ciklusa AspaMetDexa. Povoljan odgovor na liječenje je najmanje PR nakon 3 ciklusa i KR na kraju liječenja. Bolesnici mlađi od 65 godina mogu se nakon 6 ciklusa terapije autotransplantirati.

Kožni limfomi

Indolentni B-stanični kožni limfomi

Prva linija liječenja lokalizirane bolesti jest zračenje zahvaćenog polja. U slučaju relapsa može se dati monoterapija rituksimabom, a tek potom ne odveć agresivna imunokemoterapija, npr. R-COP. Proširenu bolest treba prvo liječiti monoterapijom rituksimabom, a tek ako se ne postigne zadovoljavajući odgovor ili dođe do relapsa, R-COP-om, ev. uz dodatak radioterapije. Cilj je liječenja postići barem PR.

Agresivni B-stanični kožni limfomi

Agresivne B-stanične kožne limfome bez nepovoljnih prognostičkih čimbenika treba liječiti s 3 ciklusa R-CHOP-a i

zračenjem zahvaćenog polja, a one s nepovoljnom prognozom sa 6 ciklusa R-CHOP-a i zračenjem zahvaćenog polja. Cilj je liječenja postići KR.

Mycosis fungoides (MF) i Sézaryjev sindrom (SS)

MF je neizlječiva bolest najčešće indolentna tijekom koje liječe uglavnom dermatolozi, a tek nakon progresije i hematolozi. Preporuke za primjenu različitih terapijskih opcija prikazane su u tablici 7.

Tablica 7. Preporučene terapijske opcije za liječenje kožnih limfoma
Table 7. Recommended treatment options for cutaneous lymphomas

Stadij / Stage	1. linija / 1st line	2. linija / 2nd line
IA	Steroidi / Steroids BCNU PUVA	UVB
IA (1 lezija) / IA (1 lesion)	RT	
IB-IIA	BCNU PUVA	PUVA+IFN Dermopan
IIB	PUVA+IFN BCNU	Niske doze MTX-a, prednizon, klorambucil / Low doses of MTX, prednisone, chlorambucil Dermopan
III	PUVA+IFN	Niske doze MTX-a, prednizon, klorambucil Dermopan, RT / Low doses of MTX, prednisone, chlorambucil
IVA/B		Klorambucil/prednizon, CHOP, CNOP, FC, FND, gemcitabin, 2-CDA, pentostatin / Chlorambucil/prednisone, CHOP, CNOP, FC, FND, gemcitabine, 2-CDA, pentostatin
Sézary	PUVA+IFN Fotofereza / Photo-phoresis	Klorambucil/prednizon, CHOP, CNOP, FC, FND, gemcitabin, 2-CDA, pentostatin / Chlorambucil/prednisone, CHOP, CNOP, FC, FND, gemcitabine, 2-CDA, pentostatin

Hodgkinov limfom (HL)

Prognostički faktori za HL navedeni su u tablici 8. Kao i kod sustavnog B-LCL-a inicijalno određivanje proširenosti i završnu evaluaciju na kraju cjelokupnog liječenja treba provesti PET-CT-om, a procjene odgovora tijekom liječenja samo CT-om uz iznimku navedenu u odjeljku o 1. liniji liječenja bolesnika s III. do IV. stadijem.

Tablica 8. Prognostički čimbenici za Hodgkinov limfom
Table 8. Prognostic factors in Hodgkin's lymphoma

I. i II. stadij/Stages I and II
Zahvaćeno ≥ 3 regije limfnih čvorova / Involved ≥ 3 lymph node regions
Velika tumorska masa u mediastinumu (promjera većeg od 1/3 toraksa) / Large mediastinal tumor mass (diameter over 1/3 of thorax)
SE ≥ 50 bez B-simptoma/ESR ≥ 50 without B symptoms SE ≥ 30 i B-simptomi/ESR ≥ 30 and B symptoms
Ekstranodalna bolest/Extranodal disease
Za nepovoljnu prognozu dovoljan je jedan kriterij / One criterion is sufficient for unfavourable prognosis.
III. i IV. stadij – Hasencleverov indeks/Stages III and IV – Hasenclever Index
Dob ≥ 45 godina/Age ≥ 45 years
Muški spol/Male sex
Leukociti/White cell count ≥ 15,0 x 10 ⁹ /L
Limfociti/Lymphocyte count < 0,6 x 10 ⁹ /L ili < 8% u DKS-u
Hemoglobin < 105 g/L
Albumin < 40 g/L
IV. stadij/Stage IV
Bolesnici s 3 ili više kriterija imaju lošu prognozu. / Patients with 3 or more criteria have poor prognosis.

1. linija, I. i II. stadij

Bolesnike bez nepovoljnih prognostičkih čimbenika treba liječiti s 2 ciklusa ABVD-a i zračenjem, dok onima s nepovoljnim prognostičkim čimbenicima treba prije zračenja dati 4 ciklusa ABVD-a. Početnu procjenu odgovora na liječenje treba napraviti nakon završetka kemoterapije, a završnu nakon zračenja. Povoljan je odgovor najmanje PR nakon kemoterapije i KR nakon zračenja.

1. linija, III. i IV. stadij

Bolesnike mlađe od 60 godina s 0–2 nepovoljna prognostička čimbenika treba liječiti sa 6–8 ciklusa ABVD-a uz procjenu odgovora na liječenje nakon 4 ciklusa i na kraju terapije. Povoljan je ishod najmanje PR na inicijalnoj i KR na završnoj evaluaciji.

Najučinkovitiji način liječenja bolesnika mlađih od 60 godina s 3 i više nepovoljnih prognostičkih čimbenika jest 6 ciklusa eBEACOPP-a. Ova terapija ima više nuspojava i češće dovodi do neplodnosti. Alternativa eBEACOPP-u, pogotovo u mladih bolesnika bez djece, jest započeti liječenje ABVD-om, a početnu procjenu odgovora na liječenje napraviti samo PET-om nakon 1–2 ciklusa. Ako nalaz govori za KR, može se nastaviti liječenje ABVD-om. U suprotno terapiju treba intenzivirati i dati 6 ciklusa eBEACOPP-a. Kod liječenja BEACOPP-om procjene odgovora na liječenje provode se nakon 3–4 ciklusa i na kraju liječenja. Povoljan je ishod najmanje PR na prvoj i KR na završnoj evaluaciji. Bolesnike koji su nakon kemoterapije u PR-u s lokaliziranim aktivnosti bolesti treba ozračiti. Nakon kemoterapije mogu se ozračiti i neke ektranodalne lokalizacije limfoma, pogotovo kost.

Bolesnici stariji od 60 godina slabo podnose agresivne kemoterapijske protokole pa je terapija izbora 6 ciklusa ABVD-a. Procjena odgovora, povoljan ishod i indikacije za zračenje isti su kao kod mlađih.

Kasnije linije, mlađi od 65 godina

Terapija izbora su intenzivna kemoterapija i autotransplantacija. Nakon oporavka mogu se područja koja prije transplantacije nisu bila u remisiji ozračiti. U uvodnoj se terapiji u Hrvatskoj rabe različiti protokoli: DHAP, HDIM, ICE i miniBEAM. Nema dokaza da je ijedan bolji od drugih. Izgleda da među njima nema unakrižne rezistencije. Transplantat, osim u slučajevima kad je infiltrirana koštana srž, treba pokušati prikupiti nakon 1. ciklusa terapije, procjenu učinka liječenja napraviti nakon 2, osim kod miniBEAM-a, kod kojeg se daje samo jedan ciklus. Ako je postignut najmanje PR, liječenje treba nastaviti autotransplantacijom i ev. zračenjem.

Kod mlađih bolesnika, dobra općeg stanja, s kemosenzitivnom bolesti, u relapsu nakon autotransplantacije, treba razmotriti mogućnost liječenja alogeničnom transplantacijom sa smanjenim intenzitetom kondicioniranja.

Limfomi u imunokompromitiranih osoba i posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaji (PTLD)

Broj ovih limfoma raste zbog sve dužeg preživljavanja bolesnika inficiranih HIV-om i sve većeg broja osoba s transplantiranim organima.

Kod bolesnika inficiranih HIV-om treba tijekom liječenja nastaviti visokoučinkovitim antiretrovirusnim liječenjem (HAART), a limfom liječiti kako je uobičajeno, osim što je, zbog nešto veće hematološke toksičnosti, poželjno izbjeći najintenzivnije protokole (npr. eBEACOPP).

Prvi korak u liječenju PTLD-a je smanjenje imunosupresije koliko je to moguće, a da se ne ugrozi život bolesnika. Azatioprin i mofetil-mikofenolat najbolje je prekinuti, a dozu takrolimusa i ciklosporina sniziti. Ako je limfom lokaliziran, treba ga liječiti zračenjem ili operacijom. U proširenim bolestima niskog rizika može se nakon toga bolesnik opservirati, a protulimfomsko liječenje započeti tek ako ne dođe do regresije. Prva linija liječenja je monoterapija rituksimabom, a druga terapija uobičajena za tu vrstu limfoma. Bolesnike s bolestima visokog rizika treba liječiti uobičajenim imunokemoterapijskim shemama i ev. zračenjem, osim što, kao i u bolesnika s HIV-om, treba izbjegavati najagresivnije protokole. Kod bolesnika s transplantiranim srcem poželjno je pokušati izbjeći terapiju antraciklinima (vidi odjeljak o liječenju bolesnika s bolestima srca).

Liječenje limfoma i bolesti srca

Antraciklini i zračenje medijastinuma mogu dovesti do popuštanja srca, pogotovo kod bolesnika koji otprije imaju oštećeno srce. Optimalno bi bilo svim bolesnicima prije početka liječenja napraviti UZ srca i pretragu ponavljati svaka dva ciklusa. S obzirom na to da se na pretragu dugo čeka, realno nije moguće na ovaj način pratiti sve bolesnike s limfomom koji se liječe potencijalno kardiotskičnom terapijom. Zbog toga je preporuka hrvatskih hematologa da se prije početka liječenja protokolima koji sadržavaju antracikline (CHOP, CHOEP, ABVD i sl.) UZ srca napravi svim bolesnicima s povećanim rizikom od srčane bolesti: starijima od 60 godina, onima sa slabo kontroliranom arterijskom hipertenzijom, dijabetesom melitusom i anamnezom bolesti srca. Ako je eejekcijska frakcija (EF) uredna, mogu se liječiti antraciklinima, no UZ srca je potrebno ponoviti nakon 3. i 6. ciklusa i terapiju promijeniti ako je došlo do smanjenja EF-a za više od 10%. Kontinuirana infuzija doksorubicina nije kardiotskična pa ovakav nadzor nije potreban u bolesnika koje planiramo liječiti (DA-R)-EPOCH-om.

Bolesnike s indolentnim NHL-om i smanjenim EF-om treba liječiti u 1. liniji R-CVP-om, a u kasnijim linijama nekim od preporučenih protokola koji ne sadržavaju antracikline. Kemoterapija izbora za 1. liniju liječenja bolesnika s agresivnim NHL-om i smanjenim EF-om po preporuci hrvatskih hematologa jesu CEOP i EPOCH. Bolesnike s HL-om i smanjenim EF-om treba liječiti COPP-om.

Liječenje limfoma radioterapijom

Uvođenjem vrlo učinkovitih kemoterapijskih protokola u liječenje više nema potrebe za primjenom velikih polja zračenja. Sofisticirane tehnike, uključujući PET/CT-dijagnostiku i visoko konformalno zračenje, danas omogućuju zračenje manjih regija sve do samih limfnih čvorova koji su aktualno zahvaćeni limfomom, što omogućuje da se ovom visoko učinkovitom metodom liječenja postignu maksimalni rezultati uz istodobno smanjenje toksičnosti.

Osnovni principi suvremene radioterapije u združenom liječenju limfoma

Danas se radioterapija bolesnika s limfomima provodi na megavoltažnim uređajima za zračenje – linearnim akceleratorima s energijama fotona većim od 6 MeV. Uobičajene tehnike zračenja su 3D-konformalna radioterapija ili IMRT (Intensity modulated radiotherapy – zračenje snopovima promjenjiva intenziteta). Kada se zračenje provodi nakon kemoterapije, što je danas najčešće, prije početka radioterapije treba se oporaviti krvna slika. Zračenjem bi trebalo

započeti unutar 5 – 6 tjedana, a nikako ne više od 3 mjeseca od posljednje kemoterapije. Svi bolesnici moraju imati slikovnu evaluaciju bolesti prije i nakon kemoterapije. Stanje remisije utvrđuje se za svaku nodalnu regiju.

Radioterapijski tretman započinje CT – simulacijom koja se najčešće provodi u položaju bolesnika na leđima. Kako bi se osigurala maksimalna točnost i reproducibilnost položaja bolesnika tijekom zračenja, rabe se imobilizacijske termoplastične maske. CT-snimanje uključuje područje s rezidualnom masom uz široke granice kranijalno i kaudalno, a organi rizika moraju biti skenirani u cijelosti. Debljina slojeva iznosi 3–5 mm. Ako je moguće, evaluacijski PET/CT treba učiniti u položaju u kojem će se bolesnik zračiti zbog česte potrebe za fuzioniranjem snimaka dijagnostičkog PET/CT-a s predradioterapijskim CT-om.

Nakon što se učini CT-snimanje kroz željenu regiju (npr. vrat i medijastinum) u specifičnome programskom sučelju obavlja se delineacija ciljnog volumena zračenja i organa rizika u regiji od interesa. Delineacija se obavlja na svakom CT-sloju dok se u cijelosti ne označe sve željene anatomske strukture. Prilikom određivanja (delineacije) ciljnog volumena uzimaju se u obzir tri koncepta definicije zračenog volumena. Prvo se provodi delineacija tzv. GTV-a (engl. Gross tumor volume), koji je primarni proces (svi limfni čvorovi inicijalno zahvaćeni limfomom) ili nakon kemoterapije CT ili PET-pozitivne (rezidualne) mase. Potom se označava tzv. CTV (engl. Clinical target volume), volumen koji treba biti zračen propisanom dozom zbog moguće mikroskopske proširenosti bolesti oko GTV-a. Na kraju se definira PTV (engl. Planning target volume), volumen koji mora biti zračen da bi CTV bio ozračen željenom dozom. PTV se dodaje kao rub od 5 do 15 mm oko CTV-a zbog mogućih sustavnih i slučajnih dnevnih grešaka namještanja bolesnika, pokreta organa (pluća) i dijelova tijela za vrijeme zračenja. Potom računalo obavlja trodimenzionalnu rekonstrukciju, a medicinski fizičari izrađuju optimalni aranžman fotonskih snopova kojima će tumor (ciljni volumen) biti ozračen propisanom dozom zračenja uz istodobno minimalno ozračivanje okolnih organa. Da bi plan zračenja bio prihvatljiv, 95% PTV-a mora biti pokriveno 95%-tnom izodoznom krivuljom. Preporučena je homogenost unutar PTV-a od –5% do +7%.

Postoje tri glavna pristupa prilikom odabira veličine polja zračenja, a primjenjuju se ovisno o patomorfološkoj slici i opsegu bolesti.

- Klasična polja:
 - »Mantle«: uključuje sve supradijafragmalne limfne čvorove
 - »Obrnuti Y«: uključuje retroperitonealne i zdjelične limfne čvorove
- Zahvaćeno polje (Involved field RT (IFRT)) – zrače se samo dijelovi klasičnih polja, zahvaćena nodalna regija i prvi »ešalon« nezahvaćenih limfnih čvorova (regionalno polje).
- Zahvaćeni čvor (Involved node RT (INRT)) – zrače se samo zahvaćeni limfni čvorovi prema nalazu prijeke-moterapijskog PET-a.

Danas se klasična polja rabe samo kod bolesnika koji ne reagiraju na standardno liječenje. U svih ostalih bolesnika s nodalnim limfomom treba rabiti IFRT sa što manjim poljima, vodeći računa o tehničkim mogućnostima i ispunjavanju kriterija za dobro planiranje. Zbog tehničke zahtjevnosti, i slikovnih prikaza i planiranja zračenja, INRT još ni u svijetu ni kod nas nije standardni oblik liječenja.

Prekidi zračenja i modifikacije plana katkad su potrebni radi oporavka koštane srži, radijacijskog oštećenja sluznice

jednjaka itd. Prekidi moraju trajati što je kraće moguće, a ne preporučuje se snižavati dnevnu dozu zračenja. Ako je ciljni volumen prevelik (npr. ekstenzivne rezidualne mase u medijastinumu i abdomenu), potrebno je sekvencijski zračiti zahvaćene regije. U slučaju velikog medijastinalnog ili plućnoga ciljnog volumena potrebna je nova CT-simulacija nakon 10 frakcija u svrhu izrade novog plana kako dolazi do smanjivanja tumorske mase.

Hodgkinov limfom

Bolesnike u I. ili II. stadiju s povoljnim prognostičkim značajkama (tablica 8) treba nakon prve linije kemoterapije ozračiti s 20 Gy, a one s nepovoljnim prognostičkim značajkama s 30 Gy. Ako odgovor na kemoterapiju nije zadovoljio, može se na rezidualnu tumorsku masu dodati »boost« od 6 Gy. Bolesnicima u III. i IV. stadiju, zrače se nakon prve linije kemoterapije samo PET+ regije s 30 Gy, ev. uz 6 Gy »boosta«. Ozračiti samo PET+ dio čvora nije dostatno!

U kasnijim linijama liječenja treba zračiti i regije bez vidljive rezidualne bolesti ako postoji visok rizik od lokalnog relapsa, dozama od 30 do 36 Gy. Iznimno, u vrlo rezistentnim bolestima, može se na lokalizacije na koje je to moguće (npr. vrat) dati i 40 Gy.

Hodgkinov limfom tipa nodularne limfocitne predominacije treba liječiti samo zračenjem u dozi od 30 do 36 Gy ili u kombinaciji s kemoterapijom u dozi od 20 Gy.

Ne-Hodgkinovi limfomi

Indolentni nodalni i kožni B-stanični limfomi

U lokaliziranoj bolesti IFRT-om se postiže odlična lokalna kontrola u više od 95% bolesnika. Dizajn polja zračenja ovisi o regiji, a primjenjuju se doze od 20 Gy koje se kod velike tumorske mase mogu povisiti na 30 Gy. U slučaju recidiva bolesti ili kod palijativnog pristupa moguće je provoditi radioterapiju s ukupno 4 Gy u dvije pojedinačne frakcije – 2x2 Gy, ili standardnim fracioniranjem aplicirati 30–40 Gy.

Ekstranodalni limfomi marginalne zone

U liječenju MALT-limfoma želuca zračenje se može rabiti kao primarna terapija nakon neuspjeha eradikacijske terapije ili nakon neuspjeha imunokemoterapije. Ciljni volumen obuhvaća cijeli želudac i perigastrične limfne čvorove (+/- celijačne limfne čvorove) uz dodanu marginu od 2 cm u svim smjerovima zbog respiratornog pomicanja organa. Aplicira se doza zračenja od 20 do 30 Gy u 10–20 frakcija (1,5 Gy na dan) uz eventualno »boost« zračenje do 6 Gy na rezidualnu bolest.

MALT-limfomi orbitalne regije zrače se dozom od 20 do 30 Gy u 10–15 frakcija uz lokalnu kontrolu od 95%. MALT-limfom parotida liječi se zračenjem cijele parotidne žlijezde (površinski i duboki rezanj).

Agresivni limfomi

U prvoj liniji liječenja indikacije za zračenje jesu lokalizirana bolest, inicijalno velika tumorska masa (»bulky«) i PR s lokaliziranom aktivnosti bolesti. Uobičajena doza zračenja za B-stanične limfome je 30 Gy, ev. uz »boost« od 6 Gy na rezidualnu tumorsku masu. Kod bolesnika s testikularnim limfomom potrebno je nakon završetka sustavnog liječenja provesti skrotalnu radioterapiju dozom od 25 do 30 Gy. Kost zahvaćenu limfomom treba također ozračiti nakon završenoga sustavnog liječenja, dozom od 30 do 40 Gy.

Kod NK-staničnog ekstranodalnog limfoma nosnog tipa liječenje počinje lokalnom radioterapijom dozom od naj-

manje 40 Gy. Uz to se može konkomitantno primjenjivati cisplatina (vidi odjeljak o sustavnom liječenju). Optimalne doze zračenja NK/T-stanični NHL-a nisu dobro definirane. Mogu se rabiti doze od 30 do 40 Gy pa i više.

Podaci o ulozi zračenja u liječenju bolesnika s limfomom plaštenih stanica jesu oskudni pa pristup treba biti individualiziran.

S obzirom na lošu prognozu bolesnika s recidivom agresivnog limfoma, indikacije za zračenje su šire, a doze više. Nakon provedenoga sustavnog liječenja mogu se ozračiti i područja koja su u KR-u ako je rizik od recidiva u tom području visok. Doze zračenja su od 30 Gy za područja u KR-u do maksimalno podnošljivih za lokaliziranu refrakturnu bolest.

Organizacijski aspekti radioterapije limfoma

Bolesnici s limfomom upućuju se na zračenje drugim liječnicima, a nerijetko i u drugu bolnicu. Za zračenje postoje liste čekanja. Da bi se radioterapija mogla primijeniti kvalitetno i na vrijeme, nužna je dobra, potpuna i pravodobna komunikacija između hematologa i radijacijskih onkologa. Stoga hematolog koji vodi bolesnika treba:

1. Bolesnika kod kojeg planira zračenje prikazati radijacijskom onkologu čim se postavi indikacija ne čekajući završetak sustavnog liječenja.
2. Jasno naznačiti koja područja treba zračiti, koja je indikacija za zračenje, kada se očekuje završetak sustavnog liječenja i kada bi sa zračenjem trebalo započeti. Doze zračenja treba odrediti dogovorno u skladu s navedenim preporukama.

3. Bolesnika uputiti radijacijskom onkologu s potpunom medicinskom dokumentacijom koja mora uključivati snimke i nalaze svih učinjenih slikovnih pretraga.

4. Dati upute bolesniku o potrebnoj kontrolnoj obradi i ev. drugim postupcima nakon završetka zračenja.

Najbolji način da se ovo postigne jest formiranje stalnih timova u koje se osim hematologa i radijacijskih onkologa mogu uključiti i radiolozi, odnosno specijalisti nuklearne medicine te redovita komunikacija članova tima, ponajprije radijacijskih onkologa, s hematolozima iz drugih gradova koji upućuju bolesnike na zračenje u određeni centar.

Popis nazočnih

Voditelji: S. Gašparov, M. Kralik, I. Aurer, F. Šantek

Izjestitelji: I. Ilić, S. Dotlić, N. Jonjić, D. Batinić, B. Grahovac, MM. Kardum-Paro, S. Davidović, R. Lasan-Trčić, I. Kardum Skelin, D. Huić, A. Balenović, M. Hrabak-Paar, D. Ozretić, M. Vukelić-Marković, M. Šimunić-Maras, A. Duletić-Naćinović, T. Valković, R. Ajduković, V. Pejša, A. Peraica-Planinc, I. Radman, S. Ostojić-Kolonić, S. Bašić-Kinda, J. J. Grah, L. Beketić-Orešković, M. Petković, L. Bošković, M. Peitl, D. Gugić, L. Galunić-Bilić,

Nazočili i raspravljali: G. Aralica, M. Dominis, I. Franić-Šimić, K. Gjadrov-Kuveždić, B. Jelić-Puškarčić, G. Kaić, I. Karaman, P. Korać, B. Krušlin, N. Kunac, K. Lučin, B. Mohar, J. Rajc, S. Ries, I. Seili-Bekafigo, H. Šiftar, A. Škrtić, T. Štoos-Veić, Č. Tomasović, R. Zadro, P. Anić, N. Babić, D. Blašković, S. Grbac, M. Grbac-Mazur, B. Klasić, G. Lovrenčić-Prpić, Ž. Maltarić, T. Mišević, J. Popić-Ramač, S. A. Rogan, M. Rubić, Đ. Šošić, B. Coha, D. Čaržavec, E. Čorović-Arneri, V. Čuljak, D. Dujmović, M. Lucijanić, V. Milunović, Z. Mitrović, Z. Perić, Ž. Prka, G. Rinčić, I. Romić-Marčinko, J. Sinčić-Petričević, Ž. Škunca, M. Vodanović, H. Kaučić, Z. Kotromanović

**PRVE HRVATSKE ŠMJERNICE
ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE KRIŽOBOLJE I LUMBOISHIALGIJE
MINIMALNO INVAZIVNIM PROCEDURAMA**

**FIRST GUIDELINES OF CROATIAN INTEREST GROUP
IN DIAGNOSING AND TREATING LOWER BACK AND RADICULAR PAIN
USING MINIMALLY INVASIVE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROCEDURES**

KARLO HOURA, DARKO PEROVIĆ, DRAŽEN KVESIĆ, IVAN RADOŠ,
DAMIR KOVAČ, LEONARDO KAPURAL*

Deskriptori: Križobolja – etiologija, dijagnoza, kirurgija; Radikulopatija – etiologija, dijagnoza, kirurgija; Minimalno invazivni kirurški zahvati – metode; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Križobolja i lumboishialgija su značajni javnozdravstveni problemi. Troškovi operacijskog liječenja iznimno su visoki, a radno sposobni ljudi s ovim bolestima često izostaju s posla. Kroničnu križobolju najčešće uzrokuju degenerativne promjene intervertebralnog diska, malih zglobova i sakroilijakalnog zgloba, dok lumboishialgiju najčešće uzrokuje hernijacija intervertebralnog diska. Svaka minimalno invazivna dijagnostička procedura bolesnika predodređuje za specifični minimalno invazivni terapijski zahvat. Kod bolova u slabinskoj kralježnici uzrokovanih degenerativnim promjenama intervertebralnog diska, bolesniku se preporuča biakuplastika. Ukoliko je križobolja uzrokovana degenerativnim promjenama malih zglobova ili sakroilijakalnog zgloba, tada se primjenjuju procedure radiofrekventne neuroablacije. U slučajevima kada su akutna križobolja i lumboishialgija uzrokovane stenozom spinalnog kanala, a bolesnici nemaju klaudikacije, istima se preporučuju epiduralne steroidne injekcije. Bolesnici s kroničnom lumboishialgijom liječe se s nekom od metoda nukleoplastike ili im se može preporučiti perkutana radiofrekventna neuromodulacija. Svrha je ovih procedura, primjenom dugodjelujućih glukokortikoida i kratkodjelujućeg lokalnog anestetika, te primjenom radiofrekventne struje, bolesnika na duže vrijeme osloboditi bolova te mu poboljšati kvalitetu života.

Descriptors: Low back pain – etiology, diagnosis, surgery; Radiculopathy – etiology, diagnosis, surgery; Surgical procedures, minimally invasive – methods; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Low back and radicular pain recently became a major public health problem. Medical expenses in general, and surgical procedures associated with overall care for the lower back pain are high and growing. Furthermore, these two chronic pain conditions are also leading causes for missed workdays. Degenerative changes of the intervertebral disc, facet joints, sacroiliac joint or disc herniation as described during imaging diagnostics may or may not be the cause of patients' lower back pain. Diagnostic blocks often precede further interventions in order to confirm or dispute a source of the lower back pain. Chronic lower back pain caused by painful intervertebral disc should be treated using biacuplasty. If the pain of the lumbar spine is caused by facet joints or sacroiliac joint, patient can be offered neuroablative procedures using radiofrequency. In cases where the low back and radicular pain are caused by the central and foraminal spinal stenosis patients are advised epidural steroid injections, unless claudications are present. Patients suffering from the chronic radicular pain may be treated with various nucleoplasty procedures or they may be offered percutaneous radiofrequent neuromodulation. The purpose of above advised procedures is to relieve patients' pain, allow optimal physical therapy, and improved functional capacity, consequently providing better quality of life.

Liječ Vjesn 2013;135:187–195

Križobolja i lumboishialgija, uz bolesti kardiovaskularnog sustava, ubrajaju se među najučestalije zdravstvene probleme. Statistički podatci upućuju na činjenicu da će tijekom svojega života oko osamdeset ili čak i više posto populacije barem jedanput imati izolirane boli u križima ili će se te boli iz donjeg dijela leđa širiti niz jednu ili obje noge.¹ Moderan način života, s premalo kretanja, povećanom učestalosti pretilosti, pušenjem te spretjeranim opterećenjima kralježnice tijekom svakodnevnoga rada i/ili sporta, povećava učestalost razvoja degenerativnih promjena na kralježnici. Križobolja i lumboishialgija tako su postale važan javnozdravstveni problem i u zapadnim razvijenim zemljama i u našoj zemlji jer su među vodećim uzrocima izostanka s posla radno sposobne populacije te na drugome mjestu kao najčešći razlog posjeta liječniku.² Iako većina prebrodi

akutnu fazu bolesti, njih oko 10% trpi kronične boli duže od 12 tjedana.³ Navedeni bolesnici trebaju kompleksnu medicinsku skrb i multidisciplinarni pristup liječnikâ više specijalnosti.

Križobolju i/ili lumboishialgiju uzrokuju različiti faktori. Kod ljudi mlađe životne dobi najčešće su to prekomjerna

* **Specijalna bolnica Sv. Katarina, Zabok** (dr. sc. Karlo Houra, dr. med.; Darko Perović, dr. med.), **Poliklinika Lumbago, Zagreb** (mr. sc. Dražen Kvesić, dr. med.), **Klinički bolnički centar Osijek, Osijek** (dr. sc. Ivan Radoš, dr. med.), **Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb** (doc. dr. sc. Damir Kovač, dr. med.), **Carolinas Pain Institute at Brookstown, Wake Forest Baptist Health, 605 Cotton Street, Winston-Salem, 27101, NC, SAD** (prof. dr. sc. Leonardo Kapural, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. K. Houra, Specijalna bolnica Sv. Katarina, Bračak 8, 49210 Zabok, e-mail: khoura1912@gmail.com
Primljeno 21. ožujka 2013., prihvaćeno 13. svibnja 2013.

opterećenja kralježnice koja uzrokuju akutne hernijacije intervertebralnog diska, dok su sporo progredirajuće degenerativne promjene kralježnice najčešći uzrok križobolje kod starije populacije. Uzroci kroničnih tegoba su: degenerativne bolesti diska i fasetnih zglobova kralježnice, problemi sakroilijakalnog zgloba, mekotkivne i koštane stenoze spinalnog kanala kralježnice te instabiliteti i deformiteti kralježnice. Uzrok križobolje mogu biti genetska predispozicija, manjak tjelesne aktivnosti, pretjerana tjelesna težina, pušenje, teži tjelesni rad, nepravilna obuća, ravna stopala, prevelika duševna napetost te kronični stres.⁴

Bol u slabinskom dijelu kralježnice može nastati naglo ili postepeno. S obzirom na trajanje ona može biti akutna, supkronična ili kronična. Križobolja može biti lokalizirana samo u donjem dijelu kralježnice ili se može pojasasto širiti prema naprijed, u kukove ili prepone te međunožje. Širenje boli iz donjeg dijela leđa moguće je u jednu ili obje noge, a takvu bol onda nazivamo lumboishialgijom.

Da bismo potvrdili točan izvor križobolje, a nakon temeljitoga neurološkog pregleda i adekvatne neuroradiološke obrade (MR), od presudne je važnosti napraviti indiciranu invazivnu dijagnostičku obradu. Tek nakon pozitivnih nalaza minimalno invazivnih dijagnostičkih procedura bolesniku se mogu predložiti specifični minimalno invazivni terapijski zahvati s ciljem smanjenja njegovih tegoba. U slučajevima kada se kod bolesnika radi o lumboishialgiji, odnosno kada je izraženija radikularna komponenta boli, nisu potrebne minimalno invazivne dijagnostičke procedure, nego se bolesnicima odmah može predložiti terapijska epiduralna primjena kortikosteroida.

Ciljevi rada

U Hrvatskoj za sada ne postoje jedinstvene i nedvosmislene smjernice za liječenje bolesnika s križoboljom i/ili lumboishialgijom minimalno invazivnim procedurama. Svjesni navedene činjenice i posljedične nužnosti definiranja takvih smjernica, autori su se, uz potporu Hrvatskoga vertebralnog društva i Hrvatskog društva za liječenje boli, odlučili za njihovu izradu. Njihova bi nedvosmisljena primjena olakšala proces liječenja bolesnika s križoboljom i/ili lumboishialgijom te na taj način pomogla ne samo liječnicima različitih specijalnosti koji navedene bolesnike susreću u svakodnevnoj praksi nego i samim bolesnicima koji bi na različitim mjestima dobili identičnu uslugu koja se ne razlikuje od one koju dobivaju bolesnici u zapadnoj Europi ili bilo gdje u svijetu. Ovim smjericama nadalje želimo popularizirati ovaj, do sada u Hrvatskoj zanemareni, segment invazivne medicine kako bi se bolesnicima koji boluju od bolesti kralježnice mogla pružiti šira i kvalitetnija paleta medicinske skrbi, a u svrhu poboljšanja kvalitete života bolesnika s degenerativnim bolestima kralježnice.

Smjernice prikazane u ovome tekstu namijenjene su liječnicima obiteljske medicine, liječnicima medicine rada i sportske medicine, fizijatrima, neurolozima, reumatolozima, neurokirurzima, ortopedima, traumatolozima te anesteziolozima, kao i svim drugim specijalistima koji u svakodnevnoj praksi liječe bolesnike s akutnom i/ili kroničnom križoboljom i/ili lumboishialgijom.

Smjernice se odnose na odrasle bolesnike s akutnom i/ili kroničnom nespecifičnom križoboljom, s križoboljom mehaničkog uzroka, križoboljom uzrokovanom promjenama na malim zglobovima, SI zglobovima te s diskogenom križoboljom. Smjernice se ne odnose na bolesnike kod kojih bi križobolja bila uzrokovana traumom kralježnice, upalnim

bolestima ili primarnim, odnosno sekundarnim tumorima koji zahvaćaju kralježnicu. Nadalje, smjernice se odnose na bolesnike s lumboishialgijom uzrokovanom hernijacijama intervertebralnih diskusa te stenozom spinalnog kanala različite etiologije.

Smjernice su osmišljene na temelju medicine temeljene na dokazima, na temelju recentne medicinske literature te na temelju mišljenja i iskustva autorâ koji se u Hrvatskoj, u svakodnevnoj praksi koriste minimalno invazivnim dijagnostičkim i terapijskim procedurama u liječenju bolesnika s križoboljom i/ili lumboishialgijom.

Način rada

Dana 18. listopada 2011. godine u KBC-u Sestre milosrdnice, a u organizaciji Hrvatskoga vertebralnog društva, održan je simpozij pod naslovom: »Smjernice za dijagnostiku, konzervativno i invazivno/operacijsko liječenje križobolje«. Na navedenom je simpoziju, po dogovoru predstavnika iz različitih grana medicine, odnosno članova iz različitih stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora, među kojima su najbrojniji bili fizijatri, neurolozi, neurokirurzi, kirurzi i drugi liječnici koji se bave bolestima kralježnice, donesen prijedlog smjernica za liječenje bolesnika s navedenom bolesti. Pri tome je jasno utvrđeno da minimalno invazivne dijagnostičke i terapijske procedure imaju svoje čvrsto i nedvosmisleno mjesto u algoritmu liječenja bolesnika s križoboljom i/ili lumboishialgijom. Ne ulazeći detaljnije u razradu drugih oblika liječenja bolesnika s križoboljom i/ili lumboishialgijom, autori ovoga teksta potvrdili su se temeljito razraditi upotrebu samo minimalno invazivnih dijagnostičkih i terapijskih procedura unutar predloženih cjelokupnih smjernica za liječenje navedenih bolesti. Ako se minimalno invazivnim terapijskim procedurama ne postigne zadovoljavajući učinak, bolesniku se predlaže kirurško liječenje. U tu se svrhu, a ovisno o patologiji, mogu raditi mikrodissektomije, dekompresivne operacije te operacije fiksacije i stabilizacije.

Tablica 1. Kvaliteta dokaza koju je razvila Operativna grupa Sjedinjenih Američkih Država za preventivne usluge

Table 1. Quality of evidence developed by United States Preventive Services Task Force (USPSTF)

I	Dokazi dobiveni od barem jedne propisno kontrolirane, randomizirane studije ili više propisno vođenih dijagnostički točnih studija. / Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial or multiple properly conducted diagnostic accuracy studies.
II-1	Dokazi dobiveni od dobro dizajniranih kontroliranih studija bez randomizacije ili barem jedne propisno vođene dijagnostički točne studije adekvatne veličine. / Evidence obtained from one well-designed controlled trial without randomization or at least one properly conducted diagnostic accuracy study of adequate size.
II-2	Dokazi dobiveni od barem jedne propisno dizajnirane dijagnostički točne male studije. / Evidence obtained from at least one properly designed small diagnostic accuracy study.
II-3	Dokazi dobiveni iz više serija s intervencijom ili bez nje. Dramatični rezultati u nekontroliranim pokusima (kao rezultat početka upotrebe penicilina u 1940-im godinama). / Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of the introduction of penicillin treatment in the 1940s) could also be regarded as this type of evidence.
III	Mišljenja uglednih stručnjaka na temelju opisnih studija kliničkog iskustva i prikaza slučajeva ili izvješća stručnih povjerenstava. / Opinions of respected authorities, based on clinical experience descriptive studies and case reports or reports of expert committees.

Prihvaćeno i modificirano prema Operativnoj grupi Sjedinjenih Američkih Država za preventivne usluge.⁵⁴

/ Adapted and modifies from U.S. Preventive Services Task Force.⁵⁴

Tablica – Table 2. *Razine preporuka / Grading recommendations*

Stupanj preporuke/Opis / Grade of recommendation / Description	Koristi/Rizici / Benefit/Risk	Metodološka kvaliteta dokaza / Methodological quality of supporting evidence	Implikacije / Implications
1A/Snažna preporuka, dokazi visoke kvalitete / 1A/strong recommendation, high-quality evidence	Prednosti jasno nadmašuju rizik ili obrnuto / Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Randomizirane kontrolne studije bez važnih ograničenja ili nepobitni dokazi iz opservacijskih studija / RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Jaka preporuka, može se primijeniti na većinu bolesnika u većini situacija bez zadržke / Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B/Snažna preporuka, dokazi umjerene kvalitete / 1B/strong recommendation, moderate quality evidence	Prednosti jasno nadmašuju rizik ili obrnuto / Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Randomizirane kontrolne studije s važnim ograničenjima (nedosljedni rezultati, metodološki nedostaci, neprecizne) ili iznimno jaki dokazi iz opservacijskih studija / RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Jaka preporuka, može se primijeniti na većinu bolesnika u većini situacija bez zadržke / Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1C / Snažna preporuka, dokazi niske ili vrlo niske kvalitete / 1C/strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Prednosti jasno nadmašuju rizik ili obrnuto / Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Opservacijske studije ili serije slučajeva / Observational studies or case series	Jaka preporuka koja se može izmijeniti kad postanu dostupni dokazi više kvalitete / Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
2A/Slaba preporuka, dokazi visoke kvalitete / 2A/weak recommendation, high-quality evidence	Prednosti su slične rizicima / Benefits closely balanced with risks	Randomizirane kontrolne studije bez važnih ograničenja ili nepobitni dokazi iz opservacijskih studija / RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Slaba preporuka, najbolja se primjena može razlikovati ovisno o okolnostima, bolesnicima ili društvenim vrijednostima / Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2B/Slaba preporuka, dokazi umjerene kvalitete / 2B/weak recommendation, moderate-quality evidence	Prednosti su slične rizicima / Benefits closely balanced with risks	Randomizirane kontrolne studije s važnim ograničenjima (nedosljedni rezultati, metodološki nedostaci, neprecizne) ili iznimno jaki dokazi iz opservacijskih studija / RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Slaba preporuka, najbolja se primjena može razlikovati ovisno o okolnostima, bolesnicima ili društvenim vrijednostima / Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2C/Slaba preporuka, dokazi niske i vrlo niske kvalitete / 2C/weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Nesigurnost u procjeni prednosti i rizika. Prednosti i rizici mogu biti slični / Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced	Opservacijske studije ili serije slučajeva / Observational studies or case series	Jako slaba preporuka, druge su mogućnosti jednako razumne / Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

Prihvaćeno i modificirano prema⁵³ / Adapted and modified from⁵³

Jačina razine dokaza podijeljena je u pet kategorija, odnosno u razinu I do III s napomenom da razina II ima tri podskupine. Navedeno je prikazano u tablici 1. Razine preporuka podijeljene su u šest kategorija i prikazane su u tablici 2.

Definicija pojmova

Kako bismo izbjegli eventualne nesporazume, smatrali smo da na početku ovoga teksta treba jasno i nedvosmisleno definirati osnovne pojmove na koje se smjernice odnose.

Križobolju definiramo kao lokalnu, najčešće pojasastu, bol u slabinskom dijelu leđa od rebara do gluteusa koja najčešće ne iradira u noge. U slučaju širenja boli u noge ona najčešće ne ide ispod razine koljena. Ishialgijom ili radikularnom boli nazivamo bol koja se iz slabinske kralježnice širi u jednu ili obje noge duž jednog ili više dermatoma. Ako je bol praćena neurološkim poremećajima kao što su ispad osjeta ili motorike, tada govorimo o radikulopatiji. Ako se radikularna bol pojavljuje zajedno s križoboljom, tada govorimo o lumboishialgiji.

Minimalno invazivnim procedurama nazivamo zahvate koji se izvode u lokalnoj anesteziji s ciljem dijagnosticiranja uzroka boli vezanih za kralježnicu ili s ciljem njihova liječenja. Postupci otkrivanja anatomskih uzroka boli nazivaju se dijagnostičke procedure ili intervencije, a postupci lije-

čenja bolnih stanja kralježnice nazivaju se terapijske procedure ili intervencije. U dijagnostičke procedure ubrajaju se anesteziranje medijalnih ogranaka stražnje grane slabinskih spinalnih živaca zaduženih za inervaciju fasetnih (zigoapofizealnih) zglobova, anesteziranje samih spinalnih živaca, anesteziranje sakroilijakalnog (SI) zgloba te stimulacijska i anestetička diskografija.⁵ U terapijske minimalno invazivne procedure ubrajaju se epiduralne injekcije steroida, perkutana radiofrekventna (RF) neuroablacija medijalnih ogranaka stražnje grane spinalnih živaca koji inerviraju fasetne zglobove, perkutana RF neuroablacija lateralnih ogranaka stražnje grane sakralnih spinalnih živaca koji inerviraju stražnji dio kapsule SI zgloba, perkutana pulsna radiofrekventna (PRF) neuromodulacija spinalnih živaca, biakuplastika te intradiskalne procedure koje se skupnim imenom nazivaju nukleoplastike.⁶

Sve se ove vrste procedura izvode u posebno opremljenoj operacijskoj dvorani za intervencije uz obaveznu uporabu mobilnoga rendgenskog uređaja (C-luka) ili mobilnog ultrazvuka te obaveznu primjenu kontrastnog sredstva. Na ovaj način u svakom trenutku tijekom izvođenja procedure može točno određiti položaj vrha igle, elektrode ili drugog instrumenta. Nakon završetka intervencije i potrebnog perioda opservacije bolesnik samostalno odlazi kući, ali uvijek u pratnji odrasle osobe.

Vrsta križobolje ovisno o anatomskim strukturama

Prema anatomskim strukturama izvore boli vezane za kralježnicu ugrubo možemo podijeliti na boli uzrokovane oštećenjem intervertebralnog diska, boli uzrokovane degenerativnim promjenama fasetnih zglobova ili sakroilijakalnog zgloba te na boli uzrokovane stenozom spinalnog kanala. Najčešći uzrok mekotkivne stenozе kod mlađih bolesnika jest hernijacija intervertebralnog diska, dok je hipertrofija žutog ligamenta najčešći uzrok mekotkivne centralne stenozе kod starijih bolesnika.

Diskogena križobolja

Diskogena je križobolja uzrokovana oštećenjem anulusa fibrosusa intervertebralnog diska te umnažanjem nociceptora, receptora za bol u samom intervertebralnom disku. Normalno se u vanjskoj trećini anulusa nalaze nociceptori sposobni za prenošenje bolnih impulsa.⁷⁻⁹ Drugi su istraživači dokazali da se živčani završetci kod degenerativno promijenjenog intervertebralnog diska mogu naći čak i u dubljim slojevima anulusa fibrosusa te čak i nukleusa pulposusa.^{10,11}

Kod ove vrste križobolje bolnost je najjača u sjedećem položaju ili kod fleksije kralježnice jer se pri tome postiže najveći intradiskalni tlak u intervertebralnom disku. Bolnost popušta pri ustajanju ili kod ekstenzije kralježnice te se značajno smanjuje prilikom odmora u horizontalnom položaju. Najčešće se javlja kod mlađe populacije ljudi i nakon dizanja teških tereta. Magnetska rezonancija (MR) slabinske kralježnice upućuje na degenerativno primijenjeni »crni« disk te se katkad u T2-vremenu mogu vidjeti zone povišenog intenziteta u području rupturе vlakana anulusa. Kako velik broj ljudi koji nemaju križobolju ima barem jedan degenerativno promijenjeni lumbalni disk, jedina dijagnostička procedura koja može potvrditi prisutnost diskogene boli jest stimulacijska diskografija.¹²

Križobolja uzrokovana degenerativnim promjenama fasetnih zglobova

Bolesnici koji pate od križobolje uzrokovane degenerativnim promjenama malih zglobova čine oko 15% sveukupne populacije bolesnika koji se žale na bolnost u donjem dijelu leđa.¹³

Ova vrsta križobolje po svojim je karakteristikama vrlo slična diskogenoj križbolji. Ipak, klasičnim se kliničkim i neurološkim pregledom te anamnezom ova dva stanja u većini slučajeva mogu razlikovati. Kod križobolje uzrokovane degenerativnim promjenama malih zglobova bolnost se pojačava kod hiperekstenzije s lateralnom fleksijom kralježnice, a smanjuje se kod same fleksije kralježnice. Bolnost se smanjuje pri sjedenju, a izrazito se povećava pri ustajanju iz sjedećeg položaja. Za razliku od diskogene boli, ova se križobolja ne pojačava kod kašljanja ili u drugim situacijama kada se povećava tlak u disku. Bolesnici s ovom vrstom križobolje također navode osjećaj bolnosti na palpaciju zahvaćenih malih zglobova. Ova vrsta križobolje karakteristična je za osobe starije životne dobi iako nije isključeno da od nje mogu bolovati i mlađe osobe. Bol se rijetko širi ispod koljena, ali je moguća u stražnjoj strani natkoljenice, kuku, međunožju te u glutealnoj regiji.¹³

Ne postoji, međutim, nikakva slikovna pretraga koja bi na temelju prikaza anatomije malih zglobova mogla sa sigurnosti potvrditi da su baš oni uzrok tegoba. Točna se dijagnoza, kao i kod diskogene boli može postaviti jedino i

samo invazivnom dijagnostičkom procedurom tijekom koje se kratkodjelujućim lokalnim anestetikom blokiraju živčani završetci zaduženi za inervaciju malih zglobova.¹⁴

Križobolja uzrokovana degenerativnim promjenama sakroilijakalnog zgloba

Temeljem podataka iz kontroliranih studija prevalencija križobolje uzrokovane od strane sakroilijakalnog zgloba kreće se između 13 i 30%.^{15,16} Kod osoba kod kojih je prethodno učinjena lumbosakralna fuzija sakroilijakalni je zglob izvor križobolje u 30 do 35% slučajeva.^{17,18} Kao ni za ostale vrste križobolje, ni za ovu vrstu ne postoje specifični klinički testovi kojima bi se sa stopostotnom sigurnosti sakroilijakalni zglob mogao potvrditi kao izvor tegoba.^{16,19,15} Od široke palete kliničkih testova kojima se ispituje bolnost uzrokovana oštećenjima SI zgloba najčešće su u upotrebi Faber-Patricov i Gaenselov test te pritisak na Fortinovu točku. Ako se izvedu tri i više testova prilikom pregleda bolesnika, osjetljivost za prepoznavanje boli od strane SI zgloba može se povećati iznad 90%. Egzaktno potvrđivanje sakroilijakalnog zgloba kao izvora križobolje nije moguće izoliranom upotrebom slikovnih radioloških pretraga kao što su klasične rendgenske snimke, SPECT ili MR.^{20,21} Jedina prava dijagnostička metoda koja nam nedvosmisleno to može potvrditi jest ponovljeno (dva puta) anesteziiranje navedenog zgloba, odnosno anesteziiranje lateralnih grana sakralnih spinalnih živaca koje ga inerviraju.^{22,23} Križobolja uzrokovana oštećenjem sakroilijakalnog zgloba prisutna je isto tako u žena koje su imale više vaginalnih porođaja ili kod osoba koje su pretrpjele ozljede zdjelice. Najčešće se manifestira lokalnom bolnošću iznad SI zgloba (Fortinova točka) te bolnošću u donjem dijelu leđa ispod razine petoga lumbalnog kralješka, iako je opisana i bolnost u glutealnoj regiji i stražnjem dijelu natkoljenice. Kod 20% bolesnika bol ide distalnije od koljena te se većina oboljelih žali da se bol pojačava nakon dužeg stajanja.

Lumboishialgija i klaudikacije uzrokovane stenozom spinalnog kanala

Stenoza spinalnog kanala kronična je degenerativna bolest kralježnice koja rezultira suženjem kralježničnog kanala te vertebralnih otvora. Kao i većina degenerativnih bolesti kralježnice i stenoza spinalnog kanala počinje bolešću intervertebralnog diska. Stenozu kralježničnog kanala prema mjestu suženja dijelimo na centralnu i lateralnu, odnosno foraminalnu. Protrudirani ili ekstrudirani degenerativno promijenjeni intervertebralni disk najčešći je uzrok kompresije korijena spinalnog živca kod mlađih osoba. Kod starijih je ljudi, pak, najčešći uzrok stenozе spinalnog kanala te posljedične kompresije na živčane elemente, hipertrofija žutog ligamenta i/ili hipertrofija malih zglobova. Navedeno zadržavanje žutog ligamenta i malih zglobova također je posljedica inicijalne degeneracije intervertebralnog diska.

Bez obzira na uzrok stenozе spinalnog kanala, navedena se bolest najčešće manifestira nespecifičnom boli u slabinskoj kralježnici, dok se neurogene klaudikacije javljaju kod uznapredovale stenozе. Boli u nogama pojačavaju se stajanjem ili nakon kraćeg hodanja, a popuštaju nakon kraćeg odmora i sjedenja. U pojedinim se dermatomima mogu javiti parestezije ili hipestezije, miotatski refleksi (MTR) najčešće su oslabljeni, javlja se kronična radikularna bol i kronična radikulopatija, a u uznapredovaloj fazi bolesti dolazi do gubitka motorike te ispada funkcije sfinktera.

Minimalno invazivne dijagnostičke procedure

Stimulacijska diskografija

Indikacija za ovu vrstu procedure kronična je diskogena križobolja u trajanju od 4 do 6 mjeseci koja može i ne mora biti praćena lumboishialgijom, a refraktorna je na konzervativnu terapiju. Procedura se također izvodi u slučajevima kada kod bolesnika postoje dva ili više degenerativno promijenjena intervertebralna diska pa je potrebno točno utvrditi koji je od njih simptomatski kako bi se na pravovaljanoj razini mogla primijeniti adekvatna terapijska metoda u svrhu liječenja. Kako bi rezultati stimulacijske diskografije bili što vjerodostojniji, proceduru je potrebno izvoditi po točno definiranim pravilima i smjernicama Međunarodnog udruženja za intervencije na kralježnici (*International Spine Intervention Society – ISIS*).²⁵ Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisanih u tablici 1. razina dokaza za stimulacijsku diskografiju iz dostupne je medicinske literature II-2.²

Anesteziranje medijalnih ogranaka stražnje grane slabinskih spinalnih živaca

Indikacija za ovu minimalno invazivnu dijagnostičku proceduru kronična je križobolja koja traje duže od 4 do 6 mjeseci, a koja ne prolazi na konzervativnu terapiju te kod koje je na temelju kliničkog pregleda i anamneze postavljena sumnja da je bolnost uzrokovana bolešću malih zglobova. Medijalni ogranaci dorzalnih grana spinalnih živaca inerviraju vezivnu čahuru malih zglobova, njihovu sinovijalnu membranu, kao i hrskavična zglobna tijela.¹³ Svako rastezanje ili kompresija vezivne čahure malih zglobova uzrokuje aktivaciju njezinih nociceptora te prijenos bolnih podražaja prema mozgu.^{24,25} Svaki je zigoapofizealni zglob inerviran dvama medijalnim ogranacima: jednim medijalnim ogranakom primarne stražnje grane spinalnog živca iste razine i jednim medijalnim ogranakom primarne stražnje grane spinalnog živca od nivoa iznad. Tako je recimo donji pol zgloba L4-L5 inerviran od medijalnog ogranaka dorzalne grane spinalnog živca L4, dok je njegov gornji pol inerviran od medijalnog ogranaka dorzalne grane spinalnog živca L3.¹³ Navedeni se živčani ogranaci stoga blokiraju na bazi transverzalnih nastavaka kralježaka L5 i L4. Dorzalna grana petoga slabinskog spinalnog živca razlikuje se po svom anatomsom položaju od ostalih ogranaka. Na svome putu prema kaudalno ona prolazi u sulkusu između ala sakruma i gornjega zglobnog nastavka S1-kralješka pa je upravo to mjesto gdje se on anestezira.^{26,27} Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisanih u tablici 1. razina dokaza za anesteziranje medijalnih ogranaka stražnje grane spinalnih živaca iz dostupne je medicinske literature I ili II-1.² Razine preporuke za navedenu su proceduru 1B i 1C.²

Anesteziranje SI zgloba

Indikacija za anesteziranje SI zgloba kronična je križobolja za koju smo kliničkim pregledom i anamnezom postavili sumnju da je bolnost uzrokovana degenerativnim promjenama sakroilijakalnog zgloba. Prvi je postupak intraartikularna primjena kratkodjelujućega lokalnog anestetika te dugodjelujućeg glukokortikoida. Rezultata blokade može biti nekoliko. Ako bol kratkoročno prestane, zaključujemo da bolesnik reagira na lokalni anestetik. Posljedično zaključujemo da je SI zglob izvor boli. Ako boli prestanu na duže vrijeme, zaključujemo da je bolesnik reagirao na glukokortikoidni preparat te da je uzrok boli također SI zglob. U potonjem se slučaju potvrđuje da je etiologija boli primarno upalnog karaktera. Ako je bolesnik reagirao na lokal-

ni anestetik, a nije reagirao na glukokortikoid, može mu se preporučiti anesteziranje lateralnih ogranaka sakralnih spinalnih živaca. U ovom se slučaju radi blokada dorzalne grane L5 i lateralnih ogranaka dorzalnih grana spinalnih živaca S1 i S2. Ako navedena blokada bude pozitivna, bolesniku se preporučuje radiofrekventna neuroablacija navedenih spinalnih živaca. Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisanih u tablici 1. razina dokaza za anesteziranje SI zgloba iz dostupne je medicinske literature II-2.² Razina preporuke za navedenu je proceduru 1A.^{28,29}

Anesteziranje spinalnih živaca

Anesteziranje lumbalnih ili sakralnih (najčešće S1) spinalnih živaca označava minimalno invazivnu dijagnostičku proceduru tijekom koje se aplicira mala količina lokalnoga kratkodjelujućeg anestetika u neposrednu blizinu spinalnog živca s ciljem njegova anesteziranja. Ovisno o anatomskom pristupu, konačni položaj vrha igle može biti retroneuralni, kada se vrh spinalne igle nalazi kaudalno i iza živca, ili može biti supraneuralni, kada se vrh igle nalazi iznad željenoga spinalnog živca.

Navedenim se postupkom kratkotrajno prekida provođenje bolnih impulsa kroz spinalni živac nakon čega se promatra subjektivni odgovor bolesnika koji se bilježi u posebnom obrascu. Procedura se izvodi u slučajevima kada se neuro-radiološkom obradom kod bolesnika s lumboishialgijom nađu multiple protruzije intervertebralnih diskova pa se ne može sa sigurnosti odrediti koja je od njih klinički značajna.³⁰ Procedura se provodi i kod svih drugih stanja kada kliničkim pregledom ne možemo sa sigurnosti utvrditi koji spinalni živac uzrokuje lumboishialgiju. Koristeći se vizualnom analognom skalom (VAS), bolesnik nakon procedure zapisuje subjektivan osjećaj boli u poseban obrazac koji se naziva dnevnik boli. Pozitivnim odgovorom na ovu vrstu blokade smatra se potpuni prestanak boli u inervacijskom području anesteziranog živca ili njezino značajno (80%) smanjenje koje se podudara s trajanjem učinka lokalnog anestetika. Ako se bol nije značajno smanjila ili nije potpuno prestala, zaključujemo da anestezirani živac nije izvor boli te se odlučujemo za blokadu susjednoga spinalnog živca. Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisanih u tablici 1. razina dokaza za anesteziranje spinalnih živaca iz dostupne je medicinske literature II-3.²

Minimalno invazivne terapijske procedure

Procedura anuloplastike

Kronična diskogena bol, verificirana pozitivnim nalazom provokacijske diskografije, koja traje duže od 4 do 6 mjeseci i ne prestaje na konzervativnu terapiju indikacija je za biakuplastiku.³¹ Svrha je biakuplastike denaturirati, odnosno toplinskom energijom oštetiti patološki umnožene nociceptore u anulusu fibrosusu. Toplinska se energija razvija upotrebom bipolarne radiofrekventne (RF) struje.³² Na taj se način onemogućuje centripetalni prijenos bolnih impulsa. Za biakuplastiku nisu pogodni bolesnici koji imaju ekstruziju diska ili značajnu spinalnu stenozu.³³ Visina intervertebralnog diska također mora biti očuvana više od 50% jer se inače biakuplastika ne može izvesti zbog opasnosti od toplinskog oštećenja pokrovnih ploha kralježaka.³⁴ Maksimalna temperatura postiže se u sredini bipolarne lezije, između dvije elektrode te dostiže 75 °C, a bipolarno se oštećenje učini u trajanju od 15 min. Brzina podizanja temperature dok se ne postigne vršna temperatura iznosi 2–3 °C/min.³⁴ Učinak biakuplastike ovisi o pojedinoj osobi, ali u

najvećem broju slučajeva traje duže od godinu dana.³⁵ Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisanih u tablici 1. razina dokaza za procedure anuloplastike iz dostupne je medicinske literature I.³⁵

Perkutana radiofrekventna (RF) neuroablacija medijalnih ogranaka stražnje grane spinalnih živaca

Indikacija za ovu minimalno invazivnu terapijsku proceduru kronična je križobolja koja ne prolazi na konzervativnu terapiju, a kod koje je, na temelju pozitivne blokade medijalnih ogranaka dorsalnih grana spinalnih živaca te kliničkog pregleda i anamneze, potvrđeno da bolnost uzrokuju degenerativno promijenjeni mali zglobovi. Toplinsko se oštećenje, upotrebom RF struje, postiže vršnom temperaturom od 80 do 90 °C u trajanju od 60 do 90 sekundi.³⁶ Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisanih u tablici 1. razine dokaza za perkutanu RF neuroablaciju medijalnih ogranaka stražnje grane spinalnih živaca iz dostupne su medicinske literature II-2 i II-3.² Razina preporuke za navedenu je proceduru 1C.²

Perkutana radiofrekventna (RF) neuroablacija lateralnih ogranaka stražnje grane sakralnih živaca

Indikacije za provođenje perkutane radiofrekventne neuroablacije lateralnih ogranaka sakralnih spinalnih živaca pozitivni su nalazi prethodne intraartikularne anestezije SI zgloba te anestezije navedenih živčanih ogranaka djelovanjem kratkodjelujućeg anestetika.³⁹ Oštećenja se postižu monopolarnom ili bipolarnom tehnikom. Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisanih u tablici 1. razina dokaza za perkutanu RF neuroablaciju lateralnih ogranaka stražnje grane sakralnih živaca iz dostupne je medicinske literature II-3. Razina preporuke za navedenu je proceduru 1B.^{28,29}

Epiduralne steroidne injekcije (ESI)

Epiduralne steroidne injekcije spadaju među najčešće minimalno invazivne procedure u liječenju bolesnika s lumbosialgijom. Mogu se davati s pomoću nekoliko anatomske pristupa pa ih tako dijelimo na transforaminalne, interlaminarne i kaudalne epiduralne steroidne injekcije.

Transforaminalnim epiduralnim steroidnim injekcijama nazivamo minimalno invazivne terapijske procedure tijekom kojih se kroz foramen u prednji epiduralni prostor, neposredno u blizinu korijena spinalnih živaca, pod kontrolom mobilnoga rendgenskog uređaja i uz prethodno davanje kontrastnog sredstva, aplicira dugodjelujući glukokortikoid te kratkodjelujući lokalni anestetik. Navedenim se postupkom smanjuje upalna reakcija i otok pritisnutog živca.⁴⁰ Upalna reakcija, kao odraz protrudiranog nukleusa pulposusa koji je došao u kontakt sa spinalnim živcem, uzrokovana je neurofiziološkim i histološkim promjenama koje za sada još nisu do kraja razjašnjene.³⁹ Glukokortikoidi smanjuju morfološke i funkcionalne promjene spinalnog živca,⁴⁰ dok lokalni anestetik reducira bol.⁴¹ Rezultati ovih terapijskih procedura bolji su kod akutnih lumbosialgija te onih koje su uzrokovane mekotičnim lumbosialgijama gdje ne postoji jaka mehanička kompresija na spinalni živac.⁴² Učinkovitost ove procedure, koja kod bolesnika sa spinalnom stenozom znatno reducira subjektivni osjećaj boli, iznosi 38%, dok kod bolesnika s kompresijom na korijene spinalnih živaca uzrokovanom protrudiranim diskom iznosi 80%.⁴⁵ Ovaj je način primjene glukokortikoida puno selektivniji te se rabi u slučajevima kada smo jasno definirali samo jedan simptomatski spinalni živac kao generator boli.

Interlaminarna primjena steroidnih injekcija upotrebljava se u situacijama kada se bolesnici žale na obostranu lumbosialgiju uzrokovanu centralnom stenozom spinalnog kanala ili u slučajevima kada se ne može sa sigurnosti utvrditi koji je spinalni živac uzrok boli. Interlaminarni se pristup također primjenjuje u slučajevima kada se transforaminalnim pristupom ne može doći na željeno mjesto zbog opsežnih degenerativnih promjena malih zglobova. Za razliku od transforaminalnog pristupa kojim se lijekovi apliciraju u prednji epiduralni prostor, ovim pristupom glukokortikoidi i lokalni anestetik daju se u stražnji epiduralni prostor.^{44,45}

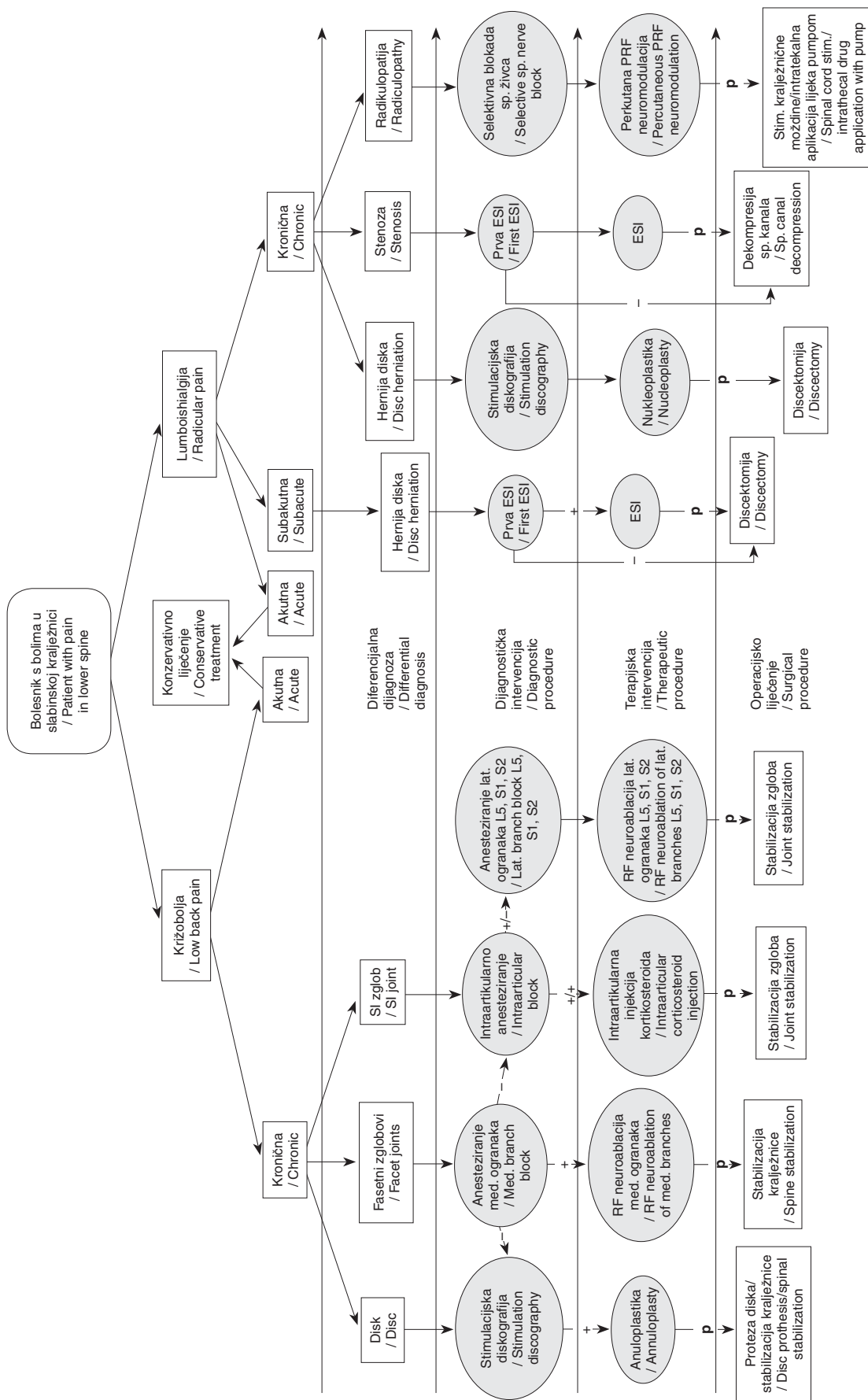
Kaudalne epiduralne steroidne injekcije tehnički se najjednostavnije izvode te se rabe u slučajevima kada se zbog opsežnih degenerativnih promjena ili deformiteta na kralježnici ne može na drugi način ući u epiduralni prostor ili kad je potrebno aplicirati steroid u područje više sakralnih živaca. Kao i kod ostalih epiduralnih steroidnih injekcija, ovim se pristupom pomaže bolesnicima koji imaju primarnu radikularnu simptomatologiju.

Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisanih u tablici 1. razina dokaza za transforaminalne epiduralne steroidne injekcije u liječenju kronične križobolje i radikularne boli iz dostupne je medicinske literature II-1 za kratkotrajne učinke (do 6 mjeseci) i II-2 za dugotrajne učinke (duže od 6 mjeseci). Razina preporuke za transforaminalne epiduralne steroidne injekcije u liječenju kronične križobolje i radikularne boli jest 1C. Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisanih u tablici 1. razine dokaza za kaudalne epiduralne steroidne injekcije u liječenju bolesnika sa spinalnom stenozom, postlaminektomijskim sindromom te bolesnika s križoboljom uzrokovanom hernijacijom diska i radikulitisom iz dostupne su medicinske literature II-1 i II-2. Razina preporuke za kaudalne i interlaminarne epiduralne steroidne injekcije u liječenju diskogene križobolje ili križobolje s hernijom diska i radikulitisom jest 1A ili 1B. Razina preporuke za kaudalne i interlaminarne epiduralne steroidne injekcije u liječenju bolesnika sa spinalnom stenozom i bolesnika s postlaminektomijskim sindromom jest 1B ili 1C.²

Procedure nukleoplastike

U skupinu nukleoplastika ubrajaju se različite minimalno invazivne procedure kojima se na raznovrsne načine smanjuje intradiskalni tlak te se na taj način posljedično smanjuje kompresija na spinalni živac. Indikacija za navedene procedure je manja hernijacija diska kod koje je održan integritet anulusa fibrosusa. Koblacija je procedura koja uključuje uporabu niskih radiofrekventnih valova čime se u disku generira plazmatsko polje koje razbija molekule unutar nucleusa pulposusa. Navedeno uzrokuje smanjenje 10 do 20% volumena diska.⁴⁶ Perkutana laserska dekompresija diska (PLDD) minimalno je invazivna terapijska metoda tijekom koje se rabi laserska energija za evaporaciju vode u tkivu diska. Navedeno posljedično uzrokuje smanjenje intradiskalnog tlaka. Osim smanjenja tlaka u intervertebralnom disku dolazi i do stvaranja stabilnog intradiskalnog ožiljka koji sprječava novu hernijaciju.⁴⁷ Intradiskalna dekompresija može se postići i fizičkim uklanjanjem tkiva diska perkutanom putem. Za navedenu su svrhu različite tvrtke izradile više sličnih uređaja. Svima im je zajedničko da na vrhu imaju svrdlo koje se okreće velikom brzinom, a pri tome svojim oštrim bridovima otkida komadiće tkiva diska koji se potom uklanjaju u posebne spremnike.

Na temelju kriterija kvalitete dokaza opisanih u tablici 1. razina dokaza za procedure nukleoplastike iz dostupne je



Legenda/Legend:

»+« – pozitivan test/positive test, »+/-« – pozitivan test na anestetik i glukokortikoid/positive test to anesthetic and glucocorticoids, »+/-« – pozitivan test na anestetik, ali negativan na glukokortikoid/positive test to anesthetic but negative to glucocorticoids, p – povrat ili pojačanje boli unatoč ponovljenom liječenju spinalnom intervencijom/reoccurrence or amplification of pain despite repeated treatment with spinal procedure, RF – radiofrekventna/radiofrequency, SI – sakroilijski/sacroiliac, ESI – epiduralna steroidna injekcija/epidural steroid injection

Slika 1. Postupnik dijagnostičkih i terapijskih minimalno invazivnih procedura na kralježnici
Figure 1. Algorithm of diagnostic and therapeutic minimally invasive spine procedures

medicinske literature II-2.² Razina preporuka za PLDD je 1C, dok je razina preporuke za ostale metode nukleoplastike u liječenju radikularne boli uzrokovane protruzijom diska 2B.² Za metode nukleoplastike koje se baziraju na mehaničkom odstranjenju diska, a koje bi se rabile u liječenju radikularne boli uzrokovane protruzijom diska, autorima za sada u dostupnoj literaturi nisu poznate razine preporuka.

Perkutana pulsna radiofrekventna (PRF) neuromodulacija spinalnih živaca i spinalnih ganglija

Pulsna radiofrekventna neuromodulacija spinalnih živaca i spinalnih ganglija zasniva se na primjeni kratkih impulsa visokofrekventne struje čime se stvara električno polje koje utječe na promjene živčanih stanica modulirajući ionske voltažne kanale, a bez efekta neuroablacije živčanih vlakana.⁵⁰ Točan mehanizam djelovanja još nije do kraja utvrđen, ali je poznato da se biološki učinak PRF-a očituje na C-vlaknima i aktivacijom stanica u dorzalnom rogu kralježnične moždine, što pojačava inhibiciju ulaznih putova vlaknima koja prenose osjet boli, a funkcija drugih senzornih i motornih vlakana ostaje nepromijenjena.^{49,50} U kliničkoj se praksi upotrebljava struja napona 45 V, pri čemu se u jednoj sekundi daju dva pulsa u trajanju od 20 ms, koja postiže zagrijavanje tkiva do 44 °C i ne izaziva ireverzibilno oštećenje neurona. Ova se minimalno invazivna metoda preporučuje kod bolesnika koji boluju od kronične lumboishialgije ili kronične radikulopatije koja je refraktorna na uobičajenu medikamentnu terapiju i konzervativno liječenje.

Razina dokaza za ovu proceduru iz dostupne medicinske literature jest II-3.⁵¹ Nema zabilježenih neuroloških komplikacija. Preporučuje se primjena u manjim skupinama bolesnika.

Zaključak

Križobolja i lumboishialgija spadaju među vodeće bolesti modernoga društva. Iako slične po svojoj simptomatologiji, križobolju i lumboishialgiju uzrokuju bolesti različitih anatomskih struktura kralježnice, što otežava njihovu pravovaljanu dijagnostiku, a potom i adekvatan izbor liječenja. Upravo je stoga potreban standardiziran i logičan algoritam dijagnostičkih i terapijskih minimalno invazivnih procedura koje su svoje mjesto u liječenju bolesnika s križoboljom i/ili lumboishialgijom našle nakon neuspjeloga konzervativnog liječenja, a prije operacijskih postupaka. Liječnici različitih specijalnosti, koji se u svakodnevnom radu skrbe za bolesnike s križoboljom i/ili lumboishialgijom, trebali bi stoga, u najmanju ruku, biti upoznati s ovim smjernicama kako bi opisane minimalno invazivne dijagnostičke i terapijske procedure mogli ponuditi svojim bolesnicima te ih uputiti kolegama koji se njima bave. S druge strane, liječnici koji izvode navedene minimalno invazivne dijagnostičke i terapijske procedure trebali bi ih činiti na identičan način, poštujući iste indikacije i način njihova provođenja, kako bi svi bolesnici dobili jednaku medicinsku skrb gdje god se našli.

Sve minimalno invazivne dijagnostičke i terapijske procedure koje se upotrebljavaju u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika koji boluju od križobolje i/ili lumboishialgije navedene su u algoritmu prikazanom na slici 1.

LITERATURA

- Rubin DI. Epidemiology and risk factors for spine pain. *Neurol Clin* 2007;25(2):353–71.
- Manchikanti L, Boswell MV, Singh V i sur. Comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in the management of chronic spinal pain. *Pain Phys* 2009;12:699–802.
- Freburger JK, Holmes GM, Agans RP i sur. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2009;169(3):251–8.
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(6):769–81.
- Houra K, Perović D, Radić A, Bartolek Hamp D, Vukas D, Ledić D. Minimally invasive procedures in diagnosis of low back and radicular pain. *Med Flumin* 2012;48(3):247–58.
- Houra K, Perović D, Radić A, Bartolek Hamp D, Vukas D, Ledić D. Minimally invasive procedures in treatment of low back and radicular pain. *Med Flumin* 2012;48(3):259–70.
- Bogduk N, Tynan W, Wilson AS. The nerve supply to the human lumbar intervertebral discs. *Anat* 1981;132:39–56.
- Yoshizawa H, O'Brien JP, Thomas-Smith W, Trumper M. The neuropathology of intervertebral discs removed for low-back pain. *J Pathol* 1980;132:95–104.
- Kottinen YT, Gronblad M, Antti-Poika I i sur. Neuroimmunohistochemical analysis of peridiscal nociceptive neural elements. *Spine* 1990;15:383–6.
- Freemont AJ, Peacock TE, Goupille P, Hoyland JA, O'Brien J, Jayson MI. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. *Lancet* 1997;350:178–81.
- Coppes MH, Marani E, Thomeer RT, Oudega M, Groen GJ. Innervation of annulus fibrosus in low back pain. *Lancet* 1990;336:189–90.
- Maus TP, Martin DP. Imaging of Discogenic Pain. U: Kapural L, Kim P, ur. *Diagnosis, Management and Treatment of Discogenic Pain. Interventional and Neuromodulatory Techniques for Pain Management Series Vol 3*. Philadelphia: Elsevier; 2012.
- Cohen SP, Raja SN. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology* 2007;106(3):591–614.
- Manchikanti L, Pampati V, Fellows B, Baha AG. The inability of the clinical picture to characterize pain from facet joints. *Pain Phys* 2000;3:158–66.
- Schwarzer AC, Aprill CN, Bogduk N. The sacroiliac joint in chronic low back pain. *Spine* 1994;20:31–7.
- Maigne JY, Aivaliklis A, Pfefer F. Results of sacroiliac joint double block and value of sacroiliac pain provocation tests in 54 patients with low back pain. *Spine* 1996;21:889–92.
- Katz V, Schofferman J, Reynolds J. The sacroiliac joint: A potential cause of pain after lumbar fusion to the sacrum. *J Spin Dis Tech* 2003;16(1):96–9.
- Maigne JY, Planchon CA. Sacroiliac joint pain after lumbar fusion. A study with anesthetic blocks. *Eur Spine J* 2005;14:654–58.
- Dreyfuss P, Michaelson M, Pauza K, McCarty J, Bogduk N. The value of medical history and physical examination in diagnosing sacroiliac joint pain. *Spine* 1996;21(22):2594–602.
- Cavanaugh JM, Ozaktay AC, Yamashita HT, King AI. Lumbar facet pain: Biomechanics, neuroanatomy and neurophysiology. *J Biomechanics* 1996;29:1117–29.
- Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, Fortin J, Kine G, Bogduk N. Clinical features of patients with pain stemming from the lumbar zygapophysial joints: Is the lumbar facet syndrome a clinical entity? *Spine* 1994;19:1132–7.
- Bogduk N, Wilson AS, Tynan W. The human lumbar dorsal rami. *J Anat* 1982;134:383–97.
- Dreyfuss P, Schwarzer AC, Lau P, Bogduk N. Specificity of lumbar medial branch and L5 dorsal ramus blocks: A computed tomography study. *Spine* 1997;22:895–902.
- Cohen AS, McNeill JM, Calkins E i sur. The 'normal' sacroiliac joint: analysis of 88 sacroiliac roentgenograms. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1967;100:559–63.
- Slipman C, Sterenfeld EB, Chou LH i sur. The value of radionuclide imaging in the diagnosis of sacroiliac joint syndrome. *Spine* 1996;21:2251–54.
- Schwarzer AC, Aprill C, Bogduk N. The sacroiliac joint in chronic low back pain. *Spine* 1995;20(1):31–7.
- Maigne JY, Aivaliklis A, Pfefer F. Results of sacroiliac joint double block and value of sacroiliac pain provocation tests in 54 patients with low back pain. *Spine* 1996;21(16):1889–92.
- Cohen SP, Dragovich A, Hurley RW, Buckenmaier CC, Morlando B, Kurihara C. Randomized Placebo-controlled study evaluating lateral branch radiofrequency denervation for sacroiliac joint pain. *Anesthesiology* 2008;109(2):279–88.
- Patel N, Gross A, Brown L, Gekht G. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of lateral branch neurotomy for chronic sacroiliac joint pain. *Pain Med* 2012;13(3):383–98.
- Stanley D, McLaren MI, Euinton HA i sur. A prospective study of nerve root infiltration in the diagnosis of sciatica: A comparison with radiculography, computed tomography, and operative findings. *Spine* 1990;6:540–43.
- Kapur L, Mekhail N. Novel intradiscal biacuplasty (IDB) for the treatment of lumbar discogenic pain. *Pain Pract* 2007;7(2):130–4.
- Organ LW. Electrophysiologic principles of radiofrequency making. *Appl Neurophysiol* 1976;39:69–76.

33. *Sachs BL, Vanharanta H, Spivey MA i sur.* Dallas discogram description. A new classification of CT/discography in low-back disorders. *Spine* 1987;12:287–94.
34. *Kapural L, Houra K, Radić A.* Complications of percutaneous techniques used in the diagnosis and treatment of discogenic lower back pain. U: Neal JM, Rathmell JP, ur. *Complications in Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013, str. 317–326.
35. *Kapural L, Vrooman B, Sarwar S sur.* A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Transdiscal Radiofrequency, Biacuplasty for Treatment of Discogenic Lower Back Pain. *Pain Med* 2012; [Epub ahead of print].
36. *Dreyfuss P, Halbrook B, Pauza K, Joshi A, McCarty J, Bogduk N.* Efficacy and validity of radiofrequency neurotomy for chronic lumbar zygapophyseal joint pain. *Spine* 2000;25:1270–7.
37. *Kapural L.* Sacroiliac joint radiofrequency denervation: who benefits? *Reg Anesth Pain Med* 2009;34(3):185–6.
38. *McCarron RF, Wimpee MW, Hudkins PG i sur.* The inflammatory effects of nucleus pulposus. A possible element in the pathogenesis of low back pain. *Spine* 1987;12:760–64.
39. *Olmarker K, Rydevik B, Nordborg C.* Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots. *Spine* 1993;18:1425–32.
40. *Olmarker K, Byord G, Cornford M i sur.* Effects of methylprednisolone on nucleus pulposus induced nerve root injury. *Spine* 1994;19:1803–8.
41. *Yabuki S, Kikuchi S.* Nerve root infiltration and sympathetic block. *Spine* 1995;20:901–6.
42. *Ghahreman A, Bogduk N.* Predictors of a Favorable Response to Transforaminal Injection of Steroids in Patients with Lumbar Radicular Pain due to Disc Herniation. *Pain Med* 2011;12(6):871–9.
43. *Berman AT, Garbarino JL Jr, Fisher SM, Bosacco SJ.* The effects of epidural injection of local anesthetics and corticosteroids on patients with lumbosacral pain. *Clin Orthop Relat Res* 1984, str. 144–151.
44. *Botwin KP, Natalicchio J, Hanna A.* Fluoroscopic guided lumbar interlaminar epidural injections: A prospective evaluation of epidurography contrast patterns and anatomical review of the epidural space. *Pain Phys* 2004;7:77–80.
45. *Weil L, Frauwirth NH, Amirdelfan K, Grant D, Rosenberg JA.* Fluoroscopic analysis of lumbar epidural contrast spread after lumbar interlaminar injection. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:413–6.
46. *Chen YC, Lee SH, Saenz Y, Lehman NL.* Histologic findings of disc, end plate and neural elements after coblation of nucleus pulposus: an experimental nucleoplasty study. *Spine J* 2003;3:466–70.
47. *Goupille P, Mulleman D, Mammou S, Griffoul I, Valat JP.* Percutaneous laser disc decompression for the treatment of lumbar disc herniation: a review. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37(1):20–30.
48. *Geurts J, van Wijk RM, Stolker R, Groen GJ.* Efficacy of radiofrequency procedures for the treatment of spinal pain: a systemic review of randomized clinical trials. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:394–400.
49. *Hamann W, Abou-Sherif S, Thompson S, Hall S.* Pulsed radiofrequency applied to dorsal root ganglia causes a selective increase in ATF3 in small neurons. *Eur J Pain* 2006;10(2):171–6.
50. *Sandkuhler J, Treier AC, Liu XG, Ohnimus M.* The massive expression of c-fos in spinal dorsal horn neurons is not followed by long term changes in spinal nociception. *Neuroscience* 1996;73:657–66.
51. *Abejón D, García-del-Valle S, Fuentes ML, Gómez-Arnau JI, Reig E, van Zundert J.* Pulsed radiofrequency in lumbar radicular pain: clinical effects in various etiological groups. *Pain Pract* 2007;7(1):21–6.
52. *Berg AO, Allan JD.* Introducing the third U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 2001;20:S3–S4.
53. *Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH i sur.* Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines. Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006; 129:174–181.

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE VULGARNE PSORIJAZE

GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PSORIASIS

MARIJA KAŠTELAN, NEIRA PUIZINA-IVIĆ, ROMANA ČEOVIĆ, ZLATICA JUKIĆ, VEDRANA BULAT,
EDITA SIMONIĆ, LARISA PRPIĆ-MASSARI, INES BRAJAC, GORDANA KRNJJEVIĆ PEZIĆ*

Deskriptori: Psorijaza – dijagnoza, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora ustrojilo je radnu skupinu vodećih hrvatskih stručnjaka koji se bave psorijazom. Radna je skupina kritički proučila mjerodavnu znanstvenu literaturu te donijela smjernice za dijagnostiku i liječenje psorijaze.

Descriptors: Psoriasis – diagnosis, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Croatian dermatovenerological society of the Croatian Medical Association formed the working group which consists of leading experts for psoriasis in Croatia. After a critical analysis of relevant scientific papers, the working group has developed guidelines for the diagnosis and treatment of psoriasis.

Liječ Vjesn 2013;135:195–200

* Referentni centar MZ za psorijazu, Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med.; dr. sc. Edita Simonić, dr. med.; prof. dr. sc. Larisa Prpić-Massari, dr. med.; prof. dr. sc. Ines Brajac, dr. med.), Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (prof. dr. sc. Neira Puizina-Ivić, dr. med.), Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Romana Čević, dr. med.), Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek (Zlatica Jukić, dr. med.),

Klinika za dermatovenerologiju, KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb (Vedrana Bulat, dr. med.), Specijalna bolnica »Naftalan« Ivanić Grad (Gordana Krnjević-Pezić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Kaštelan, Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, marijakastelan@yahoo.com

Primljeno 20. ožujka 2013., prihvaćeno 13. svibnja 2013.

Psorijaza je kronično recidivirajuća upalna bolest kože od koje boluje 2–3% svjetskog pučanstva, a u Republici Hrvatskoj (RH) oko 1,6% stanovnika.^{1,2} To je ujedno i jedna od najčešćih kroničnih kožnih bolesti ne samo u RH nego i u svijetu. Na temelju kliničke slike razlikujemo dva oblika psorijaze, pustuloznu i plak-psorijazu (psoriasis vulgaris), koja je mnogo češća. U više od 90% bolesnika s vulgarnom psorijazom bolest ima kroničan tijek, što zahtijeva redovito i kontinuirano praćenje.³ Među njima 80% boluje od blage do srednje teške bolesti, dok ih 20% ima srednje tešku do tešku psorijazu.⁴ Danas se psorijaza smatra upalnom mnogostavnom bolešću koja uz kožu može zahvatiti i zglobove te brojne druge organske sustave u obliku razvoja tzv. komorbiditetnih bolesti poput hipertenzije, dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti.^{5–8} Nova istraživanja pokazuju da bolesnici s teškom psorijazom imaju povećan kardiovaskularni mortalitet zbog razvoja hipertenzije, srčane insuficijencije i koronarne arterijske bolesti.⁹ Tako muški bolesnici s teškom psorijazom umiru 3,5 godina ranije, a žene s teškom psorijazom čak 4,5 godina ranije nego bolesnici s blagim oblikom bolesti, odnosno zdrava populacija.¹⁰

Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora (HDD HLZ-a) ustrojilo je radnu skupinu vodećih hrvatskih stručnjaka koji se bave psorijazom. Radna je skupina kritički proučila mjerodavnu znanstvenu literaturu, odnosno postojeće smjernice europskih i svjetskih društava te donijela prijedlog smjernica za dijagnostiku i liječenje psorijaze. Smjernice su predstavljene i prihvaćene na izbornoj skupštini Društva u siječnju 2013. godine.

Navodima u Smjernicama pridruženi su dokazi odgovarajuće jačine. Jačina dokaza »1« označava usuglašene zaključke temeljene na sustavnim pregledima velikih kontroliranih kliničkih ispitivanja (studije A1, metaanalize) te nalazima većeg broja pojedinačnih randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja (studije A2). Jačina dokaza »2« označava usuglašene zaključke temeljene na studijama tipa A2 te nalazima manjeg broja randomiziranih kliničkih ispitivanja, odnosno nerandomiziranih kliničkih ispitivanja (studije B). Jačina dokaza »3« označava usuglašene zaključke temeljene na nerandomiziranim kliničkim ispitivanjima (studije B) te opservacijskim ispitivanjima (studije C). Jačina dokaza »4« označava navode za koje u dostupnoj literaturi ne postoje dovoljno pouzdani dokazi.¹¹

Dijagnoza psorijaze

Dijagnoza vulgarne psorijaze uglavnom se temelji na tipičnoj kliničkoj slici, anamnestičkim podacima, a često tipične promjene na noktima te Auspitzov fenomen mogu pomoći u postavljanju ispravne dijagnoze. Samo u određenim slučajevima potrebno je učiniti biopsiju za potvrdu dijagnoze psorijaze.

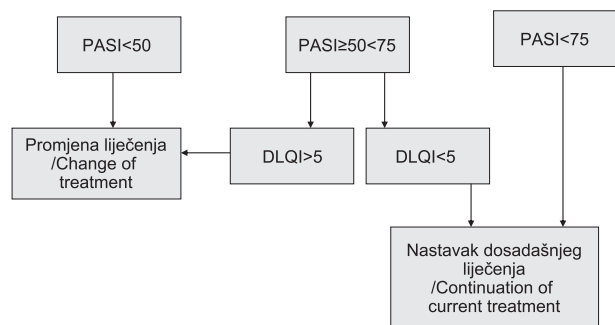
Određivanje težine bolesti

Određivanje težine bolesti važan je korak u odabiru ispravne i prikladne terapije za svakoga pojedinog bolesnika, a nužno je i u praćenju učinkovitosti liječenja.¹¹ Težina vulgarne psorijaze određuje se primjenom indeksa PASI (engl. Psoriasis Area and Severity Index), BSA (engl. Body Surface Area) i DLQI (engl. Dermatological Quality of Life Index). PASI vrednuje površinu kože zahvaćene psorijatičnim lezijama te stupanj eritema, infiltracije i ljuškavanja psorijatičnih lezija. BSA, poznata i kao metoda dlana, vrednuje postotak zahvaćenosti površine kože tijela psorijatičnim promjenama. Skala DLQI pokazuje i vrednuje utjecaj psorijaze

na svakodnevni fizički, socijalni i psihički život bolesnika. Prema europskom konsenzusu blaga se psorijaza definira s $BSA \leq 10$, $PASI \leq 10$ i $DLQI \leq 10$, dok srednje tešku i tešku psorijazu označava $BSA > 10$ ili $PASI > 10$ te $DLQI > 10$.^{12,13}

Ciljevi liječenja i praćenje bolesnika

Danas se smatra da je prihvatljiv cilj liječenja psorijaze PASI 75, odnosno 75%-tno poboljšanje početnog PASI-zbroja. Učinkovitost liječenja procjenjuje se nakon 10–16 tjedana terapije.¹³ Liječenje je učinkovito ako je postignut PASI 75, odnosno minimalno PASI 50, dakle 50%-tno poboljšanje početne PASI-vrijednosti uz DLQI-vrijednost 0 ili 1, odnosno minimalno DLQI manji od 5 (slika 1). Ako liječenjem nije postignut minimalni cilj (PASI 50, $DLQI < 5$), potrebno je promijeniti terapiju povišenjem doze ili smanjenjem vremenskog intervala doziranja lijeka, uvođenjem kombinacijskog liječenja ili prijelazom na novi lijek. Nadalje, ako je postignuto poboljšanje bolesti između 50% i 75% početne PASI-vrijednosti, preporučuje se donošenje odluke o daljnjem nastavku ili prekidu liječenja pojedinim lijekom na temelju procjene DLQI. Prema europskom konsenzusu $DLQI > 5$ kritična je vrijednost na temelju koje se donosi odluka o promjeni načina terapije (slika 1).¹³ U praćenju bolesnika potrebno je svakih 8 tjedana procjenjivati učinkovitost liječenja.



Slika 1. Ciljevi liječenja psorijaze¹¹
Figure 1. Goals of psoriasis treatment¹¹

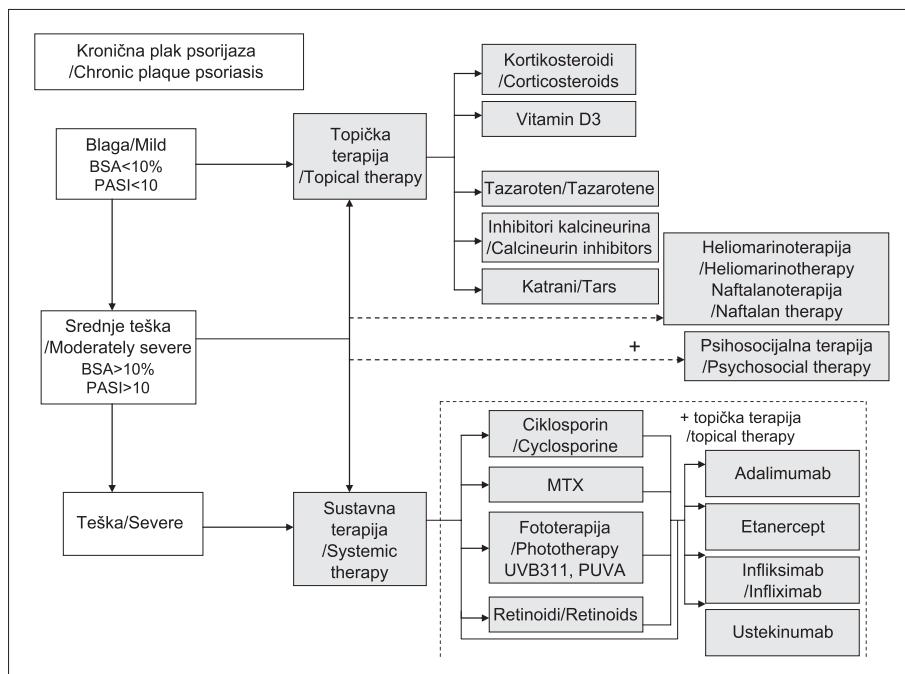
Liječenje kronične plak-psorijaze

Na slici 2. shematski je prikazan algoritam liječenja kronične plak-psorijaze ovisno o težini bolesti. Tako se u liječenju blage psorijaze primjenjuju različiti lokalni pripravci, dok se za srednje tešku do tešku psorijazu uz lokalne pripravke primjenjuju fototerapija i različiti oblici sistavne terapije, ponajprije konvencionalna terapija koja uključuje retinoide, metotreksat ili ciklosporin. U bolesnika sa srednje teškom do teškom kroničnom plak-psorijazom koji nisu reagirali i/ili ne podnose i/ili imaju kontraindikacije na najmanje dva različita ranije primijenjena sistavna lijeka, uključujući PUVA-terapiju, retinoide, ciklosporin i metotreksat, mogu se u liječenje uvesti biološki lijekovi (slika 2).

a) Lokalna terapija psorijaze

Većina bolesnika oboljelih od psorijaze ima ograničene promjene koje zahvaćaju manje od 5% površine tijela. Ta skupina bolesnika može se liječiti samo primjenom lokalne terapije koja jamči učinkovitost i sigurnost. Lokalna se terapija također rabi kao dodatna terapija u bolesnika liječenih

Slika 2. Algoritam liječenja plak-psorijaze¹¹
Figure 2. Algorithm of plaque psoriasis treatment¹¹



ultraljubičastim svjetlom, sistemskom terapijom ili biološkim lijekovima.¹⁴ Lokalna terapija psorijaze obuhvaća niz preparata koji imaju različitu učinkovitost i sigurnost primjene pa se stoga preporučuju u različitim fazama bolesti. Među te preparate ubrajaju se pripravci glukokortikoida za lokalnu primjenu, analozi vitamina D, tazaroten, takrolimus, pimekrolimus, salicilna kiselina, antralin, katrani, emolijensi, kao i sve kombinacije navedenih preparata. Temeljni postupci liječenja uključuju nanošenje preparata koji sadržavaju ureu ili salicilnu kiselinu u koncentracijama od 3 do 10%, s ciljem odstranjivanja ljusaka, kako bi kasnije nanošenje lokalne terapije bilo djelotvornije.¹⁵ U dječjoj dobi te tijekom trudnoće i dojenja treba izbjegavati primjenu salicilne kiseline. Pri uporabi topičkih glukokortikoida preporučuje se u terapiju uvesti preparate III. stupnja jakosti, a po potrebi i preparate IV. stupnja jakosti imajući u vidu jaču učinkovitost, ali i moguće češće nuspojave. Tako se liječenje može početi monoterapijom betametazon dipropionatom 1–2x na dan/3 tjedna, a zatim svaki drugi dan/1 tjedan, pa svaki treći dan/1 tjedan te potom ukinuti terapiju.¹⁶ Učinak se može pojačati dodavanjem salicilne kiseline, a topički se glukokortikoidi mogu kombinirati s drugom lokalnom (derivati D-vitamina) ili sustavnom terapijom. Dobar učinak postiže se i u kombinaciji s UVB-fototerapijom. Dugotrajno liječenje mora se nadzirati zbog nuspojave (atrofija, teleangiectazije).¹⁴ U djece je veći rizik od sustavnih nuspojave zbog većeg omjera površine tijela i težine. Analozi vitamina D (kalcipotriol i takalcitol) primjenjuju se u topičkom liječenju blage do srednje teške psorijaze. Kalcipotriol se primjenjuje 1–2x na dan do 100 g na tjedan, a takalcitol 1x na dan.¹⁴ U 1. tjednu liječenja učinkovitiji su u kombinaciji s topičkim glukokortikoidima nego kao monoterapija, a mogu se kombinirati i s fototerapijom.¹⁷ Tazaroten se primjenjuje u obliku gela ili kreme u koncentracijama od 0,05% i 0,1%, a namijenjen je liječenju blage do srednje teške psorijaze. Primjenjuje se 1x na dan u tankom sloju uvečer, a učinkovitiji je u kombinaciji s topičkim glukokortikoidima.¹⁴ Kontraindiciran je u trudnoći i dojenja. Katran nije dokazano djelotvoran ni kao monoterapija ni u kombinacijama s osta-

lim lokalnim pripravcima, a njegova primjena u liječenju ne preporučuje se ni zbog nuspojave (karcinogenost).¹⁴ Ditranel se u današnje vrijeme upotrebljava u obliku terapije kratkotrajnog kontakta počevši s koncentracijom od 1% uz postupno povišenje koncentracije ovisno o podnošljivosti. Primjenjuje se u kombinaciji s UVB-fototerapijom. Ne preporučuje se primjena u dječjoj dobi.¹⁴ Takrolimus i pimekrolimus rabe se za liječenje psorijaze lica, kože pregiba i anogenitalnog područja 1–2x na dan, a nema preporuke o duljini liječenja. Na ostalim područjima uporaba se ne preporučuje. U dječjoj dobi i u mladih od 2 godine preporučuje se primjena 0,03%-tnog takrolimusa u masti. Treba izbjegavati uporabu takrolimusa i pimekrolimusa tijekom trudnoće i dojenja.¹⁴

b) Fototerapija

Fototerapija je oblik liječenja u kojem se rabi umjetno UVB-svjetlo bez dodatka fotosenzibilizatora, a danas se u liječenju primjenjuje uskospektralna UVB-fototerapija valne duljine 311 ± 1 nm (TL-01). Primjenjuje se u liječenju plak-psorijaze koja zahvaća do 30% površine kože te u liječenju kapljicaste psorijaze.¹⁸ Može se kombinirati s lokalnim pripravcima (glukokortikoidi, analozi vitamina D, cignolin, tazaroten) te sustavnim lijekovima (retinoidi, metotreksat). Moguća je primjena i u dječjoj dobi.^{11,19} Fototerapija (PUVA) označuje primjenu fotosenzibilizirajućih tvari psoralena (P) i UVA-obasjavanja, a rabi se u liječenju plak-psorijaze koja zahvaća više od 30% površine kože.^{11,19} PUVA dovodi do remisije psorijaze ponavljanjem, kontroliranim fototoksičnim reakcijama.²⁰ Najčešće se primjenjuje 8-metoksipsoralen (8-MOP) i 5-metoksipsoralen (5-MOP). Preparat 8-MOP rabi se kao peroralni pripravak i u obliku kupki, dok se 5-MOP rabi samo kao peroralni pripravak. Prije početka liječenja treba učiniti nalaze kompletne krvne slike (KKS), hepatogram, ureu, kreatinin, ANF, okulistički pregled. PUVA se može kombinirati s raznim lokalnim pripravcima te sustavnim lijekovima. U dječjoj dobi primjenjuje se u obliku kupki. Tijekom provođenja fototerapije

precizno se bilježi primljena doza obasjavanja i kumulativna doza (J/cm^2) nakon završetka liječenja.^{11,19}

c) Konvencionalna sustavna terapija psorijaze

Među konvencionalnim sustavnim lijekovima za liječenje srednje teške i teške psorijaze rabe se metotreksat, retinoidi i ciklosporin.

1. Metotreksat

Metotreksat (MTX) antagonist je folne kiseline, indiciran za liječenje srednje teške i teške psorijaze, napose u bolesnika s pridruženim psorijatičnim artritisom te u onih s pustuloznom ili eritrodermijskom psorijazom.^{11,19,21} Prije odluke o uvođenju MTX-a u terapiju psorijaze potrebni su fizikalni pregled i anamneza u kojoj treba obratiti pozornost na podatke o jetrenim i bubrežnim bolestima. Od laboratorijskih nalaza potrebno je učiniti: KKS, testove bubrežne i jetrene funkcije, serologiju na hepatitis B i C, serumski albumin, test na trudnoću te rendgenogram srca i pluća.^{11,19,21} MTX se u liječenju psorijaze primjenjuje jedanput na tjedan, oralno, supkutano ili intramuskularno. Liječenje počinje dozom od 7,5 mg na tjedan, a ukupna tjedna doza obično je 15 mg iako su katkad potrebne i više doze. Maksimalna preporučena tjedna doza MTX-a u liječenju psorijaze je 22,5 mg.^{11,22,23} Dan (24 sata) nakon uzimanja MTX-a savjetuje se uzimanje 5 mg folne kiseline peroralno, što dovodi do smanjenja ili nestanka gastrointestinalnih tegoba bez smanjivanja učinkovitosti MTX-a.^{24,25} MTX je pogodan za dugotrajnu primjenu. Najvažnije popratne pojave jesu supresija koštane srži, fibroza i ciroza jetre, pneumonija i alveolitis. Apsolutne kontraindikacije su teške infekcije, teške bolesti jetre i bubrega, supresija koštane srži, trudnoća i dojenje, oštećena plućna funkcija i plućna fibroza, alkoholizam, imunodeficijencije te aktivni peptički ulkus. Obvezna je kontracepcija za žene i muškarce za vrijeme i 3 mjeseca nakon prestanka uzimanja MTX-a. Moguća je primjena MTX-a i u teških oblika psorijaze u dječjoj dobi.

2. Retinoidi

Retinoidi su prirodni ili sintetski derivati vitamina A indicirani za liječenje srednje teške do teške plak-psorijaze, eritrodermijske i pustulozne psorijaze. U liječenju plak-psorijaze danas se najčešće rabi acitretin koji se daje u početnoj dozi od 0,3 do 0,5 mg/kg TT na dan tijekom 3–4 tjedna.¹¹ Doza se potom, ovisno o kliničkom odgovoru na prethodno primijenjenu terapiju, može povisiti na 0,5–0,8 mg/kg TT na dan. Maksimalna je doza 1 mg/kg TT na dan. Pacijenti pri optimalnoj dozi lijeka osjećaju blagu suhoću usnica, što može koristiti pri određivanju optimalne doze. Trajanje liječenja i doziranje lijeka ovisi o težini kliničke slike i toleranciji na lijek. Liječenje se može prekinuti u fazi remisije. Dugoročna se terapija acitretinom ne preporučuje, iako se u pojedinačnim slučajevima može rabiti i dulje vrijeme.¹¹ Uobičajena doza lijeka u eritrodermijske je psorijaze od 0,25 do 0,5 mg/kg TT, dok se za pustuloznu psorijazu preporučuje 0,75–1 mg/kg TT na dan. Doza održavanja je za sve navedene oblike 0,125–0,5 mg/kg TT na dan.²⁶ Dozu treba postupno snižavati, jer su tada egzacerbacije bolesti nakon prestanka uzimanja lijeka vrlo rijetke.²⁶ Apsolutne kontraindikacije su teška oštećenja bubrega i jetre, trudnoća, dojenje i planiranje trudnoće. Obvezna je kontracepcija tijekom terapije do ukupno dvije godine nakon prestanka uzimanja lijeka u žena fertile dobi. Tetraciklini u kombinaciji s acitretinom mogu uzrokovati povišeni intrakranijalni tlak (pseudotumor cerebri), stoga je njihova istodobna pri-

mjena kontraindicirana. Acitretin se zbog neučinkovitosti u niskim dozama ne preporučuje kao monoterapija u liječenju plak-psorijaze, a ne preporučuje se ni u liječenju žena fertile dobi s plak-psorijazom.

3. Ciklosporin

Ciklosporin je brzodjelujući sustavni, ciklički polipeptid i preporučuje se za indukcijsku terapiju srednje teške do teške plak-psorijaze. Početna dnevna doza ciklosporina iznosi 2,5–3 mg/kg tjelesne težine primijenjena oralno u dvije pojedinačne doze (ujutro i navečer).¹¹ Općenito se preporučuje uzimati ovu dozu lijeka tijekom 4 tjedna, a ako nema poboljšanja, dnevna se doza može postupno povisiti za 0,5 mg/kg na dan svaki drugi tjedan dok ne postignemo kontrolu bolesti ili do maksimalno 5 mg/kg na dan. Liječenje treba prekinuti ako se zadovoljavajući odgovor ne postigne unutar 6 tjedana uz dnevnu dozu od 5 mg/kg.^{27,28} U bolesnika s vrlo teškim oblicima psorijaze opravdana je početna dnevna doza od 5 mg/kg na dan. Dozu lijeka preporučljivo je postupno snižavati za 0,5 mg/kg svakih 14 dana ili za 1 mg/kg svaka 3–4 tjedna kad se postigne poboljšanje bolesti ili u slučaju razvoja hipertenzije ili smanjenja glomerularne filtracije. Prije uvođenja lijeka potrebno je učiniti fizikalni pregled uz anamnezu, mjerenje krvnog tlaka $\times 2$, ureu i kreatinin $\times 2$, urin, PPD, KKS, hepatogram, veliki lipidogram i koagulogram, kalij, natrij, kloride, magnezij, mokraćnu kiselinu, β HCG (u žena).¹¹ Glavne nuspojave ciklosporina jesu nefrotoksičnost i hipertenzija. Zbog teških nuspojava liječenje psorijaze dječje dobi ciklosporinom mora biti rezervirano za najteže, rezistentne oblike bolesti. Kontraindikacije za primjenu ciklosporina jesu preosjetljivost na ciklosporin, prethodno preboljela maligna bolest (osim epidermalnih karcinoma), neregulirana hipertenzija, oštećenje bubrežne funkcije, prethodno liječenje PUVOM i infekcije.

d) Biološki lijekovi/imunosni prilagodnici

Biološki lijekovi indicirani su za liječenje bolesnika sa srednje teškom do teškom kroničnom plak-psorijazom koji ne reagiraju i/ili ne podnose i/ili imaju kontraindikacije na najmanje dva različita prije primijenjena sustavna lijeka uključujući PUVA-terapiju, retinoide, ciklosporin i MTX.^{11,29} U RH su za liječenje plak-psorijaze registrirana 4 biološka lijeka, tri su inhibitori čimbenika nekroze tumora α (od engl. tumor necrosis factor- α , TNF- α), adalimumab, etanercept i infliksimab, dok je ustekinumab inhibitor IL-12/23. Prije uvođenja biološkog lijeka u terapiju potrebno je isključiti akutnu infekciju, tuberkulozu, infekciju HIV-om i virusni hepatitis, trudnoću u žena fertile dobi, a bolesnike također treba obavijestiti o mogućnosti nastanka teških infekcija tijekom liječenja.¹¹ Apsolutne kontraindikacije su zatajenje srca NYHA stadij III-IV, tuberkuloza ili druge teške infekcije, trudnoća i dojenje, dok su relativne kontraindikacije teška jetrena bolest, demijelinizirajuće bolesti, malignomi (osim bazocelularnog karcinoma) i limfoproliferativne bolesti, i u bolesnikovoj anamnezi. Liječenje trebaju početi i nadzirati liječnici specijalisti dermatovenerolozi s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju psorijaze. Primjena bioloških lijekova ne preporučuje se u trudnica ili žena koje doje, a u žena fertile dobi savjetuje se kontracepcija.¹¹

1. Adalimumab

Adalimumab je rekombinantno monoklonsko protutijelo ljudskog podrijetla usmjereno protiv TNF- α i preporučuje se za indukcijsku terapiju u bolesnika sa srednje teškom do

teškom plak-psorijazom.¹¹ Visoko je učinkovit i prikladan za dugotrajno liječenje. Odobren je i za liječenje bolesnika s aktivnim i progresivnim psorijatičnim artritismom. Primjenjuje se supkutano. U odraslih bolesnika preporučena je početna doza lijeka 80 mg, tjedan dana potom daje se sljedećih 40 mg, a nakon toga 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ni nakon 16 tjedana nema kliničkog odgovora, korist daljnje produljenja terapije treba pažljivo razmotriti.¹¹ Pri liječenju adalimumabom treba uzeti u obzir pojedine mjere opreza, što se ponajprije odnosi na mogućnost razvoja teških infekcija. Stoga se treba pridržavati indikacija za primjenu adalimumaba u liječenju te redovito nadzirati i pratiti bolesnika na terapiji. Kombinacijska terapija adalimumabom i MTX-om može spriječiti stvaranje protutijela na lijek, što je već viđeno pri istodobnoj uporabi infliksimaba i MTX-a.

2. Etanercept

Etanercept je antagonist TNF- α , fuzijski protein koji čine Fc-fragment humanog IgG1 i p75-receptor humanog TNF- α .¹¹ Preporučuje se za indukcijsku terapiju u bolesnika sa srednje teškom do teškom vulgarnom psorijazom. Također je odobren za liječenje kronične teške plak-psorijaze, u djece (od osme godine života nadalje) i adolescenata te za liječenje bolesnika s aktivnim i progresivnim psorijatičnim artritismom. Etanercept se primjenjuje supkutano u područje nadlaktice, natkoljenice i trbuha.¹¹ Liječenje se počinje dozom od 25 mg 2x na tjedan ili 50 mg 1x na tjedan. U slučaju teže izražene kliničke slike psorijaze ili u bolesnika prekomjerne tjelesne težine može se primijeniti početna doza od 50 mg 2x na tjedan do 12 tjedana, a potom se liječenje nastavlja dozom od 25 mg 2x na tjedan ili 50 mg 1x na tjedan. Liječenje bi trebalo prekinuti ako nije postignut odgovor do 12. tjedna liječenja.

3. Infliksimab

Infliksimab je kimerično monoklonsko protutijelo usmjereno protiv TNF- α te se preporučuje za indukcijsku terapiju vulgarne psorijaze.¹¹ Odobren je i za liječenje bolesnika s aktivnim i progresivnim psorijatičnim artritismom koji ne reagiraju primjereno na temeljne antireumatike. Infliksimab se daje intravenski u infuziji tijekom perioda od 2 sata. U terapiji vulgarne psorijaze primjenjuje se u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine i daje u tjednima 0, dva, šest i zatim svakih osam tjedana. Ako nakon 14 tjedana liječenja infliksimabom nema poboljšanja, ne treba nastaviti s daljnjim liječenjem.¹¹ Infliksimab je prikladan za dugotrajnu terapiju iako postoje naznake da se učinkovitost infliksimaba smanjuje u nekih bolesnika na dugotrajnoj terapiji (24 mjeseca i duže). Također je učinkovit u liječenju eritrodermijske i pustulozne psorijaze te promjena na noktima. Mjere opreza uključuju moguću pojavu infuzijskih reakcija, kao i nastanak teških infekcija. Kombinacija infliksimaba i MTX-a može spriječiti stvaranje protutijela na infliksimab.¹¹

4. Ustekinumab

Ustekinumab je potpuno humano IgG1 κ -monoklonsko protutijelo koje se s visokim afinitetom i specifičnošću veže na p40-proteinsku podjedinicu ljudskog citokina IL-12 i IL-23. Preporučuje se za indukcijsku terapiju u bolesnika sa srednje teškom do teškom vulgarnom psorijazom.¹¹ Liječenje se počinje dozom od 45 mg u tjednu 0 (nultom), nakon čega slijedi doza od 45 mg u tjednu 4, a nakon toga svakih 12 tjedana. Bolesnicima tjelesne težine > 100 kg potkožno se primjenjuje doza od 90 mg prema prije navedenoj shemi. Ustekinumab se primjenjuje supkutano u područje trbuha ili

bedra, a područja kože zahvaćena psorijazom trebala bi se izbjegavati kao mjesta za primjenu injekcije. Visoko je učinkovit u liječenju vulgarne psorijaze za vrijeme faze indukcije i pogodan je za dugotrajnu terapiju.

e) Psihosocijalna terapija

Primjena psihosocijalne terapije, kao dopuna standardnim metodama liječenja psorijaze, opravdana je i korisna za dugoročni uspjeh u liječenju bolesti.³⁰ S obzirom na važnu ulogu psihosocijalnih čimbenika u etiopatogenezi psorijaze, edukacijski programi važne su metode psihosocijalnog liječenja bolesnika. Svrha edukacijskih programa je pomoći bolesniku da rasvijetli značenje psorijaze te pružiti informaciju o dostupnim načinima liječenja. U programu je, osim teorijskog znanja o psorijazi, važno i prihvaćanje novih vještina u suočavanju s anksioznošću, stresom, sramom, krivnjom i osjećajem manje vrijednosti, kao i provođenje određenih relaksacijskih tehnika za smanjenje stresa.¹¹ Psihosocijalna terapija trebala bi se provoditi 1x na tjedan, grupno ili individualno, a trebao bi je provoditi liječnik specijaliziran u psihosomatskoj medicini i psihoterapiji ili psihijatar/psihoterapeut.

f) Prirodni činitelji u liječenju psorijaze

Prirodni činitelji u liječenju psorijaze uključuju naftalanoterapiju i heliomarinoterapiju. Naftalanoterapija se u RH primjenjuje u specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju »Naftalan« u Ivanić Gradu za liječenje blage i srednje teške psorijaze. Kupelji s naftalanom mogu se primjenjivati 1–2 puta na godinu tijekom 2–4 tjedna. Naftalansko ulje i krema rabe se kao pripravci za lokalnu terapiju psorijaze i nanose se 1–2x na dan. Naftalanoterapija djeluje sinergistički u kombinaciji s UVB-terapijom i helioterapijom. U bolesnika liječenih naftalanskim uljem za sada nisu zabilježena štetna djelovanja.³¹ Naftalanoterapija se ne primjenjuje u trudnica, dojilja i djece mlađe od šest godina.

Heliomarinoterapija (klimatoterapija) psorijaze provodi se tijekom toplih mjeseci u godini, kupanjem u moru (marinoterapija) i postupnim izlaganjem sunčevu svjetlu (helioterapija) uz primjenu emolijensa i blagih keratolitikata.¹¹ Tijekom boravka na morskoj obali i psihološki činitelji imaju važnu ulogu u poboljšanju učinkovitosti liječenja. Heliomarinoterapijom se u liječenju psorijaze postižu dobri rezultati te se stoga preporučuje u liječenju bolesnika s kroničnom stacionarnom psorijazom.

Zaključak

Posljednjih godina došlo je do velikog unaprjeđenja liječenja bolesnika sa psorijazom, napose uvođenjem bioloških lijekova u terapiju bolesnika sa srednje teškom do teškom vulgarnom psorijazom, u kojih se drugi oblici sustavne terapije nisu pokazali učinkovitima u nadzoru bolesti ili su kontraindicirani ili su se pojavile nuspojave. Ovim smjernicama osigurat će se plansko i sistematsko liječenje bolesnika sa plak-psorijazom sukladno europskim i svjetskim smjernicama, a s ciljem postizanja optimalne učinkovitosti i sigurnosti liječenja.

LITERATURA

1. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996;135:533–7.
2. Barišić-Druško V, Paljan D, Kanský A, Vujanović S. Prevalence of psoriasis in Croatia. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;146:178–9.
3. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN i sur. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007;156:258–62.

4. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR i sur. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826–50.
5. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM i sur. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1031–42.
6. Gisondi P, Tessari G, Conti A i sur. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68–73.
7. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829–35.
8. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenhal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321–8.
9. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A i sur. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007;156:271–6.
10. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD i sur. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143:1493–9.
11. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U i sur. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris. Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9 (Suppl 2):S1–104.
12. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM i sur. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol* 2007;143:239–42.
13. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K i sur. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303:1–10.
14. Menter A, Korman NJ, Elmets CA i sur. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643–59.
15. Nast A, Kopp IB, Augustin M i sur. Evidence – based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5 (Suppl 3):1–119.
16. Decroix J, Pres H, Tsankov N, Poncet M, Arsonnaud S. Clobetasol propionate lotion in the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis. *Cutis* 2004;74:201–6.
17. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R i sur. A new calcipotriol/beta-methasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002;205:389–93.
18. Pašić A. Fizikalna terapija u dermatologiji. U: Lipozenčić J, ur. *Dermatovenerologija*, 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2004, str. 36–41
19. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P i sur. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *JEADV* 2009;23(Suppl 2):1–70.
20. Hensler T, Wolff K, Hönigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981;1:853–7.
21. Paul C, Gallini A, Maza A i sur. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *JEADV* 2011;25(Suppl 2):2–11.
22. Chang D, Baptiste P, Schur P. The effect of antirheumatic drugs on interleukin 1 (IL-1) activity and IL-1 inhibitor production by human monocytes. *J Rheumatol* 1990;17:1148–57.
23. Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971;103:33–8.
24. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L i sur. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558–66.
25. Flystrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs ciclosporin: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:116–21.
26. Meffert H, Sonnichsen N. Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;146:176–7.
27. Food and Drug Administration (FDA). Cyclosporin FDA package insert. Available from: URL: <http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=CYCLOSPORINE>. Pristupljeno 9. siječnja 2009.
28. Yoon HS, Youn JI. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2007;18:286–90.
29. Kaštelan M. Psorijaza i lichen planus. U: Šitum M, ur. *Smjernice u dijagnostici i liječenju najčešćih dermatoza i tumora kože*. Zagreb: Naklada Slap; 2012.
30. Schmid-Ott G. Depth psychology founded psychotherapy of psoriatic patients. Treatment of a patient with chronic recidivating psoriasis vulgaris. *Dermatol Psychosom* 2000;1:112–6.
31. Krnjević-Pezić G, Vržogić P, Ostrogović Ž, Smeh-Skrbin A, Dobrić I. Some hematologic and biochemical parameters in psoriasis patients treated with naphthalan. *Acta Dermatovenerol Croat* 1997;5:49–53.

**KLINIČKE UPUTE
ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNICA
OBOLJELIH OD RAKA VRATA MATERNICE
HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
TE HRVATSKOGA GINEKOLOŠKOONKOLOŠKOG DRUŠTVA**

**CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING
OF PATIENTS WITH UTERINE CERVICAL CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY
AND CROATIAN SOCIETY FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS
AS CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION UNITS
AND CROATIAN SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY**

EDUARD VRDOLJAK, HERMAN HALLER, ANTE ČORUŠIĆ, TIHANA BORASKA JELAVIĆ,
VIŠNJA MATKOVIĆ, TOMISLAV STRINIĆ, RUŽICA KARNJUŠ-BEGONJA, DUBRAVKO BARIŠIĆ,
SNJEŽANA TOMIĆ, DAMIR BABIĆ, VLASTIMIR KUKURA, BRANKA PETRIĆ MIŠE,
RANKA ŠTERN PADOVAN, MATE MATIĆ, MARIO PULJIZ, MAJA KRAŠEVIĆ, ANA FRÖBE,
ZLATKO TOPOLOVEC, ADEM HAJREDINI, DANIJELA VRDOLJAK-MOZETIĆ, OZREN MAMULA,
INES KRIVAK BOLANČA, ALEMKA BRNČIĆ-FISCHER*

Deskriptori: Tumori vrata maternice – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak vrata maternice, u odnosu na malignome drugih ginekoloških sijela, jest bolest mlađih žena koja se može redovitim kontrolama i zdravstvenim odgojem prevenirati, a u slučaju pojave bolesti učinkovito liječiti. Metode liječenja uključuju kirurgiju, radioterapiju i kemoterapiju, ovisno o stadiju bolesti i općem stanju bolesnica. Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim. S obzirom na važnost ove bolesti, potrebno je definirati i provoditi standardizirani pristup u dijagnostici, liječenju i praćenju ovih bolesnica. U tekstu koji slijedi iznesene su kliničke smjernice s ciljem implementacije standardiziranih postupaka u radu s bolesnicama s rakom vrata maternice u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Uterine cervical neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Cervical cancer, in comparison with other gynecological malignancies, mainly affects younger women. It can be prevented through educational programs, screening and early detection. It also can be efficiently treated when it appears. Treatment modalities include surgery, chemotherapy and radiotherapy, according to the stage of the disease and patient condition. Treatment decisions should be made after multidisciplinary team discussion. Due to the significance of this disease it is important to define and implement standardized approach for diagnostic, treatment and monitoring algorithm as well. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the procedures and criteria for the diagnosis, management, treatment and monitoring of patients with uterine cervical cancer in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2013;135:225–229

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji s Hrvatskim društvom za ginekologiju i opstetrijicu (stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora) te Hrvatsko ginekološkoonkološko društvo izradili su smjernice za dijagnostiku, liječenje i

praćenje bolesnica oboljelih od raka vrata maternice. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka koji su ponajprije raspravljani unutar uže radne skupine, a potom usuglašeni elektroničkim

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; dr. sc. Tihana Boraska Jelavić, dr. med.; prof. dr. sc. Tomislav Strinić, dr. med.; prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.; mr. sc. Branka Petrić Miše, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.; Ružica Karnjuš-Begonja, dr. med.; prof. dr. sc. Maja Krašević, dr. med.; mr. sc. Danijela Vrdoljak-Mozetić, dr. med.; dr. sc. Ozren Mamula, dr. med.; doc. dr. sc. Alemka Brnčić-Fischer, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode Petrova, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ante Čorušić, dr. med., prim. mr. sc. Višnja Matković, dr. med.; prof. dr. sc. Dubravko Barišić, dr. med.; Adem Hajredini, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Babić, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i**

intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Ranka Štern Padovan, dr. med.), **Klinička bolnica Merkur, Zagreb** (prof. dr. sc. Vlastimir Kukura, dr. med.; prim. dr. sc. Ines Krivak Bolanča, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (Mate Matić, dr. med.; doc. dr. sc. Zlatko Topolovac, dr. med.), **Klinika za tumore, KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (dr. sc. Mario Puljiz, dr. med.), **KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (doc. dr. sc. Ana Fröbe, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihvaćeno 30. rujna 2013.

putem unutar veće grupe autora i konačno na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Ciljevi smjernica jesu standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica oboljelih od raka vrata maternice koji će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnica.

Inicijalni plan liječenja bolesnica oboljelih od raka vrata maternice mora donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: ginekologa – užeg specijalista ginekološke onkologije, patologa, radiologa i onkologa, po potrebi urologa i drugih specijalista.

Liječenje može početi i bez sastanka multidisciplinarnog tima, ali samo u hitnim stanjima.

Incidencija

Incidencija raka vrata maternice u Hrvatskoj je 14,1 na 100 000 žena na godinu.¹

U 2010. godini u Hrvatskoj su od raka vrata maternice oboljele 323 žene.¹

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti, na osnovi biopsije ili konizacije.

Patologija

85–90% karcinoma vrata maternice pločasti su karcinomi, slijede adenokarcinomi (10–15%) te rjeđi epitelni tumori: adenoskvamozni karcinom, adenoidni cistični karcinom, adenoidni bazalni karcinom, neuroendokrini tumor i nediferencirani karcinom.²

Znatno su rjeđi različiti mezenhimalni tumori te izuzetno rijetki primarni maligni melanom cerviksa, limfoidni i hematopoetski tumori, tumori stanica germinativnog epitela i sekundarni tumori.²

Ove smjernice obuhvaćaju principe dijagnostike, liječenja i praćenja najčešćih tipova tumora vrata maternice, pločastih karcinoma, adenokarcinoma i adenoskvamoznih karcinoma.

Patološki opis biopata (predoperativni, definitivni u slučaju inoperabilnih tumora) ili konizata trebao bi sadržavati:

- histološki tip i gradus tumora,
- ocjenu invazije cervikalne strome,
- status reznih rubova (kod konizata),
- dubinu invazije strome (kod konizata),
- prisutnost limfovaskularne invazije (kod konizata).

Postoperativni patohistološki nalaz treba sadržavati ove informacije:

- histološki tip i gradus tumora,
- veličinu tumora,
- dubinu invazije strome,
- prisutnost limfovaskularne invazije (LVI),
- status reznih rubova,
- status vaginalnog bataljka,
- zahvaćenost parametrija,
- lokaciju, broj i status pregledanih limfnih čvorova.

Određivanje stupnja proširenosti bolesti

Najviše se rabi FIGO-klasifikacija (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*), čiji je temelj lokalna proširenost tumora utvrđena kliničkim pregledom (tablica 1).³

Kliničkim ginekološkim pregledom utvrđuju se: veličina tumora, širenje tumora na vaginu i parametrije te eventualna zahvaćenost mokraćnog mjehura i rektuma.

Klinički pregled treba nadopuniti rendgenskom snimkom torakalnih organa, intravenskom pijelografijom, a po procjeni cistoskopijom i rektoskopijom.

MR zdjelice daje najtočniju procjenu lokalnog širenja tumora, no obavlja se samo kod kompleksnih slučajeva; za procjenu lokalne proširenosti bolesti CT nije prikladna metoda.

Nužno je procijeniti status zdjelčnih i paraaortalnih limfnih čvorova CT-om abdomena, a u slučaju njihove zahvaćenosti učiniti CT toraksa. CT zdjelice valja učiniti ako nije napravljen MR zdjelice, a potrebno je planiranje kirurškog zahvata.

PET/CT-dijagnostika izvodi se samo kod nekonzistentnih nalaza prije navedenih pretraga.

Kirurška procjena stupnja zahvaćenosti zdjelčnih i paraaortalnih limfnih čvorova u lokalno uznapredovaloj bolesti dodatna je opcija.⁴

Ostali dijagnostički postupci pri postavljanju dijagnoze invazivnog raka vrata maternice su:

- kompletna i diferencijalna krvna slika,
- kompletne biokemijske pretrage krvi,
- sediment urina,
- kreatininski klirens.

Liječenje tumora vrata maternice po stadijima

FIGO-stadij IA1

Rizični čimbenici su:

- LVI,
- status resekcijских rubova.⁵

Prvi izbor liječenja je kirurški zahvat.

Kirurške opcije su: konizacija s čistim rubovima ili jednostavna histerektomija.^{6,7}

Ako postoji LVI, treba napraviti i zdjelčnu limfadenektomiju. Za žene koje nisu kandidati za kirurški zahvat, a nemaju dokazanu LVI, može se primijeniti liječenje samom intrakavitarnom brahiterapijom, s ciljem postizanja tumorske doze (TD) na točku A od 60 Gy LDR u jednoj aplikaciji ili 75–80 Gy u dvije aplikacije, odnosno 35–42 Gy HDR brahiterapijom.⁸

FIGO-stadij IA2

Rizični čimbenici su:

- dubina stromalne invazije,
- diferencijacija tumora,
- LVI,
- status resekcijских rubova,
- zahvaćenost parametrija,
- zahvaćenost limfnih čvorova.

Prvi izbor liječenja je kirurški zahvat – obična histerektomija (ili radikalna histerektomija s odstranjenjem parametrija) uz zdjelčnu limfadenektomiju.

Kirurške opcije su: konizacija ili trahelektomija s čistim rubovima u žena koje žele zadržati fertilitet ili jednostavna i/ili radikalna histerektomija u ostalih bolesnica.⁹

U svim slučajevima mora se napraviti i zdjelčna limfadenektomija.

Adjuvantna zdjelčna radioterapija i/ili brahiterapija može se primijeniti u bolesnica u kojih zdjelčni limfni čvorovi

Tablica – Table 1. *TNM i FIGO-klasifikacija tumora vrata maternice / TNM and FIGO classification of cervical cancer*

TNM	FIGO	Kirurškopatološki nalaz / Surgical-pathology findings
TX		Prisutnost primarnog tumora ne može se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0		Nema dokaza primarnog tumora / No evidence of primary tumor
Tis		Ca <i>in situ</i> (preinvazivni karcinom) / Carcinoma <i>in situ</i>
T1	I	Invazivni rak vrata maternice ograničen na maternicu / Cervical carcinoma confined to cervix
T1a	IA	Invazivni karcinom dijagnosticiran samo mikroskopski s maksimalnom invazijom u stromu do dubine od 5 mm i maksimalnim horizontalnim širenjem od 7 mm / Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy. Stromal invasion with a maximum depth of 5 mm measured from the base of the epithelium and a horizontal spread of 7 mm or less
T1a1	IA1	Invazija u stromu ≤ 3 mm u dubinu, horizontalno širenje ≤ 7 mm / Measured stromal invasion ≤ 3 mm with a horizontal spread ≤ 7 mm
T1a2	IA2	Invazija u stromu > 3 mm, ali ≤ 5 mm, horizontalno širenje ≤ 7 mm / Measured stromal invasion > 3 mm but ≤ 5 mm with a horizontal spread ≤ 7 mm
T1b	IB	Klinički vidljiva lezija ograničena na cerviks ili mikroskopska lezija veća od stadija IA2 / Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than IA2
T1b1	IB1	Klinički vidljiva lezija ≤ 4 cm u najvećoj dimenziji / Clinically visible lesion ≤ 4 cm in greatest dimension
T1b2	IB2	Klinički vidljiva lezija > 4 cm u najvećoj dimenziji / Clinically visible lesion > 4 cm in greatest dimension
T2	II	Tumor vrata maternice koji se širi izvan nje, ali ne do zidova zdjelice ili u donju trećinu vagine / Cervical carcinoma invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of vagina
T2a	IIA	Tumor se ne širi na parametrije / Tumor without parametrial invasion
T2a1	IIA1	Klinički vidljiva lezija ≤ 4 cm u najvećoj dimenziji / Clinically visible lesion ≤ 4 cm in greatest dimension
T2a2	IIA2	Klinički vidljiva lezija > 4 cm u najvećoj dimenziji / Clinically visible lesion > 4 cm in greatest dimension
T2b	IIB	Tumor se širi na parametrije / Tumor with parametrial invasion
T3	III	Tumor vrata maternice širi se do zidova zdjelice i/ili u donju trećinu vagine i/ili uzrokuje hidronefrozu ili zatajenje bubrega / Tumor extends to pelvic wall and/or involves lower third of vagina and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney
T3a	IIIA	Tumor se širi na donju trećinu vagine, ali ne ide do zidova zdjelice / Tumor involves lower third of vagina, no extension to pelvic wall
T3b	IIIB	Tumor se širi do zidova zdjelice i/ili uzrokuje hidronefrozu i/ili zatajenje bubrega / Tumor extends to pelvic wall and/or causes hydronephrosis and/or nonfunctioning kidney
T4	IVA	Tumor se širi na sluznicu mokraćnog mjehura i/ili rektuma i/ili se širi izvan male zdjelice / Tumor invades mucosa of bladder and/or extends beyond true pelvis
NX		Ne može se procijeniti status regionalnih limfnih čvorova / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		Nema presadnica u regionalnim limfnim čvorovima / No regional lymph node metastasis
N1		Prisutne su presadnice u regionalnim limfnim čvorovima / Regional lymph node metastases
M0		Nema udaljenih presadnica / No distant metastasis
M1	IVB	Prisutne su udaljene presadnice / Distant metastases

nisu zahvaćeni tumorom, u skladu s kliničkom procjenom i čimbenicima rizika.

Adjuvantna konkomitantna kemoradioterapija indicirana je kod pozitivnih rubova, tumorskog zahvaćanja parametrija i/ili zdjeličnih limfnih čvorova.¹⁰

Žene koje nisu kandidati za kirurški zahvat mogu se liječiti i radioterapijom, najčešće kombinacijom zdjelične radioterapije i brahiterapije, s ciljem postizanja TD od 75 do 80 Gy na točku A.

FIGO-stadiji IB1 i IIA1

Rizični čimbenici su:

- veličina primarnog tumora,
- dubina stromalne invazije,
- LVI,
- diferenciranost tumora,
- status resekcijских rubova,
- zahvaćenost parametrija,
- zahvaćenost limfnih čvorova.

Osnovne, jednakovrijedne, primarne opcije liječenja jesu kirurški zahvat i radioterapija.¹¹

Kirurški je zahvat radikalna histerektomija sa zdjeličnom limfadenektomijom.

U mlađih žena, koje žele zadržati fertilitet, može se napraviti i radikalna trahaelektomija sa zdjeličnom limfadenektomijom, ali samo ako se radi o tumorima izuzetno dobre prognoze: promjer tumora manji od 2 cm, bez LVI i zahvaćanja regionalnih limfnih čvorova.¹²

Adjuvantna zdjelična radioterapija indicirana je u bolesnica bez tumorskog zahvaćanja zdjeličnih limfnih čvorova, ali koje imaju neki od loših prognostičkih čimbenika: duboku stromalnu invaziju, LVI, slabo diferenciran tumor ili veliki promjer tumora.^{13,14}

Adjuvantna konkomitantna kemoradioterapija indicirana je kod pozitivnih rubova, tumorskog zahvaćanja parametrija i/ili zdjeličnih limfnih čvorova.¹⁰

Primarnom se radioterapijom u kombinaciji radioterapije vanjskim snopom i brahiterapije ordinira tumorska doza od 80 do 85 Gy na točku A.

Primarna konkomitantna kemoradioterapija nije ispitana u liječenju tumora manjih od 4 cm.

FIGO-stadiji IB2, IIA2-IIIB I IVA

Rizični čimbenici su:

- veličina primarnog tumora,
- LVI,
- diferenciranost tumora,
- status resekcijских rubova,
- zahvaćenost parametrija,
- zahvaćenost limfnih čvorova.

Standard liječenja je primjena primarne konkomitantne kemoradioterapije.^{10,15–19}

Stadiji IB2, IIA2 i IIB mogu se liječiti i primarno kirurški (operacija uključuje radikalnu histerektomiju, obostranu adnektomiju te zdjeličnu i paraaortalnu limfadenektomiju) s eventualnom primjenom neoadjuvantne kemoterapije.

Također u stadiju IVA postoji mogućnost kirurškog pristupa u obliku prednje, stražnje ili totalne zdjelične egzenteracije sa zdjeličnom i paraaortalnom limfadenektomijom.

Konkomitantna kemoradioterapija uključuje kombinaciju radioterapije vanjskim snopom uz tjednu aplikaciju kemoterapije (cisplatina) i intracervikalne brahiterapije do pune tumorske doze od 80 do 85 Gy na točku A.

Radioterapijom vanjskim snopom ordinira se 45–50 Gy na primarni tumor i regionalne limfne čvorove u frakcijama od 180 do 200 cGy na dan.

Puna tumorska doza na točku A postiže se primjenom LDR ili HDR-brahiterapije.²⁰

Najčešća je konkomitantna aplikacija cisplatine u monoterapiji, u dozi od 40 mg/m²/tjedan tijekom 6 tjedana.

Mogući su i ostali kombinacijski kemoterapijski protokoli temeljeni na cisplatinu, a i konkomitantno aplicirana necisplatininska kemoterapija pokazala se učinkovitom.²¹

Učinkovitost primjene adjuvantne, konsolidacijske kemoterapije nakon ordinacije konkomitantne kemoradioterapije nije do kraja potvrđena, iako postoje istraživanja koja pokazuju pozitivne rezultate ovakvog pristupa.^{10,21,22}

Liječenje konkomitantnom kemobrahiterapijom praćenom konsolidacijskom kemoterapijom pokazalo je u istraživanju faze II odlične rezultate (5-godišnje preživljenje do progresije bolesti i ukupno preživljenje veće od 80%) uz prihvatljivu toksičnost.²³

Konkomitantna kemoradioterapija ima veću akutnu toksičnost od same radioterapije, ponajprije gastrointestinalne i hematološke nuspojave te je potrebna adekvatna i intenzivna potporna skrb.

Optimalno trajanje cjelokupne radioterapije treba biti kraće od 6 do 8 tjedana jer se sa svakim danom produženja liječenja gubi 0,5%–1% na lokalnoj kontroli tumora.²⁴

Primjena neoadjuvantne kemoterapije zasad nije standard liječenja ovih bolesnica.^{25,26}

FIGO-stadij IVB

Metastatski rak vrata maternice najčešće se liječi kemoterapijom, uz individualnu primjenu palijativne radioterapije (najčešće koštanih presadnica, paraaortalne ili supraklavikularne limfadenopatije).

Simptomatsko-suportivna terapija također je opcija liječenja bolesnica slabijeg općeg stanja.

Liječenjem kemoterapijom temeljenom na cisplatinu može se ostvariti blagi pozitivni učinak na preživljenje i poboljšanje kvalitete života bolesnica.²⁷

Cisplatina je najaktivniji citostatik u ovoj indikaciji sa stopom odgovora u monoterapiji od 20 do 30%.^{28,29}

U monoterapiji, u prvoj liniji liječenja, mogu se primijeniti i karboplatina i ifosfamid.^{30–33}

U prvoj liniji liječenja moguća je i primjena polikemoterapije temeljene na cisplatinu, pogotovo u bolesnica koje su već liječene cisplatinom kao radiosenzitizerom.

Kombinacija cisplatine i topotekana pokazala je bolju stopu odgovora i produžila medijan ukupnog preživljenja i preživljenja bez znakova bolesti u odnosu na monoterapiju cisplatinom.³⁴

Ostali aktivni polikemoterapijski protokoli su cisplatin/paklitaksel, cisplatin/gemcitabin, cisplatin/vinorelbin, cisplatin/ifosfamid.^{35,36}

Druga linija liječenja ima palijativni učinak, a obuhvaća različite citostatike s pokazanom aktivnosti u ovoj indikaciji (ifosfamid, paklitaksel, docetaksel, 5-fluorouracil, gemcitabin, mitomicin, topotekan), najčešće u monoterapiji.³⁷

Recidivirajuća bolest

Liječenje recidiva ovisi o njihovoj lokaciji i prethodno primijenjenim modalitetima liječenja.³⁸

Centralni zdjelični recidivi u prethodno zračenih pacijentica mogu se pokušati operirati; tada je najčešće indicirana zdjelična egzenteracija.

Pacijentice s lokalnim recidivom koje nisu prethodno zračene mogu biti liječene radioterapijom s kemoterapijom ili bez nje.³⁸

Izolirani recidivi u paraaortalnim limfnim čvorovima mogu biti liječeni i konkomitantnom kemoradioterapijom.³⁸

Palijativna je kemoterapija najčešća opcija liječenja i lokalno i udaljeno recidivirajuće bolesti.³⁸

Praćenje pacijentica nakon završenog liječenja

Opći klinički pregled s ginekološkim pregledom (koji obavezno obuhvaća inspekciju rodnice i vaginalne zaraslice i bimanualni pregled zdjelice) radi se svaka 3 mjeseca tijekom prve 2 godine praćenja, potom svakih 6 mjeseci sljedeće 3 godine i nakon toga jedanput na godinu.³⁹

Papa-test treba napraviti najmanje jedanput na godinu.

Ostale dijagnostičke procedure rade se prema kliničkoj indikaciji.

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2010. Bilten br. 35. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2012.
2. *Tavassoli FA, Devilee P.* Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs (WHO Classification of Tumours). Lyon: IARC Press; 2003, str. 260.
3. *Pecorelli S.* Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstetr* 2009;105:103–4.
4. *Moore DH.* Surgical Staging and Cervical Cancer: after 30 years, have we reached a conclusion? *Cancer* 2008;112:1874–6.
5. *Haller H, Krašević M, Mamula O, Brnčić-Fischer A, Eminović S, Manestar M.* Treatment and outcome of stage Ia1 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstetr* 2011;113(1):72–5.
6. *Sevin BU, Nadji M, Averette HE i sur.* Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992;70(8):2121–8.
7. *Gadducci A, Sartori E, Maggino T i sur.* The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(6):513–6.
8. *Perez CA, Kavanagh BD.* Uterine cervix. U: *Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich R, ur.* Principles and Practice of Radiation Oncology. 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004, str. 1843.
9. *Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyriogou M, Martin-Hirsch P, Makrydimas G, Paraskevadis E.* Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol* 2004;93(2):469–73.
10. *Peters WA, Liu PY, Barret RJ 2nd i sur.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606–13.
11. *Landoni F, Maneo A, Colombo A i sur.* Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535–40.
12. *Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM i sur.* Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;111:255–60.
13. *Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ.* A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73(2):177–83.
14. *Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR i sur.* A phase III randomised trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical cancer with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(1):169–76.
15. *Whitney CW, Sause W, Bundy BN i sur.* Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-

- aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1339–48.
16. Morris M, Eifel PJ, Lu J i sur. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(15):1137–43.
 17. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB i sur. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(15):1144–53.
 18. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB i sur. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(15):1154–61.
 19. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. art. No.: CD008285. DOI: 10.1002/14651858.CD008285.
 20. Viani GA, Manta GB, Stefano EJ, de Fendi LI. Brachytherapy for cervix cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy – a meta-analysis of clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:47.
 21. Gonzales Duenas A, Zarba JJ, Alcedo JC i sur. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1678–85.
 22. Wong LC, Ngan HYS, Cheung ANY, Cheng DKL, Ng Y, Choy DTK. Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2055.
 23. Vrdoljak E, Omrčen T, Saratlija-Novaković Ž i sur. Concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy for women with locally advanced carcinoma of the uterine cervix – Final results of a prospective phase-II study. *Gynecol Oncol* 2006;103:494–9.
 24. Girinsky T, Rey A, Roche B i sur. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1051–56.
 25. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003;39:2470–86.
 26. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT i sur. Treatment of (»bulky«) stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007;106:362–9.
 27. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JPA. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007;33:24–38.
 28. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Laggasse L, Blessing J. Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1981;48:899–903.
 29. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP i sur. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3113–9.
 30. Weiss GR, Green S, Hannigan EV i sur. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;39(3):332–6.
 31. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, Lentz SS, Photopoulos G. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996;14(3):792–5.
 32. Coleman RE, Harper PG, Gallagher C i sur. A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;18(3):280–3.
 33. Sutton GP, Blessing JA, McGuire WP, Patton T, Look KY. Phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent squamous carcinoma of the cervix who had never received chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:805–7.
 34. Long HJ, Bundy BN, Grendys EC i sur. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:4617–25.
 35. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS i sur. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecological Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649–55.
 36. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L i sur. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997;15:16.
 37. Preuzeto sa: www.nccn.org. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. V 1.2013.
 38. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Cionini L. Treatment options in recurrent cervical cancer. *Oncology Lett* 2010;1:3–11.
 39. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M. The Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114:528–35.

**KLINIČKE UPUTE
ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNICA
OBOLJELIH OD RAKA MATERNICE
HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
TE HRVATSKOGA GINEKOLOŠKOONKOLOŠKOG DRUŠTVA**

**CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING
OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY
AND CROATIAN SOCIETY FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS
AS CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION UNITS
AND CROATIAN SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY**

RUŽICA KARNJUŠ-BEGONJA, EDUARD VRDOLJAK, ANTE ĆORUŠIĆ, HERMAN HALLER,
TIHANA BORASKA JELAVIĆ, VIŠNJA MATKOVIĆ, TOMISLAV STRINIĆ, DUBRAVKO BARIŠIĆ,
SNJEŽANA TOMIĆ, VLASTIMIR KUKURA, MARIJA BAN, RANKA ŠTERN PADOVAN,
SUZANA LIDE ŠKALEC, NENAD BELAJ, MARIO PULJIZ, ANI MIHALJEVIĆ FERARI,
ADEM HAJREDINI, DAMIR BABIĆ, VESNA MAHOVLJIĆ, MARIJA PAJTLER*

Deskriptori: Tumori trupa maternice – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak trupa maternice javlja se u većini slučajeva u postlijemenopausalnih žena, a najčešće se očituje ginekološkim krvarenjem. Nakon raka jajnika i vrata maternice treći je uzrok smrti žena od raka spolnog sustava. Dijagnoza se postavlja patohistološkim pregledom kiretmana ili bioptata, a definitivni stadij bolesti utvrđuje se analizom uzoraka dobivenih histerektomijom i obostranom salpingoovarietomijom sa zdjeličnom i paraaortalnom limfadenektomijom. U tekstu koji slijedi sadržane su kliničke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja i praćenja bolesnica s rakom trupa maternice u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Endometrial neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Uterine cancer occurs mainly in postmenopausal women, usually as vaginal bleeding. Following ovarian and cervical cancer it is the third most common cause of female reproductive system cancer death. Diagnosis is set by analyzing samples obtained via hysterectomy with salpingo-oophorectomy and pelvic / paraaortal lymphadenectomy. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the procedures and criteria for the diagnosis, treatment and monitoring of patients with uterine cancer in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2013;135:230–234

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji s Hrvatskim društvom za ginekologiju i opstetriciju (stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora) te Hrvatsko ginekološkoonkološko društvo izradilo je smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka maternice. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka koji su ponajprije raspravljani unutar uže radne skupine, a potom usuglašeni elektroničkim putem unutar veće grupe autora i konačno na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Ciljevi smjernica jesu standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica oboljelih od raka maternice, što će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnica.

Inicijalni plan liječenja bolesnica oboljelih od raka maternice mora donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: ginekologa – užeg specijalista ginekološke onkologije, patologa, radiologa i onkologa, po potrebi urologa i drugih specijalista.

Liječenje može početi i bez sastanka multidisciplinarnog tima, ali samo u hitnim stanjima.

Incidencija

Rak maternice četvrti je po učestalosti rak u žena u Hrvatskoj.¹

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (Ružica Karnjuš-Begonja, dr. med.; prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.; Ani Mihaljević Ferari, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; dr. sc. Tihana Boraska Jelavić, dr. med.; prof. dr. sc. Tomislav Strinić, dr. med.; prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.; Marija Ban, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode Petrova, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ante Ćorušić, dr. med.; prim. mr. sc. Višnja Matković, dr. med.; prof. dr. sc. Dubravko Barišić, dr. med.; Suzana Lide Škalec, dr. med.; Adem Hajredini, dr. med.), **Klinička bolnica Merkur, Zagreb** (prof. dr. sc. Vlastimir Kukura, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ranka Štern Padovan, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Babić, dr. med.; prim. dr. sc. Vesna Mahovlić, dr. med.), **Medicinski fakultet u Osijeku, KBC Osijek** (Nenad Belaj, dr. med.; prof. prim. dr. sc. Marija Pajtlar, dr. med.), **Klinika za tumore, KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (dr. sc. Mario Puljiz, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihvaćeno 30. rujna 2013.

U 2010. g. novodijagnosticiran je kod 649 žena, a gotovo 50% od toga je dijagnosticirano u žena u dobi od 55 do 69 godina.²

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja patohistološkim pregledom uzoraka endometrija.

Zlatni standard u definiranju histološke dijagnoze jest frakcionirana eksplorativna kiretaža, a može se obaviti i biopsija pod kontrolom histeroskopije ili neka od drugih metoda dobivanja uzoraka endometrija pogodnih za histološku analizu.³

Definitivna dijagnoza i procjena stupnja proširenosti bolesti potvrđuje se patohistološkom analizom materijala dobivenog nakon histerektomije, adnektomije i zdjelice i paraaortalne limfadenektomije, osim u slučaju seroznog karcinoma endometrija gdje je uz navedeno potrebno učiniti ispirak peritoneuma, slijepe biopsije peritoneuma zdjelice i gornjeg dijela abdomena i resekciju infrakoličnog dijela omentuma.⁴

Patologija

Endometrioidni karcinom najčešći je epitelni tumor maternice. Nešto rjeđi epitelni tumori jesu svjetlostanični i serozni papilarni karcinom, karcinosarkom i adenokarcinom s pločastom diferencijacijom.⁵

Stromalni/mezenhimalni tumori znatno su rjeđi. Najčešće se radi o leiomiosarkomu, endometralnom i nediferenciranom stromalnom sarkomu.⁵

Definitivni patološki nalaz mora uključivati:

- histološki tip,
- stupanj diferencijacije (gradus) tumora,
- analizu uterusa: lokalizaciju tumora (fundus, odnosno donji uterini segment), veličinu tumora, debljinu zahvaćenosti endometrija (pola ili više od pola debljine – uz napomenu definiranja ukupne debljine stijenke i dubine invazije u milimetrima), definiranje zahvaćenosti seroze maternice te strome i žlijezda cerviksa,
- prisutnost limfovaskularne invazije (LVI),
- broj, lokaciju i status limfnih čvorova,
- peritonealnu citologiju, obvezno u slučaju seroznoga papilarnog karcinoma,
- analizu adneksa, zasebno jajovoda i jajnika.⁶

Određivanje stupnja proširenosti bolesti

Najviše se rabi FIGO-klasifikacija (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*), tablice 1. i 2.⁷ Trenutačno se rabi klasifikacija objavljena 2009. g. koja različito svrstava epitelne adenokarcinome i sarkome maternice, uz napomenu da se karcinosarkomi maternice klasificiraju kao epitelni karcinomi.

FIGO-klasifikacija temelji se na kirurškoj i patohistološkoj analizi proširenosti bolesti.

Dijagnostička obrada i procjena stupnja proširenosti bolesti uključuje:

- anamnezu, klinički i ginekološki pregled,
- transvaginalni ultrazvuk,
- kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, biokemijske pretrage krvi,
- sediment urina,
- kreatininski klirens,
- rendgenogram prsišta,
- CT ili MRI zdjelice i trbuha rade se pri sumnji na lokalno uznapredovali stadij ili diseminaciju bolesti te

Tablica 1. TNM i FIGO-klasifikacija epitelnih karcinoma maternice
Table 1. TNM and FIGO classification of uterine cancer

TNM	FIGO	Kirurškopatološki nalaz / Surgical – pathology findings
TX		Prisutnost primarnog tumora ne može se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0		Nema dokaza postojanja primarnog tumora / No evidence of primary tumor
Tis		Rak in situ / Carcinoma in situ
T1	I	Tumor ograničen na korpus uterusa / Tumor confined to the corpus uteri
T1a	IA	Bez invazije ili s invazijom manjom od polovine debljine miometrija / Tumor limited to endometrium or invades less than one half of the myometrium
T1b	IB	Invazija ≥ polovine debljine miometrija / Tumor invades one half or more of the myometrium
T2	II	Tumor invadira stromu vrata maternice, bez širenja izvan maternice / Tumor invades stromal connective tissue of the cervix but does not extend beyond uterus
T3	III	Lokalni i/ili lokoregionalno prošireni tumor / Local and/or locoregional tumor spread
T3a	IIIA	Tumor invadira serozu trupa maternice i/ili adneksa / Tumor invades serosa and/or adnexa
T3b	IIIB	Tumor se širi na vaginu i/ili na parametrije / Vaginal and/or parametria involvement
NX		Status limfnih čvorova ne može se procijeniti / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni / No regional lymph node metastasis
	IIIC	Presadnice u zdjelice i/ili paraaortalne limfne čvorove / Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
N1	IIIC1	Pozitivni zdjelčni limfni čvorovi / Positive pelvic lymph nodes
N2	IIIC2	Pozitivni paraaortalni limfni čvorovi ± pozitivni zdjelčni limfni čvorovi / Positive para-aortic lymph nodes ± positive pelvic lymph nodes
	IV	Tumor invadira sluznicu mjehura i/ili crijeva, s postojanjem udaljenih presadnica ili bez njih / Tumor invades bladder mucosa and/or bowel, with or without distant metastases
T4	IVA	Tumor invadira sluznicu mjehura i/ili crijeva / Tumor invades bladder mucosa and/or bowel
M0		Nema udaljenih presadnica / No distant metastases
M1	IVB	Udaljene presadnice, uključujući intraabdominalne presadnice i/ili ingvinalne limfne čvorove / Distant metastases including intraabdominal and/or inguinal lymph node metastases

kod svjetlostaničnih i seroznih papilarnih tumora već u ograničenom stadiju zbog njihove agresivne prirode.

PET/CT nije u rutinskoj primjeni, već samo iznimno u slučaju nejasnog nalaza prvih pretraga (CT ili MR) za utvrđivanje proširenosti bolesti,

Kod sumnje na proširenost raka endometrija na vrat maternice potrebno je napraviti biopsiju vrata maternice i/ili MRI zdjelice kako bi se razlikovao primarni rak vrata maternice od raka maternice stadija II,

CT prsišta radi se u slučaju pozitivnog rendgenograma prsišta.

Liječenje endometrioidnog raka maternice

Osnova liječenja je kirurško liječenje.

Kirurški se zahvat sastoji od histerektomije s bilateralnom salpingoovariektomijom (TAH BSO) te kirurškog stupnjevanja proširenosti bolesti koje uključuje disekciju zdjelčnih i paraaortalnih limfnih čvorova te inspekciju i pal-

Tablica 2. *TNM i FIGO-klasifikacija sarkoma maternice*
Table 2. *TNM and FIGO classification of uterine sarcoma*

TNM	FIGO	Definicija / Definition
TX		Prisutnost primarnog tumora ne može se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0		Nema dokaza postojanja primarnog tumora / No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor ograničen na korpus uterusa / Tumor confined to the uterus
T1a	IA	Tumor ≤5 cm u najvećoj mjeri / Tumor ≤5 cm in largest dimension
T1b	IB	Tumor >5 cm u najvećoj mjeri / Tumor >5 cm in largest dimension
T2	II	Tumor se širi izvan maternice, ali unutar zdjelice / Tumor extends beyond the uterus within the pelvis
T2a	IIA	Tumor zahvaća adneksa / Tumor involves adnexa
T2b	IIB	Tumor zahvaća druga tkiva zdjelice / Tumor involves other pelvic tissues
T3	III	Tumor zahvaća trbušna tkiva / Tumor infiltrates abdominal tissues
T3a	IIIA	Tumor zahvaća jedno trbušno tkivo / Tumor infiltrates one site of abdominal tissue
T3b	IIIB	Tumor zahvaća više od jednoga trbušnog tkiva / Tumor infiltrates more than one site of abdominal tissue
T4	IVA	Tumor invadira mjehur i/ili crijeva / Tumor invades bladder and/or rectum
M0		Nema udaljenih presadnica / No distant metastasis
M1	IVB	Udaljene presadnice / Distant metastases

paciju trbušnih organa, uzimanje biotata svake sumnjive promjene te ispirak peritoneuma.^{8,9}

S ciljem definiranja potrebe limfadenektomije može se primijeniti intraoperacijska analiza dubine invazije u miometriju.¹⁰

Nepotpuna kirurška procjena stupnja proširenosti bolesti indicira dodatne radiološke pretrage te slobodniju primjenu adjuvantne terapije ili reoperaciju radi njezina ponovnog određivanja.^{11,12}

Adjuvantna radioterapija može se dati samo vaginalnom brahiterapijom, zdjelichnom radioterapijom +/- paraaortalnom radioterapijom ili kombinacijom unutrašnjeg i vanjskog zračenja.

Kod vaginalne brahiterapije ordinira se doza na površini vagine ili u dubini od 0,5 cm od površine, a doza ovisi o dozi radioterapije vanjskim snopom te brzini doze ordinirane brahiterapije.¹³

Nakon histerektomije ciljni bi volumen trebao biti ograničen na gornji dio vagine, a doza se ordinira na površinu vagine (vaginalnu zaraslicu) ili na udaljenost od 0,5 cm od površine.¹³

Kad se brahiterapija rabi radi dodatnog učinka (*boost*) nakon vanjske radioterapije, obično se daju 4–6 Gy 2–3x brahiterapijom visoke brzine doze (HDR) ili 30 Gy brahiterapijom niske brzine doze (LDR) bilo kao 30 Gy 1x ili 15 Gy 2x na vaginalnu zaraslicu.¹³

Kad se primjenjuje samo vaginalna brahiterapija, primjenjuje se HDR 7 Gy 3x na dubini od 0,5 cm od površine vagine ili 6 Gy 5x na vaginalnu površinu ili LDR do 60 Gy (u 2 insercije po 15 Gy) na vaginalnu zaraslicu.¹³

Radioterapiju vanjskim snopom valja planirati uz pomoć CT simulatora, konformalno, 3D tehnikom.¹³

Ciljni volumen trebao bi obuhvaćati ilijačne limfne čvorove, parametrije, gornji dio vagine i paravaginalnog tkiva te presakralne limfne čvorove kod zahvaćenog vrata maternice.¹³

Primijenjena doza zdjelichne radioterapije trebala bi biti 45–50 Gy/25–28 frakcija.¹³

Primarno liječenje

Bolest ograničena na maternicu (FIGO-stadiji I-II)

Primarno liječenje bolesnica s ograničenom bolesti jest kirurško liječenje.

U liječenju bolesnica sa stadijem IA može se izostaviti zdjelichna i paraaortalna limfadenektomija.

U stadiju IB i II mora se napraviti zdjelichna limfadenektomija s paraaortalnom limfadenektomijom ili bez nje.¹³

Kod postojanja medicinskih kontraindikacija za kirurški zahvat moguće opcije liječenja jesu primjena hormonske terapije te zdjelichne i intrakavitarnе radioterapije.¹⁴

Bolest proširena izvan maternice (FIGO-stadiji III-IV)

Kirurško liječenje preporučuje se kad god je moguće postići potpuno odstranjenje tumora, ali i kao »debulking« kirurški zahvat.^{15,16}

Neoperabilnu zdjelichnu bolest treba liječiti radioterapijom i (kemo)brahiterapijom te naknadno reevaluirati u smislu procjene operabilnosti.¹⁷

Kod diseminirane bolesti treba, u palijaciji, razmotriti korist ekstenzivnoga kirurškog zahvata, ali samo kod pacijentica dobrog općeg stanja.

Adjuvantno liječenje

Osnovna pretpostavka adjuvantnog liječenja jest prikladna kirurška procjena stupnja proširenosti bolesti.

Odluka o primjeni i izbor oblika adjuvantne terapije temelje se na procjeni rizika od povrata bolesti.

Prema rizičnim čimbenicima za povrat bolesti stadij I dijelimo u tri rizične kategorije:

- bolest niskog rizika: stadij IA gradusa 1 i 2 endometrioidnog tipa,
- bolest srednjeg rizika: stadij IA gradusa 3 endometrioidnog tipa i stadij IB gradusa 1 i 2 endometrioidnog tipa,
- bolest visokog rizika: stadij IB gradusa 3 endometrioidnog tipa i bilo koji stadij neendometrioidne histologije (svjetlostanični, papilarni serozni karcinom).

Ostali rizični čimbenici za povrat bolesti jesu dob pacijentice (visokorizični čimbenik je dob iznad 60 godina), prisutnost LVI, veličina tumora (tumor veći od 2 cm) te zahvaćenost donjeg uterineg segmenta.¹⁷

Osim navedenih čimbenika rizika, za odluku o primjeni adjuvantnog liječenja u stadiju I izuzetno je važno poznavanje statusa limfnih čvorova; dakle, ako je status limfnih čvorova nepoznat, slijedi slobodnija primjena adjuvantne terapije, ali ako postoji histološka potvrda negativnih limfnih čvorova (N0), tada su ipak navedeni čimbenici rizika manjeg značenja i moguće je izbjeći adjuvantno liječenje.¹⁷

U stadiju I bolesnice s rakom endometrija niskog rizika najčešće se samo prate, a može se primijeniti i adjuvantna vaginalna brahiterapija ako su prisutni ostali čimbenici rizika.¹⁷

Adjuvantna radioterapija primjenjuje se najčešće u liječenju srednje i visoko rizične bolesti, iako je i kliničko praćenje opcija kod endometrioidne histologije.

Adjuvantna radioterapija može se ordinirati samo vaginalnom brahiterapijom ili radioterapijom vanjskim snopom ili kombinacijom obaju modaliteta liječenja.¹³

U stadiju II primjenjuje se adjuvantna zdjelichna i vaginalna radioterapija, a primjenu adjuvantne kemoterapije treba razmotriti kod bolesti gradusa 3, prisutne LVI i invazije u

miometriju više od polovine debljine. Predoperativno zračenje zdjelice i brahiterapija mogu se primijeniti u slučaju zahvaćanja vrata maternice.¹⁸

Bolesnice sa stadijima bolesti III i IV trebaju individualizirani pristup, najčešće multimodalni.¹⁹ Osnova njihova liječenja je primjena kemoterapije (cisplatina/doksorubicin, cisplatina/doksorubicin/paklitaksel), iako kod stadija III vrijedi ordinirati neoadjuvantnu, primarnu ili adjuvantnu radioterapiju usmjerenu na tumor.^{13,19}

Liječenje recidivirajuće/metastatske bolesti

Zahtijeva individualizirani pristup svakoj pojedinoj bolesnici uzimajući u obzir dob, opće stanje, komorbiditete, stupanj proširenosti bolesti (udaljene presadnice/lokalni recidiv), prije primijenjenu terapiju te vrijeme proteklo od adjuvantnog liječenja, odnosno od same operacije.

Lokoregionalni recidiv na području koje nije prethodno zračeno, bez postojanja udaljenih presadnica, liječi se kompletnom radioterapijom. U obzir također dolazi neki od radikalnih kirurških zahvata u zdjelici (npr. prednja, stražnja ili totalna zdjelična egzenteracija).

Recidiv na mjestu prethodno liječenom vanjskom radioterapijom liječi se preferencijalno kirurški ako je promjena resektabilna i nema sistemske diseminacije.²⁰

Ako je promjena neresektabilna ili ako su uz lokalni recidiv prisutne i udaljene presadnice, u obzir dolaze liječenje hormonskom terapijom ili kemoterapijom.^{21,22}

Recidiv bolesti nakon ordinirane brahiterapije liječi se kirurškom eksploracijom; u slučaju bolesti ograničene na vaginu ili zahvaćanja samo zdjeličnih limfnih čvorova ordinira se radioterapija s brahiterapijom ili bez nje, s kemoterapijom ili bez nje. U obzir dolazi neki od radikalnih kirurških zahvata u zdjelici (npr. prednja, stražnja ili totalna zdjelična egzenteracija).¹³

Metastatska bolest liječi se kemoterapijom (cisplatina/doksorubicin/paklitaksel, cisplatina/doksorubicin), hormonskom terapijom (megestrol acetat, aromatazni inhibitori, tamoksifen) i simptomatsko-potpornim metodama.²³⁻²⁵

U monoterapiji rabe se cisplatina, karboplatina, doksorubicin, paklitaksel.²⁶

Liječenje neendometrioidnog raka maternice

Primarno je liječenje kirurški zahvat s kompletnom kirurškom procjenom stupnja proširenosti bolesti.

Neovisni prognostički čimbenici jesu kirurškopatološki stadij, dob, prisutnost LVI.

Adjuvantno liječenje trebalo bi biti strogo individualizirano.²⁷

Iz prognostički općenito loše skupine izdvajaju se bolesnice sa stadijem bolesti IA bez invazije u miometriju koje se mogu samo pratiti, dok kod stadija IA sa zahvaćanjem miometrija i IB, nakon kirurškog zahvata, a ovisno o ostalim čimbenicima rizika obvezno slijedi neki od oblika adjuvantne terapije: radioterapija, kemoterapija ili njihova kombinacija.²⁸

Za bolesnice viših stadija bolesti (II, III i IV) osnova je liječenja kemoterapija s ciljanom radioterapijom ili bez nje. Kod papilarnoga seroznog karcinoma endometrija savjetuje se kombinacija derivata platine i taksana, a u liječenju karcinosarkoma kombinacija ifosfamida i paklitaksela.^{29,30}

Liječenje sarkoma maternice

Kod primarno operabilnih tumora savjetuje se napraviti TAHBSO, a limfadenektomija se ne preporučuje zbog niske učestalosti presadnica u limfnim čvorovima.¹³

Rizični su čimbenici tumor veći od 5 cm, više od 10 mitotičkih vidnih polja velikog povećanja, vaskularna invazija, dob veća od 50 godina.²¹

Inicijalno neoperabilne bolesnice liječe se radioterapijom zdjelice s brahiradioterapijom ili bez nje ili kemoterapijom ili hormonskom terapijom (samo kod endometralnoga stromalnog sarkoma).²¹

U liječenju endometralnoga stromalnog sarkoma stadija I savjetuje se praćenje ili adjuvantna hormonska terapija (megestrol acetat).^{13,31}

U adjuvantnoj terapiji stadija II, III i IVA savjetuje se hormonska terapija i/ili radioterapija, zbog visokog rizika od relapsa bolesti u zdjelici; primjena radioterapije kod endometralnoga stromalnog sarkoma smanjuje stopu lokalnog recidiva, no ima ograničen učinak na preživljenje.³²

Stadij IVB liječi se hormonskom terapijom i palijativnom radioterapijom.³³

Leiomijsarkom i nediferencirani sarkomi stadija I prate se nakon operacije.¹³

Kao adjuvantnu terapiju u stadiju II i III potrebno je razmotriti radioterapiju s kemoterapijom ili bez nje.¹³

Radioterapija kod leiomijsarkoma smanjuje vjerojatnost lokalnog recidiva.³⁴

Stadij IV liječi se kemoterapijom; u slučaju solitarnih presadnica u plućima i jetri treba razmotriti mogućnost metastazektomije.

Aktivni citostatici u liječenju leiomijsarkoma u monoterapiji su doksorubicin, ifosfamid i gemcitabin.³⁵

Najbolju stopu odgovora u liječenju metastatskog leiomijsarkoma daje kombinacija gemcitabina i docetaksela;³⁶ druga je opcija kemoterapija temeljena na doksorubicinu.³⁷

Praćenje pacijentica nakon završenog liječenja

Opći klinički pregled s ginekološkim pregledom radi se svaka 3 mjeseca tijekom prve 2 godine praćenja, potom svakih 6 mjeseci do 5. godine praćenja.

Vaginalna citologija radi se jedanput na godinu.

Ostale dijagnostičke procedure rade se prema kliničkoj indikaciji.

LITERATURA

1. Preuzeto sa: <http://www.hzjz.hr/rak/novo.htm> 12.04.2013.
2. Preuzeto sa: <http://www.hzjz.hr/rak/bilten2010/tablicaB30-2010.pdf>
3. *McKenney JK, Longacre TA.* Low-grade endometrial adenocarcinoma: a diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(1):1-22.
4. *Takeshima N, Nishida H, Tabata T i sur.* Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):470-3.
5. *Jemal A, Siegel R, Xu J i sur.* Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277-300.
6. Preuzeto sa: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Endometrium_12protocol.pdf
7. *Pecorelli S.* Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstetr* 2009;105:103-4.
8. *Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA i sur.* Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109(1):11-8.
9. *Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC i sur.* New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):110-1.
10. *Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC i sur.* A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;127(3):525-31.
11. *Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N i sur.* Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45(1):167-82.

12. *Milam MR, Java J, Walker JL i sur.* Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:286–92.
13. Preuzeto sa: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
14. *Coon D, Beriwal S, Heron DE i sur.* High-dose-rate Rotte »Y« applicator brachytherapy for definitive treatment of medically inoperable endometrial cancer: 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(3):779–83.
15. *Barlin JN, Puri I, Bristow RE.* Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010;118(1):14–8.
16. *Lambrou NC, Gómez-Marín O, Mirhashemi R i sur.* Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 2004;93(3):653–8.
17. *Colombo N, Preti E, Landoni F i sur.* Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(6):35–9.
18. *Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT i sur.* Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol Oncol* 1996;61(2):189–96.
19. *Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK i sur.* A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):543–52.
20. *Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW i sur.* Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *J Surg Oncol* 2007;95(6):476–84.
21. *Kaupila A.* Oestrogen and progesterone receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. *Acta Oncol.* 1989;28(4):561–6.
22. *Ray M, Fleming G.* Management of advanced-stage and recurrent endometrial cancer. *Semin Oncol* 2009;36(2):145–54.
23. *Fleming GF, Brunetto VL, Cella D i sur.* Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2159–66.
24. *Quinn MA, Campbell JJ.* Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;32(1):1–3.
25. *Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P i sur.* Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):10–4.
26. *Dellinger TH, Monk BJ.* Systemic therapy for recurrent endometrial cancer: a review of North American trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(7):905–16.
27. *Vandenput I, Trovik J, Vergote I i sur.* The role of adjuvant chemotherapy in surgical stages I-II serous and clear cell carcinomas and carcinosarcoma of the endometrium: a collaborative study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(2):332–6.
28. *Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V i sur.* Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105(3):677–82.
29. *Fader AN, Nagel C, Axtell AE i sur.* Stage II uterine papillary serous carcinoma: Carboplatin/paclitaxel chemotherapy improves recurrence and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):558–62.
30. *Homesley HD, Filiaci V, Markman M i sur.* Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25(5):526–31.
31. *Zagouri F, Dimopoulos AM, Fotiou S i sur.* Treatment of early uterine sarcomas: disentangling adjuvant modalities. *World Journ Surg Oncol* 2009;7:38.
32. *Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H i sur.* Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(3):739–48.
33. *Bejrnsstein-Mohlo R, Grisaro D, Soyfer V i sur.* Metastatic uterine LMS a single institution experience. *Int J Gynecol Cancer* 2012;20:255–60.
34. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC).* Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001419.
35. *Look KY, Sandler A, Blessing JA i sur.* Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 2004;92(2):644–7.
36. *Hensley ML, Blessing JA, Mannel R i sur.* Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):329–34.
37. *Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M i sur.* Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009;10(12):1188–98.

**KLINIČKE UPUTE
ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE
BOLESNICA OBOLJELIH OD RAKA JAJNIKA
HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
TE HRVATSKOGA GINEKOLOŠKOONKOLOŠKOG DRUŠTVA**

**CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING
OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY
AND CROATIAN SOCIETY FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS
AS CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION UNITS
AND CROATIAN SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY**

VIŠNJA MATKOVIĆ, HERMAN HALLER, EDUARD VRDOLJAK, ANTE ČORUŠIĆ,
TIHANA BORASKA JELAVIĆ, TOMISLAV STRINIĆ, RUŽICA KARNJUŠ-BEGONJA,
DUBRAVKO BARIŠIĆ, SNJEŽANA TOMIĆ, VLASTIMIR KUKURA, MARIJA BAN,
RANKA ŠTERN PADOVAN, MATE MATIĆ, SUZANA LIDE ŠKALEC, ZLATKO TOPOLOVEC,
MILANKA MRČELA, JOŠKO ZEKAN, ANA FRÖBE, ADEM HAJREDINI, DAMIR BABIĆ,
OZREN MAMULA, ALEMKA BRNČIĆ-FISCHER, ŽELJKO VOJNOVIĆ, DINKA ŠUNDOV*

Deskriptori: Tumori jajnika – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak jajnika i jajovoda po učestalosti je peta zloćudna bolest žena u Hrvatskoj. Histološki je rak jajnika najčešće epitelnog podrijetla, i to seroznog podtipa. Rjeđi su različiti neepitelni malignomi jajnika, a posebnu skupinu čine epitelni karcinomi niskoga zloćudnog potencijala karakterizirani neinvazivnošću, klinički indolentnim tijekom i dobrom prognozom te primarni rak potrbušnice i rak jajovoda. Klinički su ovi zloćudni tumori u ranim stadijima razvoja uglavnom asimptomatski, zbog čega se najčešće dijagnosticiraju u kasnijim stadijima bolesti. Dijagnoza se potvrđuje patohistološkim nalazom, a iznimno citološkim nalazom nakon provedene dijagnostičke obrade. O liječenju odlučuje multidisciplinarni tim uzimajući u obzir dob, opće stanje i komorbiditete bolesnice, kao i obilježja samog tumora uključujući stadij bolesti, histološki tip i gradus tumora. Principi liječenja primarnog raka potrbušnice i jajovoda temelje se na principima liječenja epitelnog raka jajnika koji obuhvaćaju primjenu kirurških zahvata, kemoterapije, imunoterapije i hormonske terapije, kao i suportivno-simptomatskih mjera tijekom cijelog liječenja. Razlikuje se terapijski pristup rjeđim, neepitelnim histološkim tipovima tumora koji se češće dijagnosticiraju u ranim stadijima bolesti, imaju indolentniji tijek pa se kod ovih bolesnica češće primjenjuju poštedni kirurški zahvati s ciljem očuvanja plodnosti. U tekstu koji slijedi predstavljene su kliničke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja te praćenja bolesnica s rakom jajnika, jajovoda i potrbušnice u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Ovarian neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Ovarian cancer together with fallopian tube represents the fifth most common female cancer in the Republic of Croatia. Epithelial ovarian cancer, serous subtype, encompasses most of malignant ovarian neoplasms. Less common are various non-epithelial ovarian malignancies. A special group consists of epithelial carcinomas of low malignant potential with clinically indolent flow, good prognosis and no invasion, and primary cancer of the peritoneum and fallopian tube cancer. Clinically, these malignant tumors are generally asymptomatic in early stages, and usually diagnosed in advanced stages. The diagnosis is confirmed by pathological examination, and occasionally, cytological findings after completing diagnostic procedures. Multidisciplinary team makes treatment decisions, taking into account age, general condition and comorbidities of the patient and characteristics of the tumor itself, including disease stage, histological type and grade of the tumor. The principles of treatment of primary peritoneal and fallopian tube cancer are based on the principles of treatment of epithelial ovarian cancer involving surgery, chemotherapy, immune and hormone therapy, and symptomatic-supportive care throughout the treatment. Less common histological types have a different treatment approach being more

* **Klinika za ženske bolesti i porode Petrova, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. mr. sc. Višnja Matković, dr. med.; prof. dr. sc. Ante Čorušić, dr. med.; prof. dr. sc. Dubravko Barišić, dr. med.; Suzana Lide Škalec, dr. med.; Adem Hajredini, dr. med.; prim. mr. sc. Joško Zekan, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.; Ružica Karnjuš-Begonja, dr. med.; doc. dr. sc. Alemka Brnčić-Fischer, dr. med.; dr. sc. Ozren Mamula, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; dr. sc. Tihana Boraska Jelavić, dr. med.; prof. dr. sc. Tomislav Strinić, dr. med.; prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.; Marija Ban, dr. med.; Dinka Šundov, dr. med.), **Klinička bolnica Merkur, Zagreb** (prof. dr. sc. Vlastimir Kukura, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostiku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u**

Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Ranka Štern Padovan, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Babić, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (Mate Matić, dr. med.; doc. dr. sc. Zlatko Topolovec, dr. med.; prof. dr. sc. Milanka Mrčela, dr. med.), **KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (doc. dr. sc. Ana Fröbe, dr. med.), **Opća bolnica Varaždin** (Željko Vojnović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihvaćeno 30. rujna 2013.

frequently diagnosed in the early stages of the disease, have more indolent flow, so in these patients conservative surgeries with the goal of preserving fertility are more often employed. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the procedures and criteria for the diagnosis, management, treatment and monitoring of patients with ovarian carcinoma, fallopian tube and primary peritoneal cancer in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2013;135:235–241

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji s Hrvatskim društvom za ginekologiju i opstetriciju (stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora) te Hrvatsko ginekološko-onkološko društvo izradilo je smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka jajnika. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka koji su ponajprije raspravljani unutar uže radne skupine, a potom usuglašeni elektroničkim putem unutar veće grupe autora i konačno na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Ciljevi smjernica jesu standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica oboljelih od raka jajnika, što će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnica.

Inicijalni plan liječenja bolesnica oboljelih od raka jajnika mora donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: ginekologa – užeg specijalista ginekološke onkologije, patologa, radiologa i onkologa, po potrebi urologa i abdominalnog kirurga.

Liječenje može početi i bez sastanka multidisciplinarnog tima, ali samo u hitnim stanjima.

Incidencija

Incidencija raka jajnika 2010. godine u Republici Hrvatskoj (RH) bila je 21,1, a jajovoda (druga nespecificirana ginekološka sjela) 0,6 na 100 000 žena.¹

Godine 2010. oboljelo je 487 žena od raka jajnika i jajovoda u RH.

Rak jajnika i jajovoda na 5. je mjestu po učestalosti zloćudnih bolesti u žena u RH (5%).¹

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti najčešće tijekom dijagnostičko-terapijskog kirurškog zahvata.

Iznimno se dijagnoza epitelnog raka jajnika može postaviti na temelju biopsije tumora pod kontrolom UZ-a širokom iglom (*core* biopsija), citološke dijagnoze karcinoma (citološka analiza ascitesa, aspiracija tumora tankom iglom) kada su u suglasju s tom dijagnozom i nalazi kliničke, radiološke i biokemijske (tumorski biljeg CA 125) obrade.

Patologija

Većina, oko 90%, primarnih zloćudnih tumora jajnika jesu epitelni karcinomi jajnika, čija se načela dijagnostike, liječenja i praćenja razlikuju od onih neepitelnih tumora koji čine preostalih 10% tumora jajnika.²

Glavni podtipovi epitelnih tumora jajnika jesu: serozni, mucinozni, endometrioidni, karcinom svijetlih stanica, prijelaznih stanica, pločastih stanica te miješani, nediferencirani i neklasificirani tip.²

Maligni miješani Müllerov tumor (karcinosarkom) pripada rjeđim epitelnim tumorima jajnika.

U neepitelne tumore jajnika ubrajamo tumore zametnih stanica i stromalne tumore spolnog tračaka.

»Borderline« tumori jajnika tumori su niskoga zloćudnog potencijala, po citološkim karakteristikama odgovaraju malignomima, ali su bez jasne stromalne invazije te ih karakteriziraju klinički indolentan tijek i dobra prognoza.³

Postoperativni patološki nalaz treba sadržavati informacije o:

- histološkom tipu,
- stupnju diferencijacije (gradusu) tumora,
- veličini tumora i širenju na okolne strukture,
- zahvaćenosti jednog ili obaju jajnika i postojanju tumora na površini jajnika,
- opisu tumorske kapsule (intaktna ili rupturirana),
- postojanju i veličini presadnica na maternici (serozi, endometriju) i jajovodima,
- broju, lokaciji i statusu pregledanih limfnih čvorova,
- postojanju, veličini i tumorskoj invazivnosti peritonealnih presadnica na peritoneumu zdjelice, parakolično i na peritoneumu hemidijafragme,
- postojanju i veličini presadnica na omentumu.

Patološki nalaz treba dopuniti citološkom analizom ascitesa ili peritonealnog ispirka.

Dijagnostički postupci u bolesnica s rakom jajnika

Dijagnostički postupci za postavljanje dijagnoze i procjenu stupnja proširenosti bolesti (»staging«):

- anamneza i fizikalni pregled,
- ginekološki pregled,
- transvaginalni ultrazvuk,
- kompletna krvna slika i diferencijalna krvna slika,
- biokemijske pretrage krvi,
- tumorski biljezi: CA 125, u mladih bolesnica i beta-humani korionski gonadotropin (β -hCG), alfa-feto-protein (AFP), laktat dehidrogenaza (LDH),
- CT trbuha i zdjelice,
- rendgenogram torakalnih organa.

CT toraksa treba učiniti u slučaju suspektnog nalaza rendgenograma toraksa ili kod kliničke simptomatologije.

MR zdjelice ili PET/CT dijagnostika rabe se kao nadopuna ultrazvučnoj evaluaciji zdjelčne mase nejasne prirode (dobročudna ili zloćudna bolest), ali ne rutinski.⁴

Može se obaviti citološka punkcija povećanih perifernih limfnih čvorova, ascitesa i pleuralnog izljeva.

Kirurška procjena stadija bolesti prati FIGO-klasifikaciju za utvrđivanje stupnja proširenosti bolesti (tablica 1).

Kirurška procjena stadija bolesti zahtijeva laparotomiju i pažljiv pregled cijele trbušne šupljine.

Sastoji se od totalne abdominalne histerektomije (TAH) i bilateralne salpingooforektomije (BSO), biopsije peritoneuma ošita, parakoličnih prostora, zdjelčnog peritoneuma, kompletne ili selekcionirane zdjelčne i paraaortalne limfadenektomije, infrakolične omentektomije, ispirka peritonealne šupljine te apendektomije, koja je obvezna kod mucinoznih tumora.⁵

S ciljem optimalne kirurške citoredukcije u obzir kod svih stadija bolesti dolaze i: radikalna disekcija zdjelice, re-

Tablica – Table 1. *TNM i FIGO-klasifikacija raka jajnika / TNM and FIGO staging of ovarian cancer*

TNM	FIGO	
TX		Prisutnost primarnog tumora ne može se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0		Nema dokaza postojanja primarnog tumora / No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor ograničen na jajnike / Tumor limited to ovaries
T1a	IA	Tumor ograničen na jedan jajnik; bez zloćudnih stanica u ascitesu; bez tumora na vanjskoj površini jajnika; intaktna kapsula jajnika / Tumor limited to one ovary; no malignant cells in ascites; no tumor on ovarian surface; capsule intact
T1b	IB	Tumor na oba jajnika; bez zloćudnih stanica u ascitesu; intaktna kapsula jajnika / Tumor limited to both ovaries; no malignant cells in ascites, capsule intact
T1c	IC	Tumor jajnika stadija IA ili IB, ali s tumorom na površini jednog ili obaju jajnika ili puknute kapsule jajnika, ili zloćudnim stanicama u ascitesu ili pozitivnim peritonealnim ispirkom / Tumor limited to one or both ovaries with any of the following; capsules ruptured, tumor on ovarian surface, malignant cells in ascites or peritoneal washings
T2	II	Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika sa širenjem na tkivo zdjelice / Tumor involves one or both ovaries with pelvic extension
T2a	IIA	Širenje na i/ili presadnice u maternicu i/ili jajovode / Extension and/or implants on uterus and/or tubes
T2b	IIB	Širenje tumora na drugo zdjelično tkivo / Extension to and/or implants on other pelvic tissues
T2c	IIC	Tumor stadija IIA ili IIB, ali s tumorom na površini jednog ili obaju jajnika i/ili puknutom kapsulom i/ili zloćudnim stanicama u ascitesu i/ili pozitivnim peritonealnim ispirkom / Tumor stage IIA or IIB, but tumor on surface of one or both ovaries and/or malignant cells in ascites and/or peritoneal washings
T3	III	Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika s histološki potvrđenim peritonealnim implantatima izvan zdjelice i/ili pozitivnim regionalnim limfnim čvorovima. Površinske jetrene presadnice stadij su III. Tumor ograničen na zdjelicu, ali s histološki potvrđenim širenjem na tanko crijevo ili omentum. / Tumor involves one or both ovaries with histologically confirmed peritoneal metastases outside of the pelvis and/or positive regional lymph nodes. Surface liver metastases represent stage III.
T3a	IIIA	Mikroskopske peritonealne presadnice izvan zdjelice / Microscopic peritoneal metastases beyond the pelvis
T3b	IIIB	Peritonealni implantati izvan zdjelice veličine do 2 cm u najvećem promjeru / Macroscopic peritoneal metastases beyond the pelvis in greatest dimension
T3c	IIIC	Peritonealne presadnice izvan zdjelice većeg od 2 cm i/ili zahvaćeni regionalni limfni čvorovi / Peritoneal metastases beyond pelvis more than 2 cm in greatest dimension and/or regional lymph node metastases
T4	IV	Prisutnost udaljenih presadnica (isključujući peritonealne presadnice). Ako postoji pleuralni izljev, mora postojati citološka potvrda zloćudnih stanica da bi se pridijelio stadij IV / Distant metastases (excluding peritoneal metastases). Pleural effusion must have positive cytology for M1 stage.
Regionalni limfni čvorovi (N) / Regional lymph nodes		
NX		Status limfnih čvorova ne može se procijeniti / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni / No regional lymph node metastasis
N1	IIIC	Zahvaćeni regionalni limfni čvorovi / Regional lymph node metastases
Udaljene presadnice (M) / Distant metastases		
M0		Nema udaljenih presadnica / No distant metastases
M1	IV	Prisutne udaljene presadnice (isključujući se peritonealne presadnice) / Distant metastases (excludes peritoneal metastases)

sekcija crijeva, splenektomija, segmentektomija jetre, kolecistektomija, parcijalna gastrektomija i cistektomija, distalna pankreatektomija, peritonektomija, odnosno ekstirpacija peritoneuma i eventualno resekcija dijafragme te drugi zahvati po procjeni operatera.⁶

Kompletna disekcija retroperitonealnih limfnih čvorova u procjeni stadija uznapredovalog epitelnog raka jajnika (FIGO-stadiji IIIB-C, IV) nije pokazala prednost u smislu poboljšanog preživljenja u odnosu na disekciju samo makroskopski povećanih limfnih čvorova te se ne treba rutinski izvoditi; eventualno se može učiniti u slučajevima kada je postignuta optimalna citoredukcija, odnosno rezidualni tumor »0«.⁷

Kirurška procjena stadija neepitelnih tumora jajnika zahtijeva rutinsku sistematsku limfadenektomiju, već samo disekciju povećanih limfnih čvorova.^{8,9}

Stromalni tumori spolnog tračka jajnika ne zahtijevaju rutinsku retroperitonealnu evaluaciju.¹⁰

Bolesnicama s granulozno-staničnim tumorima jajnika treba tijekom kirurške procjene stadija bolesti napraviti i kiretažu endometrija radi isključenja istodobnog postojanja raka endometrija.

U izabраниh bolesnica mlađe životne dobi s epitelnim tumorom ograničenim na jedan jajnik, a koje žele zadržati

fertilitet, može se napraviti i unilateralna salpingooforektomija bez histerektomije, ali je i dalje nuždan kompletan kirurški »staging«; nakon porođaja mogu se napraviti TAH i kontralateralna ooforektomija.^{11,12}

Mladim pacijenticama s tumorima zametnih stanica jajnika i stromalnim tumorima spolnog tračka koje žele zadržati fertilitet, a tumor je ograničen na samo jedan jajnik, može se napraviti unilateralna ooforektomija, bez histerektomije i rutinskih biopsija kontralateralnog jajnika ako je jajnik makroskopski uredan; ovakva poštedna operacija može se napraviti čak i u uznapredovalim stadijima malignih tumora zametnih stanica.

Liječenje raka jajnika

Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim uzimajući u obzir dob bolesnice, opće stanje, komorbiditete te obilježja samog tumora uključujući stadij bolesti, histološki tip i gradus tumora.

Principi liječenja primarnog raka potrbušnice i jajovoda temelje se na principima liječenja epitelnog raka jajnika.

Rjeđi histološki tipovi raka jajnika češće se dijagnosticiraju u ranim stadijima bolesti, imaju indolentniji tijek te se terapijske opcije razlikuju od onih za epitelni rak jajnika.

Liječenje epitelnog raka jajnika

FIGO-stadij I

Primarno je liječenje sveobuhvatno kirurško određivanje proširenosti bolesti koje obuhvaća intraperitonealnu i retroperitonealnu procjenu stupnja diseminacije.

Adjuvantna kemoterapija indicirana je u bolesnica sa srednjim i visokim rizikom od povrata bolesti:¹³⁻¹⁷

- bolest niskog rizika: stadij IA i IB, gradusa 1,
- bolest srednjeg rizika: stadij IA i IB, gradusa 2,
- bolest visokog rizika: stadij IC bez obzira na gradus, stadiji IA i IB gradusa 3, karcinom svijetlih stanica jajnika kao histološki tip.

Bolesnice sa srednjim rizikom od povrata bolesti mogu se postoperativno samo pratiti ili se može primijeniti kemoterapija po PC protokolu koju čini kombinacija paklitaksela i soli platine (karboplatina ili cisplatina) u 3 do 6 ciklusa;¹⁸ u starijih bolesnica ili bolesnica lošijeg općeg stanja može se primijeniti monokemoterapija cisplatinom ili karboplatinom.

U visokorizičnih bolesnica indicirana je adjuvantna kemoterapija po PC protokolu u 6 ciklusa; u starijih bolesnica ili bolesnica lošijeg općeg stanja može se primijeniti monokemoterapija cisplatinom ili karboplatinom.

FIGO-stadiji II – IV

Primarno je liječenje maksimalna citoredukcija tumora i potpuna kirurška procjena stupnja proširenosti bolesti koju slijedi ordinacija kemoterapije temeljene na platini.

Optimalni citoredukcijski zahvat pretpostavlja potpuno makroskopsko odstranjenje tumora, tj. rezidualnu bolest »0« cm.^{6,19}

U bolesnica s uznapredovalim stadijem III (IIIB, IIIC) i stadijem IV bolesti, u kojih nije moguća optimalna citoredukcija, može se primijeniti neoadjuvantna kemoterapija u mogućnosti intervalna citoredukcija.²⁰

Kemoterapijski protokoli s trojtjednom aplikacijom kombinacije karboplatine ili cisplatine s paklitakselom terapijska su osnovica liječenja ovih bolesnica već duži niz godina.^{21,22} Potencijalno unapređenje liječenja i kao mogući novi standard jest primjena tzv. »dose dense« protokola u kojem se paklitaksel primjenjuje u tjednim, a karboplatina u trojtjednim intervalima.²³

Za bolesnice sa stadijem IIIB i IIIC te suboptimalnom citoredukcijom i stadijem IV, moguće unapređenje liječenja jest dodatak bevacizumaba standardnoj kemoterapiji na bazi spojeva platine i paklitaksela.^{24,25}

Primjenjuje se 6 ciklusa kemoterapije, s mogućom primjenom dodatnih ciklusa u cilju individualizacije terapije u bolesnica koje nisu imale kompletan odgovor nakon primijenjenih 6 ciklusa liječenja.

Intraperitonealna ordinacija kemoterapije u kombinaciji s intravenskom, nakon kompletne makroskopske resekcije tumora rezultira boljim preživljenjem u odnosu na samu intravensku ordinaciju kemoterapije, uz cijenu povećane toksičnosti.^{26,27}

Liječenje recidivirajuće bolesti

Prema vremenu pojave recidiva u odnosu na vrijeme koje je prošlo od primjene posljednjeg ciklusa kemoterapije temeljene na platini u adjuvantnoj primjeni, recidivirajuća bolest definira se kao »refraktorna na platinu« (progresija bolesti tijekom kemoterapije platinom), »rezistentna na platinu« (progresija bolesti unutar 6 mjeseci od završetka adjuvantne kemoterapije) i »bolest senzitivna na platinu« (recidiv bolesti nastao više od 6 mjeseci nakon kraja liječenja).

Najčešći izbor liječenja recidivirajuće bolesti jest primjena sistemske kemoterapije, izbor koje ovisi o vremenu proteklom od završetka liječenja do pojave recidiva.

U bolesnica koje imaju dugi slobodni interval (>18 mjeseci i jedno ili dva sijela relapsa dokazana slikovnim metodama) nakon provedene adjuvantne kemoterapije može se napraviti i kirurška resekcija.²⁸

U liječenju bolesnica s recidivom senzitivnim na platinu kombinacijska kemoterapija paklitakselom i solima platine rezultira boljim preživljenjem do progresije bolesti i ukupnim preživljenjem od monoterapije platinom.²⁹

Alternativni kombinacijski protokol u liječenju recidiva senzitivnih na platinu u cilju smanjenja neurotoksičnosti kao specifične nuspojave kombinacije platine s paklitakselom jest kombinacija karboplatine s gemcitabinom.³⁰

Liječenje bolesti rezistentne i refraktorne na platinu obično se sastoji od sekvencijske primjene aktivnih citostatika u monoterapiji s razinom odgovora od 12 do 27%: topotekana, oralnog etopozida, tjeđne aplikacije paklitaksela, docetaksela, doksorubicina, ifosfamide, gemcitabina, 5-fluorouracila, kapecitabina, heksametilmelamina, vinorelbina.³¹

Necitostatska medikamentna opcija liječenja jest i primjena hormonske terapije tamoksifenom (razina odgovora oko 10%).³²

U slučaju intestinalne opstrukcije uzrokovane recidivom, a ovisno o općem stanju bolesnice i odgovoru na kemoterapijsko liječenje, treba razmisliti i o palijativnome kirurškom zahvatu.

Praćenje pacijentica tijekom i nakon završetka liječenja

Radi procjene odgovora na terapiju u bolesnica koje se liječe kemoterapijom, a u kojih postoji postoperativno morfološki i biokemijski potvrđena ostatna bolest, odnosno tijekom liječenja inoperabilne, metastatske i recidivirajuće bolesti, potrebno je svaka 2 mjeseca ponoviti dijagnostičku obradu radi procjene odgovora na terapiju.

Bolesnice koje nakon primarnog liječenja ne odgovore na kemoterapiju ili im bolest progredira nastavljaju se liječiti drugolinijskim protokolima.

Liječenje inoperabilne, recidivirajuće ili metastatske bolesti traje do postizanja maksimalnog odgovora, progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Nakon završenoga primarnog liječenja bolesnice se kontroliraju svaka 2 mjeseca tijekom prve dvije godine, svaka 4 mjeseca kroz treću godinu te svakih 6 mjeseci četvrtu i petu godinu, a nakon toga jedanput na godinu.

Kontrolni se pregledi sastoje od uzimanja anamneze, općega fizikalnog i ginekološkog pregleda (uz ultrazvuk zdjelice) te drugih pretraga prema kliničkoj indikaciji.

Određivanje tumorskog biljega CA 125 tijekom praćenja bolesnica s epitelnim rakom jajnika nije se pokazalo korisnim s gledišta unapređenja rezultata liječenja.³⁴

U slučaju sumnje na progresiju bolesti može se odrediti serumska vrijednost tumorskog biljega CA 125.

U slučaju povišenih vrijednosti tumorskog biljega ili pojave kliničkih znakova i simptoma bolesti savjetuje se učiniti CT ili MR trbuha i zdjelice.

PET/CT dijagnostika radi se samo u slučaju nejasnih nalaza prije navedenih pretraga ili za točnije utvrđivanje stupnja proširenosti povrata bolesti (posebno u limfnim čvorovima, potrbušnici i jetri) kako bi se izabrale bolesnice s potencijalno resektabilnom bolesti.

Odluka o počinjanju kemoterapijskog liječenja samo na temelju porasta CA 125 mora biti individualizirana; poka-

zano je da počinjanje liječenja samo temeljem porasta vrijednosti serumskog CA 125, a bez kliničke simptomatologije, ne produljuje preživljenje i smanjuje kvalitetu života.³³

Katkad porast CA 125 signalizira postojanje solitarnog recidiva koji se može liječiti i kirurškom resekcijom.

Liječenje bolesnica s epitelnim rakom jajnika niskoga malignog potencijala (»borderline« tumori)

Primarno je liječenje kirurški zahvat s maksimalno mogućim odstranjenjem tumora te kompletnim kirurškim »stagingom«.

Moguća je primjena poštudnoga kirurškog zahvata radi očuvanja fertiliteta kod mlađih žena.

U slučaju patohistološke potvrde neinvazivnih implantata savjetuje se samo redovito praćenje bolesnica, a u slučaju invazivnih implantata ili praćenje ili primjena liječenja kao kod epitelnog raka jajnika.

Kod pojave recidiva treba napraviti kiruršku evaluaciju i citoredukciju tumora, odnosno kompletan kirurški »staging« ako nije napravljen pri prvome kirurškom zahvatu te se nakon njega pacijentice ili prate, odnosno u slučaju pojave invazivnih implantata, liječe kao epitelni karcinomi jajnika.³²

Liječenje neepitelnih zloćudnih tumora jajnika

Liječenje tumora zametnih stanica jajnika

U tumore zametnih stanica ubrajamo disgerminom, teratom, endodermalni sinusni tumor, embrionalni karcinom i koriokarcinom.

Rizični su čimbenici veličina i stupanj diferencijacije tumora.

Liječenje ranog stadija (FIGO-stadij I)

Primarno je liječenje kirurški zahvat – odstranjenje tumora i procjena stupnja njegove proširenosti.

Adjuvantna kemoterapija daje se u svim slučajevima osim kod čistog disgerminoma stadija IA i nezrellog teratoma stadija IA, gradusa 1.³⁴

Najčešće se daje kemoterapija po BEP (bleomicin, etopozid, cisplatin) protokolu u 3–4 ciklusa, odnosno selekcioniranim pacijenticama s disgerminomom, radi smanjenja toksičnosti može se ordinirati kemoterapija po PE (cisplatin, etopozid) protokolu u 3 ciklusa.^{35,36}

U ranom stadiju disgerminoma može se primijeniti i radioterapija.

Liječenje tumora FIGO-stadija II-IV i recidivirajuće bolesti

Makroskopski vidljiv tumor treba nastojati u cijelosti kirurški odstraniti, ali s obzirom na visoku kemosenzitivnost ovih tumora nije potrebno raditi ekstenzivne kirurške zahvate.

Kirurški zahvat slijedi ordinacija kemoterapije temeljene na platini.

Najčešće se ordinira BEP protokol – 3 ciklusa nakon kompletne resekcije tumora i 4–5 nakon nekompletne resekcije tumora (s izostavljanjem bleomicina radi izbjegavanja plućne toksičnosti).³⁷

Treba primijeniti još dva ciklusa kemoterapije nakon normalizacije vrijednosti serumskih tumorskih biljega.

Pacijentice s nepotpuno odstranjenim tumorima zametnih stanica koji su inicijalno posjedovali teratomske elemente, mogu imati kliničku korist od »second-look« laparotomije.³⁸

Ako nakon završetka inicijalne terapije i dalje na slikovnim pretragama postoji rezidualni tumor, s urednim vrijednostima tumorskih biljega, moguće su opcije pažljivo praćenje pacijentica ili kirurška resekcija tumora.

Rezidualnu bolest s povišenim tumorskim markerima nakon inicijalne kemoterapije treba liječiti drugolinijskim protokolom (paklitaksel, ifosfamid, cisplatin –TIP) ili uputiti u tercijarni centar radi liječenja visokodoznom kemoterapijom.³⁹

U slučaju recidivirajuće bolesti »senzitivne na platinu« (relaps > 6 mjeseci nakon završetka liječenja inicijalnom kemoterapijom) preporučuje se drugolinijska kemoterapija kombinacijom cisplatine i ifosfamida, s dodatkom paklitaksela ili bez njega.

Drugi aktivni kemoterapijski protokoli u liječenju recidivirajuće bolesti jesu: VIP (etopozid, ifosfamid, cisplatin), VeIP (vinblastin, ifosfamid, cisplatin), VAC (vinkristin, daktinomycin, ciklofosfamid), PE (cisplatin, etopozid), kombinacija paklitaksela s gemcitabinom, paklitaksela s ifosfamidom, paklitaksela ili docetaksel s karboplatinom.³²

Liječenje stromalnih tumora spolnog tračka jajnika FIGO-stadija I

U stadiju IA granulozno-staničnog tumora jajnika nakon kirurškog zahvata nije potrebna adjuvantna terapija.⁴⁰

Uloga adjuvantne kemoterapije za stadij I granulozno-staničnog tumora visokog (IC stadij, predoperativna ruptura tumora, tumor veći od 10 do 15 cm, visoki mitotski indeks) ili srednjeg rizika (prisutnost heterolognih elemenata) nije potpuno dokazana.⁴¹

Ako se primijeni adjuvantna kemoterapija, izbor su protokoli temeljeni na platini, BEP ili PE protokol; alternativni protokoli su CAP (ciklofosfamid, doksorubicin, cisplatin), TC (paklitaksel, karboplatina), monoterapija platinom.⁴²

O primjeni adjuvantne kemoterapije treba razmisliti u slučaju Sertoli-Leydigova tumora stadija I, slabo diferenciranog ili s heterolognim elementima.

Liječenje stromalnih tumora spolnog tračka jajnika FIGO-stadija II-IV i recidivirajuće bolesti

Primarno je liječenje maksimalna citoredukcija ovih tumora, koju treba pokušati napraviti i kod recidivirajućih tumora.

Nakon kirurškog zahvata, kao i kod recidivirajućih tumora, ordinira se kemoterapija temeljena na platini; najčešće po BEP protokolu ili kombinacijom paklitaksela i karboplatine.⁴³

Sistemske terapijske opcije za recidivirajuće tumore jesu: hormonska terapija tamoksifenom, inhibitorima aromataze ili antagonistima gonadotropinskih receptora, kemoterapija po PE, CAP, VAC, PVB (cisplatin, vinblastin, bleomicin) protokolu ili kombinacijom paklitaksela i ifosfamida ili paklitaksela i karboplatine.⁴⁴

Praćenje pacijentica s tumorima zametnih stanica i stromalnim tumorima spolnog tračka jajnika

Tijekom liječenja odgovor na terapiju prati se određivanjem tumorskih markera i radiološkim pretragama radi

procjene morfološkog odgovora – CT-om trbuha, zdjelice i toraksa (ako postoje plućne presadnice) te ultrazvukom zdjelice.

Pacijentice s tumorima zametnih stanica prate se nakon završenoga primarnog liječenja svaka 2–4 mjeseca prve dvije godine, potom jedanput na godinu od 3. godine pa doživotno.⁴⁵

Kontrolni pregledi sastoje se od fizikalnog pregleda, uključujući ginekološki pregled, a tumorski biljezi (AFP, bHCG, LDH) određuju se na kontrolama u prve dvije godine.

Ako su biljezi kod tumora zametnih stanica inicijalno bili uredni, tada se u prve dvije godine pacijentice prate i radiološkim pretragama (rendgenogram torakalnih organa, CT ili MR).

Pacijentice sa stromalnim tumorima spolnog tračka jajnika kontroliraju se svaka 2–4 mjeseca prve dvije godine, a od 3. godine pa doživotno svakih 6 mjeseci.⁴⁷

Kontrole se sastoje od fizikalnoga, ginekološkog pregleda i prema kliničkoj indikaciji određivanja tumorskih biljeza (inhibin).

Praćenje radiološkim pretragama, bez kliničke indikacije, nije dokazano svrhovito kod stromalnih tumora spolnog tračka jajnika.

U pacijentica podvrnutih poštenom kirurškom zahvatu s ciljem očuvanja fertiliteta radi se ultrazvuk zdjelice svakih 6 mjeseci.

Liječenje malignoga miješanog Mullerova tumora jajnika (karcinosarkoma)

Prvi izbor liječenja je kirurški zahvat s kompletnim kirurškim »stagingom«.

Za sve stadije, kao i u slučaju povrata bolesti, savjetuje se primjena liječenja koja je opisana za epitelne tumore jajnika.^{32,46}

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2010. Bilten br. 35. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2012.
2. *Tavassoli FA, Devilee P (ur.)*. WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC; 2003.
3. *Cadron I, Leunen K, Van Gorp T i sur.* Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007;25(20):2928–37.
4. *Colombo N, Peiretti M, Parma G i sur.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):23–30.
5. *Haller H, Mamula O, Krasevic M i sur.* Frequency and distribution of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer: significance of serous histology. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:245–55.
6. *Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R i sur.* Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007;106(1):69–74.
7. *Benedetti Panici PL, Maggioni A, Hacker N i sur.* Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560–6.
8. *Brown J, Sood AK, Deavers MT i sur.* Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: Can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009;113(1):86–90.
9. *Mahdi H, Swensen RE, Hanna R.* Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer* 2011;105(4):493.
10. *Colombo N, Peiretti M, Garbi A i sur.* Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):20–6.
11. *Zanetta G, Chiari S, Rota S i sur.* Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(9):1030–5.
12. *Satoh T, Hatae M, Watanabe Y i sur.* Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1727–32.
13. *Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA.* Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;issue 3:CD004706.
14. *Vergote J, De Brabanter J, Flyes A i sur.* Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176–82.
15. *Trimbos JB, Parmar M, Vergote I i sur.* International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):105–12.
16. *Trimbos JB, Vergote I, Bolis G i sur.* Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):113–25.
17. *Colombo N, Guthrie D, Chiari S i sur.* International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):125–32.
18. *Bell J, Brady MF, Young RC i sur.* Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432–9.
19. *Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R.* Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 8. Art. No.: CD007565. DOI: 10.1002/14651858.CD007565.pub2.
20. *Vergote I, Tropé CG, Amant F i sur.* Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363(10):943–53.
21. *McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF i sur.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1–6.
22. *Ozols RF, Bundy BN, Greer BE i sur.* Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194–200.
23. *Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D.* Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9698):1331–8.
24. *Burger RA, Brady MF, Bookman MA i sur.* Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2473–83.
25. *Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J i sur.* A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484–96.
26. *Armstrong D, Bundy B, Wenzel L i sur.* Phase III randomized trial of intravenous cisplatin and paclitaxel versus an intensive regimen of intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin and intraperitoneal paclitaxel in stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *N Engl J Med* 2006;354:34–43.
27. *Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA.* Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer: Cochrane Gynaecological Cancer Group 2011; DOI: 10.1002/14651858.CD005340.pub3
28. *Bristow RE, Puri I, Chi DS.* Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:265–74.
29. *Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N i sur.* Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361(9375):2099–106.
30. *Pfisterer J, Plante M, Vergote I i sur.* Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4699–707.
31. Preuzeto sa: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
32. *Markman M, Isevinger KA, Hatch KD i sur.* Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. *Gynecol Oncol* 1996;62(1):4–6.
33. *Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL i sur.* Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OVO5/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376(9747):1155–63.
34. *Mangili G, Scarfone G, Gadducci A i sur.* Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol* 2010;119(1):48–52.
35. *Gershenson DM, Morris M, Cangir A i sur.* Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8(4):715–20.

36. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF i sur. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):469–9.
37. Williams SD, Blessing JA, Hatch KD i sur. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991;9:1950–5.
38. Williams SD, Blessing JA, DiSaia PJ i sur. Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. *Gynecol Oncol* 1994;52(3):287–91.
39. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abnour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;26:340–8.
40. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V i sur. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2944–51.
41. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1180–9.
42. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA i sur. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;72:131–7.
43. Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A i sur. Combination of bleomycin, etoposide and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:446–52.
44. Hardy RD, Bell JG, Nicely CJ i sur. Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;96:865.
45. Salani R, Backes FJ, Fung MF i sur. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):466–78.
46. Duska LR, Garrett A, Eltabakh GH i sur. Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed müllerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2002;85(3):459–63.

**KLINIČKE UPUTE
ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA
OBOLJELIH OD RAKA TESTISA
HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
I HRVATSKOGA UROLOŠKOG DRUŠTVA
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA**

**CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING PATIENTS
WITH TESTICULAR CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY
AND CROATIAN UROLOGY SOCIETY, CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION**

MISLAV GRGIĆ, ANTE BOLANČA, DUBRAVKA LEDINA, DAMIR GUGIĆ, MLADEN SOLARIĆ,
TOMISLAV OMRČEN, ROBERT ZORICA, JOSIP GALIĆ, DAVOR TRNSKI, JOSIP PASINI,
RANKA ŠTERN PADOVAN, MARIJA PETKOVIĆ, ANTONIJA BALENOVIĆ, ANTONIO JURETIĆ,
ŽELJKO KAŠTELAN, MARIJA GAMULIN*

Deskriptori: Tumori testisa – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Tumori testisa najčešći su solidni tumori u muškaraca u dobi od 15. do 34. godine. Njihova je incidencija u svijetu podvostručena u posljednjih 40 godina. Tumori zametnih stanica obuhvaćaju 95% svih tumora testisa, a podijeljeni su u dva osnovna histološka tipa: seminomi i neseminomi. Osobito značenje daje im visok postotak izlječivosti i u diseminiranoj fazi bolesti. Ovom uspjehu najviše je pridonijela kemoterapija, ali i dalje je kirurgija neizostavni dio uspješnog liječenja. Kod znatnog dijela ovih bolesnika danas se nastoji odrediti terapijski minimum kojim se izbjegava niz nuspojava, a koji dovodi do jednakog uspjeha kao i donedavno agresivniji terapijski pristup. U tekstu koji slijedi iznesene su kliničke upute radi standardizacije dijagnostike, terapije i kontrole bolesnika s tumorima zametnih stanica testisa u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Testicular neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Testicular tumors are the most common solid tumors in men between 15 and 34 years of age. The worldwide incidence of these tumors has doubled in the past 40 years. Germ cell tumors comprise 95% of malignant tumors arising in the testes and they are classified either as seminoma or nonseminoma. Testicular cancers have a high cure rates even in disseminated stage of the disease. The chemotherapy mostly contributed to these results but surgery is an inevitable part of successful treatment. In a significant number of these patients treatment algorithms with minimum side effects are designed with the intention to maintain same cure rates as previously used, more aggressive therapy. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the procedures and criteria for diagnosis, management, treatment and follow-up of patients with testicular cancer in Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2013;135:287–291

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji s Hrvatskim urološkim društvom (stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora) izradilo je smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka testisa. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka koji su ponajprije raspravljeni unutar uže radne skupine, a potom usuglašeni elektroničkim putem unutar veće grupe autora i konačno na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Cilj je smjernica standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika oboljelih od raka testisa koja će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnika.

Inicijalni plan liječenja ovih bolesnika treba donijeti multidisciplinarni tim koji se sastoji od urologa, patologa, radiologa i onkologa. Prema potrebi timu se pridružuju torakalni kirurg, abdominalni kirurg, neurokirurg, hematolog i specijalist nuklearne medicine. Iznimno, u hitnim situaci-

jama kod jako uznapredovale bolesti liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima.

Tijekom liječenja bolesnika s uznapredovalom bolesti nuždan je ponovni sastanak multidisciplinarnog tima ako nakon provedene kemoterapije postoji rezidualna bolest.

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb** (mr. sc. Mislav Grgić, dr. med.; dr. sc. Mladen Solarić, dr. med.; prof. dr. sc. Josip Pasini, dr. med.; prof. dr. sc. Ranka Štern Padovan, dr. med.; prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Kaštelan, dr. med.; dr. sc. Marija Gamulin, dr. med.), **KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prof. dr. sc. Ante Bolanča, dr. med.; dr. sc. Robert Zorica, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Trnski, dr. med.; dr. sc. Antonija Balenović, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split** (doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.; Dubravka Ledina, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek** (prof. dr. sc. Damir Gugić, dr. med.; prof. dr. sc. Josip Galić, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka** (prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, u ime Hrvatskoga onkološkog društva, Centar za onkologiju, KBC Split, Spinčićevo 1, 21000 Split; e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihvaćeno 30. rujna 2013.

Incidencija

U RH je 2010. godine na 100.000 muškaraca dijagnostificirano 8,5 novooboljelih od tumora testisa, ukupno kod 181 bolesnika.¹

Dijagnoza

Dijagnoza se potvrđuje nakon radikalnoga kirurškog zahvata – orhidektomije. Rabi se patohistološka klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) od 2004.²

Patologija

Patohistološki opis treba sadržavati:

- makroskopski nalaz – veličina testisa, maksimalna veličina tumora, makroskopski pregled epididimisa, funikulusa spermaticusa i tunike vaginalis;
- mikroskopski nalaz – postojanje ili odsutnost limfo-vaskularne invazije, invazije u rete testis, epididimis, funikulus spermaticus, tuniku vaginalis i albugineju; status resekcijskih rubova (funikulus spermaticus); postojanje intratubularne neoplazije germinativnih stanica (carcinoma *in situ*).

Patolog mora navesti postotak zastupljenosti pojedine vrste tumora zametnih stanica te postotak nekroze. Imuno-histokemija. Završno, patolog treba navesti pT prema TNM-klasifikaciji od 2010. godine.³

Dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti

Stadiji bolesti određuju se prema TNM-klasifikaciji iz 2010. godine (tablica 1). Metastatska bolest dodatno se dijeli u skupine s niskim, srednjim i visokim rizikom prema međunarodnom konsenzusu za tumore zametnih stanica⁴ (tablica 2).

Dijagnostički postupci prije radikalne orhidektomije:

- uz anamnezu i klinički pregled potrebno je odrediti vrijednosti tumorskih biljega – alfa-fetoproteina, beta-humanoga korionskoga gonadotropina, laktat dehidrogenaze, kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, rendgenogram pluća, po mogućnosti i ultrazvuk skrotuma; ostale slikovne pretrage planiraju se obaviti nakon orhidektomije ako klinički nalaz ne upućuje na drugačiji postupak.

Valja razmotriti zamrzavanje sjemena prije orhidektomije u bolesnika s tumorom u solitarnom testisu ili ako je drugi testis atrofičan.^{5,6}

Dijagnostički postupci nakon radikalne orhidektomije:

- minimalne su razlike u preporučenoj dijagnostičkoj obradi za oboljele od seminoma i neseminoma: CT trbuha i zdjelice, CT prsnog koša kod neseminomnih tumora, a kod seminoma ako je pozitivan nalaz CT-a trbuha i zdjelice ili nejasan rendgenski nalaz pluća;^{5,6}

Tablica 1. TNM-klasifikacija tumora testisa prema AJCC-u (7. izdanje, 2010)

Table 1. TNM classification for testicular cancer AJCC (7th edition, 2010)

pT	Primarni tumor / Primary tumour
pTx	Primarni se tumor ne može odrediti / Primary tumour cannot be assessed
pT0	Nema dokaza o primarnom tumoru (npr. histološki nađen ožiljak u testisu) / No evidence of primary tumour (e.g. histological scar in testis)
pTis	Intratubularna neoplazija germinativnih stanica (carcinoma <i>in situ</i>) / Intratubular germ cell neoplasia (testicular intraepithelial neoplasia)
pT1	Tumor je ograničen na testis i epididimis bez vaskularno/limfne invazije; tumor može invadirati tuniku albugineju, ali ne i tuniku vaginalis / Tumour limited to testis and epididymis without vascular/lymphatic invasion; tumour may invade tunica albuginea but not tunica vaginalis
pT2	Tumor je ograničen na testis i epididimis s vaskularno/limfnom invazijom ili se tumor proširio kroz tuniku albugineju sa zahvaćanjem tunike vaginalis / Tumour limited to testis and epididymis with vascular/lymphatic invasion, or tumour extending through tunica albuginea with involvement of tunica vaginalis
pT3	Tumor invadira sjemenovod s vaskularno/limfnom invazijom ili bez nje / Tumour invades spermatic cord with or without vascular/lymphatic invasion
pT4	Tumor invadira skrotum s vaskularno/limfnom invazijom ili bez nje / Tumour invades scrotum with or without vascular/lymphatic invasion
N	Regionalni limfni čvorovi (klinički) / Regional lymph nodes (clinical)
Nx	Postojanje metastaza u regionalnim limfnim čvorovima ne može se odrediti / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima / No regional lymph node metastasis
N1	Metastaza u jednom ili u više limfnih čvorova pojedinačne veličine do 2 cm / Metastasis with a lymph node mass 2 cm or less in greatest dimension or multiple lymph nodes, none more than 2 cm in greatest dimension
N2	Metastaza u jednom ili u više limfnih čvorova pojedinačne veličine od 2 do 5 cm / Metastasis with a lymph node mass more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension, or multiple lymph nodes, any one mass more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
N3	Metastaze u limfnim čvorovima veće od 5 cm / Metastasis with a lymph node mass more than 5 cm in greatest dimension
M	Udaljene metastaze / Distant metastases
Mx	Postojanje udaljenih metastaza ne može se odrediti / Distant metastases cannot be assessed
M0	Nema udaljenih metastaza / No distant metastases
M1	Postoje udaljene metastaze / Distant metastases
M1a	Metastaze u neregionalnim limfnim čvorovima ili plućima / Non-regional lymph node(s) or lung
M1b	Ostala sjela / Other sites
S	Serumski tumorski biljezi / Serum tumour markers
Sx	Serumski tumorski biljezi nisu određeni / Serum marker studies not available or not performed
S0	Serumski su tumorski biljezi unutar normalnih vrijednosti / Serum marker study levels within normal limits
S1	LDH (U/l) < 1,5 x N* i hCG (mIU/ml) < 5000 i AFP (ng/ml) < 1000 / LDH (U/l) < 1,5 x N* and hCG (mIU/ml) < 5000 and AFP (ng/ml) < 1000
S2	LDH (U/l) 1,5 – 10 x N ili hCG (mIU/ml) 5000 – 50000 ili AFP (ng/ml) 1000 – 10000 / LDH (U/l) 1,5 – 10 x N or hCG (mIU/ml) 5000 – 50000 or AFP (ng/ml) 1000 – 10000
S3	LDH (U/l) > 10 x N ili hCG (mIU/ml) > 50000 ili AFP (ng/ml) > 10000 / LDH (U/l) > 10 x N or hCG (mIU/ml) > 50000 or AFP (ng/ml) > 10000
N*	označava gornju granicu normalne vrijednosti za LDH / indicates the upper limit of normal for the LDH assay

Tablica 1. (nastavak) TNM-stadiji tumora testisa prema AJCC-u (7. izdanje, 2010)
 Table 1. (continued) TNM staging system for testicular cancer AJCC (7th edition, 2010)

Skupina/Group	T	N	M	S
Stadij/Stage 0	pTis	N0	M0	S0
Stadij/Stage I	pT1-4	N0	M0	Sx
Stadij/Stage IA	pT1	N0	M0	S0
Stadij/Stage IB	pT2-4	N0	M0	S0
Stadij/Stage IS	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	N0	M0	S1-3
Stadij/Stage II	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	N1-3	M0	Sx
Stadij/Stage IIA	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	N1	M0	S0-1
Stadij/Stage IIB	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	N2	M0	S0-1
Stadij/Stage IIC	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	N3	M0	S0-1
Stadij/Stage III	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	bilo koji N /any N	M1	Sx
Stadij/Stage IIIA	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	bilo koji N /any N	M1a	S0-1
Stadij/Stage IIIB	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	N1-3	M0	S2
Stadij/Stage IIIB	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	bilo koji N /any N	M1a	S2
Stadij/Stage IIIC	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	N1-3	M0	S3
Stadij/Stage IIIC	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	bilo koji N /any N	M1a	S3
Stadij/Stage IIIC	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	bilo koji N /any N	M1b	bilo koji S /any S

- savjetuje se ponoviti tumorske biljege AFP, beta-HCG, LDH;
- MR mozga i scintigrafiju kostiju treba učiniti u slučaju kliničke indikacije, a iznimno FDG-PET/»low-dose« CT u slučaju nejasnog nalaza prethodno učinjenih slikovnih metoda.^{5,6}

Preporučeno liječenje prema histološkom tipu i stadiju bolesti nakon provedene radikalne ingvinalne orhidektomije

Radikalna ingvinalna orhidektomija osnovni je početni dijagnostički i terapijski postupak. Iznimno, ako se radi o vrlo uznapredovaloj bolesti s popratnim plućnim ili neurološkim simptomima, preporučuje se liječenje početi kemoterapijom (\pm zračenje mozga \pm neurokirurški zahvat ako su prisutne moždane metastaze), a tek kasnije provesti orhidektomiju.⁵⁻⁸

Osim u prethodno navedenoj iznimnoj situaciji, prije početka bilo kakve terapije valja razmotriti zamrzavanje sjemena ako nije prethodno učinjeno.

U slučaju bilateralnog tumora testisa treba uvesti supsticijsku terapiju testosteronom, a kod sumnje na atrofiiju preostalog testisa pratiti FSH i ukupni testosteron.⁵⁻⁸

Seminomi

Povišene vrijednosti AFP-a u bolesnika s histološkim nalazom seminoma određuju terapiju kao u onih s neseminomnim tumorima.⁵⁻⁷

Stadij IA i IB

Dugoročno praćenje u stadiju IA te u bolesnika s pT2 u stadiju IB, uz nužnu i neupitnu suradljivost bolesnika, danas je preporučeni i standardni pristup u liječenju ove skupine oboljelih.⁵⁻⁸

Ako dugotrajno adekvatno praćenje nije provedivo, postoje dvije mogućnosti: adjuvantno zračenje paraaortalnoga limfnog područja ili adjuvantna monokemoterapija karboplatinom.⁵⁻⁸

Adjuvantno zračenje paraaortalnoga limfnog područja (20 Gy u 10 frakcija tijekom 2 tjedna) može se provoditi ili 2D ili 3D tehnikom. Kada je moguće, prednost treba dati 3D konformalnoj tehnici (3D-CRT). Gornja granica polja zračenja jest gornji rub Th11, a donja granica donji rub L5-kralješka. Lateralna granica na ipsilateralnoj strani jest područje bubrežnog hilusa, a na kontralateralnoj strani završeci procesusa transversusa lumbalnih kralježaka. Zračenje se ne indicira u bolesnika s potkovičastim bubregom, u bolesnika s kroničnim crijevnim upalnim bolestima i u prethodno zračenih bolesnika.⁵⁻⁷

Adjuvantna monokemoterapija karboplatinom (AUC=7) provodi se u 1 ili 2 ciklusa.^{5-7,9}

U bolesnika s pT3 i pT4 u stadiju IB praćenje nije indicirano te se preporučuje ili adjuvantno zračenje ili adjuvantna kemoterapija.⁵

Stadij IS

U ovome rijetkom stadiju bolesti najčešće se preporučuje zračenje obostranih paraaortalnih \pm istostranih ilijakalnih limfnih čvorova. Doze zračenja su kao u stadiju IIA.⁵

Stadij IIA

Zračenje infradijafragmalnog područja – obostrano paraaortalni + istostrani ilijakalni limfni čvorovi (30 Gy u 15 frakcija tijekom 3 tjedna).⁵⁻⁷

Zračenje se ne indicira u bolesnika s potkovičastim bubregom ili bubregom smještenim u zdjelici, kao ni kod bolesnika s kroničnim crijevnim upalnim bolestima i prethodno zračenih bolesnika.⁵⁻⁷

Donja granica polja zračenja jest donji rub istostranog acetabuluma. Ostale granice polja zračenja iste su kao i u stadiju I.⁵⁻⁷

Stadij IIB

Kemoterapija BEP-om (bleomicin, etopozid, cisplatina) u 3 ciklusa ili EP-om (etopozid, cisplatina) u 4 ciklusa (ako je nužno izbjeći davanje bleomicina) preferirani je izbor u većine bolesnika u ovom stadiju bolesti.^{5-7,10}

Ako se radi o početnom stadiju IIB (promjer limfnih čvorova do 2,5 cm), prihvatljiv je izbor i zračenje infradijafragmalnog područja (30 Gy u 15 frakcija tijekom 3 tjedna) – obostrani paraaortalni + istostrani ilijakalni limfni čvorovi. Zračenje se može primijeniti i u ostalih bolesnika sa stadijem IIB ako nisu skloni kemoterapiji ili iz bilo kojeg razloga nisu prikladni za kemoterapiju, ali tada u dozi od 36 Gy u 18 frakcija tijekom 3,5 tjedana. Lateralne granice polja zračenja određuju se individualno prema veličini i smještaju metastatskih limfnih čvorova. Ostale granice polja zračenja iste su kao u stadiju IIA.⁵⁻⁷

Stadij IIC i III

U skupini s nižim rizikom primjenjuje se kemoterapija u 3 ciklusa BEP-a ili u 4 ciklusa EP-a (ako je nužno izbjeći da-

Tablica 2. *Međunarodni konsenzus podjele uznapredovalih stadija germinativnih tumora testisa prema rizičnim skupinama** (International Germ Cell Cancer Collaborative Group)Table 2. *International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers** (International Germ Cell Cancer Collaborative Group)

Rizična skupina Risk status	Neseminomi Nonseminoma	Seminomi Seminoma
Niski rizik /Good risk	Primarni tumor u testisu ili u retroperitoneumu /testicular or retroperitoneal primary tumor i/and nepostojanje neplućnih visceralnih metastaza /no nonpulmonary visceral metastases i/and svi postorhidektomijski markeri jesu /post-orchietomy markers-all of: AFP < 1000 ng/ml hCG < 5000 iu/l LDH < 1,5 x gornja granica normale /upper limit of normal	Bilo koje mjesto primarnog tumora /any primary site i/and nepostojanje neplućnih visceralnih metastaza /no nonpulmonary visceral metastases i/and normalna vrijednost/normal AFP bilo koja vrijednost/any hCG bilo koja vrijednost/any LDH
Srednji rizik /Intermediate risk	Primarni tumor u testisu ili u retroperitoneumu /testicular or retroperitoneal primary tumor i/and nepostojanje neplućnih visceralnih metastaza /no nonpulmonary visceral metastases i/and bilo koji od postorhidektomijskih biljega /post-orchietomy markers-all of: AFP 1000 – 10000 ng/ml hCG 5000 – 50000 iu/l LDH < 1,5 – 10 x gornja granica normale /upper limit of normal	Bilo koje mjesto primarnog tumora /any primary site i/and neplućne visceralne metastaze /no nonpulmonary visceral metastases i/and normalne vrijednosti/normal AFP bilo koja vrijednost/any hCG bilo koja vrijednost/any LDH
Visoki rizik /Poor risk	Primarni tumor u mediastinumu /mediastinal primary tumor ili/or neplućne visceralne metastaze /nonpulmonary visceral metastases ili/or bilo koji od postorhidektomijskih biljega /post-orchietomy markers any of: AFP > 10000 ng/ml hCG > 50000 iu/l LDH > 10 x gornja granica normale / upper limit of normal	Ne postoje bolesnici klasificirani u ovoj skupini /no patients classified as poor prognosis

* nakon orhidektomije/post-orchietomy

vanje bleomicina). U skupini sa srednjim rizikom primjenjuje se kemoterapija BEP-protokolom tijekom 4 ciklusa.⁵⁻⁷

Postupak nakon završene kemoterapije u stadijima IIB, IIC i III

Nepostojanje rezidualne mase (nakon CT-prikaza) uz normalne vrijednosti biljega indicira samo praćenje.⁵⁻⁷

Postojanje rezidualne mase uz normalne vrijednosti biljega – preporučuje se FDG-PET/CT (približno 4–6 tjedana nakon završetka kemoterapije). Ako je nalaz FDG-PET/CT negativan, indicira se samo praćenje, a ako je nalaz pozitivan, preporučuje se jedna od ove tri terapijske mogućnosti: kirurški zahvat, druga kemoterapijska linija ili zračenje rezidualne promjene.^{5-7,11}

Progresija bolesti nakon završene kemoterapije – preporučuje se druga kemoterapijska linija (valja postupiti kao kod neseminoma).⁵⁻⁷

Preporučene pretrage tijekom praćenja u stadiju IA te u bolesnika s pT2 u stadiju IB

U bolesnika sa stadijem I bolesti kod kojih se provodi samo praćenje indicira se određivanje tumorskih biljega svaka dva do tri mjeseca prve dvije godine, svakih 6 mjeseci u trećoj i četvrtoj, a zatim jedanput na godinu. Rendgenogram pluća preporučuje se svaka četiri mjeseca prve godine, svakih šest mjeseci druge godine, a zatim prema kliničkoj indikaciji. CT abdomena preporučuje se svaka četiri mjeseci

prve godine, svakih pet do šest mjeseci druge godine, svakih šest do osam mjeseci treće godine te svakih 8 do 10 mjeseci četvrte i pete godine.⁵⁻⁷

Neseminomi

Stadij IA

Kod nedvojbeno suradljivih bolesnika indicirano je kliničko praćenje ili *nerve-sparing* retroperitonealna limfadenektomija (ako su limfni čvorovi histološki pozitivni, indiciraju se 2 ciklusa adjuvantne BEP-kemoterapije).^{5,6,12,13}

Stadij IB

Primarna kemoterapija – 2 ciklusa BEP-a (uvijek kod T3 ili T4, N0, M0) ili *nerve-sparing* retroperitonealna limfadenektomija kao mogućnost kod T2, N0, M0 (ako su limfni čvorovi histološki pozitivni, indiciraju se 2 ciklusa adjuvantne BEP-kemoterapije).^{5,6,12,13}

Stadij IS

Primarna kemoterapija – 3 ciklusa BEP-a (ili 4 ciklusa EP-a ako je nužno izbjeći davanje bleomicina).⁵

Stadij IIA

Primarna kemoterapija – 3 ciklusa BEP-a (ili 4 ciklusa EP-a ako je nužno izbjeći davanje bleomicina) indicirana je kod bolesnika s povišenim vrijednostima tumorskih biljega – primarna kemoterapija.⁵⁻⁷

Uz normalne vrijednosti tumorskih biljega – *nerve-sparing* retroperitonealna limfadenektomija (ako su limfni čvorovi histološki pozitivni, indiciraju se 2 ciklusa adjuvantne BEP-kemoterapije) ili primarna kemoterapija – 3 ciklusa BEP-a (ili 4 ciklusa EP-a ako je nužno izbjeći davanje bleomicina).⁵⁻⁷

Stadij IIB

Liječenje počiva na primarnoj kemoterapiji – 3 ciklusa BEP-a (ili 4 ciklusa EP-a ako je nužno izbjeći davanje bleomicina).⁵⁻⁷

Stadiji IIC i IIIA (niži rizik)

Primarna kemoterapija – 3 ili 4 ciklusa BEP-a.⁵⁻⁷

Stadij IIIB (srednji rizik) i stadij IIIC (visoki rizik)

Primarna kemoterapija – 4 ciklusa BEP-a.⁵⁻⁷

Moždane metastaze

Primarna kemoterapija ± radioterapija mozga ± neurokirurški zahvat. Terapijski je pristup individualan, a ovisi o općem stanju bolesnika, neurološkim simptomima, postojanju ili nepostojanju presadnica u drugim dijelovima tijela.⁵⁻⁷

Postupak nakon završene kemoterapije u stadijima II i III

Nepostojanje rezidualne mase (nakon CT-prikaza) uz normalne vrijednosti tumorskih biljega indicira samo praćenje.⁵⁻⁷

Postojanje rezidualne mase (nakon CT-prikaza) uz normalne vrijednosti biljega – kirurška resekcija svih rezidualnih masa.^{5-7,13}

Ako se histološkom analizom u reseciranim rezidualnim masama nađe samo nekrotično tkivo i/ili teratom, preporučuje se praćenje. Ako se nađu stanice koriokarcinoma, embrionalnog karcinoma, tumora žumanjčane vreće ili seminoma, indiciraju se 2 ciklusa VIP-a (etopozid, ifosfamid, cisplatin) ili TIP-a (paklitaksel, ifosfamid, cisplatin) kemoterapije.⁵⁻⁷

Postojanje rezidualne mase (nakon CT-prikaza) uz povišene vrijednosti tumorskih biljega – druga kemoterapijska linija.⁵⁻⁷

Druga kemoterapijska linija

Prognostički povoljniji (potpuni odgovor na prvu kemoterapijsku liniju, manji tumorski volumen, niže vrijednosti tumorskih biljega, primarni tumor u testisu) – kemoterapija u standardnim dozama: VIP ili TIP ili Velp (vinblastin, ifosfamid, cisplatin) ili visokodozna kemoterapija (s transplantacijom perifernih matičnih stanica).^{5-7,13-15}

U bolesnika s potpunim odgovorom preporučuje se praćenje.

U bolesnika s nepotpunim odgovorom ili naknadnim povratom bolesti – visokodozna kemoterapija (ako nije prethodno provedena) ili jedna od palijativnih kemoterapijskih kombinacija (paklitaksel, gemcitabin, oksaliplatin). Treba razmotriti i spasonosni kirurški zahvat ako postoji solitarna resektabilna masa.^{5-7,13-15}

Prognostički nepovoljniji (nepotpuni odgovor na prvu kemoterapijsku liniju, veći tumorski volumen, visoke vrijednosti tumorskih markera, ekstrapodni primarni tumor) – visokodozna kemoterapija ili kemoterapija u standardnim dozama: VIP ili TIP ili Velp. Treba razmotriti i spasonosni kirurški zahvat ako postoji solitarna resektabilna masa.

U bolesnika s nepotpunim odgovorom ili naknadnim relapsom – jedna od palijativnih kemoterapijskih kombinacija (paklitaksel, gemcitabin, oksaliplatin).^{5-7,13-15}

Kontrole nakon provedene terapije

Nakon kompletnog odgovora na kemoterapiju i/ili retroperitonealnu limfadenektomiju i/ili plućnu metastazektomiju kontrolne obrade ovisi o uznapredovalosti bolesti prije postignute remisije, o zahvaćenim organima te o vremenu proteklom od postizanja remisije.⁵

Preporučene pretrage tijekom praćenja u stadiju IA

U bolesnika sa stadijem I bolesti kod kojih se provodi samo praćenje indicira se određivanje tumorskih biljega svaki mjesec prve godine, svaka 2 mjeseca druge godine, svaka 3 mjeseca treće godine, svaka 4 mjeseca četvrte godine, svakih 6 mjeseci pete godine, a zatim jedanput na godinu. Rendgenogram pluća preporučuje se svaki drugi mjesec prve godine, svaka dva do tri mjeseca druge godine, svaka tri do četiri mjeseca treće godine, svaka četiri mjeseca četvrte godine te svakih šest mjeseci pete i jedanput na godinu nakon šeste godine. CT abdomena preporučuje se svaka tri do četiri mjeseca prve godine, svaka četiri mjeseca do pet mjeseci druge godine, svakih šest mjeseci treće i četvrte godine, a zatim jedanput na godinu.⁵

LITERATURA

1. Hrvatski registar za rak 2010. <http://www.hzjz.hr/rak/novo.htm>. Pristupljeno: 14. 1. 2013.
2. Anonimno. WHO histological classification of testis tumours. U: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, ur. Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyons: IARC Press 2004; str. 250–62.
3. xxx. Testis. U: Edge SB, Byrd DR, Compton CC i sur, ur. AJCC Cancer Staging Manual, 7. izd. New York: Springer 2010; str. 469–78.
4. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 1997;15: 594–03.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer, ver. 1. 2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf. Pristupljeno: 10. 3. 2013.
6. EAU Guidelines on Testicular Cancer 2012. http://www.uroweb.org/gls/pdf/11_Testicular_Cancer.pdf. Pristupljeno: 28. 1. 2013.
7. Schmall HJ, Jordan K, Huddart R i sur. ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(Suppl 5): 140–6.
8. Chung P, Mayhew LA, Warde P i sur. Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Management of stage I seminomatous testicular cancer: a systematic review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010;22:6–16.
9. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ i sur. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). J Clin Oncol 2011;29:957–62.
10. Classen J, Schmidberger H, Meisner C i sur. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol 2003;21:1101–06.
11. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C i sur. Pont J. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol 2004;22:1034–39.
12. Spermon JR, Roeleveld TA, van der Poel HG i sur. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumors. Urology 2002;59:923–29.
13. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A i sur. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. J Clin Oncol 2010;28:537–42.
14. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M i sur. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J Clin Oncol 2000;18:2413–18.
15. Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A i sur. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: Evidence from a large international database. J Clin Oncol 2011;29:2178–84.

**KLINIČKE UPUTE
ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA
OBOLJELIH OD RAKA MOKRAČNOG MJEHURA
HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
I HRVATSKOGA UROLOŠKOG DRUŠTVA
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA**

**CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING PATIENTS
WITH BLADDER CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY
AND CROATIAN UROLOGY SOCIETY, CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION**

MARIJA GAMULIN, IRA PAVLOVIĆ RUŽIĆ, MISLAV GRGIĆ, MARIJANA JAZVIĆ, MLADEN SOLARIĆ,
DAG ZAHIROVIĆ, ROBERT ZORICA, TOMISLAV OMRČEN, MARIJA PETKOVIĆ, MATE MATIĆ,
ŽELJKO FUČKAR, BORIS RUŽIĆ, JOSIP PASINI, MARIJAN ŠITUM, GORDANA ĐORĐEVIĆ,
DAMIR MILETIĆ, TADE TADIĆ, ŽELJKO KAŠTELAN, DAVOR LIBRENJAK, IVAN GILJA,
KATARINA VILOVIĆ, BOŽO KRUŠLIN, HRVOJE KUVEŽDIĆ*

Deskriptori: Tumori mokraćnog mjehura – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Urotelni rak najčešći je rak mokraćnog mjehura. Hematurija je najčešći simptom pri prezentaciji bolesti. Dijagnoza raka mokraćnog mjehura postavlja se uglavnom transuretralnom resekcijom nakon čega slijedi patohistološka dijagnoza. Nužno je utvrditi je li rak zahvatio mišićni sloj (mišićnoinvazivni rak) ili nije (mišićnoneinvazivni rak). Odluka o terapijskome modalitetu ovisi o kliničkom stadiju bolesti, prognostičkim čimbenicima i čimbenicima rizika. Za mišićnoneinvazivni rak mokraćnog mjehura uglavnom se preferira transuretralna resekcija tumora mokraćnog mjehura s intravezikalnom instilacijom Calmette-Guérinova bacila (BCG) ili bez nje. Za invazivni je rak metoda izbora radikalna cistektomija. Radioterapija se rabi u radikalne i palijativne svrhe. Metastatska bolest najčešće se liječi kemoterapijom metotreksat/vinblastin/doksorubicin/cisplatinom (MVAC) ili gemcitabin/cisplatinom (GC). Svrha je ovog članka predstavljanje kliničkih uputa s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja te praćenja bolesnika s rakom mokraćnog mjehura u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Urinary bladder neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Urothelial cancer is the most common bladder cancer. Hematuria is the most common presenting symptom in patients with bladder cancer. The most common diagnostics of bladder cancer is performed by transurethral resection of bladder after which pathohistological diagnosis is set. It is necessary to determine whether the cancer penetrated in muscle layer (muscle-invasive cancer) or not (muscle-noninvasive cancer). Decision on therapeutic modality depends on the clinical stage of disease and on prognostic and risk factors. For muscle non-invasive bladder cancer transurethral resection is preferred with or without intravesical instillation of Bacillus Calmette-Guérin (BCG). For invasive cancer the method of choice is radical cystectomy. Radiotherapy is used in radical and palliative purposes. Metastatic disease is most frequently treated by chemotherapy metotrexate/vinblastine/doxorubicine/cisplatin (MVAC) or gemcitabine/cisplatin (GC). The purpose of this article is to present clinical recommendations to set standards of procedures and criteria in diagnostics, treatment and follow up of patients with bladder cancer in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2013;135:292–297

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji s Hrvatskim urološkim društvom (stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora) izradilo je smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka mokraćnog mjehura. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka koji su ponajprije raspravljeni unutar uže radne skupine, a potom usuglašeni elektroničkim putem unutar veće grupe autora i konačno na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Cilj je smjernica standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika oboljelih od raka mokraćnog mjehura, što će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnika.

Prije početka liječenja bolesnika s rakom mokraćnog mjehura nužna je odluka multidisciplinarnog tima koji bi trebali činiti: urolog, radiolog, patolog i onkolog. Prema po-

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb** (dr. sc. Marija Gamulin, dr. med.; prim. mr. sc. Mislav Grgić, dr. med.; dr. sc. Mladen Solarić, dr. med.; prof. dr. sc. Josip Pasini, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Kaštelan, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka** (dr. sc. Ira Pavlović Ružić, dr. med.; Dag Zahirović, dr. med.; prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Fučkar, dr. med.; doc. dr. sc. Gordana Đorđević, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Miletić, dr. med.), **KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (Marijana Jazvić, dr. med.; dr. sc. Robert Zorica, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Ružić, dr. med.; prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split** (doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.; doc. dr. sc. Marijan Šitum, dr. med.; doc. dr. sc. Tade Tadić, dr. med.; dr. sc. Davor Librenjak, dr. med.; prof. dr. sc. Katarina Vilović, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek** (Mate Matić, dr. med.; prim. Hrvoje Kuveždić, dr. med.), **Klinička bolnica »Sveti Duh«, Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Gilja, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, u ime Hrvatskoga onkološkog društva, Centar za onkologiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split; e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihvaćeno 30. rujna 2013.

trebi se u tim mogu uključiti i liječnici drugih specijalnosti. Liječenje nerutinskih slučajeva ne bi se smjelo započeti bez timskog mišljenja.

Incidencija i smrtnost

Prema podacima Hrvatskog registra za rak iz 2010. godine incidencija raka mokraćnog mjehura u Republici Hrvatskoj iznosila je 22,4 na 100.000 stanovnika (M 35, Ž 10,5).¹ Smrtnost od raka mokraćnog mjehura 2008. godine u Republici Hrvatskoj na 100.000 stanovnika bila je 5,3 (M 10,5, Ž 2,1).²

Dijagnoza

Patohistološka potvrda bolesti postavlja se nakon cistoskopije s transuretralnom resekcijom tumora ili biopsijom mokraćnog mjehura ili na osnovi nalaza cistektomije.

Indikacije za cistoskopiju:

- hematurija (prethodno isključen infekt);
- neobjašnjivi simptomi od strane donjeg dijela urinarnog trakta;
- citološki nalaz urina suspektan na malignitet.

Kombinacija citološke pretrage urina s cistoskopijom uspješnija je od same cistoskopije pri otkrivanju raka mokraćnog mjehura visokoga gradusa i Tisa.

Indikacije za transuretralnu resekciju mokraćnog mjehura:

- cistoskopski vidljiva tumorska tvorba u mokraćnome mjehuru i/ili zadebljanje stijenke mokraćnog mjehura prikazano MR-om, CT-om ili UZ-om;
- pozitivna citološka pretraga urina na maligne stanice.

Indikacije za ponovnu transuretralnu resekciju mokraćnog mjehura:

- ako se u patohistološkome materijalu ne opisuje postojanje mišićnog sloja;
- cistoskopski sumnjiv nalaz bez patohistološki dokazanog maligniteta ± pozitivna citološka pretraga urina na malignitet;
- nakon provedene neoadjuvantne kemoterapije;
- nakon provedenoga prvog dijela združenog liječenja kemoradioterapijom kao alternativa cistektomiji.

Ponovna (sekundarna) transuretralna resekcija mokraćnog mjehura ponavlja se u razdoblju od 1 do 8 tjedana od inicijalne transuretralne resekcije, a to je razdoblje najčešće 4–6 tjedana.³

Patologija

Patološki opis nakon transuretralne resekcije mokraćnog mjehura treba sadržavati:

- histološki tip i podtip tumora;
- stupanj zloćudnosti tumora (»niski gradus« ili »visoki gradus«) ili stupnjevanje od GX do G4 (tablica 1);⁴
- status subepitelnoga vezivnog tkiva, mišićnog sloja sluznice te limfokapilarnu invaziju;
- zahvaćenost mišićnog sloja stijenke mokraćnog mjehura;
- ako u analiziranom tkivu nema mišićnog sloja, to patolog treba navesti (u tom slučaju treba ponoviti transuretralnu resekciju).⁵

Patološki opis nakon radikalne ili parcijalne cistektomije sa zdjelčnom limfadenektomijom treba sadržavati:

- smještaj i veličinu tumora;
- histološki tip i podtip tumora;

Tablica 1. Stupanj diferenciranosti raka mokraćnog mjehura⁴
Table 1. Differentiation Grade of Bladder Cancer⁴

NS	niski stupanj
LG	low grade
VS	visoki stupanj
HG	high grade

Ako sustav stupnjevanja nije specifično određen, općenito se rabi sustav koji slijedi/If a grading system is not specified, generally the following system is used:

GX	stupanj zloćudnosti ne može se odrediti/grade cannot be assessed
G1	dobro diferenciran/well differentiated
G2	srednje diferenciran/moderately differentiated
G3	slabo diferenciran/poorly differentiated
G4	nediferenciran/undifferentiated

- stupanj zloćudnosti tumora (»niski gradus« ili »visoki gradus«) ili stupnjevanje od GX do G4;
- invaziju i dubinu invazije mišićnog sloja stijenke mokraćnog mjehura;
- prisutnost limfokapilarne invazije;
- opis prodora tumora u okolinu, odnosno zahvaćenost perivezikalnog tkiva, organa (prostata, maternica, rod-nica) te zdjelčne i trbušne stijenke;
- zahvaćenost reznih rubova i udaljenost tumora od reznih rubova;
- smještaj, broj pregledanih, broj i veličinu zahvaćenih limfnih čvorova.^{3,4,6}

Dijagnostička obrada

Dijagnostička obrada treba uključivati:

- anamnezu i klinički pregled;
- kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi, klinički kreatinina, analiza sedimenta urina;
- citološka pretraga urina;
- UZ urotakta;
- cistoskopiju;
- nalaz transuretralne resekcije mokraćnog mjehura;
- rendgenogram prsišta;
- CT ili MR zdjelice i trbuha (MR je vrednija od CT-a za lokalni status koji uključuje i detekciju metastaza u limfne čvorove);³
- CT-urografiju (posebice kod sumnje na multifokalnost tumora) ili iv. urografiju;
- kod mišićnoinvazivnog raka mokraćnog mjehura preferira se CT prsišta umjesto rendgenograma prsišta.

Kod bolesnika sa simptomima proširuje se pretraga ovisno o sumnji na sijelo metastaza te uključuje:

- scintigrafija kostiju ako je alkalna fosfataza povišena ili postoji bolnost u kostima;
- MR ili CT mozga kod sumnje na moždane presadnice;
- biopsiju metastatskog čvora na vratu;
- FDG-PET/CT u bolesnika nakon terapije kad su druge metode insuficijentne za daljnju terapijsku odluku ili postoji sumnja na diseminaciju bolesti koju prethodna obrada nije pokazala.⁷

Određivanje kliničkog stadija bolesti (cTNM)

Stadij bolesti određuje se prema TNM-klasifikaciji, a temelji se na:

- bimanualnoj palpaciji (u anesteziji);
- patohistološkom nalazu nakon biopsije, transuretralne resekcije ili kirurškog zahvata;
- radiološkoj dijagnostici (tablica 2).⁴

Tablica 2. TNM-klasifikacija i stadiji raka mokraćnog mjehura prema American Joint Committee on Cancer (AJCC, sedmo izdanje, 2010).
Table 2. TNM Staging System for Bladder Cancer, American Joint Committee on Cancer (AJCC), (7th ed., 2010).

Primarni tumor (T) / Primary Tumor (T):			
Tx	primarni se tumor ne može odrediti/Primary tumor cannot be assessed		
T0	nema tumora/No evidence of primary tumor		
Ta	neinvazivni papilarni rak/Noninvasive papillary carcinoma		
Tis	rak <i>in situ</i> : »ravni tumor«/Carcinoma in situ: »flat tumor«		
T1	tumor zahvaća subepitelno vezivno tkivo /Tumor invades subepithelial connective tissue		
T2	tumor zahvaća muskularis propriju/Tumor invades muscularis propria		
pT2a	tumor zahvaća superficialni sloj muskularis proprije (unutrašnju polovinu)/tumor invades superficial muscularis propria (inner half)		
pT2b	tumor zahvaća duboki sloj muskularis proprije (vanjsku polovinu) /tumor invades deep muscularis propria (outer half)		
T3	tumor zahvaća perivezikalno tkivo/tumor invades perivesical tissue		
pT3a	mikroskopski/microscopically		
pT3b	makroskopski (ekstravezikalna masa) /macroscopically (extravesical mass)		
T4	tumor zahvaća nešto što slijedi: stromu prostate, seminalne vezikule, uterus, vaginu, stijenke zdjelice ili abdominalnu stijenku /tumor invades any of the following: prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall		
pT4a	tumor zahvaća stromu prostate, uterus, vaginu tumor invades prostatic stroma, uterus, vagina		
pT4b	tumor zahvaća stijenke zdjelice, abdominalnu stijenku /tumor invades pelvic wall, abdominal wall		
Regionalni limfni čvorovi (N) / Regional Lymph Nodes (N):			
Regionalni limfni čvorovi uključuju primarnu i sekundarnu drenažnu regiju. Svi limfni čvorovi iznad bifurkacije aorte smatraju se metastatskim limfnim čvorovima. / Regional lymph nodes include both primary and secondary drainage regions. All other nodes above the aortic bifurcation are considered distant lymph nodes.			
Nx	ne može se procijeniti prisutnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima/Lymph nodes cannot be assessed		
N0	nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima /No lymph node metastasis		
N1	metastaza u jednome limfnom čvoru zdjelice (hipogastričnom, opturatornom, vanjskom ilijakalnom ili presakralnome limfnom čvoru)/Single regional lymph node metastasis in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral lymph node)		
N2	multiple metastaze u limfnim čvorovima zdjelice (hipogastričnim, opturatornim, vanjskim ilijakalnim ili presakralnim limfnim čvorovima)/Multiple regional lymph node metastases in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral lymph node metastases)		
N3	metastaza u limfnom čvoru područja zajedničkih ilijakalnih limfnih čvorova/Lymph node metastases to the common iliac lymph nodes		
Udaljene metastaze (M) / Distant Metastasis (M):			
M0	nema udaljenih metastaza /No distant metastases		
M1	prisutne su udaljene metastaze /Distant metastases		
Stadij bolesti /Anatomic Stage	TNM-klasifikacija /TNM Staging System		
Stadij/Stage 0a	Ta	N0	M0
Stadij/Stage 0is	Tis	N0	M0
Stadij/Stage I	T1	N0	M0
Stadij/Stage II	T2a, 2b	N0	M0
Stadij/Stage III	T3a, 3b, 4a	N0	M0
Stadij/Stage IV	T4b	N0	M0
	bilo koji T /Any T	N1-3	M0
	bilo koji T /Any T	bilo koji N /Any N	M1

Preporučeno liječenje za mišićnoneinvazivni rak mokraćnog mjehura (Ta, T1, Tis)

Liječenje mišićnoneinvazivnih tumora mokraćnog mjehura podrazumijeva:

- odstranjenje tumora;
- prevenciju recidiva i progresije.⁸

Postupci pri cTa – niski gradus

Kompletna transuretralna resekcija tumora.
Jednokratna aplikacija citostatika intravezikalno unutar 24 sata (manji solitarni tumori).

Indukcijska intravezikalna aplikacija citostatika u trajanju od 6 tjedana (multipli i veliki tumori).

Praćenje podrazumijeva prvu cistoskopiju nakon 3 mjeseca, sljedeća je nakon 9 mjeseci, a dalje jedanput na godinu tijekom sljedećih 5 godina.

Postupci pri cT1 – visoki gradus

Kompletna transuretralna resekcija tumora.
Intravezikalna BCG-imunoterapija – 6 indukcijskih doza ili intravezikalna kemoterapija (mitomicin, doksorubicin).⁹

Praćenje podrazumijeva cistoskopiju s citološkom pretragom urina svaka 3 mjeseca tijekom prve 2 godine nakon resekcije, zatim u 6-mjesečnim intervalima do ukupno 5 godina nakon resekcije, a radiološku dijagnostiku gornjeg dijela urotrakta svake 1–2 godine.

Postupci pri cT1 – niski gradus

Kompletna transuretralna resekcija tumora.
Ponovna transuretralna resekcija unutar 2–6 tjedana od prve transuretralne resekcije.

Ako nakon ponovne transuretralne resekcije nema rezidualnog tumora, preporučuje se BCG-terapija dozama održavanja.*

Ako nakon prve resekcije postoji rezidualni tumor, potrebno je obaviti dodatnu resekciju i potvrditi da nema ostatne bolesti, nakon toga se preporučuje intravezikalna instalacija BCG ili intravezikalna aplikacija citostatika.**

Pozitivna citološka pretraga ili prisutnost bolesti 3 mjeseca nakon inicijalne resekcije i provedene BCG-imunoterapije indikacija su za cistektomiju.

Praćenje bolesnika podrazumijeva cistoskopiju i citološku pretragu urina svaka 3–6 mjeseci tijekom 2 godine, a nakon toga slijedi praćenje svakih 6 mjeseci^{9,10} te radiološka dijagnostika svake 2 godine.

Postupci pri cT1 – visoki gradus

Kompletna transuretralna resekcija tumora.
Ponovna transuretralna resekcija unutar 2–6 tjedana od prve transuretralne resekcije.

Ako nakon ponovne resekcije nije potvrđena rezidualna bolest, preporučuje se BCG-imunoterapija dozama održavanja, a druga je mogućnost intravezikalna aplikacija mitomicina i doksorubicina.

Ako nakon prve resekcije postoji rezidualni tumor, dolazi u obzir dodatna resekcija.

Nakon toga slijedi BCG-imunoterapija dozama održavanja ili intravezikalna aplikacija citostatika.

Ako nakon ponovne resekcije postoji rezidualna bolest uz pridruženi Tis ili zahvaćanje prostatične uretre, preporučuje se radikalna cistektomija.

Radikalna cistektomija: multifokalni tumori, pridruženi Tis, tumori > 3 cm.

* Optimalna shema doza održavanja (»maintenance therapy«) nije definirana. Moguće su SWOG-shema: 6 indukcijskih doza, zatim trodnevne »booster« doze nakon 3 mjeseca, zatim u šestomjesečnim intervalima do kraja 3. godine ili 6 indukcijskih doza, zatim reevaluacija nakon 3 mjeseca pa mjesečne doze (12 ili 6 instilacija).

** Ako se planira očuvanje mjehura (engl. »bladder sparing approach«), resekcijom se može ukloniti svaki mišićnoneinvazivni tumor. Kod velikih tumora koji zahvaćaju cijeli lumen i većinu sluznice resekcija se u dva ili tri akta, tek nakon toga se primjenjuje dodatna resekcija.

Pozitivna citološka pretraga ili prisutnost bolesti 3 mjeseca nakon inicijalne resekcije i aplikacije 6 doza BCG-a indikacije su za cistektomiju.

Praćenje bolesnika podrazumijeva cistoskopiju s citološkom pretragom urina svaka 3–6 mjeseci tijekom prve 2 godine nakon resekcije, zatim u 6-mjesečnim intervalima, a radiološku dijagnostiku svake 1–2 godine.^{4,9,10}

Postupci pri Tisu

Standardna je terapija transuretralna resekcija s intravezikalnom BCG-imunoterapijom (6 indukcijskih tjednih doza).

Ako postoji kontraindikacija za primjenu BCG-a, preporučuje se intravezikalna aplikacija mitomicina (eventualno doksorubicina).

Ako nakon tri mjeseca nema znakova bolesti, nastavlja se BCG-imunoterapijom barem godinu dana (optimalna shema nije definirana).

Ako bolest perzistira nakon 3 mjeseca, može se intravezikalno aplicirati još 6 tjednih doza BCG-a ili se učini radikalna cistektomija.

Praćenje podrazumijeva tijekom prve 2 godine cistoskopiju s citološkom pretragom urina svaka 3 mjeseca, zatim svaka 4 mjeseca u 3. godini praćenja pa svakih 6 mjeseci u 4. i 5. godini praćenja.

Ako nema lokalnog recidiva, svakih se 6–12 mjeseci preporučuje UZ gornjeg dijela urinarnog trakta ili CT ili iv. urografija.^{9,11}

Ako se za vrijeme praćenja nakon transuretralne resekcije kod mišićnoneinvazivnog raka mokraćnog mjehura dobije nalaz pozitivne citološke pretrage urina na tumorske stanice bez vidljivog tumora u mokraćnome mjehuru, preporučuje se ponovna biopsija mokraćnog mjehura i dijagnostika eventualne ekstrevezikalne lokacije (CT-urografija, biopsija prostatične uretre).^{3,4,9}

Preporučeno liječenje za mišićnoinvazivni rak mokraćnog mjehura (T2–T4a)

Standardni oblik liječenja mišićnoinvazivnog raka mokraćnog mjehura jest radikalna cistektomija s limfadenektomijom.

Radikalna cistektomija trebala bi se indicirati u razdoblju kraćem od 12 tjedana nakon postavljanja dijagnoze raka mokraćnog mjehura.

Limfadenektomija znači uklanjanje zajedničkih ilijakalnih, vanjskih i unutrašnjih ilijakalnih te opturatornih limfnih čvorova.^{6,10,12}

Parcijalna cistektomija podrazumijeva djelomično odstranjenje mokraćnog mjehura uz zdjeličnu limfadenektomiju.

Primjenjuje se kad je tumor smješten na »kupoli« mokraćnog mjehura, kad nema Tisa, kada se ne kompromitira kontinencija (dovoljan kapacitet ostatnoga mokraćnog mjehura) te kada se može postići uredan patohistološki rub od najmanje 2 cm.⁴

Kod bolesnika s mišićnoinvazivnim rakom mokraćnog mjehura kao alternativa radikalnoj cistektomiji može se provesti poštedna terapija uz očuvanje mokraćnog mjehura trimodalnom terapijom (potpuna transuretralna resekcija sa združenom radiokemoterapijom).^{13–15}

Preporučuje se 3-dimenzionalna konformalna tehnika (3D-CRT) ili tehnika snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) s dozom zračenja od 60 Gy na mokraćni mjehur uz dodatak »boosta« (poticajne doze) na području tumora mokraćnog mjehura do ukupne doze zračenja od 62 do 66 Gy (dnevna je tumorska doza 1,8–2 Gy).

»Boost« se može aplicirati teleradioterapijom ili intersticijskom brahiterapijom.^{4,16–18}

Nezahvaćeni se limfni čvorovi ne zrače.¹⁸

Pri trimodalnom liječenju^{4,10,19} kao citostatik se preporučuje cisplatina.¹²

Alternativa cisplatinu jesu mitomicin C te 5-fluorouracil.¹⁹

Uz klirens kreatinina manji od 60 ml/min daje se karbo-
platina (najčešće AUC 5).

Četiri do šest tjedana nakon provedene radiokemoterapije s apliciranih 40 Gy, radi procjene učinkovitosti terapije mora se učiniti cistoskopija; u slučaju potpune regresije tumora nastavlja se kemoradioterapija dodavanjem doze zračenja od 20 do 25 Gy,²⁰ a ako se otkrije ostatna mišićnoinvazivna bolest, nužno je učiniti (spasonosnu) cistektomiju.¹³

Bolesnici s pozitivnim zdjeličnim (lokoregionalnim) limfnim čvorovima liječe se kao T4b.^{4,12}

Neoadjuvantno liječenje kemoterapijom baziranom na cisplatinu poboljšava 5-godišnje preživljenje za 5% i 5-godišnje razdoblje bez bolesti za 9%–13% u odnosu na samu cistektomiju.^{4,21}

Neoadjuvantna se kemoterapija ne preporučuje kod ECOG PS ≥ 2 i/ili znatnije oštećene renalne funkcije.¹²

Preporuke za liječenje neoadjuvantnom kemoterapijom:

- T2 i T3 prije planirane cistektomije;^{4,10,12}
- zahvaćeni limfni čvorovi;²¹
- T4a;
- postojanje limfovaskularne invazije i visoki gradus tumora;
- hidronefroza blažeg stupnja.²²

Positivan odgovor na neoadjuvantnu kemoterapiju definira se kao postkemoterapijski patohistološki stadij $\leq T1$.¹⁰

U neoadjuvantnom liječenju preporučuje se ordinacija triju ciklusa prema MVAC-protokolu (metotreksat/vinblastin/doksorubicin/cisplatina)^{3,4,12,21,22} ili rjeđe prema CMV-protokolu (cisplatina/metotreksat/vinblastin).^{4,21}

Nakon neoadjuvantne kemoterapije trebala bi uslijediti radikalna cistektomija s bilateralnom zdjeličnom limfadenektomijom uz odstranjenje ≥ 10 limfnih čvorova.^{6,10,12,21,22}

Adjuvantno liječenje kemoterapijom uglavnom se ne preporučuje jer nema jasnog dokaza o učinkovitosti.²⁰ Može se razmotriti:

- nakon radikalne cistektomije kod $>T3$;
- pozitivnih zdjeličnih limfnih čvorova;
- od kemoterapijskih protokola preporučuju se 3–4 ciklusa kemoterapije po MVAC ili GC-protokolu (gemcitabin/cisplatina).^{4,21,22}

Preporučeno liječenje za mišićnoinvazivni rak mokraćnog mjehura stadija T4b ili s pozitivnim zdjeličnim limfnim čvorovima

Terapija izbora je kemoterapija.

Prije terapijske odluke treba razmotriti potencijalne komplikacije s ciljem što bolje kvalitete života bolesnika.^{4,10}

Primarni tumor T4b s pozitivnim limfnim čvorovima ili bez njih jest neresektibilna bolest. Uz prisutnu simptomatologiju cistektomija može biti palijativan oblik liječenja. Indikacije za palijativnu cistektomiju jesu:

- uznapredovala zdjelična bolest s jakim dizuričnim tegobama, jakim bolima ili recidivirajućom makrohema-
turijom;^{4,12}
- nakon 2–3 ciklusa kemoterapije s radioterapijom ili bez nje potrebna je evaluacija odgovora s transuretralnom resekcijom mokraćnog mjehura, cistoskopijom i CT-om trbuha i zdjelice;

- ako je došlo do regresije tumora, može se nastaviti liječenje radiokemoterapijom ili, ako je moguće, cistektomijom;
- ako nema terapijskog odgovora, mijenja se protokol liječenja, u smislu druge linije kemoterapije;
- kod bolesnika sa sumnjom na pozitivnost limfnih čvorova na CT-u savjetuje se biopsija limfnih čvorova;
- bolesnici s pozitivnim limfnim čvorovima liječe se kemoterapijom s radioterapijom ili češće bez nje.

Praćenje bolesnika s mišićnoin vazivnim rakom mokraćnog mjehura

Nakon radikalne cistektomije:

- svaka 3–6 mjeseci u prve 2 godine nakon operacije: kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, klirens kreatinina, analiza sedimenta urina, citološka pretraga urina, CT prsišta, trbuha, zdjelice (ili MR);
- nakon 2 godine radiološka dijagnostika prema kliničkoj indikaciji, preostala obrada ovisno o simptomima;^{4,12}
- važno je pratiti bolesnike u perioperativnom periodu (minimalno 30 dana nakon operacije, a preferira se 90 dana nakon nje).⁶

Nakon parcijalne cistektomije:

- kao kod radikalne cistektomije uz napomenu: cistoskopija i citološka pretraga urina ± biopsije svaka 3–6 mjeseci u prve 2 godine nakon operacije, zatim produljiti interval između kontrolnih pregleda na svakih 6–12 mjeseci, preostala obrada ovisno o simptomima.^{4,12}

Nakon adjuvantnog liječenja:

- svakih 6 mjeseci: kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, klirens kreatinina, analiza sedimenta urina, citološka pretraga urina, rendgenogram ili CT prsišta;
- svaka 3–6 mjeseci u prve 2 godine, a poslije svakih 6 mjeseci: UZ urotakta ili CT ili MR trbuha i zdjelice.^{4,10}

Preporučeno liječenje zbog lokalne povratne ili ostatne bolesti

Bolesnici liječeni radikalnim zračenjem koji imaju »bulky« rezidualnu bolest liječe se palijativnom kemoterapijom (vidi tekst o metastatskoj bolesti) jer kod njih nije moguće učiniti cistektomiju.

Ako nije prethodno provedena, može se indicirati radioterapija.

Kao palijativna terapija može se primijeniti i transuretralna resekcija tumora mokraćnog mjehura.⁴

Spasonosna (»salvage«) i palijativna cistektomija indicirana je:

- kod bolesnika koji nisu odgovorili na konzervativnu terapiju (intravezikalna aplikacija BCG-a ili citostatika) mišićnonein vazivnog raka mokraćnog mjehura;
- nakon pojave povrata bolesti poslije provedene »bladder-sparing« terapije;
- kod neurotelnih karcinoma (kad loše odgovaraju na kemoterapiju i radioterapiju);
- kod formirane fistule, boli ili obilne makrohaturije;^{6,10,12}
- kod nezadovoljavajućeg odgovora pri trimodalnome poštednom liječenju (nakon doze zračenja od 40 Gy);
- nakon radioterapije ostatne mišićnoin vazivne bolesti mokraćnog mjehura;

- pri novonastalom mišićnoin vazivnom raku;¹⁵
- pri pojavi povrata bolesti u mokraćnome mjehuru nakon parcijalne cistektomije.

Praćenje kod lokalne recidivne ili rezidualne bolesti

Bolesnici se prate svaka 3 mjeseca u prve 2 godine, a prema potrebi i češće:

- fizikalnim pregledom;
- laboratorijskim parametrima: kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, klirens kreatinina, citološka pretraga urina;
- cistoskopijom ako je potrebno;
- UZ-om urotakta;
- CT-om ili MR-om trbuha i zdjelice;
- rendgenogramom prsišta.^{4,10}

Nakon 2 godine bolesnici se prate svakih 6 mjeseci:

- laboratorijskim parametrima: kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, klirens kreatinina, citološka pretraga urina;
- cistoskopijom ako je potrebno;
- CT-om zdjelice i trbuha;
- rendgenogramom ili CT-om prsišta.

Preporučeno liječenje metastatske bolesti (M1)

U slučaju koštanih metastaza kao dodatak liječenja kemoterapiji i/ili radioterapiji mogu se primijeniti i parenteralni ili peroralni bifosfonati uz uredne vrijednosti kreatinina i kalcija.¹² Cilj je liječenja bolesnika s metastatskim rakom mokraćnog mjehura što dulje preživljenje uz što bolju kvalitetu života.

Prva linija kemoterapije

U bolesnika prikladnih za liječenje kemoterapijom primjenjuju se:

- metotreksat/vinblastin/doksorubicin/cisplatina (MVAC), u četverotjednim ciklusima;
- metotreksat/vinblastin/cisplatina (CMV), u trotjednim ciklusima kod bolesnika koji teže podnose MVAC ili imaju komorbiditete;
- cisplatina/gemcitabin*** (GC) u četverotjednim ciklusima.^{12,23}

Zbog manje toksičnosti uz jednaku učinkovitost GC-protokola u odnosu na MVAC-protokol preporučuje se aplicirati GC-protokol.^{5,6,12,16}

Kod bolesnika koji su u dobrom općem stanju s povišenim vrijednostima serumskog kreatinina, odnosno sniženim vrijednostima klirensa kreatinina može se rabiti gemcitabin kao monoterapija u trotjednim ciklusima.²⁴ Učinkovitost kemoterapije procjenjuje se svaka 2–3 ciklusa kontrolnom obradom, koja uključuje kontrolni pregled, kliničku laboratorijsku i radiološku dijagnostičku obradu.²⁵

Kod bolesnika koji ne bi mogli podnijeti kemoterapiju u kojoj je cisplatina temeljni citostatik (njih 30–50%), s manjom učinkovitosti može se rabiti karboplatina (uobičajeno u ciklusima svaka 3 tjedna, AUC 5).^{4,10,12,16} Da bi se umjesto cisplatine rabila karboplatina, prema izjednačenim međunarodnim kriterijima genitourinarnih onkologa bolesnici moraju zadovoljiti barem jedan od kriterija:

*** Gemcitabin u kombinaciji s cisplatinom odobren je od Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode, *European Medicines Agency* i *Food and Drug Administration* kod bolesnika s uznapredovalim i metastatskim rakom mokraćnog mjehura. Nije na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

- ECOG PS ≥ 2 ;
- klirens kreatinina < 60 ml/min;
- gradus oštećenja sluha ≥ 2 ;
- gradus neutropenije ≥ 2 ;
- *New York Heart Association* (NYHA) stupanj III oštećenja srca.¹⁷

Druga linija kemoterapije

Nema standardnog stajališta za liječenje drugom linijom kemoterapije. Izbor njezine druge linije ovisi o:

- stanju bolesnika;
- laboratorijskim parametrima;
- protokolu prve linije kemoterapije;
- preporučuju se: kombinirana kemoterapija (MVAC, CMV, GC) ili monokemoterapija: cisplatina, karbo- platina, doksorubicin, 5-fluorouracil, ifosfamid, meto- treksat ili vinblastin.^{26–28}

Palijativna se radioterapija primjenjuje:

- u bolesnika s bolnim koštanim metastazama (jedno- kratno dozom zračenja od 8 Gy);
- u bolesnika s moždanim metastazama provodi se zrače- nje cijelog mozga bez prethodno kirurški odstranjene metastaze ili s njom (dozama zračenja od 20 Gy u 5 dnevnih frakcija ili 30 Gy u 10 dnevnih frakcija);²⁹
- kao palijativna radioterapija lokalno uznapredovale simptomatske bolesti najčešće uz hematuriju (provodi se zračenje zdjelice s 30 Gy u 10 frakcija);
- palijativna radioterapija zbog kompresije ledne mož- dine (jednokratno dozom zračenja od 8 Gy uz očekiva- no trajanje života do 6 mjeseci i 30 Gy u 10 frakcija uz očekivano trajanje života duže od 6 mjeseci).^{29,30}

Praćenje bolesnika s metastatskom bolesti

Bolesnici se prate svaka 2–3 mjeseca, a ovisno o potrebi i češće:

- fizikalnim pregledom;
- laboratorijskim parametrima: kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, klirens kreatinina, pregled urina;

Ostala dijagnostička obrada indicira se u skladu sa simp- tomima i nalazom.

Posebni oblici raka mokraćnog mjehura

Rak pločastih stanica (5–10%) i adenokarcinom (oko 2%) rjeđi su tumori mokraćnog mjehura. Često se pojavljuju u kombinaciji međusobno ili s rakom prijelaznog epitela. Di- jagnostika, praćenje i liječenje općenito su jednaki kao kod urotelnog raka. Kod mišićnoinvasivnog raka, pločastog raka i adenokarcinoma treba dati prednost kompletnoj resekciji u odnosu na kemoterapiju.^{6,13,26} Metastatski adenokarcinom može se liječiti bazično kombinacijom 5-fluorouracila i cisplatine.²⁶ Mikrocelularni rak (1%) mokraćnog mjehura najčešće se liječi kemoterapijom prema PE-protokolu (eto- pozid/cisplatina).^{6,13}

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2010. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten 2010;35.
2. World Health Organization, European Cancer Observatory, European Network of Cancer Registers (EUCAN), 2012. Dostupno na: <http://eco.iarc.fr/eucan/>. Pristupljeno: 13. 1. 2013.
3. *The Committee for Establishment of the Clinical Practice Guidelines for the Management of Bladder Cancer and Japanese Urological Association*. Evidence-based Clinical practice guidelines for bladder cancer (Summary – JUA 2009 Edition). Int J Urol 2010;17:102–24.
4. *National Comprehensive Cancer Network v 1.2013*. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. Dostupno na: <http://www.nccn.org>. Pristupljeno: 13/01/2013
5. *Amin MB, McKenney JK, Gladell PP i sur*: ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Pathology. Eur Urol 2013;63:16–35.
6. *Gakis G, Efsthathiou J, Lerner SP i sur*: ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2013;63:45–7.
7. *Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR i sur*: ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Screening, diagnosis and molecular markers. Eur Urol 2013;63:4–15.
8. *Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W i sur*: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49:466–77.
9. *European Association of Urology Guidelines 2012*. Bladder Cancer Non-muscle- invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). Dostupno na: <http://www.uroweb.org/guidelines>. Pristupljeno: 19/01/2013.
10. *Bellmunt J, Orsola A, Wiegel T i sur*: Bladder cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011;22(Suppl 6):vi45–vi49.
11. *Burger M, Oosterlinck W, Konety B i sur*: ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2013;63(1):36–44.
12. *European Association of Urology Guidelines 2012*. Bladder cancer muscle-invasive and metastatic. Dostupno na: <http://www.uroweb.org/guidelines>. Pristupljeno: 13/01/2013.
13. *Khosravi-Shahi P, Cabezon-Gutiérrez L*. Selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: Review of the literature. Surg Oncol 2012;21:e17–e22.
14. *Koga F, Kihara K*. Selective bladder preservation with curative intent for muscle-invasive bladder cancer: A contemporary review. Int J Urol 2012;19:388–401.
15. *Milošević M, Gospodarowicz M, Zieteman A i sur*. Radiotherapy for bladder cancer. Urology 2007; 69 (Suppl 1A):80–92.
16. *de Wit R, Bellmunt J*. Overview of gemcitabine triplets in metastatic bladder cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2003;45:191–7.
17. *Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J i sur*. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer »unfit« for cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2011;29:2432–8.
18. *Hindson BR, Turner SL, Millar JL i sur*. Australian & New Zealand Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group: 2011 consensus guidelines for curative radiotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. J Med Imag Rad Oncol 2012;56:18–30.
19. *James N, Hussain S, Hall E i sur*. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med 2012;366:1477–88.
20. *Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ i sur*. Overview of bladder cancer trials in the radiation therapy oncology group. Cancer 2003;97(8 Suppl): 2115–19.
21. *Stenberg CN, Bellmunt J, Sonpavde G i sur*: ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings. Eur Urol 2013;63:58–66.
22. *Apolo AB, Grossman HB, Bajorin D i sur*. Practical use of perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Summary of section at the Society of Urologic Oncology annual meeting. Urol Oncol 2012; 30:772–80.
23. *Castellano D, Carles J, Esteban E i sur*. Recommendations for the optimal management of early and advanced urothelial carcinoma. Cancer Treat Rev 2012;38:431–41.
24. *Bellmunt J, Albiol S, de Olano R i sur*: Gemcitabine in the treatment of advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Ann Oncol 2006;17(Suppl 5):v113–v117.
25. *De Santis M, Bachner M*. New developments in first- and second-line chemotherapy for transitional cell, squamous cell and adenocarcinoma of the bladder. Curr Opin Urol 2007;17:363–8.
26. *Sanpavde G, Stenberg CN, Rosenberg JE i sur*. Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium. Lancet Oncol 2010;11:861–70.
27. *Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M i sur*: Long-term survival in meta- static transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting out- come of therapy. J Clin Oncol 1999;17:3173–81.
28. *Bellmunt J, Choueri TK, Fougery R i sur*. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experi- encing treatment failure with platinum-containing regimens. J Clin Oncol 2010;28:1850–5.
29. *National Comprehensive Cancer Network v 1.2013*. Clinical practice guidelines in oncology. Central nervous system. Dostupno na: <http://www.nccn.org>. Pristupljeno: 24/02/2013.
30. *Prasad D, Schiff D*. Malignant spinal-cord compression. Lancet Oncol 2005;6:15–24.

KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA PROSTATE HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA I HRVATSKOGA UROLOŠKOG DRUŠTVA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING PATIENTS
WITH PROSTATE CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY
AND CROATIAN UROLOGY SOCIETY, CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

MLADEN SOLARIĆ, MISLAV GRGIĆ, TOMISLAV OMRČEN, MARIJA PETKOVIĆ,
ANA FRÖBE, NENAD BELAJ, ROBERT ZORICA, BOŽO KRUŠLIN, GORDANA ĐORĐEVIĆ,
ŽELJKO KAŠTELAN, BORIS RUŽIĆ, IVAN GILJA, IVAN KROLO, KATARINA VILOVIĆ,
DAVOR LIBRENJAK, EDUARD VRDOLJAK, MARIJAN ŠITUM,
RANKA ŠTERN PADOVAN, ŽELJKO VOJNOVIĆ*

Deskriptori: Tumori prostate – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Adenokarcinom prostate druga je po učestalosti zloćudna neoplazija u muškaraca u Republici Hrvatskoj. Klinički je često asimptomatski, a najčešće se otkriva na osnovi povišenih vrijednosti PSA u serumu. Odluka o liječenju donosi se na osnovi TNM-klasifikacije, Gleasonova gradusa (stupnja diferenciranosti) i vrijednosti PSA. Klinički lokalizirana bolest liječi se vrlo uspješno radikalnom prostatektomijom ili radikalnom radioterapijom s hormonskom terapijom ili bez nje. Klinički lokalno uznapredovala bolest najčešće se liječi združenom primjenom radikalne radioterapije i hormonske terapije. Metastatska bolest može se godinama kontrolirati androgenom deprivacijom, a nakon razvoja bolesti rezistentne na kastraciju opravdana je kemoterapija ili dodatni oblici hormonske terapije. U tekstu koji slijedi predstavljene su kliničke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja te praćenja bolesnika s rakom prostate u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Prostatic neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Prostate adenocarcinoma is the second most common solid neoplasm in male population in Croatia. It rarely causes symptoms unless it is advanced. The finding of PSA rise is the most common reason for diagnostic workout. Treatment plan is based on TNM classification, Gleason score and PSA. Clinically localized disease is successfully treated by radical prostatectomy or radiotherapy with or without hormonal therapy. Locally advanced disease is treated with radiotherapy and hormonal therapy. Metastatic disease can be controlled for many years by androgen deprivation. For castration resistant disease appropriate treatment is chemotherapy or secondary hormonal therapy. The following paper presents the clinical guidelines in order to standardize procedures and criteria for the diagnosis, management, management, treatment and monitoring of patients with prostate cancer in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2013;135:298–305

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji s Hrvatskim urološkim društvom (stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora) izradilo je smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka prostate. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka koji su ponajprije raspravljani unutar uže radne skupine, a potom usuglašeni elektroničkim putem unutar veće grupe autora i konačno na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Cilj je smjernica standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika oboljelih od raka prostate koja će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnika.

Inicijalni plan liječenja bolesnika s rakom prostate treba donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od urologa, radiologa, patologa i onkologa.

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

Incidencija i mortalitet

Incidencija raka prostate u Hrvatskoj iznosila je 83,8 na 100.000 muškaraca u 2010. godini, a zabilježeno je ukupno 1786 novooboljelih.¹ Godine 2008. mortalitet od raka pro-

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb** (dr. sc. Mladen Solarić, dr. med.; prim. mr. sc. Mislav Grgić, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Kaštelan, dr. med.; prof. dr. sc. Ranka Štern Padovan, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split** (doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.; prof. dr. sc. Katarina Vilović, dr. med.; dr. sc. Davor Librenjak, dr. med.; prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; doc. dr. sc. Marijan Šitum, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka** (prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.; doc. dr. sc. Gordana Đorđević, dr. med.), **KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (doc. dr. sc. Ana Fröbe, dr. med.; dr. sc. Robert Zorica, dr. med.; prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Ružić, dr. med.; prof. dr. sc. Ivan Krolo, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek** (Nenad Belaj, dr. med.), **Klinička bolnica »Sv. Duh«, Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Gilja, dr. med.), **Opća bolnica Varaždin, Varaždin** (Željko Vojnović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, u ime Hrvatskoga onkološkog društva, Centar za onkologiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split; e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihvaćeno 30. rujna 2013.

state iznosio je 30,1 na 100.000 muškaraca; od raka prostate umro je ukupno 641 bolesnik.² Od 1997. godine u Republici Hrvatskoj bilježi se kontinuirani rast incidencije i mortaliteta od raka prostate.

Dijagnoza

Patohistološka potvrda bolesti, nakon transuretralne biopsije prostate iglom vođenom ultrazvukom ili nakon transuretralne resekcije prostate ili prostatektomije.³

Probir

Provođenje probira u asimptomatskih muškaraca nije opravdano.⁴

Muškarcima starijim od 50 godina te muškarcima s pozitivnom obiteljskom anamnezom starijim od 45 godina treba biti omogućeno određivanje prostatnog specifičnog antigena (PSA) u serumu, a u svrhu ranog otkrivanja raka prostate. Najveća se korist očekuje u dobnj skupini od 50 do 70 godina. Određivanje PSA u asimptomatskih se muškaraca starijih od 75 godina ne preporučuje.⁴

Indikacije za biopsiju prostate (barem 8 cilindara)³

Sumnjiv nalaz digitorektalnog pregleda.

Povišene vrijednosti PSA u jednom navratu ne zahtijevaju smjesta biopsiju. Vrijednost PSA valja odrediti ponovno unutar nekoliko tjedana. Ne postoji konsenzus o vrijednostima PSA iznad kojih je indicirana biopsija prostate, međutim, prema dijelu smjernica biopsija je indicirana uz PSA > 3 ng/mL.⁴

Indikacije za ponovnu biopsiju prostate (barem 8 cilindara)³

Sumnjiv nalaz digitorektalnog pregleda.

Stalno povišen ili rast PSA.

Prijašnji nalaz visokog PIN-a (intraepitelna prostatna neoplazija).

Prijašnji nalaz ASAP-a (atipična sitnoacinarna proliferacija, *Atypical Small Acinar Proliferation*) u prethodnoj biopsiji.^{3,5}

Indikacije za daljnje biopsije prostate – ciljane biopsija uz prethodni MR prostate ili saturacijska biopsija (više od 20 cilindara)

Klinička sumnja na postojanje raka prostate.^{3,5}

Patologija

Patohistološki opis nakon transuretralne resekcije prostate treba sadržavati: patološku dijagnozu, primarni i sekundarni Gleasonov stupanj, Gleasonov zbroj, stupanj diferenciranosti (tablica 1), postotni udio zauzetosti materijala tumorom, patološku T-kategoriju (pT) (tablica 2).

Patohistološki opis nakon biopsije prostate treba sadržavati patološku dijagnozu, Gleasonov primarni i sekundarni

Tablica 1. Stupanj diferenciranosti raka prostate⁶
Table 1. The Differentiation grade of prostate cancer⁶

Gleasonov zbroj X /Gleason score X	Gleasonov se gradus ne može odrediti Gleason score cannot be assessed
Gleasonov zbroj ≤ 6 /Gleason score ≤ 6	dobro diferencirani Well differentiated
Gleasonov zbroj 7 /Gleason score 7	umjereno diferencirani Moderately differentiated
Gleasonov zbroj 8–10 /Gleason score 8–10	slabo diferencirani Poorly differentiated/undifferentiated

Tablica 2. TNM-klasifikacija raka prostate⁷
Table 2. TNM Staging System For Prostate Cancer⁷

Primarni tumor/Primary Tumor	
<i>Klinički (T)/Clinical (T)</i>	
Tx	primarni se tumor ne može otkriti/Primary tumor cannot be found
T0	nema znakova primarnog tumora/No evidence of primary tumor
T1	klinički neprimjetan tumor bilo palpacijom ili slikovnim dijagnostičkim pretragama /Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging
T1a	slučajni nalaz tumora u 5% reseciranog tkiva ili manje/Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
T1b	slučajni nalaz tumora u više od 5% reseciranog tkiva/Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
T1c	tumor dijagnosticiran biopsijom iglom (zbog povišene vrijednosti PSA)/Tumor identified by needle biopsy (e.g., because of elevated PSA)
T2	tumor je ograničen na prostatu*/Tumor confined within prostate*
T2a	tumor obuhvaća polovinu jednog režnja ili manje /Tumor involves one-half of one lobe or less
T2b	tumor obuhvaća više od polovine jednog režnja, ali ne oba režnja /Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes
T2c	tumor obuhvaća oba režnja/Tumor involves both lobes
T3	tumor proširen izvan kapsule prostate** /Tumor extends through the prostate capsule**
T3a	izvankapsularna proširenost (jednostrana ili obostrana) /Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	tumor proširen na sjemenske mjehuriće /Tumor invades the seminal vesicle(s)
T4	tumor fiksiran ili proširen na okolne strukture osim sjemenskih mjehurića: mokraćni mjehur, mišić levatore i /ili zdjelčne zidove /Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: bladder, levator muscles, and/or pelvic wall
<i>Patološki (pT)/Pathologic (pT)**</i>	
pT2	tumor je ograničen na prostatu*/Organ confined
T2a	unilateralan, tumor obuhvaća polovinu jednog režnja ili manje /Unilateral, involving one-half of one lobe or less
T2b	unilateralan, tumor obuhvaća više od polovine jednog režnja, ali ne oba režnja/Unilateral, involving more than one-half of one lobe but not both lobes
T2c	bilateralna bolest/Bilateral disease
pT3	izvanprostatno širenje/Extraprostatic extension
T3a	izvanprostatno širenje ili mikroskopska infiltracija vrata mjehura****/Extraprostatic extension or microscopic invasion of the bladder neck****
T3b	infiltracija sjemenskih mjehurića/Seminal vesicle invasion
pT4	infiltracija mjehura, rektuma/Invasion of bladder rectum.
Regionalni limfni čvorovi/Regional Lymph Nodes	
<i>Klinički (N)/Clinical (N)</i>	
Nx	prisutnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima ne može se utvrditi/Regional lymph nodes metastases were not assessed
N0	nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima /No regional lymph node metastasis
N1	metastaze u regionalnim limfnim čvorovima /Metastases in regional lymph node(s)
<i>Patološki (pN)/Pathologic (N)</i>	
Nx	regionalni limfni čvorovi nisu pregledani /Regional lymph nodes not sampled
N0	nema pozitivnih regionalnih limfnih čvorova/No positive regional nodes
N1	metastaze u regionalnim limfnim čvorovima. /Metastases in regional node(s)
Udaljene metastaze (M)****/Distant Metastasis (M)*****	
M0	nema udaljenih metastaza/No distant metastasis
M1	prisutne su udaljene metastaze/Distant metastasis
M1a	u neregionalnim limfnim čvorovima/Non-regional lymph node(s)
M1b	u kost(i)/Bone(s)
M1c	u ostala sjela s koštanim metastazama ili bez njih /Other site(s) with or without bone disease

* tumor nađen biopsijom u jednom ili oba režnja, ali je nepalpabilan ili se ne može vizualizirati dijagnostičkim pretragama, klasificira se kao T1c./Tumor found in one or both lobes by needle biopsy, but not palpable or reliably visible by imaging, is classified as T1c.

** tumor koji invadira apeks prostate ili u prostatnu kapsulu (ali ne izvan nje), klasificira se kao T2, a ne T3./Invasion into the prostate apex or into (but not beyond) the prostatic capsule is not classified as T3, but as T2.

*** ne postoji patološka T1c-klasifikacija./There is no pathologic T1c classification.

**** Pozitivan kirurški rub treba biti obilježen oznakom R1 (ostatna mikroskopska bolest)/Positive surgical margin should be indicated by R1 descriptor (residual microscopic disease).

***** kad je prisutno više sjela presadnice, klasificira se prema onom u kojem su presadnice najraširenije/When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used.

stupanj (minimalni Gleasonov stupanj pri biopsiji može biti 3), Gleasonov zbroj, stupanj diferenciranosti (tablica 1), broj pregledanih cilindara s precizno navedenim položajem u prostati, broj zahvaćenih cilindara, duljinu pojedinih cilindara i postotak zahvaćenosti pojedinih cilindara karcinomom.

Patohistološki opis nakon prostatektomije sa zdjelicom limfadenektomijom ili bez nje treba sadržavati: patološku dijagnozu, Gleasonov primarni, sekundarni i tercijarni stupanj, Gleasonov zbroj, stupanj diferenciranosti (tablica 1), postojanje limfovaskularne invazije, zonalni smještaj tumora u prostati s postotnim udjelom zauzetosti prostate, status kapsule (eventualni proboj u kapsulu i kroz nju s lokacijom), nalaz sjemenskih mjehurića, nalaz resekcijskog ruba i smještaj eventualno tumorski pozitivnoga resekcijskog ruba, broj i smještaj pregledanih limfnih čvorova, broj i smještaj zahvaćenih limfnih čvorova, postojanje limfokapilarne i perineuralne invazije, nazočnost PIN-a, patološku T i N-kategoriju (pTpN) (tablica 2).^{3,6,7}

Dijagnostički postupci u bolesnika s rakom prostate

Dijagnostički postupci za postavljanje dijagnoze i procjenu stupnja proširenosti bolesti:

- anamneza;
- klinički pregled uz obvezno određivanje lokalnog stadija bolesti na osnovi digitorektalnog pregleda (DRP);
- PSA u serumu;
- kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi;
- rendgenogram srca i pluća u bolesnika sa simptomima;
- scintigrafija kostiju ako je T1 i PSA > 20 ng/mL ili T2 i PSA > 10 ng/mL ili Gleasonov zbroj 8–10 ili T3-4 ili je alkalna fosfatasa povišena ili postoji bolnost u kostima;
- CT zdjelice ili MR zdjelice ako je T3-4 ili je rizik od zahvaćenosti limfnih čvorova veći od 10%; CT zdjelice nije koristan za otkrivanje odnosno procjenu lokalne proširenosti primarnog tumora prostate odnosno lokalnog povrata bolesti, nego samo za proširenost bolesti u limfne čvorove ili ostale organe;⁷
- CT abdomena u bolesnika sa simptomima ili biokemijskim znakovima;
- FCH (kolin)-PET/CT u bolesnika sa PSA > 40 ng/mL u kojih ostala obrada nije pokazala diseminaciju bolesti.⁶

Određivanje kliničkog stadija bolesti i razvrstavanje u prognostičku skupinu

Određivanje stadija bolesti prema TNM-klasifikaciji (tablica 2).⁶ Klinička TNM-klasifikacija temelji se na digitorektalnom pregledu i slikovnoj dijagnostici.

Bolesnike valja razvrstati u prognostičku skupinu na osnovi Gleasonova zbroja, TNM-stadija i vrijednosti PSA (tablica 3).⁶

Pristup bolesnicima s rakom prostate

Postoje tri temeljna pristupa bolesnicima s rakom prostate:

- pažljivo čekanje (*watchful waiting*);
- aktivno praćenje (*active surveillance*);
- aktivno liječenje.

Tablica 3. Rizične skupine raka prostate
Table 3. Recurrence Risk for Prostate Cancer

Rizična skupina/Recurrence risk	
<i>Klinički lokalizirana bolest/Clinically Localized Disease</i>	
Vrlo niski rizik /Very Low Risk	T1c i Gleasonov zbroj ≤6 i PSA <10 ng/mL i manje od 3 cilindra pozitivna i ≤50% raka u bilo kojem cilindru i PSA-gustoća <0,15 ng/mL/g T1c and Gleason score ≤6 and PSA <10 ng/mL and few than 3 prostate cores positive and ≤50% care in any core and PSA »density« <0.15 ng/mL/g
Niski rizik /Low Risk	T1-T2a i Gleasonov zbroj ≤6 i PSA <10 ng/mL T1-T2a and Gleason score ≤6 and PSA <10 ng/mL
Srednji rizik /Intermediate Risk	T2b-T2c ili Gleasonov zbroj 7 ili PSA 10–20 ng/mL T2b-T2c or Gleason score 7 or PSA 10–20 ng/mL
Visoki rizik /High Risk	T3a ili Gleasonov zbroj 8–10 ili PSA >20 ng/mL T3a or Gleason score 8–10 or PSA >20 ng/mL
<i>Klinički lokalno uznapredovala bolest/Locally Advanced Disease</i>	
Vrlo visok rizik/Very High Risk	T3b-T4
<i>Metastatska bolest/Metastatic Disease</i>	
bilo koji T ili bilo koji N i M1/any T or any M and M1	

Pozorno čekanje može se razmotriti u asimptomatskih bolesnika bez udaljenih metastaza s očekivanim trajanjem života kraćim od 5 godina, PSA < 50 ng/mL i vremenom udvostručenja PSA dužim od 12 mjeseci.⁴

Pozorno čekanje podrazumijeva praćenje bolesnika bez kontrolne dijagnostičke obrade do pojave simptoma.

Pri pozornom čekanju liječenju se pristupa ako se pojave simptomi.^{4,6}

Aktivno praćenje podrazumijeva praćenje bolesnika uz periodičnu kontrolnu dijagnostičku obradu te radikalni terapijski pristup u slučaju progresije bolesti. Periodična dijagnostička obrada uključuje:

- ponavljanje PSA u serumu svaka 3–6 mjeseci;
- ponavljanje DRP-a prostate svakih 6–12 mjeseci;
- ponavljanje biopsije prostate svake 1–2 godine.⁶

Aktivno je praćenje opravdano u bolesnika s:

- očekivanim trajanjem života kraćim od 20 godina i vrlo niskim rizikom (T1c, nalaz tumora u samo jednom ili dva cilindra, zahvaćenost do 50% volumena cilindra, PSA < 10 ng/mL, vrijeme udvostručenja PSA duže od 3 godine ili PSA-gustoća manja od 0,15 ng/mL/g i Gleasonov zbroj 6 ili manje);
- očekivanim trajanjem života kraćim od 10 godina i niskim rizikom (T1-2a, PSA < 10 ng/mL i Gleasonov zbroj 6 ili manje).⁶

Aktivno je praćenje alternativa aktivnom liječenju u bolesnika s:

- očekivanim trajanjem života dužim od 20 godina i vrlo niskim rizikom (T1c, nalazom tumora u samo jednom ili dva cilindra sa zahvaćenosti do 50% volumena cilindra, PSA < 10 ng/mL, vrijeme udvostručenja PSA duže od 3 godine ili PSA-gustoća manja od 0,15 ng/mL/g i Gleasonov zbroj 6 ili manje);
- očekivanim trajanjem života dužim od 10 godina i niskim rizikom (T1-2a, PSA < 10 ng/mL i Gleasonov zbroj 6 ili manje);
- očekivanim trajanjem života kraćim od 10 godina i srednjim rizikom (T2b-c ili PSA 10–20 ng/mL ili Gleasonov zbroj 7).⁶

U aktivno praćenih bolesnika liječenju se pristupa u slučaju skraćanja vremena udvostručenja na manje od 3 godine, PSA-gustoće veće od 0,15 ng/mL/g, promjene Gleasonova zbroja na vrijednost iznad 6, većeg broja tumorski zahvaćenih cilindara ili većeg volumena tumorske zahvaćenosti u pojedinim cilindrima.^{4,6}

Preporučeno liječenje klinički lokaliziranog raka prostate (T1, T2, T3a)

Aktivno je liječenje indicirano u bolesnika u kojih nije opravdano aktivno praćenje ili pažljivo čekanje te u bolesnika na aktivnom praćenju ili pažljivom čekanju u kojih je došlo do takvih promjena nalaza zbog kojih je potrebno aktivno liječenje.

Radioterapija i radikalna prostatektomija ravnopravni su postupci u radikalnom liječenju bolesnika. Nema dokaza visoke kvalitete razine koji bi dali prednost jednom od ovih postupaka. Odabir liječenja valja temeljiti na komorbiditetu te raspraviti s bolesnikom prednostima i nedostacima terapijskih postupaka s obzirom na njihovo trajanje, mogućnost provedbe i očekivane komplikacije.⁸

Radikalna prostatektomija uključuje odstranjenje cijele prostate između uretre i mokraćnog mjehura i resekciju sjemenskih mjehurića zajedno s dostatnim okolnim tkivom kako bi se osigurao tumorski negativan resekcijski rub.³

Radikalna prostatektomija indicirana je u bolesnika s očekivanim trajanjem života dužim od 10 godina:⁶

- retropubična prostatektomija uz očuvanje živčanog spleta (u slučaju postojanja erektilne funkcije) u bolesnika s vrlo niskim i niskim rizikom i nalazom do jednog tumorski zahvaćenog cilindra iz barem jednog režnja;³
- retropubična prostatektomija uz očuvanje živčanog spleta (ako postoji erektilna funkcija) u bolesnika s T1c-2b, Gleasonovim zbrojem manjim od 8 i nalazom do jednog tumorski zahvaćenog cilindra iz barem jednog režnja i ako je rizik od tumorski pozitivnih limfnih čvorova manji od 5%;^{3,9}
- retropubična prostatektomija u ostalih bolesnika ako je rizik od tumorski pozitivnih limfnih čvorova manji od 5%;^{3,9}
- retropubična prostatektomija s proširenom zdjeličnom limfadenektomijom u bolesnika u kojih je rizik od tumorski pozitivnih limfnih čvorova veći od 5%: odstraniti minimalno 20 limfnih čvorova, i to uz vanjsku ilijakalnu venu i arteriju, medijalno i lateralno od unutarnje ilijakalne arterije u opturatornoj jami te, eventualno, uz zajedničke ilijakalne žile do križanja s ureterom;^{3,9,10}
- u bolesnika s ograničenim T3a-stadijem bolesti razmotriti retropubičnu prostatektomiju s proširenom zdjeličnom limfadenektomijom: odstraniti minimalno 20 limfnih čvorova, i to uz vanjsku ilijakalnu venu i arteriju, medijalno i lateralno od unutarnje ilijakalne arterije u opturatornoj jami te, eventualno, uz zajedničke ilijakalne žile do križanja s ureterom.^{3,10}

Radikalno zračenje prostate u bolesnika s vrlo niskim, niskim ili srednjim rizikom, sa zračenjem ili bez zračenja sjemenskih mjehurića i zdjeličnih limfnih čvorova na osnovi nomogramskog rizika od zahvaćenosti (značajan rizik veći od 15%, <http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools>); zračenje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom od barem 74 Gy na prostatu. U bolesnika srednje velikog rizika doza se može povisiti do 81 Gy uz nužnost primjene slikovno vođene radioterapije (IGRT) pri dozama od 78 Gy ili višim.^{4,6,11,12}

Radikalno zračenje prostate u bolesnika s visokim rizikom sa zračenjem kaudalnih 1–2 cm sjemenskih mjehurića te sa zračenjem zdjeličnih limfnih čvorova na osnovi nomo-

gramskog rizika zahvaćenosti (značajan rizik veći od 15%, <http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools>); zračenje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom od barem 74 Gy na prostatu. Doza se može povisiti do 81 Gy uz nužnost primjene slikovno vođene radioterapije (IGRT) pri dozama od 78 Gy ili višim.^{4,6,11,12}

Neoadjuvantno, konkomitantno i adjuvantno liječenje:

- u bolesnika nakon prostatektomije s tumorski zahvaćenim zdjeličnim limfnim čvorovima indicirana je adjuvantna hormonska terapija LH-RH-agonistima u trajanju od barem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid ili ciproteron acetat, počevši od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista u trajanju od 4 tjedna; valja razmotriti adjuvantno zračenje; provodi se 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom na preostale zdjelične limfne čvorove u dozi od 50 Gy i na ležište prostate, s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega u dozi od 64 Gy;^{4,6,13–17}
- u bolesnika mlađih od 70 godina nakon prostatektomije s tumorski pozitivnim resekcijskim rubom (R1) indicirano je adjuvantno zračenje ležišta prostate s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega aplikacijom 64 Gy u 32 frakcije ili 52,6 Gy u 20 frakcija; zračenje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT); u bolesnika starijih od 70 godina s tumorski pozitivnim resekcijskim rubom i u onih u kojih se bolest proširila izvan prostate (pT3-4) i tumorski negativnim resekcijskim rubom može se razmotriti isti postupak;^{4,6,17–20}
- u radikalno zračenih bolesnika sa srednjim rizikom od recidiva može se razmotriti primjena 6-mjesečne neoadjuvantne, konkomitantne i adjuvantne hormonske terapije LH-RH-agonistima uz flutamid ili bikalutamid* ili ciproteron acetat počevši od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista do kraja zračenja;⁶
- u radikalno zračenih bolesnika s Gleasonovim gradusom 8–10 i/ili PSA > 20 ng/mL indicirana je primjena neoadjuvantne, konkomitantne i adjuvantne hormonske terapije LH-RH-agonistima tijekom barem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid* ili ciproteron acetat počevši od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista do kraja zračenja;^{3,4,6,21,22} u bolesnika u stadiju T3a može se umjesto LH-RH-agonista primijeniti bikalutamid 150 mg tijekom barem 24 mjeseca.²³

Preporučeno liječenje klinički lokalno uznapredovalog raka prostate (T3b, T4)

Radikalno zračenja prostate sa zračenjem cijelih sjemenskih mjehurića te sa zračenjem zdjeličnih limfnih čvorova na osnovi nomogramskog rizika zahvaćenosti (značajan rizik veći od 15%, zračenje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom barem 74 Gy na prostatu. Doza se može povisiti do 81 Gy uz nužnost primjene slikovno vođene radioterapije (IGRT) pri dozama od 78 Gy

* Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode odobrila je bikalutamid u bolesnika s uznapredovalim rakom prostate, a na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje odobren je samo za metastatsku bolest.

ili višim^{4,6,11,12} U svih zračenih bolesnika indicirana je neoadjuvantna, konkomitantna i adjuvantna hormonska terapija LH-RH-agonistima tijekom barem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid* ili ciproteron acetat počevši od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista do kraja zračenja ili monoterapijom bikalutamidom 150 mg tijekom barem 24 mjeseca.^{3,4,6,21-23}

U bolesnika s nefiksiranom prostatom valja razmotriti retropubičnu prostatektomiju s proširenom zdjeličnom limfadenektomijom.^{4,6,17} Nakon prostatektomije u bolesnika mlađih od 70 godina s tumorski pozitivnim resekcijским rubom (R1) indicirano je adjuvantno zračenje ležišta prostate i sjemenskih mjehurića aplikacijom 64 Gy u 32 frakcije ili 52,6 Gy u 20 frakcija; zračenje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT). U bolesnika starijih od 70 godina s tumorski pozitivnim resekcijским rubom i u onih u kojih se bolest proširila izvan prostate (pT3-4) i tumorski negativnim resekcijским rubom može se razmotriti isti postupak.^{4,6,17,19,20}

U bolesnika nakon prostatektomije s tumorski zahvaćenim zdjeličnim limfnim čvorovima indicirana je adjuvantna hormonska terapija LH-RH-agonistima u trajanju od barem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid ili ciproteron acetat počevši od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista u trajanju od 4 tjedna. Valja razmotriti adjuvantno zračenje; provodi se 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom na preostale zdjelične limfne čvorove u dozi od 50 Gy i na ležište prostate, s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega u dozi od 64 Gy.^{4,6,13-17}

U simptomatskih bolesnika koji su neprikladni za radikalno lokalno liječenje indicirana je hormonska terapija za metastatsku bolest ili intermitentna hormonska terapija (LH-RH-agonisti u kombinaciji s flutamidom ili bikalutamidom* tijekom 9 mjeseci, a zatim prekid terapije u slučaju pada PSA ispod 4 ng/mL i odsutnosti kliničke progresije; ponovno uvođenje terapije nakon rasta PSA iznad 10 ng/mL) ili monoterapija bikalutamidom 150 mg.^{4,6,24-26}

U asimptomatskih bolesnika s očekivanim trajanjem života kraćim od 5 godina u kojih je PSA > 50 ng/mL ili je vrijeme udvostručenja PSA kraće od 12 mjeseci, indicirana je hormonska terapija za metastatsku bolest ili intermitentna hormonska terapija (LH-RH-agonisti u kombinaciji s flutamidom ili bikalutamidom* tijekom 9 mjeseci, a zatim prekid terapije u slučaju pada PSA ispod 4 ng/mL i odsutnosti kliničke progresije; ponovno uvođenje terapije nakon rasta PSA iznad 10 ng/mL) ili monoterapija bikalutamidom 150 mg.^{4,6,24-26}

Preporučeno liječenje klinički regionalno prošireno raka prostate (N1)

Radikalno zračenje prostate sa zračenjem kaudalnih 1–2 cm sjemenskih mjehurića ako nisu zahvaćeni, odnosno cijelih sjemenskih mjehurića u stadiju T3b te sa zračenjem zdjeličnih limfnih čvorova; zračenje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom na zdjelične limfne čvorove u dozi od 50 do 60 Gy i na prostatu u dozi od barem 74 Gy. Doza na prostatu može se povisiti do 81 Gy uz nužnost primjene slikovno vođene radioterapije (IGRT) pri dozama od 78 Gy ili višim.^{4,6,11,12} U svih zračenih bolesnika indicirana je neoadjuvantna/konkomitantna/adjuvantna hormonska terapija LH-RH-agonistima tijekom ba-

rem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid ili ciproteron acetat počevši od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista do kraja zračenja ili monoterapijom bikalutamidom 150 mg tijekom barem 24 mjeseca.^{4,6,17,21-23}

Retropubična prostatektomija s proširenom zdjeličnom limfadenektomijom.^{4,13,15,17} U bolesnika s tumorski zahvaćenim zdjeličnim limfnim čvorovima indicirana je adjuvantna hormonska terapija LH-RH-agonistima u trajanju od barem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid ili ciproteron acetat počevši od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista u trajanju od 4 tjedna. Valja razmotriti adjuvantno zračenje; provodi se 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom na preostale zdjelične limfne čvorove u dozi od 50 Gy i na ležište prostate, s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega u dozi od 64 Gy.^{4,6,14,16,17}

U bolesnika neprikladnih za radikalno lokalno liječenje indicirana je hormonska terapija: hormonska terapija za metastatsku bolest, intermitentna hormonska terapija (LH-RH-agonisti u kombinaciji s flutamidom ili bikalutamidom tijekom 9 mjeseci, a zatim prekid terapije u slučaju pada PSA ispod 4 ng/mL i odsutnosti kliničke progresije; ponovno uvođenje terapije nakon rasta PSA iznad 10 ng/mL) ili monoterapija bikalutamidom 150 mg.^{4,6,17,24-26}

Praćenje bolesnika nakon radikalnoga lokoregionalnog liječenja

Vrijednost PSA određuje se 6 tjedana nakon radikalne prostatektomije te tada valja biti nemjerljiva, odnosno niža od 0,2 ng/mL.²⁷ Vrijednosti PSA veće od 0,2 ng/mL označavaju biokemijsku ostatnu bolest.

Nakon radioterapije bilježi se pad PSA i tijekom 3 godine. Nadir PSA manji od 0,5 ng/mL prognostički je povoljan.²⁸

U praćenju valja određivati:

- PSA u serumu svakih 6 mjeseci tijekom 5 godina, a zatim jedanput na godinu;
- digitorektalni pregled prostate jedanput na godinu.^{3,6,17}

Nije opravdano rutinsko provođenje funkcionalne i slikovne dijagnostičke obrade: scintigrafija kostiju, CT ili MR abdomena i zdjelice, rendgenogram pluća, FCH-PET/CT: pretrage valja činiti u slučaju pojave simptoma ili na osnovi biokemijskih i hematoloških nalaza.⁶

Nakon radioterapije nije opravdana biopsija prostate osim ako se na osnovi nalaza ne donosi terapijska odluka.¹⁷

Nakon kirurškog liječenja biokemijskim povratom bolesti označava se rast PSA na vrijednost iznad 0,2 ng/mL u dva navrata, a bez ostalih znakova bolesti.²⁹

Nakon radikalne radioterapije biokemijskim povratom bolesti označava se rast PSA za više od 2 ng/mL u odnosu na najnižu zabilježenu vrijednost PSA (nadir PSA), a bez ostalih znakova bolesti.³⁰

Preporučeno liječenje zbog biokemijskog povrata bolesti ili ostatne bolesti nakon prostatektomije

Odluka o liječenju nakon procjene postojanja objektivnih znakova bolesti:

- u bolesnika s biokemijski ostatnom bolesti valja učiniti FCH-PET/CT ako je vrijednost PSA >1 ng/mL;⁴
- u bolesnika s povratom bolesti i PSA <1 ng/mL, Gleasonovim zbrojem manjim od 7 i vremenom udvostručenja PSA dužim od 15 mjeseci valja učiniti fizički pregled, kompletnu krvnu sliku i biokemijske

pretrage krvi; dodatna slikovna obrada u odsutnosti simptoma ili patološkog nalaza laboratorijske obrade nije nužna;⁴

- u ostalih bolesnika s povratom bolesti valja učiniti fizikalni pregled, kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi, rendgenogram srca i pluća, scintigrafiju kostiju, CT abdomena i zdjelice; u slučaju urednih nalaza i PSA > 1 ng/mL indiciran je FCH-PET/CT.⁴

U bolesnika bez dokaza metastatske bolesti indicirana je spasonosna (*salvage*) radioterapija ležišta prostate s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega aplikacijom doze od 66 do 70 Gy; zračenje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT).^{4,6} Alternativa *salvage* radioterapiji jest praćenje bolesnika, i to onih s Gleasonovim zbrojem < 7, recidivom koji je nastupio dulje od 2 godine nakon prostatektomije i vremenom udvostručenja PSA dužim od 10 mjeseci.^{6,17,31}

U bolesnika s dokazanom metastatskom bolesti valja primijeniti hormonsku terapiju metastatske bolesti.

Preporučeno liječenje zbog biokemijskog povrata bolesti nakon radioterapije

Odluka o liječenju nakon procjene postojanja objektivnih znakova bolesti: valja obaviti fizikalni pregled, kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi, razmotriti rendgenogram srca i pluća, scintigrafiju kostiju, CT abdomena i zdjelice; u slučaju urednih nalaza i PSA > 1 ng/mL indiciran je kolin-PET/CT.⁴

Spasonosna (*salvage*) prostatektomija indicirana je u bolesnika bez dokaza metastatske bolesti, s lokalnim recidivom dokazanim biopsijom, s T2-bolesti, Gleasonovim zbrojem < 7, PSA < 10 ng/mL i očekivanim trajanjem života dužim od 10 godina.^{4,6,17} Spasonosna prostatektomija praćena je velikom učestalosti komplikacija te ju valja provoditi jedino u centrima s velikim iskustvom.

Liječenje nije potrebno u bolesnika bez objektivnih znakova bolesti, s vremenom udvostručenja PSA dužim od 12 mjeseci.⁴

U ostalih bolesnika indicirana je bilateralna orhidektomija ili kontinuirana primjena LH-RH-agonista ili intermitentna hormonska terapija, i to: LH-RH-agonisti u kombinaciji s flutamidom ili bikalutamidom* tijekom 9 mjeseci, a zatim prekid terapije u slučaju pada PSA ispod 0,5 ng/mL i odsutnosti kliničke progresije; ponovno uvođenje terapije nakon rasta PSA iznad 4 ng/mL.^{4,17,32}

Preporučeno liječenje metastatske bolesti ovisne o kastraciji (M1)

I. linija hormonske terapije:

- potpuna androgena blokada: bilateralna orhidektomija ili kontinuirana primjena LH-RH-agonista i flutamid ili bikalutamid; prema nekim smjernicama totalna androgena blokada nema prednosti pred samom androgenom deprivacijom;^{4,33,34}
- u bolesnika s opsežnim smetnjama uz kontinuiranu androgenu deprivaciju može se razmotriti intermitentna hormonska terapija: LH-RH-agonisti u kombinaciji s flutamidom ili bikalutamidom tijekom 9 mjeseci, a zatim prekid terapije u slučaju pada PSA ispod 4 ng/mL i odsutnosti kliničke progresije; ponovno uvođenje terapije nakon rasta PSA iznad 10 ng/mL.^{4,17}

II. linija hormonske terapije:

- u bolesnika na potpunoj androgenoj blokadi: ukidanje antiandrogena te ocjena učinka određivanjem PSA, i to

4 tjedna (flutamid), odnosno 6 tjedana (bikalutamid) nakon ukidanja;

- u bolesnika samo na kastracijskoj terapiji: uvođenje antiandrogena (bikalutamida ili flutamida) i ocjena učinka nakon 6–8 tjedana.^{4,6,17}

U bolesnika s kliničkom ili radiološkom progresijom bolesti, a bez rasta PSA indicirana je biopsija presadnice ili rebiopsija prostate; u slučaju nalaza neuroendokrinog raka prostate indicirana je kemoterapija cisplatinom i etopozidom.⁶

Preporučeno liječenje raka prostate rezistentnog na kastraciju (povrat bolesti ili M1)

Bolest rezistentna na kastraciju definirana je progresijom bolesti s rastom PSA ili bez njega. Porastom PSA smatraju se tri uzastopna rasta PSA barem u razmaku od po tjedan dana uz rast u 2 navrata za barem 50% iznad nadira i minimalnu vrijednost PSA od 2 ng/mL nakon II. linije hormonske terapije uz kastracijske vrijednosti testosterona (1,7 nmol/L).¹⁷

U svih bolesnika s rakom prostate rezistentnim na kastraciju nužna je kontinuirana androgena deprivacija.^{4,6}

U asimptomatskih bolesnika bez objektivnih znakova bolesti (samo nalaz PSA) ili samo s lokalnom bolesti valja razmotriti nastavak hormonske terapije: zamjena antiandrogena, primjena antiandrogena u visokoj dozi (bikalutamid 150 mg), primjena estramustin-fosfata, primjena prednizona.⁴

Simptomatske bolesnike samo s lokalnom bolesti valja liječiti kao bolesnike s metastatskom bolesti.⁴

U bolesnika s metastatskom bolesti indicirana je:

– I. linija terapije:

- u simptomatskih bolesnika, posebice s jače izraženim simptomima te u asimptomatskih bolesnika s visceralnim presadnicama valja primijeniti docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17,35,36}
- u asimptomatskih bolesnika, u bolesnika s blažim simptomima ili onih koji nisu primjereni za kemoterapiju valja primijeniti abirateron** i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{6,37}
- ako abirateron** nije raspoloživ, u asimptomatskih bolesnika bez visceralnih presadnica ili u bolesnika koji nisu primjereni za kemoterapiju valja razmotriti nastavak hormonske terapije: zamjena antiandrogena, primjena antiandrogena u visokoj dozi (bikalutamid 150 mg), primjena estramustin-fosfata, primjena prednizona.^{4,6}

– II. linija terapije:

- nakon terapije docetakselom:
 - u bolesnika koji su odgovorili na docetaksel i u kojih je progresija nastupila duže od 6 mjeseci nakon terapije docetakselom ponovno primijeniti docetaksel i prednizon uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17}

** U ovoj indikaciji Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode nije odobrila upotrebu abiraterona; odobrile su ga *European Medicines Agency* i *Food and Drug Administration*.

- abirateron*** i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17,38}
- enzalutamid**** do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca temeljena na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{39,40}
- kabazitaksel***** do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17,41}
- radij-223***** u bolesnika sa simptomatskim koštanim metastazama; međutim, radij-223 ne preporučuje se kod bolesnika koji uz koštane imaju i visceralne metastaze ili ako se pacijentu reintroducira terapija docetakselom ili druga spasonosna kemoterapija; kliničari moraju pratiti upute o hematološkoj evaluaciji prije svake iv. aplikacije lijeka;⁴²
- ako abirateron ili enzalutamid ili kabazitaksel ili radij-223 nisu raspoloživi, valja primijeniti mitoksantron i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17,37-43}
- ako abirateron ili enzalutamid ili radij-223 ili kabazitaksel nisu raspoloživi, a mitoksantron je kontraindiciran te u bolesnika s narušenom bubreznom funkcijom (klirens kreatinina manji od 50 mL/min), valja primijeniti karboplatinu do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6}
- u bolesnika koji nisu primjereni za kemoterapiju valja razmotriti nastavak hormonske terapije: zamjena antiandrogena, primjena antiandrogena u visokoj dozi (bikalutamid 150 mg), primjena estramustin-fosfata, primjena prednizona.^{4,6}
- nakon terapije abirateronom:
 - docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru.^{4,6,17,35,36}
- nakon terapije docetakselom:
 - kabazitaksel do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17,41}
 - ako kabazitaksel nije raspoloživ, valja primijeniti mitoksantron i prednizon do progresije bolesti ili

neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17,43,44}

- ako kabazitaksel nije raspoloživ, a mitoksantron je kontraindiciran, valja primijeniti karboplatinu do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6}
- u bolesnika s narušenom bubreznom funkcijom (klirens kreatinina manji od 50 mL/min) valja primijeniti karboplatinu do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru.^{4,6}

U bolesnika s koštanim presadnicama, klirensom kreatinina višim od 30 mL/min i bez hipokalcemije valja uvesti zoledronat.^{4,6,17,45} Uz zoledronat potrebno je propisati vitamin D i pripravke kalcija.⁴

Paliјativna radioterapija:

- u bolesnika s bolnim koštanim presadnicama jednokratno 8 Gy;^{46,47}
- u bolesnika s moždanim presadnicama 20 Gy u 5 frakcija; zračenje cijelog mozga bez prethodnoga kirurškog odstranjenja presadnice ili uza nj;⁴⁴
- paliјativna radioterapija lokalno uznapredovale simptomatske bolesti, 30–39 Gy u 10–13 frakcija;⁴⁷
- paliјativna radioterapija kompresije ledne moždine, jednokratno 8 Gy uz očekivano trajanje života do 6 mjeseci i 30 Gy u 10 frakcija uz očekivano trajanje života duže od 6 mjeseci.⁴⁸

Praćenje bolesnika s metastatskom bolesti

PSA u serumu svaka 3–6 mjeseci.

Fizikalni pregled i digitorektalni pregled prostate svaka 3–6 mjeseci.

Ostala dijagnostička obrada u skladu sa simptomima i nalazom.⁶

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2010. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten 2012;35.
2. Kuliš T, Krhen I, Kaštelan Ž i sur. Trends in prostate cancer incidence and mortality in Croatia, 1988–2008. *Croat Med J* 2012;58:109–14.
3. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M i sur. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59(1):61–71.
4. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegell T, Fizazi F, Kataja K & Panel Members. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Anna Oncol* 2013;00:1–22.
5. Merrimen JL, Jones G, Walker D i sur. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009;182:485–90.
6. xxx. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, V 1.2013: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Pristupljeno: 1. 3. 2013.
7. *The Royal College of Radiologists*. iRefer: Making the best use of clinical radiology. London: The Royal College of Radiologists; 2012.
8. xxx. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *NCI Monogr* 1988;7:3–6.
9. Briganti A, Larcher A, Abdollah F i sur. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61:480–7.
10. Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A i sur. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996;156:1959–71.
11. Hayden AJ, Martin JM, Kneebone AB i sur; Australian & New Zealand Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group. Australian & New Zealand Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group:

*** Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode u ovoj je indicaciji odobrila abirateron, a nije na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

**** Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode u ovoj je indicaciji odobrila enzalutamid, a nije na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

***** Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode u ovoj je indicaciji odobrila kabazitaksel, a nije na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

***** U ovoj indicaciji Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode nije odobrila upotrebu radija-223; odobrio ga je *Food and Drug Administration*.

- 2010 consensus guidelines for definitive external beam radiotherapy for prostate carcinoma. *J Med Imag Rad Oncol* 2010;54:513–25.
12. *Viani GA, da Silva LG, Stefano EJ.* High-dose conformal radiotherapy reduces prostate cancer-specific mortality: results of a meta-analysis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2012;83:619–25.
 13. *Engel J, Bastian PJ, Baur H i sur.* Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57:754–61.
 14. *Messing EM, Manola J, Yao J i sur.* Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472–9.
 15. *Verhagen PC, Schröder FH, Collette L i sur.* Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review. *Eur Urol* 2010; 58:261–9.
 16. *Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A i sur.* Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastasis treated by pelvic lymphadenopathy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol* 2009;55:1003–11.
 17. *Mottet N, Bellmunt J, Bolla M i sur.* EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:572–83.
 18. *Wiegel T, Botte D, Steiner U i sur.* Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO96–02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27:2924–30.
 19. *Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J i sur.* Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956–62.
 20. *Bolla M, van Poppel H, Tombal B i sur.* Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018–27.
 21. *Bria E, Cuppone F, Giannarelli D i sur.* Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2009;115:3446–56.
 22. *Sasse AD, Sasse E, Carvalho AM i sur.* Androgenic suppression combined with radiotherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma: a systematic review. *BMC Cancer* 2012;12:54.
 23. *See WA, Tyrrell CJ.* The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:S7–16.
 24. *Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P i sur.* Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269–77.
 25. *Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M i sur.* The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012;187:2074–81.
 26. *Wirth M, Tyrrell C, Delaere K i sur.* 'Casodex' Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg in addition to standard care in patients with nonmetastatic prostate cancer: updated results from a randomised double-blind phase III study (median follow-up 5.1 y) in the early prostate cancer programme. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8:194–200.
 27. *Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE i sur.* Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989;141:1076–83.
 28. *Ray ME, Thames HD, Levy LB i sur.* PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;64:1140–50.
 29. *Nelson JB, Lepor H.* Prostate cancer: radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2003;30:703–23.
 30. *Roach M III, Hanks G, Thames H, Jr i sur.* Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO phoenix consensus conference. *J Rad Oncol Biol Phys* 2006; 65:965–974.
 31. *Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA i sur.* Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591–7.
 32. *Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G i sur.* Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367: 895–903.
 33. *Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED i sur.* Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;8:1036–42.
 34. *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group.* Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1491–98.
 35. *Tannock IF, de Wit R, Berry WR i sur.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
 36. *Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH i sur.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
 37. *Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS i sur; COU-AA-302 Investigators.* Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138–48.
 38. *Fizazi K, Scher HI, Molina A i sur; COU-AA-301 Investigators.* Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13:983–92.
 39. *Scher HI, Fizazi K, Saad F i sur.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367: 1187–97.
 40. *Food and Drug Administration.* Enzalutamide label information. 2012
 41. *de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M i sur; TROPIC Investigators.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
 42. *Parker C, Nilsson S, Heinrich D i sur.* Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213–23.
 43. *Tannock IF, Osoba D, Stockler MR i sur.* Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756–64.
 44. *Kantoff PW, Halabi S, Conaway M i sur.* Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506–13.
 45. *Saad F, Gleason DM, Murray R i sur.* Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 879–82.
 46. *Chow E, Zeng L, Salvo N i sur.* Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:112–24.
 47. *Haddad P, Wong RK, Pond GR i sur.* Factors influencing the use of single vs multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a 5-year review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:430–4.
 48. *Tsao MN, Lloyd N, Wong R i sur.* Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003869.



**KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA
OBOLJELIH OD INVAZIVNOG RAKA DOJKE**

RUDOLF TOMEK, LIDIJA BEKETIĆ OREŠKOVIĆ, EDUARD VRDOLJAK, ŽELJKO SOLDIĆ,
PAULA PODOLSKI, STJEPKO PLEŠTINA, DAMIR GUGIĆ, ŽELJKO VOJNOVIĆ, BRANKA PETRIĆ MIŠE,
SNJEŽANA TOMIĆ, JOSIP FAJDIĆ, DANKO VELIMIR VRDOLJAK, IVAN DRINKOVIĆ,
BORIS BRKLJAČIĆ, ELVIRA MUSTAĆ

**KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA
OBOLJELIH OD RAKA BUBREGA**

MARIJA PETKOVIĆ, EDUARD VRDOLJAK, IRA PAVLOVIĆ RUŽIĆ, BORISLAV BELEV,
TOMISLAV OMRČEN, DUBRAVKA LEDINA, RUDOLF TOMEK, BORIS RUŽIĆ, MARIJAN ŠITUM,
ANTE BUĆA, VALDI PEŠUTIĆ PISAC

**SMJERNICE HRVATSKOGA ENDOKRINOLOŠKOG DRUŠTVA
ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE AKROME GALIJE**

DARKO KAŠTELAN, TINA DUŠEK, BRANKA VIZNER, ŽIVKO GNJIDIĆ, ŽELJKA CRNČEVIĆ ORLIĆ,
VESNA KUŠEC, ZDRAVKO HEINRICH, MILAN VRKLJAN, MIRKO KORŠIĆ

HRVATSKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE EGZOKRINE PANKREASNE INSUFICIJENCIJE

NADAN RUSTEMOVIĆ, ŽELJKO KRZNARIĆ, DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, RAJKO OSTOJIĆ,
SILVIJA ČUKOVIĆ ČAVKA, SANDRA MILIĆ, BRANIMIR ANIĆ, NEVEN LJUBIČIĆ,
JASNA MESARIĆ, DAVOR ŠTIMAC

**SMJERNICE U CITOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI ŠTITNJACE
HRVATSKOGA DRUŠTVA ZA KLINIČKU CITOLOGIJU**

NEVEN MATEŠA, † ANKA KNEŽEVIĆ-OBAD, KARMEN TRUTIN OSTOVIĆ,
IKA KARDUM-SKELIN, SANDRA MOSLAVAC, ANKICA VASILJ, SANDRA KOJIĆ-KATOVIĆ,
BILJANA PAUZAR, IRENA SEILI-BEKAFIGO

**SMJERNICE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA HEMATOLOGIJU I TRANSFUZIJSKU MEDICINU
U DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKOM POSTUPKU ZA TROMBOCITOPENIJU**

IZAZVANU HEPARINOM (HIT)
BOJANA BOŠNJAK, MARLENA ČULJAK-ALEKSIĆ, KORALJKA GOJČETA, BRANKA GOLUBIĆ-ĆEPULIĆ,
ŽELJKO DEBELJAK, JAVORKA DODIG, VIŠNJA KOGLEŔ-MAJERIĆ, JASNA MESARIĆ,
ANA PERAIĆ-PLANINC, MERI PRINČIĆ, BOJAN RODE, BOŠKO SKORIĆ, VLADIMIR STANČIĆ,
VIŠNJICA SUVIĆ-KRIŽANIĆ, DEANA ŠTURM, MAJA TOMIČIĆ

**KLINIČKE SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA
S NEINVAZIVNIM RAKOM DOJKE**

ZORAN BRNIĆ, BORIS BRKLJAČIĆ, IVAN DRINKOVIĆ, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ,
IKA KARDUM-SKELIN, ZDENKO KRAJINA, MARKO MARGARITONI, MARIJA STRNAD,
BOŽENA ŠARČEVIĆ, SNJEŽANA TOMIĆ, RADO ŽIĆ

KLINIČKE UPUTE
ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA
OBOLJELIH OD INVAZIVNOG RAKA DOJKE

CLINICAL RECOMMENDATIONS
FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS
WITH INVASIVE BREAST CANCER

RUDOLF TOMEK, LIDIJA BEKETIĆ OREŠKOVIĆ, EDUARD VRDOLJAK, ŽELJKO SOLDIĆ,
PAULA PODOLSKI, STJEPKO PLEŠTINA, DAMIR GUGIĆ, ŽELJKO VOJNOVIĆ,
BRANKA PETRIĆ MIŠE, SNJEŽANA TOMIĆ, JOSIP FAJDIĆ, DANKO VELIMIR VRDOLJAK,
IVAN DRINKOVIĆ, BORIS BRKLJAČIĆ, ELVIRA MUSTAĆ*

Deskriptori: Tumori dojke – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak dojke najčešća je maligna bolest u žena. Razvoj preventivnih mjera i dijagnostike i svih oblika liječenja (kirurgije, radioterapije, kemoterapije, hormonske i ciljane biološke terapije) doveo je do produljenja preživljenja i poboljšanja kvalitete života bolesnika. S ciljem optimalizacije i standardizacije liječenja, a slijedeći smjernice medicine temeljene na dokazima, donosimo smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s rakom dojke koje su rezultat rada multidisciplinarnog tima stručnjaka.

Descriptors: Breast neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Breast cancer is the most common malignancy in women. Preventive measures, early diagnosis and development of all treatment modalities (surgery, radiotherapy, chemotherapy, hormonal and targeted biologic therapy) led to improvement in survival and quality of life of the patient. In order to standardize and optimize the approach, following good clinical practice standards, we bring consensus guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of breast cancer patients as a result of consensus of a multidisciplinary team of experts for breast cancer.

Liječ Vjesn 2012;134:1–5

Inicijalni plan liječenja bolesnice s rakom dojke treba donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: kirurga, radiologa, patologa, onkologa.

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

Incidencija

Prema podacima Hrvatskog registra za rak iz 2008. godine incidencija raka dojke u žena u Hrvatskoj je 107,4 na 100 000 žena.¹

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti iz materijala uzetog širokom iglom (engl. *core biopsy*),^{2,3} resecciranog tkiva ili iznimno temeljem citološke punkcije.²

Patologija

Inoperabilne bolesnice: Patohistološki nalaz bioptata materijala dobivenog biopsijom širokom iglom treba uključiti:

- histološki tip i gradus tumora,
- ER i PR-status imunohistokemijski (%),
- HER2-status imunohistokemijski, a u slučaju HER2 2+ CISH/FISH-test.²

Operabilne bolesnice:

- *Preoperativni* patohistološki nalaz bioptata materijala dobivenog biopsijom širokom iglom treba uključiti:

- histološki tip i gradus tumora,
- ER i PR-status imunohistokemijski (%),
- HER2-status imunohistokemijski, a u slučaju HER2 2+ CISH/FISH-test.²
- *Postoperativni* patohistološki nalaz treba uključiti:
 - broj i dimenzije (svih) tumora u uzorku tkiva dojke,
 - histološki tip i gradus tumora,
 - evaluaciju resekcijskih rubova uključujući minimalni rub u mm i anatomsko mjesto,
 - ukupan broj odstranjenih limfnih čvorova,
 - broj pozitivnih limfnih čvorova i stupanj proširenosti tumora u limfne čvorove (izolirane tumorske stanice, mikropresadnica, presadnica),

* Hrvatsko onkološko društvo HLZ-a.

Klinika za tumore Kliničkoga bolničkog centra »Sestre milosrdnice«, Zagreb (dr. sc. Rudolf Tomek, dr. med.; prof. dr. sc. Lidija Beketić Orešković, dr. med.; prof. dr. sc. Danko Velimir Vrdoljak, dr. med.), **Klinički bolnički centar Split, Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; Branka Petrić Miše, dr. med.; prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.), **Klinički bolnički centar »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (Željko Soldić, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb** (Paula Podolski, dr. med.; prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.), **Klinički bolnički centar Osijek, Osijek** (doc. dr. sc. Damir Gugić, dr. med.), **Opća bolnica Varaždin, Varaždin** (Željko Vojnović, dr. med.), **Opća bolnica Slavonski Brod, Slavonski Brod** (prof. dr. sc. Josip Fajdić, dr. med.), **Klinička bolnica Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Boris Brkljačić, dr. med.), **Poliklinika prof. dr. sc. Ivana Drinkovića, Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Drinković, dr. med.), **Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka** (prof. dr. sc. Elvira Mustać, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split; e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr
Primljeno 11. kolovoza 2011., prihvaćeno 28. rujna 2011.

- peritumorska vaskularna invazija,
- status ER i PR-receptora, IHC (%),
- HER2-status IHC-metodom i CISH/FISH-testom za HER2 2+ tumore,
- stupanj proliferacije Ki 67.²⁻⁴

Dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti

1. Anamneza i klinički pregled s naglaskom na pregled dojki i regionalne limfne čvorove;
2. kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, alkalna fosfataza;
3. bilateralna mamografija;
4. UZ dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova;
5. magnetska rezonancija (MRI) (po odluci multidisciplinarnog tima);
6. biopsija širokom iglom pod kontrolom UZ-a, mamografa ili MRI;²
7. citološka punkcija ako nije moguće izvesti biopsiju;
8. pri klinički uznapredovalijim stadijima (stadij III i IV) uz navedeno treba razmotriti i druge kliničke testove (scintigrafija kostiju i rendgenogram patološki promijenjenih i/ili bolnih kostiju, UZ/CT trbuha, rendgenogram/CT pluća), kao i u slučaju postojanja kliničkih simptoma ili abnormalnih vrijednosti standardnih testova da se definira postoji li rasap bolesti;
9. pri pojavi presadnica potrebno ih je biopsirati, ako su dostupne i ako multidisciplinarni tim procijeni potrebu za njom i odrediti status hormonskih i HER2-receptora osobito ako su nepoznati.^{2,3,5,6}

Plan liječenja

Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim temeljem pažljive kliničke procjene rizika na temelju dobi, veličine tumora, histološkoga gradusa, peritumorske vaskularne invazije, zahvaćenosti limfnih čvorova, statusa hormonskih i HER2-receptora.^{2,3,5,6}

Preporuke za liječenje nediseminiranog raka dojke

Kirurško liječenje (tumorektomija, kvadrantektomija ili segmentektomija, mastektomija s primarnom rekonstrukcijom ili bez nje). Obvezna je disekcija I. i II. lože aksile (minimalno 10 limfnih čvorova), a ako se pokaže ekstenzivna zahvaćenost, disekciju valja proširiti i na III. ložu i/ili biopsija limfnog čvora čuvara.^{2,7}

Adjuvantna kemoterapija (KT) preporučuje se u liječenju bolesnica s HER2-pozitivnim tumorima, trostruko negativnim tumorima i bolesnicama s pozitivnim limfnim čvorovima. U skupini ER-pozitivnih i HER2-negativnih bolesnica odluku o primjeni KT-a treba donijeti na temelju ostalih činitelja rizika i vodeći računa o koristi/šteti od KT-a.^{2,5,6,8,9} Antraciklinski protokoli (FEC, FAC 6 ciklusa) mogu se dati svim bolesnicama, posebno se preporučuju HER2-pozitivnim bolesnicama.^{2,5} Prije ordinacije antraciklina uraditi UZ srca s ejijskom frakcijom lijevog ventrikula. Taksani (AC-T-protokol) preporučuju se bolesnicama s visokim rizikom (tablica 1).^{2,5,6,8-14} Protokoli s većom gustoćom doze (*dose dense*) – AC-T-protokol (AC dvotjedno i T u tjednim intervalima) preporučuje se mlađim bolesnicama.¹⁶ Neantraciklinski protokoli (CMF) mogu se dati starijim bolesnicama i bolesnicama s kardijalnom disfunkcijom.^{2,5,6}

Nakon svih poštenih zahvata indicirana je adjuvantna radioterapija (RT) na cijelu dojku (50 Gy/25x + tzv. *boost*

Tablica 1. Stratifikacija rizičnih čimbenika u raku dojke⁵
Table 1. Breast cancer risk factors stratification⁵

Niski rizik /Low risk	Negativni limfni čvorovi i prisutna sva navedena obilježja: /Negative lymph nodes and presence of all listed characteristics:	Procjena rizika od povrata bolesti u 10 godina (%) /Assessment of risk of recurrence in 10 years
	pT ≤2 cm gradus I/grade I bez peritumorske vaskularne invazije /without peritumoral vascular invasion ER i PR-pozitivni/positive ER and PR HER2-negativan tumor /HER2 negative tumours Dob ≥35 godina/Age ≥35 years	<10%
Umjereni rizik /Medium risk	Negativni limfni čvorovi i prisutna barem jedno od ovih obilježja: /Negative lymph nodes and presence of at least one of the following characteristics:	
	pT >2 cm gradus II-III/grade II-III prisutna peritumorska vaskularna invazija /peritumoral vascular invasion ER i PR-negativni/negative ER and PR HER 2-pozitivni tumori /HER 2 positive tumours Dob <35 godina ILI/Age <35 years OR Pozitivni limfni čvorovi (1–3) i /Positive lymph nodes (1–3) and ER i/ili PR-pozitivni i /positive ER and/or PR and HER 2-negativni tumor /HER 2 negative tumour	10–50%
Visoki rizik /High risk	Pozitivni limfni čvorovi (1–3) i /Positive lymph nodes (1–3) and ER i PR-negativni ILI /negative ER and PR OR HER2-pozitivni ILI/positive HER 2 OR 4 i više pozitivnih limfnih čvorova /4 and more positive lymph nodes	>50%

na primarno sijelo). Nakon mastektomije indicirana je RT na područje torakalne stijenke i supraklavikularne regije ako su: pozitivna 4 i više aksilarnih limfnih čvorova, tumor T3 ili T4 bez obzira na status limfnih čvorova te ako je pozitivan 1–3 limfna čvora, a prisutni drugi činitelji rizika (tumor bio veći od 5 cm, pozitivan rezni rub, mlađa dob, medijalno locirani i histološki agresivni tumori, ...).^{2,5,6,15,17} Optimalni interval između operacije i RT-a je 4–8 tjedana ako nije indicirana KT, a ako jest, 4 tjedna nakon završetka KT-a, odnosno nakon oporavka od neželjenih posljedica KT-a.^{2,5,6}

Adjuvantna primjena trastuzumaba u trajanju od godine dana indicirana je u liječenju HER2 3+ (IHC) ili >2,2 + (FISH). Prije početka liječenja treba uraditi UZ srca s ejijskom frakcijom lijevog ventrikula.^{2,5,6} Trastuzumab se ne smije davati paralelno s KT-om temeljenom na antraciklinima, može se ordinirati paralelno s taksanima. Daje se paralelno s hormonskom terapijom (HT).^{2,5,6,18–20} Trastuzumab se daje paralelno s RT-om.

Adjuvantna HT indicirana je u liječenju svih ER i PR-pozitivnih tumora dojke bez obzira na razinu ekspresije hormonskih receptora.^{2,5,6} U premenopausalnih bolesnica daje se tamoksifen 5 godina.^{2,5,6,18,19} Postmenopausalnim bolesnicama daje se:

- 2–3 godine tamoksifen, potom aromatizni inhibitor (AI) do ukupno 5 godina;
- AI 5 godina (preporučeno za bolesnice s umjerenim i visokim rizikom);

- tamoksifen 5 godina;
- 5 godina tamoksifena praćenih 5-godišnjom ordinacijom AI;
- prije inicijacije liječenja s AI potrebno je točno definirati menopauzu (prethodna bilateralna ooforektomija, dob >60 godina, dob <60 godina i posljednja menstruacija prije >12 mjeseci pri čemu bolesnica nije primala KT, tamoksifen ili bila podvrgnuta supresiji ovarija ili mjeriti hormone – LH, FSH i estradiol) i obaviti denzitometriju skeleta;
- uz AI je potrebno dodati kalcij i vitamin D.^{2,5,6,21–29}

U primarnom/neoadjuvantnom sistemskom liječenju (T4, N1-3, M0, stadij IIIA-C) treba ordinirati KT na temelju antraciklina (npr. FEC) +/-taksana kod bolesnica s HER2-negativnim tumorima. Evaluacija se radi nakon 3 ciklusa i ako postoji parcijalni odgovor, nastavlja se još 3 ciklusa liječenja, a ako je postignut klinički odgovor u smislu postizanja operabilnosti tumora, savjetuje se kirurški zahvat. U liječenju bolesnica s HER2-pozitivnim tumorima savjetuje se ordinacija trastuzumaba i KT-a.^{2,5,6}

U postmenopauzalnih, starijih bolesnica s komorbiditetom može se dati HT u hormonski ovisnih tumora (5–8 mjeseci ili do postizanja maksimalnog odgovora). Evaluacija se radi nakon 3 mjeseca i ako postoji parcijalni odgovor, nastavljaju se još 3 mjeseca liječenja, a ako je postignut klinički odgovor u smislu postizanja operabilnosti tumora, savjetuje se kirurški zahvat.

Nakon operacije potrebno je provesti adjuvantnu terapiju prema obilježjima tumora.^{2,5,6}

Liječenje lokalno recidivirajućeg i metastatskog raka dojke

Solitarni lokalni recidiv treba liječiti kao da se radi o novome primarnom tumoru s ciljem izlječenja; kirurški zahvat +/- RT.² Lokalno liječenje treba biti praćeno ordinacijom adekvatne adjuvantne terapije ovisno o obilježjima tumora i ordiniranoj adjuvantnoj terapiji u liječenju primarnog tumora.

U liječenju hormonski ovisnih tumora treba najprije eksplorirati HT, a tek nakon toga ordinirati KT (ako bolest nije opsežna i ugrožava život bolesnice).^{2,30} Za premenopauzalne bolesnice prvi je izbor tamoksifen + ovarijektomija ili goserelin.^{29–34} Nakon progresije na prvu liniju goserelin i/ili ovarijektomija uz AI.³⁵

Postmenopauzalne bolesnice mogu se liječiti nesteroidnim ili steroidnim AI treće generacije, ali i tamoksifenom.^{2,29} Nakon progresije na nesteroidni AI mogu se dati steroidni AI (eksemestan), tamoksifen, progestini, fulvestrant, estrogeni ili androgeni.^{35–40} Nakon progresije na tamoksifen treba dati AI ili progestine ili fulvestrant.^{2,29,30}

KT se savjetuje u hormonski negativnih bolesnica, hormonski rezistentnih, u bolesnica s brzo progredirajućom bolešću, sa simptomima, visceralnim presadnicama bez obzira na hormonski status.^{2,29,30} Pri odabiru KT-a valja voditi računa o adjuvantno primljenom KT-u i vremenu koje je od njega prošlo.

U bolesnica koje su adjuvantno ili neoadjuvantno primile antracikline ovi se mogu reintroducirati ako je prošlo dulje od 12 mjeseci od navedenog liječenja vodeći računa o kardiotoksičnosti i kumulativnoj dozi ili se ordiniraju taksani. Onima koje su primile taksane ovi se mogu reintroducirati ili se ordiniraju antraciklini. Može se primijeniti kombinacija taksana i antraciklina, što dovodi do povećane stope odgovora i duljeg vremena do progresije u usporedbi sa

standardnim neantraciklinskim protokolima.^{2,29} Bolesnicama s ranim relapsom koje su adjuvantno primile taksane i antracikline treba ponuditi druge citostatike.^{2,29,30}

Nakon progresije na antracikline ordiniraju se taksani u monoterapiji (tjedno paklitaksel i trotjedno docetaksel) ili u kombinaciji s antimetabolitima (docetaksel/kapecitabin, paklitaksel/gemcitabin).^{2,29,30,42}

Nakon progresije na taksane i antracikline savjetuje se primjena kapecitabina, gemcitabina, vinorelbina i iksabepilona u monoterapiji ili kombinacijama vodeći računa o općem stanju bolesnice i toksičnosti.^{43–47}

KT se provodi do progresije bolesti, odbijanja bolesnice ili neprihvatljive toksičnosti. U slučaju postizanja stabilne bolesti ili regresije, jedna od opcija jest prekid terapije i reintrodukcija kada dođe do progresije.^{2,29,30}

Trastuzumab se savjetuje u prvoj liniji liječenja HER2-pozitivnog raka dojke u kombinaciji s taksanima (paklitaksel, docetaksel) bez obzira na dob i na vrstu primijenjene adjuvantne terapije.^{2,29,30,48–50} Trastuzumab se ordinira do progresije bolesti.

Lapatinib se savjetuje u kombinaciji s kapecitabinom u HER2-pozitivnih bolesnica s presadnicama u CNS-u ili u bolesnica koje su progredirale na terapiju koja uključuje trastuzumab, a prethodno su liječene antraciklinima i taksanima.^{51–57}

Posebni oblici raka dojke

Rak dojke u muškaraca liječi se kao i u postmenopauzalnih žena s tom razlikom da učinkovitost AI ovdje nije dokazana.²

Rak dojke u trudnica: dijagnostika i *staging* kao i u drugih tumora dojke s naglaskom na UZ dojke. Posebno je važno multidisciplinarno donošenje odluka vezano za održanje ili prekid trudnoće i za svaki pojedini korak u liječenju. Najčešće se liječi modificiranom radikalnom mastektomijom. Poštedni zahvati dolaze u obzir ako se s obzirom na stadij bolesti RT može dogoditi za puerperij. Sentinelna se biopsija ne preporučuje. Savjetuje se KT na bazi antraciklina ili alkilirajućih agenasa. KT se nikako ne smije davati unutar prvog tromjesečja trudnoće. HT i RT su apsolutno kontraindicirane u trudnoći baš kao i trastuzumab.²

Preporuke za kontrolu i praćenje

Nakon adjuvantnog liječenja s glavnom svrhom detekcije lokalnog recidiva, kontralateralnog tumora i nuspojava liječenja:

- klinički pregled, KKS, DKS i osnovne biokemijske pretrage krvi napraviti svaka 4–6 mjeseci prvih 5 godina, zatim 1x na godinu;
- mamografija 1x na godinu, UZ dojki 1–2x na godinu u skladu sa životnom dobi;
- bolesnice koje dobivaju tamoksifen ginekološki pregled uz TVCD 1x na godinu;
- bolesnice koje dobivaju AI i LHRH-agoniste: denzitometrija svake 2 godine;
- rendgenogram/CT pluća, UZ/CT abdomena, scintigrafija skeleta samo kod pojave simptoma i/ili patoloških laboratorijskih nalaza;
- bolesnice koje primaju trastuzumab svaka 3 mjeseca trebaju UZ srca s EFLV.^{2,5,6}

Diseminirana bolest:

- evaluacija subjektivnih simptoma;
- procjena učinkovitosti terapije prema kriterijima RECIST: radiološke pretrage s komparativnim mjerenjem

ciljnih lezija svaka 3 mjeseca u bolesnica na HT-u i svaka 2–3 ciklusa kod bolesnica na KT-u; određivanje tumorskog markera CA 15-3 samo kod teško mjerljivih lezija, NIKAKO kao jedini parametar za odluku o liječenju;

- PET/PET CT napraviti samo u slučajevima kada ostale dijagnostičke pretrage ne pokažu jasne rezultate.

L I T E R A T U R A

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2008. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten 2010;33.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer. 2011.v. 2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.
3. *World Health Organization*. World Health Organization histological typing of breast tumors, 2. izd. Am J Clin Pathol 1982;78:806.
4. *Greene FL, Page DL, Fleming ID i sur.* Breast. U: American Joint Committee on Cancer: AJCC cancer staging manual, 6. izd. New York: Springer; 2002, str. 171.
5. *Kataja V, Castiglione M.* On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:10–4.
6. *Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD i sur.* Thresholds for therapies: Highlights of St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. Ann Oncol doi: 10.1093/annonc/mdp322.
7. *Veronesi U, Paganelli G, Viale G i sur.* A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;349:546–53.
8. *Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W i sur.* Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009; 360:679–91.
9. *Thurlimann B, Price KN, Gelber RD i sur.* Is chemotherapy necessary for premenopausal women with lower-risk node positive, endocrine responsive breast cancer? 10-year update of International Breast Cancer Study Group Trial 11–93. Breast Cancer Res Treat 2009;113:137–44.
10. *Henderson IC, Berry DA, Demetri GD i sur.* Improved outcome from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:976–83.
11. *Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B i sur.* Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol 2005;23: 3686–96.
12. *Martin M, Pienkowski T, Mackey J i sur.* Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;352:2302–13.
13. *Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J i sur.* Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol 2009;27:1155–7.
14. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).* Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687–717.
15. *Clarke M, Collins R, Darby S i sur.* Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366:2087–106.
16. *Citron ML, Berry DA, Cirrincione C i sur.* Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003; 21:1431–39.
17. *Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM i sur.* High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. Radiother Oncol 2009;90:74–9.
18. *Piccari-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B i sur.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659–72.
19. *Romond EH, Perez EA, Bryant J i sur.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673–84.
20. *Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P i sur.* Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809–20.
21. *Osborne CK.* Tamoxifen in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998; 339:1609–18.
22. *Love RR, Van Dinh N, Quay TT i sur.* Survival after oophorectomy and tamoxifen in operable breast cancer in premenopausal women. J Clin Oncol 2008;26:253–7.
23. *Howell A, Cuzick J, Baum M i sur.* Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365:60–2.
24. *The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group.* A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005;353:2747–57.
25. *Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M i sur.* Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and the ARNO 95 trial. Lancet 2005;366:455–62.
26. *Coombes RC, Hall E, Gibson LJ i sur.* A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081–92.
27. *Goss PE, Ingle JN, Margino S i sur.* Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG Ma.17. J Natl Cancer Inst 2005;97:1262–71.
28. *Winer EP, Hudis C, Burstein HJ i sur.* American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. J Clin Oncol 2005;23: 619–29.
29. *Comen EA.* Adjuvant hormone therapy: state of the art. Oncology 2009; 23:36–43.
30. *Cardoso F, Castiglione M.* On behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:15–8.
31. *Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A i sur.* Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. Ann Oncol 1994;5:337–42.
32. *Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW i sur.* A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. Eur J Cancer 1995;31: 137–42.
33. *Klijn JG, Beex LV, Mauriac L i sur.* Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. J Natl Cancer Inst 2000;92:903–11.
34. *Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F i sur.* Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001;19:343–53.
35. *Parton M, Smith IE.* Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. J Clin Oncol 2008;26:745–52.
36. *Thurlimann B, Paridaens R, Serin D i sur.* Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicentre multinational study. Exemestane Study Group. Eur J Cancer 1997;33: 1767–73.
37. *Lonning PE, Bajetta E, Murray R i sur.* Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. J Clin Oncol 2000;18:2234–44.
38. *Bertelli G, Garrone O, Merlano M.* Sequential use of aromatase inactivators and inhibitors in advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:60.
39. *Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM i sur.* Efficacy of tamoxifen following anastrozole (»Arimidex«) compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer 2003;39:2310–17.
40. *Chia S, Piccart M, Gradishar W.* Fulvestrant vs exemestane following nonsteroidal aromatase inhibitor failure: first overall survival data from the EFECT trial. Breast Cancer Res Treat 2007;109: (Abstr 2091).
41. *Gherzi D, Wilcken N, Simes RJ.* A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2005;93: 293–301.
42. *Overmoyer B.* Options for the treatment of patients with taxane-refractory metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2008;8:61–70.
43. *Ershler WB.* Capecitabine monotherapy: safe and effective treatment for metastatic breast cancer. Oncologist 2006;11:325–35.
44. *Geyer CE, Forster J, Lindquist D i sur.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355: 2733–43.
45. *Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O i sur.* Randomized Phase III trial of ixabepilone plus capecitabine vs capecitabine in patients with metastatic breast cancer (MBC) previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2010;28:3256–63.

46. *Martin M, Ruiz A, Munoz M i sur.* Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8:219–25.
47. *Seidman AD, Berry D, Cirincione C i sur.* Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 non overexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642–9.
48. *Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i sur.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
49. *Marty M, Cognetti F, Maraninchi D i sur.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265–74.
50. *Spector NL, Xia W, Burris H III i sur.* Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:2502–12.
51. *Burris HA III, Hurwitz HI, Dees EC i sur.* Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 2005;23:5305–13.
52. *Burris HA III.* Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib. *Oncologist* 2004;9:10–5.
53. *Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S i sur.* A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1068–74.
54. *Gomez HL, Doval DC, Chavez MA i sur.* Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2999–3005.
55. *Cameron D, Casey M, Press M i sur.* A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:533–43.
56. *Johnston S, Pegram M, Press M i sur.* Lapatinib combined with letrozole vs. letrozole alone for front line postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC): first results from the EGF30008 Trial. *Cancer Res* 2008;69:74.

KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA BUBREGA

CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR TREATING AND MONITORING PATIENTS WITH RENAL CANCER

MARIJA PETKOVIĆ, EDUARD VRDOLJAK, IRA PAVLOVIĆ RUŽIĆ, BORISLAV BELEV,
TOMISLAV OMRČEN, DUBRAVKA LEDINA, RUDOLF TOMEK, BORIS RUŽIĆ, MARIJAN ŠITUM,
ANTE BUĆA, VALDI PEŠUTIĆ PISAC*

Deskriptori: Karcinom bubrežnih stanica – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumori bubrega – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Svjetlostanični tip karcinoma bubrežnih stanica najčešći je oblik raka bubrega. Klinički je uglavnom asimptomatski, a samo se kod manjeg postotka bolesnika očituje hematurijom, tupom boli i palpabilnom masom u truhu. Najčešće se otkrije slučajno tijekom radioloških pregleda. Dijagnoza raka bubrega potvrđuje se patohistološkim nalazom nakon provedene dijagnostičke obrade. Odluka o liječenju donosi se temeljem kliničke procjene stadija bolesti i drugih čimbenika rizika. Ovisno o tome, mogućnosti liječenja uključuju kirurški zahvat te s obzirom na visoku rezistenciju raka bubrega na kemoterapiju i hormonsku terapiju, primjenu ciljane terapije (imunoterapija, inhibicija aktivnosti receptora tirozin kinaze) te palijativnu radioterapiju. U tekstu koji slijedi predstavljene su kliničke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, upravljanja i liječenja te praćenja bolesnika s rakom bubrega u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Carcinoma, renal cell – diagnosis, pathology, therapy; Kidney neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Clear cell renal carcinoma is the most common kidney cancer. It is generally asymptomatic. A small percentage of patients present with hematuria, flank pain and abdominal mass. It is usually detected accidentally during radiologic examination. The diagnosis of kidney cancer is confirmed by pathohistological findings after completion of the diagnostic process. The decision about treatment is made based on clinical assessment of disease stage and other risk factors. Depending on that, treatment options include surgery, and considering high resistance of kidney cancer on chemotherapy and

* Hrvatsko onkološko društvo HLZ-a.

KBC Rijeka, Rijeka (prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.; Ira Pavlović Ružić, dr. med.), KBC Split, Split (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.; Dubravka Ledina, dr. med.; doc. dr. sc. Marijan Šitum, dr. med.; prof. dr. sc. Ante Buća, dr. med.; prof. dr. sc. Valdi Pešutić Pisac, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb (dr. sc. Borislav Belev, dr. med.), Klinika za tumore,

KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb (dr. sc. Rudolf Tomek, dr. med.), KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb (prof. dr. sc. Boris Ružić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 11. kolovoza 2011., prihvaćeno 28. rujna 2011.

hormone therapy, use of targeted therapies (immunotherapy, tyrosine kinase inhibitors) and palliative radiotherapy. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize procedures and criteria for the diagnosis, management, treatment and monitoring of patients with kidney cancer in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2012;134:5–8

Inicijalni plan liječenja bolesnika s rakom bubrega treba donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od urologa, radiologa, patologa i onkologa.

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

Incidenca

Prema podacima Hrvatskog registra za rak iz 2008. godine incidencija raka bubrega u Hrvatskoj je 13,4 na 100 000 stanovnika (M 17,3, Ž 9,9).¹

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti iz resecciranog tkiva, biopata ili iznimno temeljem citološke punkcije.

Patologija

Patološki opis trebao bi sadržavati:

- histološki tip tumora,
- stupanj zloćudnosti,
- veličinu primarnog tumora,
- evaluaciju resekcijiskih rubova uključujući minimalni rub u mm i anatomsko mjesto,
- invaziju u bubrežne vene,
- status bubrežne kapsule – s probojem ili bez njega,
- zauzeće drugih organa ili struktura (nadbubrežne žlijezde, nakapnice, ...),
- broj i status pregledanih limfnih čvorova,
- udaljenost tumora od reznih rubova kod parcijalne nefrektomije.²

Važan prognostički čimbenik u karcinomu svijetlih stanica je Fuhrmanov sistem (stupnjevanje u četiri reda) koji se bazira na nuklearnoj morfologiji.³ Sarkomatoidna diferencijacija ne spada u posebni histološki podtip jer se može javljati u svim podtipovima raka bubrega, ali znači agresivni tijek bolesti.⁴

Dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti

1. Anamneza i klinički pregled
2. Kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi (serumski kalcij, AST, ALT, GGT, LDH, serumski kreatinin, ALP), analiza urina
3. UZ abdomena
4. CT abdomena s kontrastom
5. Rendgenogram srca i pluća / CT toraksa
6. MR gornjeg dijela abdomena (ako sumnjamo na infiltraciju donje šuplje vene; umjesto CT-a kod alergije na kontrast)
7. Biopsija suspektne lezije ili citološka punkcija (za potvrdu dijagnoze)
8. Citologija urina ili ureteroskopija (kod sumnje na urotelni tumor)
9. Prema kliničkoj indikaciji napraviti i scintigrafiju skeleta (i/ili rendgenogram kostiju)
10. CT ili MRI mozga (ili drugi odgovarajući dijagnostički testovi kod sumnje na metastatsku bolest)
11. Određivanje stadija bolesti prema TNM klasifikaciji iz 2009. godine.^{5,6}

Procjena rizika

Čimbenici ili prediktori kratkog preživljenja bolesnika s metastatskom bolešću:

1. visoka razina laktat dehidrogenaze (razina >1,5 veća od normalne),
2. visoka razina korigiranoga serumskog kalcija (>2,5 mmol/L),
3. niska razina serumskog hemoglobina,
4. vrijeme kraće od godinu dana od vremena postavljanja dijagnoze bolesti do potrebe za sistemskim liječenjem
5. Karnofskyjev indeks manji ≤70%,
6. 2 ili više metastatskih sjela.⁷

Bolesnici se dijele u tri skupine, ovisno o broju zastupljenih čimbenika rizika: povoljna skupina (bez čimbenika rizika, medijan preživljenja oko 30 mjeseci), srednja skupina (1–2 čimbenika rizika, medijan preživljenja oko 14 mjeseci), nepovoljna skupina (3 ili više čimbenika rizika, medijan preživljenja oko 6 mjeseci).⁵

Plan liječenja

Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim temeljem pažljive kliničke procjene rizika na temelju stadija bolesti, dobi bolesnika, histološkog tipa tumora i stupnja zloćudnosti, sjela metastatske bolesti, općeg statusa bolesnika (Karnofskyjev status), razine hemoglobina, razine LDH, razine kalcija u krvi te vremena proteklog od dijagnoze bolesti do potrebe za sistemskim liječenjem (tablica 1).⁵

Liječenje bolesnika s lokaliziranim tumorom (stadij I-III)

Radikalna nefrektomija uključuje perifascijalnu resekciju bubrega, perirenalnoga masnog tkiva, regionalnih limfnih čvorova i istostrane nadbubrežne žlijezde. Resekcija limfnih čvorova nije terapijska, nego prognostička (u bolesnika sa zahvaćenim limfnim čvorovima u visokom se postotku razvije relaps bolesti s udaljenim presadnicama bez obzira na limfadenektomiju).^{5,8,9}

Nephron sparing kirurgija treba se provoditi u odabrane skupine bolesnika, npr. kod bilateralnih tumora, bolesnika s jednim bubregom, kod inadekvatne funkcije drugog bubrega i bolesnika s malim unilateralnim tumorima.^{5,10}

Srednje vrijeme do pojave povrata bolesti nakon operacije iznosi 1–2 godine.⁵ Učinkovitost primjene adjuvantne i neoadjuvantne terapije istražuje se, a na temelju današnjih spoznaja nema dokazane učinkovitosti u primjeni sistemske terapije na učestalost pojave povrata bolesti.^{11–13} Savjetuje se redovito kliničko praćenje te uključivanje bolesnika u klinička ispitivanja.⁵

Liječenje bolesnika s diseminiranom bolešću (inoperabilni bolesnici) (stadij IV)

Kirurški zahvat, poglavito nefrektomija, indiciran je kod bolesnika s IV. stadijem bolesti ovih karakteristika:

Tablica 1. Algoritam sistemskog liječenja raka bubrega za IV. stadij bolesti

Table 1. Stage IV renal cancer treatment algorithm

Histologija /Histology	Stupanj rizika /Risk grade	Terapija /Treatment
Svjetlostanični tumori (clear cell) Prva linija /Clear cell carcinoma (clear cell) First-line	Niski rizik /Low risk	sunitinib ili/or bevacizumab + interferon alfa/alpha ili/or pazopanib ili/or sorafenib kod bolesnika prethodno liječenih imunoterapijom ili /Sorafenib in patients previously treated with immunotherapy or IL-2 kod izabranih bolesnika (plućne presadnice i CA9+) /IL 2 in selected patients (lung grafts and CA9+)
	Srednji rizik /Medium risk	sunitinib ili/or bevacizumab + interferon alfa/alpha ili/or pazopanib ili/or sorafenib kod bolesnika prethodno liječenih imunoterapijom /Sorafenib in patients previously treated with immunotherapy
	Visoki rizik /High risk	temsirolimus ili/or sunitinib
Svjetlostanični tumori (clear cell) Druga linija /Clear cell carcinoma (clear cell) Second-line	Nakon progresije terapijom citokinima /After progression with cytokine treatment	everolimus
	Nakon rezistencije na inhibitore tirozin kinaze /After resistance to tyrosine kinase inhibitors	sorafenib
Nesvjetlostanična histologija /Non-clear cell histology	Svi rizici /All risks	temsirolimus ili/or sunitinib ili/or sorafenib ili/or pazopanib ili/or everolimus
Sarkomatoidni tip tumora /Sarcomatoid cancer type	Svi rizici /All risks	gemcitabin + doksorubicin /gemcitabine + doxorubicin

- potencijalno kirurški resektabilna solitarna presadnica: nefrektomija + metastazektomija;⁵
- povrat bolesti nakon nefrektomije: solitarna presadnica;
- potencijalno kirurški resektabilan primarni tumor s multiplim presadnicama: citoreduktivna nefrektomija u izabranim bolesnicima prije sistemske terapije.^{5,14}

Palijativna radioterapija je važna, komplementarna, metoda liječenja, a indicirana je u liječenju koštanih presadnica (uz bisfosfonate), moždanih presadnica te presadnica drugih sijela po odluci multidisciplinarnog tima.^{5,15–17}

Ovdje se želi naglasiti važnost cjelokupne kontrole bolesti. Naime, ako je bolest znatnim dijelom pod kontrolom (regresija ili stacionarno stanje), a imamo jedno ili nekoliko sijela u progresiji, vrijedi pokušati ordinaciju radioterapije ili resekirati sijela, a u cilju postizanja maksimalne kontrole bolesti.

Metastatski rak bubrega široko je refraktoran na kemoterapiju i hormonsku terapiju. Značajan napredak postignut je nedavno uvođenjem ciljane terapije – sunitinib, sorafenib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, kombinacija bevacizumaba i interferona.⁵

Sistemska liječenje bolesnika s diseminiranom bolešću (inoperabilni bolesnici) (stadij IV) u 1. liniji

Svjetlostanični tip

- sunitinib^{18,19} ili
- temsirolimus (za bolesnike s lošom prognozom)⁷
- bevacizumab + interferon alfa²⁰
- pazopanib²¹
- sorafenib²²
- simptomatsko-suportivna terapija⁵

Nesvjetlostanični tip

- temsirolimus^{7,23}
- sorafenib⁵
- sunitinib²⁴
- pazopanib⁵
- erlotinib²⁵
- simptomatsko-suportivna terapija⁵

Sarkomatoidni tip

- gemcitabin + doksorubicin^{26–28}

Kemoterapijsko liječenje bolesnika s diseminiranom bolešću (inoperabilni bolesnici) (stadij IV) u 2. liniji

Svjetlostanični tip:

- everolimus (nakon terapije inhibitorima tirozin kinaze),²⁹
- sorafenib (nakon terapije citokinima),³⁰
- sunitinib (nakon terapije citokinima),^{31,32}
- pazopanib (nakon terapije citokinima),²¹
- temsirolimus (nakon terapije citokinima).^{7,23}

Preporuke za kontrolu i praćenje

Nakon operativnog liječenja tumora stadija I-III cilj je praćenja pacijenata pravodobno otkrivanje lokalnog recidiva i udaljenih presadnica.

Osim anamneze i kliničkog pregleda rade se hematološke i biokemijske pretrage krvi svaka 4–6 mjeseci prve 2 godine, a zatim jednom na godinu.

UZ abdomena (CT u slučaju pozitivnog nalaza) svaka 4–6 mjeseci prve 2 godine, a zatim jednom na godinu.

Rendgenogram srca i pluća (CT pluća u slučaju pozitivnog nalaza) jednom na godinu.

Scintigrafija skeleta samo kod pojave simptoma i/ili patoloških laboratorijskih nalaza.

Druge kliničke, laboratorijske i radiološke pretrage rade se prema kliničkoj indikaciji.

PET/PET CT valja napraviti samo u slučajevima kada ostale dijagnostičke pretrage ne pokažu jasne rezultate, a po odluci multidisciplinarnog tima.

Radi procjene subjektivnih simptoma te evaluacije odgovora na terapiju prema kriterijima RECIST potrebno je svaka 2–3 mjeseca ponoviti dijagnostičku obradu s komparativnim mjerenjem ciljnih lezija, kod bolesnika na sistemskoj terapiji za diseminiranu (stadij IV) bolest; u slučaju pozitivnog odgovora treba nastaviti sa započetim liječenjem do postizanja maksimalnog odgovora, progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2008. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Bilten 2010;33.
2. Harnden P, Hancock B. Dataset adult renal parenchymal cancer. Histopathol Rep; 2006.
3. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6: 655–63.

4. *Nanus DM, Garino A, Milowsky MI i sur.* Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101:1545–51.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, 2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf.
6. *Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch.* TNM Classification of Malignant Tumours, 7. izd. Wiley-Blackwell Publications; 2009.
7. *Hudes G, Carducci M, Tomczak P i sur.* Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
8. *Hollingsworth JM, Miller DC, Dunn RL i sur.* Surgical management of low-stage renal cell carcinoma: technology does not seperse biology. *Urology* 2006;67:1175–80.
9. *Shuch B, Lam JS, Beldegrun AS.* Open partial nephrectomy for the treatment of renal cell carcinoma. *Cur Urol Rep* 2006;7:31–38.
10. *Leibovich BC, Blute ML, Chevillie JC i sur.* Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;171:1066–70.
11. *Clark JI, Atkins MB, Urba WJ i sur.* Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3133–40.
12. *Messing EM, Manola J, Wilding G i sur.* Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1214–22.
13. *Trump DL, Elson P, Propert K i sur.* Randomized, controlled trial of adjuvant therapy with lymphoblastoid interferon (L-IFN) in resected, high-risk renal cell carcinoma (HR-RCC). (1996. ASCO Annual Meeting) Abstract No: 648.
14. *Culp SH, Tannir NM, Abel EJ i sur.* Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010;116:3378–88.
15. *Fosså SD, Kjølsteth I, Lund G.* Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol* 1982;8:340–2.
16. *Lipton A, Zheng M, Seaman J.* Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003;98:962–9.
17. *Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS i sur.* Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613–21.
18. *Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P i sur.* Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584–90.
19. *Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P i sur.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
20. *Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P i sur.* AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
21. *Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J i sur.* Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–8.
22. *Escudier B, Szczylik C, Hutson TE i sur.* Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1280–9.
23. *Dutcher JP, de Souza P, McDermott D i sur.* Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26:202–9.
24. *Gore ME, Szczylik C, Porta C i sur.* Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10:757–63.
25. *Gordon MS, Hussey M, Nagle RB i sur.* Phase II study of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic papillary histology renal cell cancer: SWOG S0317. *J Clin Oncol* 2009;27:5788–93.
26. *Dutcher JP, Namus D.* Long-term survival of patients with sarcomatoid renal cell cancer treated with chemotherapy. *Med Oncol* 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20717755>.
27. *Nanus DM, Garino A, Milowsky MI i sur.* Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101:1545–51.
28. *Haas N, Manola J, Pins M i sur.* ECOG 8802: Phase II trial of doxorubicin (Dox) and gemcitabine (Gem) in metastatic renal cell carcinoma (RCC) with sarcomatoid features. 2009 Genitourinary Cancers Symposium Abstract No: 285.
29. *Motzer RJ, Escudier B, Oudard S i sur.* RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372:449–56.
30. *Escudier B, Eisen T, Stadler WM i sur.* TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
31. *Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG i sur.* Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16–24.
32. *Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM i sur.* Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516–24.

SMJERNICE
HRVATSKOGA ENDOKRINOLOŠKOG DRUŠTVA
ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE AKROMEALGIJE

CROATIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES
FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACROMEGALY

DARKO KAŠTELAN, TINA DUŠEK, BRANKA VIZNER, ŽIVKO GNJIDIĆ,
ŽELJKA CRNČEVIĆ ORLIĆ, VESNA KUŠEC, ZDRAVKO HEINRICH,
MILAN VRKLJAN, MIRKO KORŠIĆ*

Deskriptori: Akromegalija – dijagnoza, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Radna skupina Hrvatskoga endokrinološkog društva sastala se u rujnu 2011. godine radi rasprave o dijagnostičkim i terapijskim dilemama kod bolesnika s akromegalijom. U skupini je bilo 9 subspecialista iz područja bolesti hipofize, uključujući endokrinologe, neurokirurge i specijalista medicinske biokemije. Nakon kritičke analize publiciranih znanstvenih radova skupina je donijela smjernice za dijagnostiku i liječenje akromegalije.

Descriptors: Acromegaly – diagnosis, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. The working group of the Croatian Society of Endocrinology met in September 2011 to discuss the diagnostic and therapeutic dilemmas in patients with acromegaly. The group comprised 9 pituitary specialists including endocrinologists, neurosurgeons, and medical biochemistry specialist. After a critical analysis of published scientific papers the group has developed guidelines for the diagnosis and treatment of acromegaly.

Liječ Vjesn 2012;134:65–68

Akromegalija je skup kliničkih simptoma uzrokovanih prekomjernim lučenjem i djelovanjem hormona rasta. Osim karakterističnih kliničkih znakova poput prekomjernog rasta kostiju lica, šaka i stopala, posljedice prekomjernog lučenja hormona rasta jesu i šećerna bolest, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti (srčana hipertrofija, aritmije, srčano zatajivanje), opstruktivna apneja za vrijeme spavanja, osteoartritis i neoplazme. Procjenjuje se da je prevalencija akromegalije od 40 do 90 bolesnika na milijun stanovnika, a godišnja incidencija 3–4 slučaja na milijun stanovnika.^{1,2} Zbog svoga sporog tijeka bolest često ostaje neprepoznata dugi niz godina. Prema rezultatima retrospektivnih studija procjenjuje se da su kod većine bolesnika simptomi akromegalije prisutni od 4 do 10 godina prije postavljanja dijagnoze.³ Kardiovaskularne bolesti najčešći su uzrok mortaliteta u tih bolesnika, nakon čega slijede bolesti respiratornog sustava, a potom maligne bolesti.⁴ Smrtnost bolesnika s akromegalijom direktno je povezana sa stupnjem hipersekrecije hormona rasta (HR).⁵

Hrvatsko endokrinološko društvo oformilo je radnu skupinu u kojoj su bili vodeći hrvatski stručnjaci za bolesti hipotalamo-hipofizne regije. Radna je skupina kritički proučila relevantnu znanstvenu literaturu i postojeće smjernice europskih i svjetskih društava te donijela prijedlog smjernica za dijagnostiku i liječenje akromegalije. Smjernice su predstavljene na 5. hrvatskom endokrinološkom kongresu, a svi članovi Hrvatskog endokrinološkog društva mogli su u roku od 15 dana uputiti svoje komentare na prijedlog smjernica. Pošto je razmotrila komentare članova Društva, radna je skupina donijela konačne smjernice za dijagnostiku i liječenje akromegalije.

Dijagnoza akromegalije

Biokemijski kriteriji za dijagnozu akromegalije jesu IGF-1 povišen za dob i izostanak supresije hormona rasta u oralnom testu opterećenja glukozom (OGTT). Prema nekim autorima katkad je za postavljanje dijagnoze dovoljna karakteristična klinička slika uz povišene bazalne vrijednosti IGF-1 i hormona rasta, bez potrebe za izvođenjem OGTT-a.

Potrebno je naglasiti da interpretacija vrijednosti HR-a i IGF-1 uvelike ovisi o pouzdanosti i standardizaciji biokemijskih analiza te adekvatnim referentnim rasponima.⁶ Budući da ovi čimbenici mogu dovesti do značajnih razlika u nalazima različitih laboratorija, preporuka je radne skupine da se biokemijski laboratoriji koriste istim biokemijskim testovima za mjerenje IGF-1 i HR-a koji odgovaraju međunarodnom standardu Svjetske zdravstvene organiza-

* **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Darko Kaštelan, dr. med.; dr. sc. Tina Dušek, dr. med.), **Poliklinika Vili, Zagreb** (prof. dr. sc. Branka Vizner, dr. med.), **Klinika za neurokirurgiju, KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (doc. dr. sc. Živko Gnjidić, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Željka Crnčević Orlić, dr. med.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Vesna Kušec, dr. med.), **Klinika za neurokirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Zdravko Heinrich, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prof. dr. sc. Milan Vrkljan, dr. med.), **Poliklinika Nemetova, Zagreb** (prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. D. Kaštelan, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: dkaštelan@inet.hr
Primljeno 30. studenoga 2011., prihvaćeno 30. studenoga 2011.

cije WHO IS 98/574 za HR⁷ te WHO IS 02/254 za IGF-1.⁸ S obzirom na uporabu različitih faktora konverzije $\mu\text{g/L}$ u IU/L, preporuka je da rezultati HR-a budu izraženi u $\mu\text{g/L}$.

Radi što preciznije interpretacije IGF-1, što je temeljni uvjet odgovarajućeg liječenja bolesnika s akromegalijom, radna skupina smatra da je u perspektivi potrebno napraviti normativne vrijednosti IGF-1 za hrvatsku populaciju.

Mjerenje IGF-BP3 ne pridonosi značajno unaprijeđenju dijagnostičkog postupka i kliničkog praćenja bolesnika s akromegalijom⁹ i rutinski ga nije potrebno određivati.

Ciljevi i metode liječenja

Cilj je liječenja akromegalije smanjiti komplikacije bolesti i mortalitet. U liječenju se rabe kirurške metode, lijekovi i zračenje.

a) Kirurško liječenje

U kirurškom liječenju najčešće se rabi transsfenoidalni pristup.¹⁰

Najveći uspjeh transsfenoidalne operacije postiže se u slučaju intraselarnih mikroadenoma. U specijaliziranim centrima tom se metodom postiže remisija bolesti u 75–95% bolesnika.^{11–14} Rezultati kirurškog liječenja makroadenoma znatno su slabiji i procjenjuje se da 40–60% makroadenoma nije moguće izliječiti kirurški.^{15,16} U tom slučaju indicirana je maksimalna redukcija tumorske mase jer kirurško odstranjenje dijela tumorske mase povećava uspješnost kasnije medikamentne terapije.¹⁷

Kontraindikacije za kirurško liječenje jesu teška kardiomopatija i respiratorna insuficijencija, ali i nedostatak ekspertnog kirurškog tima (ekspertnim kirurgom za područje hipofize smatra se onaj koji izvede najmanje 50 operacija hipofize na godinu).¹⁸

b) Medikamentna terapija

Od lijekova za liječenje akromegalije rabe se agonisti somatostatinskih receptora (SRA), agonisti dopaminergičkih receptora (DA) i antagonist receptora za hormon rasta (GHRA).

1. Agonisti somatostatinskih receptora

Trenutačno registrirani agonisti somatostatinskih receptora djeluju uglavnom na podtipove receptora 2 i 5 čijom aktivacijom smanjuju sekreciju HR-a iz adenoma. Pasireotid je lijek nove generacije koji se nalazi u III. fazi kliničkog ispitivanja, a djeluje i na ostale podtipove somatostatinskih receptora.

Liječenje s pomoću SRA indicirano je:

- ako kirurškim liječenjem nije postignuta kontrola bolesti;
- nakon primjene radioterapije, u vremenskom intervalu do postizanja maksimalnoga radioterapijskog učinka na tumor koji se katkad očituje tek nakon 5–10 godina;
- ako postoje kontraindikacije za kirurško liječenje.

SRA se može rabiti i:

- prijeoperativno, u trajanju od 3 do 6 mjeseci u bolesnika s visokim operativnim rizikom zbog komorbidity.

Jednokratna testna doza oktreetida nije pouzdan prediktor budućega terapijskog odgovora na SRA te ju nema smisla primjenjivati.¹⁹

Ako se dugodjelujućim SRA postiže adekvatna kontrola bolesti, interval između dvije doze lijeka može se pokušati produžiti na više od 4 tjedna.^{20,21}

Najčešće nuspojave primjene SRA jesu žučni kamenci, grčevi u trbuhu, mučnina i osjećaj nadutosti. Zbog nedovoljnog znanja o sigurnosti SRA u trudnoći, trudnicama se savjetuje prekid medikamentne terapije.

2. Agonisti dopaminergičkih receptora

Iz ove skupine lijekova u RH su registrirani bromokriptin i kabergolin. Klinička su istraživanja pokazala veću učinkovitost kabergolina u postizanju remisije bolesti u odnosu prema bromokriptinu.²² U metaanalizi devet kliničkih istraživanja 34% bolesnika postiglo je remisiju bolesti s pomoću monoterapije kabergolinom.²³

Primjena DA je indicirana:

- u bolesnika koji su skloni samo peroralnoj terapiji (DA su jedini peroralni pripravci za liječenje akromegalije);
- u bolesnika s adenomima koji su dominantno laktotropne diferencijacije ako kirurškim liječenjem nije postignuta remisija bolesti;
- u kombinaciji sa SRA, ako monoterapijom SRA nije postignuta kontrola bolesti. Procjenjuje se da oko 50% bolesnika neuspješno liječenih s pomoću SRA može postići kontrolu bolesti dodavanjem DA u terapiju.^{23,24}

3. Antagonist receptora za hormon rasta

Pegvizomant je jedini GHRA prisutan u svijetu, no nije registriran u našoj zemlji. Liječenje pegvizomantom indicirano je ponajprije u bolesnika u kojih nakon primjene svih drugih modaliteta liječenja nije postignuta remisija bolesti.

Pri upotrebi pegvizomanta može doći do oštećenja jetrene funkcije (u oko 25% bolesnika) koje je najčešće tranzitorno te do povećanja tumorske mase (u manje od 2% bolesnika).²⁵

Preciznije smjernice za upotrebu GHRA bit će donesene nakon prikupljanja većeg broja kliničkih podataka o učinku GHRA.

c) Radioterapijske metode

Radioterapijske metode u pravilu su treća linija liječenja akromegalije. Primjenjuju se najčešće u onih bolesnika kojima se kirurškim pristupom i/ili medikamentnom terapijom nije uspjela postići kontrola bolesti. Primjena radioterapijskih metoda katkad dolazi u obzir i prije započinjanja medikamentnog liječenja. Cilj je takvog pristupa uništenje tumora i stvaranje preduvjeta za što raniji prekid relativno skupe medikamentne terapije.

Od radioterapijskih metoda rabe se stereotaksijska radiokirurgija (gama-nož) i konvencionalna radioterapija (konformalno fracionirano zračenje).

Stereotaksijska se radiokirurgija primjenjuje:

- kod tumora manje veličine koji nisu u bliskom kontaktu s optičkom hijazmom.

Dosadašnji rezultati pokazuju da se 5 godina nakon primjene gama-noža remisija bolesti postiže u 30 do 60% bolesnika.^{26,27}

Konvencionalna se radioterapija primjenjuje:

- kod većih tumora ili tumora koji su u bliskom kontaktu s optičkom hijazmom.

Konvencionalnom se radioterapijom 10–15 godina nakon primjene, postiže normalizacija lučenja HR-a i IGF-1 u oko 60% bolesnika.²⁸

Najvažnija nuspojava radioterapije jest hipopituitarizam koji se može javiti s latencijom od 10 i više godina. Prema rezultatima kliničkih studija hipopituitarizam se, neovisno o radioterapijskoj metodi, javlja u oko 50% bolesnika izlo-

ženih radioterapiji.^{28,29} Pored toga, konvencionalna radioterapija povećava rizik od cerebrovaskularnih bolesti³⁰ i pojave sekundarnih tumora.³¹ S obzirom na relativno kratko iskustvo s primjenom gama-noža, kod te metode navedeni rizici još nisu potpuno ispitani.

Kliničko praćenje bolesnika s akromegalijom

U svih bolesnika s akromegalijom potrebno je redovito kliničko praćenje s ciljem procjene učinka liječenja, pravodobnog otkrivanja recidiva bolesti i kontrole potencijalnih komplikacija.

Biokemijski pokazatelji remisije

Određivanje IGF-1, samog ili u kombinaciji s HR-om, najbolji je pokazatelj biokemijskog odgovora na bilo koji oblik liječenja.

a) Određivanje HR-a i IGF-1 nakon neurokirurškog zahvata

HR i IGF-1 potrebno je odrediti tri mjeseca nakon neurokirurškog zahvata. Određivanje HR-a u OGTT-u ima prednost pred određivanjem HR-a u slučajnom uzorku. Neka istraživanja pokazala su da je odgovor HR u OGTT-u učinjenom već u prvom tjednu nakon kirurškog zahvata dobar prediktor izlječenja bolesti.³² Određivanje IGF-1 i HR-a u slučajnom uzorku ili u OGTT-u potrebno je nastaviti i u sljedećim kontrolama. Iako ne postoji suglasnost oko dužine praćenja bolesnika nakon postizanja remisije bolesti, ono vjerojatno ne bi trebalo biti kraće od 10 godina.

b) Određivanje HR-a i IGF-1 uz medikamentnu terapiju

Prvu evaluaciju učinka liječenja i procjenu potrebe za titracijom doze lijeka potrebno je učiniti 3 mjeseca nakon početka primjene lijeka (pod uvjetom da bolesnik dobro podnosi lijek). Vremenski intervali između sljedećih kontrola ovise o kliničkim karakteristikama i prethodnim vrijednostima IGF-1 i HR-a. Kod bolesnika liječenih s pomoću SRA i DA dovoljno je odrediti HR u slučajnom uzorku budući da mjerenje ovog hormona u OGTT-u ne pruža dodatne informacije o aktivnosti bolesti.³³ Kod primjene GHRA u biokemijskom praćenju aktivnosti bolesti potrebno je odrediti samo IGF-1.

c) Kriteriji remisije akromegalije

*Kriteriji za remisiju akromegalije jesu normalna vrijednost IGF-1 za dob i HR u slučajnom uzorku manji od 1,0 µg/L, odnosno HR u OGTT-u manji od 0,4 µg/L.*³⁴

Nakon operacije kod dijela bolesnika mogu se naći normalne vrijednosti HR-a uz povišen IGF-1 i obrnuto.^{16,35} Nepodudarnost nalaza HR-a i IGF-1 otežava procjenu aktivnosti bolesti. Navedena nepodudarnost često je posljedica netočne procjene koncentracije HR-a zbog premalog broja analiziranih uzoraka (pulsatlnost lučenja!) ili neodgovarajuće standardiziranog testa. Ostali uzroci nepodudarnosti ovih dvaju hormona jesu dob, popratne bolesti, genske razlike, peroralna terapija estrogenima, vrijeme uzimanja uzorka i slično. S druge strane, s obzirom na vrijeme poluživota IGF-1 i druge čimbenike koji reguliraju metabolizam ovog hormona, precizna procjena vrijednosti IGF-1 katkad se može učiniti tek nekoliko mjeseci nakon kirurškog zahvata.³²

U slučaju nepodudarnosti nalaza savjetuje se ponavljanje određivanja HR-a (uz višekratno mjerenje, 3–5 puta tijekom 2 sata) i IGF-1. Ako je nepodudarnost nalaza kontinuirano prisutna, odluku o liječenju treba temeljiti na prisutnosti/odsutnosti kliničkih simptoma.

Neuroradiološke dijagnostičke metode

Kontrolnu MR hipofize potrebno je učiniti 3 mjeseca nakon kirurškog zahvata radi procjene rezultata liječenja i definiranja početnog stanja koje će odrediti daljnji ritam radiološkog praćenja. Ako nalaz MR ne upozori na reziduu bolesti, daljnje radiološko praćenje možda i nije potrebno sve dok biokemijski pokazatelji (HR, IGF-1) upućuju na remisiju bolesti.³⁶ Eventualno, u obzir dolazi učiniti još jednu kontrolnu MR snimku nakon 2–3 godine.

Kod medikamentnog liječenja, ako je postignuta biokemijska kontrola bolesti, kontrolni MR hipofize treba učiniti nakon godinu dana, budući da se u tom periodu ostvaruje najveći dio učinka lijeka na smanjenje volumena tumora. Kasnije kontrole MR-om ovise o kliničkoj procjeni. Ako medikamentnim liječenjem nije došlo do biokemijske kontrole bolesti, kontrolni MR hipofize potrebno je učiniti nakon 6 mjeseci, a potom jednom na godinu.¹⁸

Ako je provedena radioterapija (konvencionalna ili stereotaktijska), kontrolni MR hipofize potrebno je učiniti nakon 6 mjeseci, a potom jednom na godinu.

Procjena pituitarne funkcije

Procjenu pituitarne funkcije potrebno je učiniti 3 mjeseca nakon kirurškog liječenja, budući da sam kirurški zahvat može dovesti do nastanka novih hormonskih deficita, ali isto tako može doći i do oporavka prijeoperativnog hipopituitarizma. Disfunkcija stražnjeg reznja hipofize rijetka je postoperativna komplikacija u bolesnika s akromegalijom.

Za procjenu funkcije tireotropnih stanica savjetuje se učiniti mjerenje fT3, fT4 i TSH, za procjenu funkcije gonadotropnih stanica ukupni testosteron kod muškaraca, a estradiol, LH i FSH samo kod žena generativne dobi s amenorejom. Za procjenu funkcije kortikotropnih stanica hipofize preporučuje se učiniti sinaktenski test s određivanjem kortizola u plazmi.

Nakon primjene radioterapije potrebna je dugotrajna kontrola pituitarne funkcije budući da do razvoja hipopituitarizma može doći i nakon više od 10 godina.³⁷

Klinička evaluacija komorbiditeta

Šećerna bolest, hipertenzija, kardiomiopatija, poremećaji spavanja, osteoartritis i povećanje rizika od razvoja drugih neoplazma klinički su važne posljedice neliječene akromegalije. Ti bolesnici zbog toga imaju veću smrtnost u usporedbi s kontrolnom populacijom.⁴

U sklopu kliničkog praćenja akromegalije potrebno je optimalno zbrinjavati sve kliničke manifestacije bolesti, budući da nerijetko biokemijska kontrola akromegalije ne znači istodobno i odgovarajuću kontrolu popratnih bolesti.

Opstruktivna apneja u snu javlja se u 25–60% bolesnika s akromegalijom. Stoga je u svih bolesnika potrebno učiniti rutinsku dijagnostičku obradu s ciljem ispitivanja poremećaja kvalitete sna.

U svih bolesnika s akromegalijom potrebno je pri postavljanju dijagnoze učiniti UZ srca i kolonoskopiju. Bolesnike s polipom debelog crijeva potrebno je dalje klinički pratiti u skladu sa smjernicama za kliničko praćenje neoplazma debelog crijeva.

Zaključak

Posljednjih godina došlo je do velikog unaprjeđenja dijagnostike i liječenja bolesnika s akromegalijom. Uz što ranije otkrivanje bolesti i odgovarajući multidisciplinarni pri-

stup, očekivano trajanje života može biti jednako onom u općoj populaciji i bez popratnih komplikacija.

U perspektivi je potrebno standardizirati testove za HR i IGF-1 uz izradu normativnih vrijednosti za hrvatsku populaciju te riješiti dvojbe oko interpretacije nepodudarnih nalaza HR-a i IGF-1 u procjeni kontrole bolesti.

L I T E R A T U R A

- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of Acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:102–52.
- Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558–73.
- Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Kanibir MN, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and underdiagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:203–8.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandembroucke JP. Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:61–7.
- Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008;159:89–95.
- Arafat AM, Möhlig M, Weickert MO i sur. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1254–62.
- Trainer PJ, Barth J, Sturgeon C, Wieringaon G. Consensus statement on the standardisation of GH assays. *Eur J Endocrinol* 2006;155:1–2.
- Burns C, Rigsby P, Moore M, Rafferty B. The first international standard for insulin-like growth factor-1 (IGF-1) for immunoassay: preparation and calibration in an international collaborative study. *Growth Horm IGF Res* 2009;19:457–62.
- Marzullo P, Di Somma C, Pratt KL i sur. Usefulness of different biochemical markers of the insulin-like growth factor (IGF) family in diagnosing growth hormone excess and deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3001–8.
- Gnjidić Ž. Suvremeno kirurško liječenje tumora selarne regije. *Liječ Vjesn* 2004;126:26–31.
- Mestron A, Webb SM, Astorga R i sur. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004;151:439–46.
- De P, Rees DA, Davies N i sur. Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3567–72.
- Attanasio R, Montini M, Valota M i sur. An audit of treatment outcome in acromegalic patients attending our center at Bergamo, Italy. *Pituitary* 2008;11:1–11.
- Gnjidić Ž. Evaluacija kliničkih, radioloških i laboratorijskih parametara kod akromegaličnih bolesnika operiranih transsfenoidalnim pristupom (disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, 1994.
- Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 2005;152:379–87.
- Dusek T, Kastelan D, Melada A i sur. Clinical features and therapeutic outcomes of patients with acromegaly: single centre experience. *J Endocrinol Invest* 2011 (u tisku).
- Colao A, Attanasio R, Pivonello R i sur. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:85–92.
- Melmed S, Colao A, Barkan A i sur. Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1509–17.
- Pokrajac A, Claridge AG, Shakoor SK, Trainer PJ. The octreotide test dose is not a reliable predictor of the subsequent response to somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2006;154:267–74.
- Biermasz NR, Oever NC, Frolich M i sur. Sandostatin LAR in acromegaly: a 6-week injection interval suppresses GH secretion as effectively as a 4-week interval. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:288–95.
- Klibanski A, Melmed S, Clemmons DR i sur. The endocrine tumor summit 2008: appraising therapeutic approaches for acromegaly and carcinoid syndrome. *Pituitary* 2010;13:266–86.
- Melmed S, Vance ML, Barkan AL i sur. Current status and future opportunities for controlling acromegaly. *Pituitary* 2002;5:185–96.
- Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1327–35.
- Selvarajah D, Webster J, Ross R, Newell-Price J. Effectiveness of adding dopamine agonist therapy to long-acting somatostatin analogues in the management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;152:569–74.
- Schreiber I, Buchfelder M, Droste M i sur. German Pegvisomant Investigators. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:75–82.
- Jezková J, Marek J, Hána V i sur. Gamma knife radiosurgery for acromegaly – long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:588–95.
- Ronchi CL, Attanasio R, Verrua E i sur. Efficacy and tolerability of gamma knife radiosurgery in acromegaly: a 10-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:846–52.
- Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1239–45.
- Castinetti F, Nagai M, Morange I i sur. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3400–7.
- Ayuk J, Stewart PM. Mortality following pituitary radiotherapy. *Pituitary* 2009;12:35–9.
- Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:800–4.
- Feelders RA, Bidlingmaier M, Strasburger CJ i sur. Postoperative evaluation of patients with acromegaly: clinical significance and timing of oral glucose tolerance testing and measurement of (free) insulin-like growth factor I, acid-labile subunit, and growth hormone-binding protein levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6480–9.
- Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:523–7.
- Giustina A, Chanson P, Bronstein MD i sur. Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3141–8.
- Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-1 concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1324–30.
- Zirkzee EJ, Corssmit EP, Biermasz NR i sur. Pituitary magnetic resonance imaging is not required in the postoperative follow-up of acromegalic patients with long-term biochemical cure after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4320–4.
- Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M i sur. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2005;62:210–6.

HRVATSKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE EGZOKRINE PANKREASNE INSUFICIJENCIJE*

CROATIAN GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PANCREATIC EXOCRINE INSUFFICIENCY*

NADAN RUSTEMOVIĆ, ŽELJKO KRZNARIĆ, DARIJA VRANEŠIĆ BENDER,
RAJKO OSTOJIĆ, SILVIJA ČUKOVIĆ ČAVKA, SANDRA MILIĆ, BRANIMIR ANIĆ,
NEVEN LJUBIČIĆ, JASNA MESARIĆ, DAVOR ŠTIMAC**

Deskriptori: Egzokrinska insuficijencija pankreasa – etiologija, komplikacije, liječenje; Lipaza – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Nadomjestna enzimski terapija; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Egzokrinska pankreasna insuficijencija posljedica je brojnih bolesti gušterače (poput kroničnog pankreatitisa ili cistične fibroze) te ekstrapankreasnih bolesti poput celijakije i upalnih bolesti crijeva, ali nastaje i zbog promjena anatomske odnose nakon resekcija pankreasa i kirurških zahvata na crijevima i želucu. Prepoznavanje i adekvatno liječenje ovoga poremećaja bitno utječe na smanjenje najčešćih simptoma, poboljšanje nutritivnog statusa i posljedično smanjenje morbiditeta i mortaliteta. Osnovna klinička posljedica egzokrine pankreasne insuficijencije (EPI) jesu maldigestija i malapsorpcija, u prvom redu masti i vitamina topljivih u mastima, što često rezultira steatorejom. Egzokrinska funkcija gušterače određuje se mjerenjem razina fekalne elastaze 1. Nadomjesna terapija enzimima gušterače okosnica je terapije EPI. Primjena enzima u obliku obloženih minimikrosfera omogućuje otpornost u kiselome mediju i osigurava prijelaz enzima iz želuca istodobno s hranom. U odraslih osoba preporučena doza pankreasnih enzima ovisi o težini pankreatične insuficijencije te o veličini obroka i udjelu masti, a kreće se od 25.000 do 80.000 Ph. Eur. j. lipaze po obroku. Uz glavne obroke preporučuje se od 25.000 do 80.000 Ph. Eur. j., a uz međuobroke 10.000 do 40.000 Ph. Eur. j. lipaze. Nadomjesnu enzimsku terapiju potrebno je uzimati uz obrok kako bi se osiguralo adekvatno miješanje enzima s himusom. U bolesnika koji ne reagiraju adekvatno na terapiju mogu se primijeniti znatno više doze enzima, a pritom se preporučuje pokušaj terapije inhibitorima protonске pumpe. Bolesnici s EPI trebaju konzumirati manje, ali češće obroke uz potpunu apstinenciju od unosa alkohola. Ograničenje unosa masti ne preporučuje se.

Descriptors: Exocrine pancreatic insufficiency – etiology, complications, therapy; Lipase – therapeutic use, administration and dosage; Enzyme replacement therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Pancreatic exocrine insufficiency is a major consequence of pancreatic diseases (e. g. chronic pancreatitis and cystic fibrosis), extrapancreatic diseases like celiac disease and Crohn's disease, and gastrointestinal and pancreatic surgical resections. Recognition of this entity is highly relevant to avoid malnutrition-related morbidity and mortality. The main clinical consequence of PEI is fat maldigestion and malabsorption, resulting in steatorrhea. Pancreatic exocrine function should be assessed by measuring levels of faecal elastase-1. Pancreatic enzyme replacement therapy is the mainstay of treatment for PEI. Administration of enzymes in form of enteric-coated minimicrospheres avoids acid-mediated lipase inactivation and ensures gastric emptying of enzymes in parallel with nutrients. In adults, the initial recommended dose of pancreatic enzymes is 25.000 units of lipase per meal, titrating up to a maximum of 80000 units of lipase per meal. Large meals require 25.000 – 80.000 units of lipase per meal while snacks require 10.000 – 40.000 units of lipase per meal. Oral pancreatic enzymes should be taken with meals to ensure adequate mixing with the chyme. Adjunct therapy with acid-suppressing agents may be useful in patients who continue to experience symptoms of PEI despite high-dose enzyme therapy. Patients with PEI should be encouraged to consume small, frequent meals and to abstain from alcohol. Dietary fat restriction is not recommended for patients with PEI.

Liječ Vjesn 2012;134:141–147

Gušterača ima središnju ulogu u probavi jer izlučuje više vrsta probavnih enzima u gastrointestinalni sustav. Oslobođanje enzima pankreasa usklađeno je međugrom neural-

nih i hormonskih čimbenika koji se javljaju kao odgovor na ulazak hrane u gastrointestinalni sustav. Neravnoteža ovih zbivanja često vodi prema nastanku nutritivnih poremećaja

* Smjernice Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga društva za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva i Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora / Guidelines of Croatian Society of Clinical Nutrition, Croatian Medical Association, Croatian Society for Quality Improvement in Health Care, Croatian Medical Association, Croatian Society of Gastroenterology, Croatian Society of Rheumatology, Croatian Medical Association

** Hrvatsko gastroenterološko društvo (prof. dr. sc. Rajko Ostojić, dr. med.; prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr. med.; dr. sc. Silvija Čuković Čavka, dr. med.; prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.; prof. dr. sc. Neven Ljubi-

čić, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.), Hrvatsko društvo za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite HLZ-a (prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.; doc. dr. sc. Jasna Mesarić, dr. med.), Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a (prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ž. Krznarić, Klinička jedinica za kliničku prehranu i Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr
Primljeno 5. travnja 2012., prihvaćeno 10. travnja 2012.

i pothranjenosti te pojavnosti simptoma vezanih uz maldigestiju i malapsorpciju nutrijenata.¹

Ulogu gušterače u procesu probave i apsorpcije hrane obilježava dostatna sekrecija egzokrinih enzima, u prvom redu lipaze, amilaze, tripsina i kimotripsina te natrijeva hidrogenkarbonata. Sekrecijom inzulina i glukagona definirana je endokrina funkcija gušterače te uloga u metabolizmu makronutrijenata.

Broj odraslih bolesnika koji pokazuju znakove zatajivanja pankreasne funkcije raste posljednjih godina u razvijenim zemljama svijeta. Vodeći su uzroci porast incidencije kroničnog pankreatitisa kao posljedica prekomjernog konzumiranja alkohola te produljenje životnog vijeka bolesnika s cističnom fibrozom.²

U ovim smjernicama posebnu pozornost posvećujemo relativnoj i apsolutnoj insuficijenciji egzokrine funkcije gušterače te bolestima i stanjima, koja dovode do njezina nastanka kao i načinu liječenja.

Gušterača ima važne funkcionalne pričuve, a klinički znakovi nedostatne sekrecije probavnih enzima javljaju se tek kada je smanjenje sekrecije enzima, u prvom redu pankreasne lipaze, veće od 90%, što je posljedica znatnog oštećenja ili gubitka žljezdanog parenhima. Budući da je glavni stimulus za sekreciju pankreasnih enzima hrana, osobito mast u duodenumu, moguće smanjenje sekrecije može biti posljedica i asinkronije nakon obroka. U fiziološkim situacijama sekrecija egzokrinih enzima svoj vrhunac dosegne unutar prvog sata nakon obroka, a nešto niže razine oslobađaju se u idućih nekoliko sati.

Nerijetko insuficijencija egzokrine funkcije gušterače nastaje zbog opstrukcije na razini Vaterove papile, zajedničkog voda ili pankreasnog kanala.

Relativnom insuficijencijom nazivamo stanja u kojima je fiziološka razina sekrecije enzima barem u početnim fazama očuvana, ali zbog različitih funkcionalnih ili kliničkih stanja nedovoljna kao u slučajevima hipersekrecije želučane kiseline u Zollinger-Ellisonovu sindromu ili u stanjima nakon gastrektomije.³

Apsolutna egzokrina insuficijencija jest stanje količinski nedostatne sinteze ili sekrecije enzima kao posljedice smanjenja parenhima gušterače, što dovodi do poremećaja probave te razvoja kliničkih simptoma. Klasični su primjeri ovog stanja cistična fibroza i kronični alkoholni pankreatitis.

U kliničkoj slici egzokrine insuficijencije gušterače vodeći je problem malapsorpcija masti te posljedična steatorreja. Uz to nerijetko se javljaju bol u trbuhu, meteorizam i flatulencija te značajan gubitak tjelesne mase.^{3,4}

U dijagnostici egzokrine insuficijencije gušterače doskora je određivanje količine masti u uzorku trodnevne stolice bilo »zlatni standard« koji nije nailazio na suradljivost ni bolesnika ni odjelnog i laboratorijskog osoblja.⁵

Od indirektnih testova danas važnu ulogu ima određivanje fekalne elastaze 1 koja se nametnula kao standard u kliničkom radu.

Razina fekalne elastaze niža od 200 mcg/g u stolici govori u prilog umjerenoj pankreasnoj insuficijenciji, a niža od 100 mcg/g u prilog teškoj egzokrinom insuficijenciji gušterače.⁶

Ove smjernice nastale su suradnjom kliničara različitih disciplina koji se bave različitim aspektima skrbi o bolesnicima s egzokrinom pankreasnom insuficijencijom. Pri razvoju smjernica, konzultirani su znanstveni i stručni izvori, poglavito iz baza Medline, EMBASE i Cochrane Library.

Ciljevi rada

Egzokrina pankreasna insuficijencija posljedica je brojnih bolesti pankreasa, a često se javlja i zbog kirurških zahvata u gastrointestinalnom sustavu te kod više ekstra-pankreasnih bolesti koje navodimo u ovim smjernicama. U Hrvatskoj ne postoje jedinstvene smjernice za liječenje egzokrine insuficijencije gušterače. Svjesni navedenih činjenica i posljedične nužnosti za definiranje smjernica za liječenje bolesnika s egzokrinom insuficijencijom gušterače u Republici Hrvatskoj, autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga gastroenterološkog društva), organizirali izradu smjernica koje u ovom tekstu predstavljamo.

Smjernice su izradene s ciljem da upozore na specifičnosti terapije i nutritivne potpore različitih bolesti koje se manifestiraju egzokrinom insuficijencijom gušterače.

Radna verzija smjernica predstavljena je 15. 11. 2011. u Zagrebu. Konačni je tekst revidiran tijekom siječnja i veljače 2012., uz prihvaćanje primjedaba članova radne skupine koje su pristigle e-poštom.

Način rada

Tijekom 2011. godine u organizaciji Hrvatskoga društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora održano je nekoliko stručnih sastanaka na kojima se raspravljalo o problemu liječenja egzokrine pankreasne insuficijencije. U završnoj otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 15. 11. 2011. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskoga društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga društva za kvalitetu medicinske skrbi Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga gastroenterološkog društva, kao i stručnjaci iz Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, KBC-a Sestre milosrdnice i Kliničkoga bolničkog centra Rijeka. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza iz baza Medline, EMBASE i Cochrane Library te u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade smjernice za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije u bolesnika u Republici Hrvatskoj.

Tijekom siječnja i veljače 2012. godine, nakon što je izrađena radna verzija teksta, još smo jedanput stupili u vezu sa svim članovima tima glede možebitnih nadopuna, a primjedbe dostavljene e-poštom uvrštene su u konačni tekst.

Sličan model izrade smjernica primijenjen je i pri izradi Hrvatskih smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseline i meggestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije⁷ te Hrvatskih smjernica za primjenu enteralne prehrane u Crohnoj bolesti,⁸ kao i Hrvatskih smjernica za prehranu osoba starije dobi (1. i 2. dio).^{9,10}

Najčešći klinički entiteti kod kojih se pojavljuje egzokrina insuficijencija gušterače

Cistična fibroza

Cistična fibroza (CF) nasljeđuje se autosomno recesivno, pojavnost je u bijeloj rasi 1:2500 novorođenih, a u podlozi je poremećaj u sintezi glikoproteina koji regulira membranske protoke vode i elektrolita, osobito klorida.

Klinički je CF karakterizirana u prvom redu respiratornim komplikacijama uz progresivan nastanak bronhiektazija, narušenom funkcijom probavnog sustava uz znatno oštećenje parenhima gušterače te nastankom teške pothranjenosti uz deficit makronutrijenata, u prvom redu masti i proteina te vitamina topljivih u mastima.¹¹ Životni vijek bolesnika znatno je skraćen, no zahvaljujući naprecima u ranoj detekciji i u terapiji, sve veći broj bolesnika ulazi u odraslu dob s očekivanim trajanjem života do 40 godina.

Egzokrina insuficijencija gušterače te narušeni nutritivni status nastupaju u djetinjstvu u gotovo 85% bolesnika i veliki su izazov u liječenju ove skupine bolesnika.¹² Nakupljanje viskozog, visokoproteinskog sadržaja u lumenu kanalića gušterače na svim razinama dovodi do opstrukcije, a potom i razaranja acinusnih stanica uz fibrozu te nastanak egzokrine insuficijencije. U kliničkoj slici dominiraju obilne, masne stolice izrazito neugodna mirisa. Malapsorpcijski sindrom nastupa kada se sekrecija enzima spušta ispod 1–2% normalnih vrijednosti.¹³

Kronični pankreatitis

Jedan od najčešćih uzroka nastanka egzokrine insuficijencije gušterače je kronični pankreatitis. Karakteriziran je progresivnim i ireverzibilnim oštećenjem endokrine i egzokrine funkcije gušterače.¹ Etiologija bolesti je različita, no u 60–70% slučajeva uzrok bolesti je alkohol, a u tih bolesnika egzokrina insuficijencija nastaje 5–6 godina nakon pojave bolesti.^{1,14} Dominantan simptom kod bolesnika s kroničnim pankreatitisom je bol koju često nije moguće kontrolirati bez opioidnih analgetika ili neurolize celijačnih ganglija. Kronični pankreatitis može dovesti do stenozne ne samo pankreasnih vodova već i bilijarnih putova, pa i stenozne lumena dvanaesnika.

Steatoreja kao klasični znak bolesti javlja se relativno kasno u kliničkom tijeku te je znakove egzokrine insuficijencije potrebno prepoznavati ranije kako bi se prevenirao nastanak teške pothranjenosti. Uz steatoreju često su prisutni meteorizam, abdominalna nelagoda i znatan gubitak tjelesne težine.⁵

Akutni pankreatitis

Akutna upala gušterače čest je entitet, etiološki najčešće povezan s abuzusom alkohola ili kolelitijazom, a spektar manifestacija kreće se od blagog do vrlo teškog oblika. U brojnim slučajevima akutnog pankreatitisa prati se privremena i značajna egzokrina insuficijencija koja može trajati više mjeseci pa i godina, a uočena je u gotovo polovine bolesnika s akutnim pankreatitisom.¹⁵

Težina egzokrine insuficijencije korelira s opsegom nekroze tijekom akutne manifestacije bolesti. U radu Bozhurta i suradnika analizirana su 53 bolesnika nakon teškoga nekrotizirajućeg pankreatitisa. Četiri tjedna nakon pankreatitisa 74% ispitanika imalo je blagu do umjereno tešku egzokrinu insuficijenciju gušterače, dok je 26% bolesnika pokazivalo težak poremećaj funkcije. Čak 80–85% bolesnika pokazivalo je znakove pankreasne insuficijencije i 18 mjeseci nakon inicijalnog događaja.⁴

Ne iznenađuje što su veća frekvencija i težina egzokrine insuficijencije češće u alkoholnom pankreatitisu nego u onom bilijarne etiologije, s obzirom na to da bolesnici s akutnim pankreatitisom alkoholne etiologije najčešće već pri pojavi akutne atake bolesti imaju prisutne kronične promjene tkiva gušterače u smislu latentne egzokrine insuficijencije.¹⁶

Pankreatektomija

Pankreatektomija je terapijska opcija kod benignih i malignih bolesti gušterače. Različiti tipovi resekcija gušterače uzrokuju različitu razinu egzokrine insuficijencije. U svih bolesnika s resekcijom gušterače potrebno je potvrditi egzokrinu insuficijenciju te diferencirati takve bolesnike budući da dugotrajno uzimanje oralnih pankreasnih enzima može značajno poboljšati kvalitetu života.^{17,18}

Neresektibilni karcinom gušterače

U 90% bolesnika s karcinomom gušterače postoji gubitak težine u vrijeme dijagnosticiranja bolesti.¹⁹ U prvom redu radi se o složenoj mehanizmu tumorske kaheksije koja je posljedica međuigre tumora i imunosnog sustava domaćina. Gubitak težine dijelom je uzrokovan maldigestijom i malapsorpcijom, a može biti i rezultat neprimjerenog izlučivanja enzima.^{20,21}

Gastrektomija

Gastrektomija je indicirana u liječenju karcinoma, katkad kod krvarećih ulkusa, polipa te perforacija. U većine bolesnika u kojih je učinjena parcijalna ili totalna gastrektomija razvija se sekundarna egzokrina insuficijencija.^{1,22} U visokom postotku prisutna je i steatoreja. Studije konzistentno potvrđuju znatno sniženje sekrecije bikarbonata i lipaze iako mehanizmi nisu potpuno objašnjeni. Jedan od mogućih razloga jest poremećena anatomija nakon kirurškog zahvata što dovodi do nesinkroniziranog izlučivanja žuči i pankreasnog sekreta, neadekvatnog miješanja hrane i pankreasnog soka te kratkog kontakta hrane i probavnih enzima. Smanjeno lučenje gastrina i povišena razina kolekistokinina dodatni su mehanizmi koji utječu na razvoj egzokrine pankreasne insuficijencije.¹

Kirurški zahvati na crijevima

Kirurgija tankog crijeva zadnjih godina doživljava pravu ekspanziju. Egzokrina insuficijencija gušterače može nastati nakon resekcija pojedinih segmenata tankog crijeva zbog različitih kliničkih stanja kao što su Crohnova bolest, tumori, ulceracije, gangrena, opstrukcija ili trauma. Budući da se u podlozi radi o vrlo složenim kompenzacijskim homeostatskim mehanizmima s ciljem očuvanja preostale apsorpcijske funkcije tankog crijeva, u situacijama kada prijete nastanak zatajenja crijevnog funkcije nerijetko dolazi i do hipertrofije gušterače i očuvanja volumena sekrecije egzokrinih enzima.⁴ Hipersekrecija gastrina koja se javlja nakon resekcija većih segmenata tankog crijeva pokazuje trofičko djelovanje na parenhim gušterače, uz znatan porast ukupne DNK, što upućuje na staničnu hiperplaziju. Hipergastrinemia, bilijarna i pankreasna sekrecija imaju važnu ulogu u ranom adaptacijskom periodu preostalih segmenata crijeva. Ipak, izgleda da funkcionalna aktivnost gušteračnih enzima pokazuje nešto niže razine negoli što je očekivano te stoga nije naodmet napomenuti da u ovim situacijama možemo očekivati i znakove egzokrine insuficijencije kao što su bol, proljev, steatoreja, mučnina, malapsorpcija i gubitak tjelesne težine.¹

Upalne bolesti crijeva (UBC)

Egzokrina pankreasna insuficijencija može biti ekstraintestinalna manifestacija upalne bolesti crijeva. Rezultati studija koje se bave ovim problemom variraju ovisno o načinu selekcije bolesnika i o dijagnostičkim testovima koji se rabe.²³ Određivanje humane fekalne elastaze 1 (FE-1) u sto-

lici neinvazivan je test u dijagnostici pankreasne insuficijencije kojemu je evidentirana osjetljivost između 54 do 95% i specifičnost od oko 80%.²⁴ Pregledom literature nalazi se da u testu fekalne elastaze 1 kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva čak 11,8 do 18% bolesnika ima niske vrijednosti FE-1, što može upućivati na egzokrinu insuficijenciju gušterače.^{25,26} EPI u bolesnika s upalnim bolestima crijeva klinički je karakterizirana najčešće benignim tijekom i reverzibilnošću. S druge strane treba imati na umu da su učestale stolice, vezane za stupanj upalne aktivnosti bolesti, kod određenog broja bolesnika odgovorne za lažno pozitivni nalaz testa FE-1.

Celijakija

Podaci iz novijih studija iz temelja su promijenili znanje o celijakiji, osobito u odraslih bolesnika.²⁷ Pankreasna egzokrina insuficijencija čest je nalaz kod bolesnika s neliječenom celijakijom.^{28,29} Procjenjuje se da se kod 40% ovih bolesnika registrira neki oblik EPI.²⁹ Određeni broj bolesnika unatoč striktnoj bezglutenskoj dijeti zadržava neke od simptoma osnovne bolesti, najčešće proljev. Tada treba misliti na EPI koja se uspješno može korigirati supstitucijskom terapijom pankreasnim enzimima kako bi se bolesnicima poboljšala kvaliteta života.^{30,31} Pankreasna egzokrina insuficijencija u celijakičara najčešće je reverzibilna te nestaje nakon oporavka atrofije crijevnih resica bezglutenskom dijetom.³²

Diabetes mellitus

Egzokrini i endokrini dijelovi gušterače povezani su anatomski i fiziološki te patološki proces jedne funkcionalne cjeline može utjecati na drugu i obrnuto. Često je egzokrina PI udružena s dijabetesom, s prevalencijom od oko 42%.³³ bilo da se radi o tipu 1 ovisnom o inzulinu (45–55%) ili tipu 2 dijabetesa neovisnom o inzulinu (30–35%).

Objašnjenja se temelje na nekoliko hipoteza: nedostatku inzulina kao trofičkog faktora za stanice egzokrinog pankreasa, promjenama u sekreciji i djelovanju drugih hormona endokrinog pankreasa, autoimunom odgovoru na zajedničke egzokrine i endokrine antigene, a u posljednje se vrijeme spekulira da su morfološke i funkcionalne promjene posljedica dijabetičke neuropatije.³⁴ Dobro je znano da dijabetes može biti posljedica preegzistentne bolesti egzokrinog pankreasa, kao što je kronični pankreatitis. Incidencija dijabetesa uzrokovana bolešću egzokrinog pankreasa čini se podcijenjenom, jer ona čini više od 8% generalne dijabetičke populacije. Upravo ta klinička opservacija postojanja udružene egzokrine i endokrine insuficijencije gušterače dovela je do reklasifikacijskih studija i etabliranja entiteta koji se katkad naziva diabetes mellitus tipa 3.³³

Supstitucijska terapija pankreatičnim enzimima kod ovih pacijenata ovisi o kliničkoj slici, poglavito steatoreji, dok je za potvrdu kliničke koristi potrebno više konfirmacijskih studija.

Reumatske bolesti

Zahvaćanje egzokrinog dijela gušterače moguće je u upalnim reumatskim bolestima. U bolesnika s kliničkim znakovima egzokrine pankreasne insuficijencije nejasna uzroka treba pomisliti na sustavne autoimunske bolesti kao moguću uzrok (odrediti ANF). Blagi serozni pankreatitis viđa se u sklopu SLE-a (izravno zbog bolesti, rjeđe ijatrogeno). Zahvaćanje pankreasa češće se spominje u sklopu zahvaćanja drugih egzokrinih žlijezda u Sjögrenovoj bolesti (autoimunska egzokrinopatija, skr. SSjō).³⁵ Često je preklapanje SSjō i primarne bilijarne ciroze,³⁶ a opisana je skupina pre-

klapajućih autoimunskih poremećaja povezanih s povišenom razinom IgG4 (SSjō, primarna bilijarna ciroza, autoimunsni pankreatitis, retroperitonealna fibroza).³⁷ U literaturi se opisuje veća učestalost celijakije u bolesnika sa SSjō u odnosu prema općoj populaciji.³⁸ Iako je porast serumskih amilaza u bolesnika sa SSjō relativno čest, strukturne lezije vidljive na CT-u bitno su rjeđe. Nakon postavljanja dijagnoze osnovne bolesti dijagnostika i obrada egzokrine pankreasne insuficijencije u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima provode se jednako kao u ostalim bolestima.

Sindrom iritabilnog crijeva (SIC)

Ovaj učestali sindrom karakteriziran je bolima u trbuhu, nadimanjem i poremećajima u ritmu pražnjenja, odnosno stolica. Moguće je da pridružena EPI može pogoršavati simptome SIC kod pacijenata s predominantnim proljevima, gdje supstitucijska terapija može reducirati proljeve i ublažiti abdominalne boli.³⁹

Virus humane imunodeficijencije (HIV)

Malapsorpcija masti čest je problem u pacijenata s HIV-infekcijom. Procjenjuje se da je steatoreja posljedica egzokrine PI u oko 30% pacijenata.⁴⁰ Supstitucijska terapija pankreasnim enzimima može reducirati gubitak masti.

Shwachman-Diamondov sindrom

Shwachman-Diamondov sindrom rijedak je autosomno recesivni poremećaj koji je karakteriziran hipoplazijom gušterače uz egzokrinu insuficijenciju, neutropeniju, trombocitopeniju ili anemiju i promjene skeleta koje dovode do niskog rasta.

Steatoreja je vodeći simptom. S vremenom dolazi do oporavka apsorpcije, ali ne i do oporavka sekrecije gušteračnih enzima.⁴¹

Liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije nadomjesnom terapijom enzimima pankreasa

Pankreasni enzimi već se više od stotinu godina uspješno rabe u liječenju maldigestije hranjivih tvari uzrokovane zatajenjem egzokrine funkcije gušterače.

Cilj je liječenja egzokrinog zatajivanja pankreasa osigurati optimalne količine pankreasnih enzima koji će se ravnomjerno i izdašno pomiješati s hranom u želucu te istodobno s himusom ući u duodenum.⁴² S hranom se u želucu mogu optimalno pomiješati te bez teškoća proći kroz pilorički kanal jedino čestice enzima pankreasa promjera od 0,7 do 1,6 mm koje nazivamo minimikrosferama. Enzime minimikrosfera štiti od inaktivacije kiselim želučanim sadržajem acidorezistentna ovojnica. Tako se osigurava aktivacija enzima gušterače u pravo vrijeme i na pravome mjestu – u duodenumu.⁴³

Nakon oralne primjene kapsule se brzo otapaju u želucu i oslobađaju stotine minimikrosfera. To je princip višejedinčnih doza koji osigurava dobro miješanje minimikrosfera s himusom, istodoban prolaz s himusom kroz pilorički kanal i optimalnu raspodjelu enzima u himusu. Kada minimikrosfere stignu do tankog crijeva, njihova se ovojnica vrlo brzo otapa (pri pH \geq 5,5) oslobađajući enzime s lipolitičkom, amilolitičkom i proteolitičkom aktivnošću, kako bi osigurali probavu masti, škroba i bjelančevina. Produkti enzimske razgradnje zatim se apsorbiraju, odmah ili nakon daljnje hidrolize intestinalnim enzimima.^{44–47}

Rezultati kliničkih ispitivanja i praktična iskustva temelj su današnjih preporuka koje upućuju na primjenu 25.000–

80.000 Ph. Eur. j. lipaze kao standardne terapijske doze potrebne za probavu glavnih dnevnih obroka. Za manje obroke i međuobroke preporučuje se doza od 10.000 do 40.000 Ph. Eur. j. lipaze. Iako vrijede ove opće smjernice, dozu treba prilagoditi svakom bolesniku u skladu s težinom osnovne bolesti, stupnjem maldigestije i sadržajem masti u obroku.¹

U slučaju neuspjeha inicijalne nadomjesne terapije enzimima gušterače valja razmotriti potencijalne uzroke neuspjeha. Najčešći je uzrok neuspjeha terapije subdiziranje enzimima gušterače. Stoga je logičan prvi potez povišenje doze, uz motrenje resorpcije masti i kliničkog odgovora, do maksimalnih 10.000 Ph. Eur. j. lipaze po kilogramu tjelesne mase na dan, što je doza koju možemo primijeniti kod najtežih oblika insuficijencije primjerice u djece s cističnom fibrozom. Uz to može biti potrebna i inhibicija gastrične sekrecije uz pomoć inhibitora protonске pumpe.^{1,4}

Tablica 1. Standardna terapija pankreasnim enzimima kod egzokrine pankreasne insuficijencije

Table 1. Standard therapy with pancreatic enzymes in pancreatic exocrine insufficiency

Obrok/Meal	Pankreasni enzimi/Pancreatic enzymes (Eur. j.)
Zajutak/Lunch	10.000–40.000
Doručak/Breakfast	25.000–80.000
Ručak/Dinner	25.000–80.000
Užina/Snack	10.000–40.000
Večera/Supper	25.000–80.000

Tablica 2. Pripravci dostupni u Republici Hrvatskoj za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije⁴⁸

Table 2. Preparation available in the Republic of Croatia for treatment of pancreatic exocrine insufficiency⁴⁸

Naziv/Name Proizvođač/ Manufacturer	Sastav/Ingredients	Oblik/Form
KREON® 10.000 Abbott Laboratories	lipaza, amilaza, proteaza lipase, amylase, protease	20 ili/or 100 kapsula/ capsules (10.000+8.000 + 600 Ph. Eur. j.)
KREON® 25.000 Abbott Laboratories	lipaza, amilaza, proteaza lipase, amylase, protease	100 kapsula/capsules (25.000 + 18.000 + 1.000 Ph. Eur. j.)
KREON® 40.000 Abbott Laboratories	lipaza, amilaza, proteaza lipase, amylase, protease	50 ili/or 100 kapsula/ capsules (25.000 + 40.000 + 1.600 Ph. Eur. j.)

Nutritivna potpora kod egzokrine pankreasne insuficijencije

Svaki poremećaj egzokrine funkcije gušterače zahtijeva posebnu pozornost s obzirom na nutritivne aspekte terapije.

Opći principi dijetoterapije egzokrine insuficijencije gušterače

Procjena nutritivnog statusa

Svakom bolesniku s dijagnosticiranom egzokrinom insuficijencijom gušterače potrebno je procijeniti nutritivni status nekom od validiranih metoda, kao što je Nutrition Risk Screening 2002 (NRS2002).⁴⁹ U proces procjene nutritivnog rizika i propisivanja nutritivne njege preporučljivo je uključiti klinički tim za nutritivnu terapiju.

Gubitak tjelesne mase u odraslih osoba ili nedovoljan prirast tjelesne mase u djece učestale su manifestacije koje prate EPI, zbog razvoja malapsorpcije masti i izbjegavanja hrane zbog bojazni od abdominalne boli.¹ Moguća je pojava malapsorpcije vitamina topljivih u mastima (A, D, E i K), iako je klinička manifestacija simptoma deficita rijetka. Također, zabilježen je i nedostatak vitamina B12. Ujedno valja imati na umu da je osteopenija prepoznata komplikacija kroničnog pankreatitisa. Kod oboljelih alkoholičara postoji poseban rizik od nedostatka tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2) i piridoksina (vitamina B6). Ako razine vitamina u serumu upućuju na deficit, valja primijeniti nadomjesne vitaminske pripravke.

Ritam obroka i specifične nutritivne intervencije

Prihvatljivije je unos hrane tijekom dana raspodijeliti na šest ili više manjih obroka negoli na tri veća obroka. Obilniji obroci često nisu privlačni pacijentima sa simptomatskim EPI te se manji obroci najčešće bolje podnose. Smatra se da je smjesa himusa i enzima gušterače učinkovitija kada se konzumiraju manji obroci. Takav način prehrane može povećati sadržaj energije, proteina i mikronutrijenata u prehrani i stoga olakšati prirast tjelesne mase te dovesti do poboljšanja nutritivnog statusa.¹

Preporučuje se adekvatan unos energije od 30 do 35 kcal/kg, a dijeta treba biti bogata ugljikohidratima i proteinima. Uobičajene preporuke podrazumijevaju unos proteina od 1,0 do 1,5 g/kg tjelesne mase na dan, a masti osiguravaju <30 do 40% ukupnih dnevnih kalorija. Osnovni je cilj nutritivne terapije osigurati adekvatan rast u djece i prevenirati gubitak tjelesne mase u odraslih.

Budući da alkohol inhibira izlučivanje lipaze te stoga pridonosi malapsorpciji masti, apstinencija od alkohola ključna je kod svakog poremećaja egzokrine funkcije gušterače. S vremenom, konzumacija alkohola može uzrokovati još jače i brže propadanje funkcije gušterače.¹

Nekoć se unos masti prehranom kod pacijenata s EPI ograničavao kako bi se izbjegla njihova malapsorpcija i smanjila pojava steatoreje. Međutim prehrana s niskim unosom masti ima i nisku energetske vrijednosti, a smanjen je i unos vitamina topljivih u mastima, koji se ionako nedovoljno apsorbiraju u osoba s EPI. Suvremeni pristup dijetoterapiji EPI ne zahtijeva ograničenje unosa masti. Urvanotežena prehrana u kombinaciji s adekvatnom nadomjesnom terapijom enzimima gušterače uspješno se provodi u većine oboljelih.¹ U pacijenata u kojih je restrikcija masti ipak potrebna stupanj ograničenja unosa masti ovisi o težini malapsorpcije masti. Općenito, obično se podnosi prosječni unos od manje od 40 do 60 g na dan.¹⁴

Trigliceridi srednje dugog lanca (MCT) apsorbiraju se izravno u portalnu cirkulaciju i pritom nije potrebna pankreasna lipaza. MCT se kao dodatak prehrani može rabiti kao nadopuna unosu masti i kalorija u pacijenata s teškom malapsorpcijom, iako upotrebu katkad ograničava njihov teško prihvatljiv okus. U pacijenata čiji simptomi opstaju unatoč nadomjesnoj enzimskoj terapiji ili vrlo teško dobivaju na tjelesnoj masi indiciran je ipak i dodatak MCT-a prehrani. Pritom valja imati na umu da su MCT-ulja osjetljiva na toplinu i stoga se ne mogu rabiti za prženje i pečenje. Najbolje ih je davati enteralnim pripravcima ili već pripremljenoj hrani.^{1,14}

Najvažniji principi nutritivne terapije kroničnog pankreatitisa jesu smanjenje steatoreje i adekvatan unos energije. Više od 80% pacijenata moguće je adekvatno liječiti normalnom prehranom i potporom enzimima gušterače. U 10–15%

svih bolesnika indicirani su enteralni pripravci primjenjivi oralnim putem kao dodatak prehrani. Hranjenje putem sonde indicirano je u približno 5% pacijenata s kroničnim pankreatitisom.

Uobičajena prehrana dovoljna je u većini slučajeva, no, ako je kalorijski unos nizak, mogu se davati oralni nutritivni suplementi (ONS) s cjelovitim proteinima te enzimi gušterače. Ako se oni dobro ne podnose, valja pokušati s ONS na temelju peptida koji su vjerojatno učinkovitiji od intaktnih proteina.⁵⁰

Primjena potpune parenteralne prehrane u bolesnika s EPI indicirana je rijetko, a tada se uglavnom radi o opstruktivnim smetnjama pasaži himusa te u onih s kompleksnom fistulirajućom bolešću.⁵¹

Usklađivanje obroka s terapijom probavnim enzimima

Vrijeme uzimanja terapije enzimima može utjecati na učinkovitost primijenjenih enzima gušterače. Ako se enzimi uzmu prije obroka, teorijski, mogu napustiti želudac prije nego što to učini obrok i u tom se slučaju samo dio obroka može adekvatno probaviti. Ako se enzimi uzmu nakon obroka, dio obroka može napustiti želudac prije enzima i ponovno probava ostaje nepotpuna. Najbolji je pristup uzeti enzime s obrokom ili tijekom njega, odnosno preporučuje se uzeti pola ili trećinu ukupne doze na početku obroka, a ostatak tijekom obroka.⁴

Zaključci

1. Egzokrina pankreasna insuficijencija javlja se kao posljedica više kliničkih entiteta, poglavito bolesti gušterače, ali i brojnih drugih bolesti i kirurških zahvata u probavnom sustavu.
2. Mjerenje fekalne elastaze 1 temelj je dijagnostike egzokrine funkcije gušterače. Razina fekalne elastaze niža od 200 mcg/g u stolici govori u prilog umjerenj pankreasnoj insuficijenciji, a niža od 100 mcg/g u prilog teškoj egzokrinnoj insuficijenciji gušterače.
3. Cilj je liječenja egzokrinog zatajivanja pankreasa osigurati unos optimalnih količina pankreasnih enzima koji će se ravnomjerno i izdašno pomiješati s hranom u želucu te istodobno s himusom ući u duodenum.
4. Okosnica terapije egzokrine pankreasne insuficijencije jest supstitucija enzima pankreasa. Uz glavne obroke valja primijeniti dozu od 25.000 do 80.000 Ph. Eur. j., dok se uz međuobroke preporučuje davanje 10.000–40.000 Ph. Eur. j.
5. Vrijeme uzimanja terapije enzimima može utjecati na učinkovitost primijenjenih enzima gušterače te je najbolji pristup uzeti enzime s obrokom ili tijekom njega, a ne prije ili nakon obroka. Točnije, preporučuje se uzeti pola ili trećinu ukupne doze na početku obroka, a ostatak tijekom obroka.
6. Uravnotežena prehrana u kombinaciji s adekvatnom nadomjesnom terapijom enzimima gušterače uspješno se provodi u većine oboljelih. Osnovni je cilj nutritivne terapije osigurati adekvatan rast u djece i prevenirati gubitak tjelesne mase u odraslih.
7. Preporučuje se adekvatan unos energije od 30 do 35 kcal/kg, a dijeta treba biti bogata ugljikohidratima i proteinima.
8. Suvremeni pristup dijetoterapiji EPI ne zahtijeva ograničenje unosa masti prehranom. Uobičajene preporuke podrazumijevaju unos proteina od 1,0 do 1,5 g/kg tjelesne mase na dan, a masti osiguravaju <30 do 40% ukupnih dnevnih kalorija.
9. Uobičajena prehrana dovoljna je u većine bolesnika, no, ako je kalorijski unos nizak, mogu se dodati oralni nutritivni suplementi s cjelovitim proteinima te enzimi gušterače. Kod intraktabilnog oblika EPI primjenjuju se srednjolančani trigliceridi putem komercijalnih enteralnih pripravaka u svrhu povišenja energetskog unosa.
10. Primjena potpune parenteralne prehrane u bolesnika s EPI indicirana je rijetko, a tada se uglavnom radi o opstruktivnim smetnjama pasaži himusa te u onih s kompleksnom fistulirajućom bolešću.

LITERATURA

1. *Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH; Australasian Pancreatic Club. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. Med J Austral 2010;193(8):461–46.*
2. *Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008;22(1):45–63.*
3. *Dominguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol 2011;26(2):12–6.*
4. *Hammer HF. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes. Dig Dis 2010;28(2):339–43.*
5. *Frulloni L, Falconi M, Gabrielli A i sur. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. Dig Liver Dis 2010;425:S381–S406.*
6. *Turner RC, McDermott R. Using faecal elastase-1 to screen for chronic pancreatitis in patients admitted with acute pancreatitis. HPB (Oxford) 2006;8(3):223–6.*
7. *Krznaric Ž, Juretić A, Šamija M i sur. Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije. Liječ Vjesn 2007;129:381–6.*
8. *Krznaric Ž, Kolaček S, Vranešić Bender D i sur. (2010) Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u liječenju Crohnove bolesti. Liječ Vjesn 132(1–2),1–7.*
9. *Vranešić Bender D, Krznarić Ž, Reiner Ž i sur. Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi. Liječ Vjesn 2011;133:231–40.*
10. *Krznaric Ž, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur. Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi – dio II (klinička prehrana). Liječ Vjesn 2011;133:299–307.*
11. *Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2006;41(1):35–49.*
12. *Baker SS. Delayed release pancrelipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis. Ther Clin Risk Manag 2008;4:1079–84.*
13. *Cystic Fibrosis Australia. <http://www.cysticfibrosis.org.au/aboutcf> (accessed Feb 2012).*
14. *Bormann PC i sur. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. S Afr Med J 2010;100:845–60.*
15. *Anderson E, Anderson R. Exocrine insufficiency in acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol 2004;39:1035–9.*
16. *Migliori M, Pezelli R. Exocrine pancreatic function after alcoholic or biliary acute pancreatitis. Pancreas 2004;28:359–63.*
17. *Kahl S, Malfertheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18:947–55.*
18. *Czako L, Takacs T, Hegyi P i sur. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Can J Gastroenterol 2003;17:597–603.*
19. *Neoptolemus JP, Ghaneh P, Andren-Sandberg A i sur. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency. Int J Pancreatol 1999;25:171–80.*
20. *Bachmann J, Ketterer K, Marsch C i sur. Pancreatic cancer-related cachexia: influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function. BMC Cancer 2009;9:255.*
21. *Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP i sur. Placebo control trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patient with unresectable cancer of the pancreatic head region. Gut 1998;42:92–6.*
22. *Friess H, Böhm J, Müller MW i sur. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. Am J Gastroenterol 1996;91:341–7.*
23. *Heikius B, Niemela S, Lehtola J, Karttunen T, Lahde S. Pancreatic duct abnormalities and pancreatic function in patients with chronic inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1996;31:517–32.*
24. *Loser C, Mollgraad A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut 1996;39:580–6.*

25. *Rustemović N, Grubelić Ravić K, Čuković-Čavka S i sur.* Pancreatic insufficiency in inflammatory bowel disease. Assessment by fecal elastase-1. *J Crohn Col* 2009;3(1):S43.
26. *Macconi G, Dominici R, Molteni M i sur.* Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel diseases. Assessment by Fecal Elastase-1. *Dig Dis Sci* 2008;53:262–70.
27. *Green PH, Cellier C.* Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731–43.
28. *Evans KE, Leeds JS, Morley S, Sanders DS.* Pancreatic insufficiency in adult celiac disease: do patients require long-term enzyme supplementation? *Dig Dis Sci* 2010;55(10):2999–3004.
29. *Carroccio A, Iacono G, Montalto G i sur.* Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease. A double-blind prospective randomized study. *Dig Dis Sci* 1995;40(12):2555–60.
30. *Leeds JS, Hooper AD, Hurlstone DP i sur.* Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(3):265–71.
31. *Dominguez-Munoz JE.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7(6):401–3.
32. *Carroccio A, Iacono G, Montalto G i sur.* Exocrine pancreatic function in children with celiac disease before and after gluten free diet. *Gut* 1991;32:796–9.
33. *Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU i sur.* Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabet Care* 2008;31 (Suppl. 2):S165–9.
34. *Hardt PD, Ewald N.* Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: A complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes. *Exp Diabet Res* 2011;2011:1–7.
35. *Ostumi PA, Gazzeto G, Chiecio-Bianchi F i sur.* Pancreatic exocrine involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1996; 25:47–51.
36. *Nishimori I, Morita M, Kino J i sur.* Pancreatic involvement in patients with Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis. *Int J Pancreatol* 1995;17:47–54.
37. *Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K.* The birthday of a new syndrome: IgG4-related disease constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev* 2010;9:591–4.
38. *Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szaka S, Zeher M.* Coeliac disease in Sjögren's syndrome – a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int* 2004;24:278–82.
39. *Leeds JS, Hooper AD, Sidhu R i sur.* Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(5):433–8.
40. *Carroccio A, Guarino A, Zuin G i sur.* Efficacy of oral pancreatic enzyme therapy for the treatment of fat malabsorption in HIV-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(10):1619–25.
41. *Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A.* Shwachman-Diamond syndrome: a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(2): 233–48.
42. *Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ.* Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(3):337–47.
43. *Dominguez-Munoz JE.* Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: when is it indicated, what is the goal and how to do it? *Adv Med Sci* 2011;56(1):1–5.
44. *Layer P, Ohe M, Groeger G, Dicke D, Goebell H.* Luminal availability and digestive efficacy of substituted enzymes in pancreatic insufficiency. *Pancreas* 1992;7:45.
45. *Keller J, Runzi M, Goebell H, Layer P.* Duodenal and ileal nutrient deliveries regulate human intestinal motor and pancreatic responses to a meal. *Am J Physiol* 1997;272:G632–G637.
46. *Layer P, Peschel S, Schlesinger T, Goebell H.* Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of ileal nutrient perfusion. *Am J Physiol* 1990;258:G196–G201.
47. *Layer P, von Der O, Holst JJ i sur.* Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. *Gastroenterol* 1997;112: 1624–34.
48. *HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode.* <http://www.almp.hr/> (pristupljeno: veljača 2012).
49. *Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z.* Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22(3):321–36.
50. *Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M i sur.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. *Pancreas. Clin Nutr* 2006;25:275–28.
51. *Gianotii L, Meier R, Lobo DN i sur.* A ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2009;28:428–35.

SMJERNICE U CITOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI ŠTITNJAČE HRVATSKOGA DRUŠTVA ZA KLINIČKU CITOLOGIJU

CROATIAN SOCIETY FOR CLINICAL CYTOLOGY GUIDELINES FOR THYROID CYTOLOGY

NEVEN MATEŠA, † ANKA KNEŽEVIĆ-OBAD, KARMEN TRUTIN OSTOVIĆ,
IKA KARDUM-SKELIN, SANDRA MOSLAVAC, ANKICA VASILJ, SANDRA KOJIĆ-KATOVIĆ,
BILJANA PAUZAR, IRENA SEILI-BEKAFIGO*

Deskriptori: Čvorovi štitnjače – dijagnoza, patologija; Tumori štitnjače – dijagnoza, patologija; Bolesti štitnjače – dijagnoza, patologija; Aspiracijska biopsija tankom iglom – metode; Citodijagnostika – metode; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Osnovni je cilj citodijagnostike štitnjače razlučiti maligne i moguće maligne čvorove štitnjače od njezinih benignih čvorova. Svaki pacijent sa čvorom štitnjače kandidat je za njezinu citološku punkciju. Prije odluke o upućivanju na citološku punkciju potrebno je uzeti kompletnu anamnezu, izvršiti fizikalni pregled vrata i limfnih čvorova vrata, odrediti razinu tireotropina u serumu te učiniti ultrazvuk štitnjače. Čvorovi najvećeg promjera većeg od 1,5 cm ili ultrazvučno suspektne čvorovi bez obzira na njihovu veličinu indikacija su za citološku punkciju. Punkciju je poželjno raditi pod kontrolom UZ-a. Na obrascu koji prati punkciju treba zabilježiti identifikacijske podatke, položaj i veličinu čvora te važne kliničke i laboratorijske podatke. Citološka je dijagnoza bolesti štitnjače kliničko-citološka i temelji se na korelaciji citomorfološke slike i dostupnih kliničkih podataka. Citološka klasifikacija bolesti štitnjače temelji se na riziku od malignosti i sadržava četiri dijagnostičke kategorije: benigne promjene, promjene neodređenog značaja u pogledu malignosti, maligne tumore i nedijagnostičke nalaze. Dodatne metode (imunocitokemija, RT-PCR i protočna citometrija) mogu biti korisne u dvojbjenim slučajevima.

Descriptors: Thyroid nodule – diagnosis, pathology; Thyroid neoplasms – diagnosis, pathology; Thyroid diseases – diagnosis, pathology; Cytodiagnosis – methods; Biopsy, fine-needle – methods; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. The main purpose of thyroid FNA (fine needle aspiration) is to separate malignant and possibly malignant nodules from benign thyroid lesions. Every patient with thyroid nodule is a candidate for FNA. Before a decision to perform an FNA, a complete history, a physical examination directed to the thyroid and cervical lymph nodes, a serum thyrotropin level, and thyroid ultrasound should be obtained. Thyroid lesion with a maximum diameter greater than 1.5 cm or nodule of any size with sonographically suspicious features is an indication for FNA. Ultrasound-guided FNA of the thyroid is recommended. The requisition form that accompanies FNA should contain the identifying data, location and size of the nodule, and relevant laboratory and clinical data. FNA diagnosis of thyroid disease is a clinicocytologic diagnosis, and correlation with clinical findings is mandatory for success. Thyroid FNA classification scheme consists of a four diagnostic categories according to the risk of malignancy: benign lesions, indeterminate lesions according to malignancy, malignant tumors, and non-diagnostic. Ancillary studies (immunocytochemistry, RT-PCR, flow cytometry) are usually helpful in borderline cases.

Liječ Vjesn 2012;134:203–207

Osnovni je cilj citodijagnostike štitnjače razlučiti maligne i moguće maligne čvorove štitnjače od njezinih benignih čvorova.

Krajem 2007. godine Hrvatsko društvo za kliničku citologiju formiralo je Radnu skupinu za izradu smjernica u citodijagnostici štitnjače. Do 2011. godine održano je nekoliko sastanaka Radne skupine na kojima se raspravljalo o indikacijama, terminologiji i preduvjetima za održanje kvalitete rada u citodijagnostici štitnjače.

Ovo je usuglašena verzija Radne skupine o smjernicama u citodijagnostici štitnjače.

Indikacije

Svaki pacijent sa čvorom štitnjače kandidat je za njezinu citološku punkciju, ali prije toga treba proći kliničku procjenu koja će utvrditi je li punkcija doista indicirana.¹ Prije odluke o upućivanju na citološku punkciju potrebno je uzeti kompletnu anamnezu, izvršiti fizikalni pregled vrata i nje-

govih limfnih čvorova, odrediti razinu tireotropina (TSH) u serumu te učiniti ultrazvuk (UZ) štitnjače.

Kod pacijenata s normalnom ili povišenom razinom TSH u serumu nalaz UZ-a štitnjače određuje treba li čvor punkti-

* **Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar »Sestre milosrdnice«** (prim. dr. sc. Neven Mateša, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, KBC Zagreb** († prim. mr. sc. Anka Knežević-Obad, dr. med.), **Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar »Sestre milosrdnice«** (mr. sc. Ankica Vasilj, dr. med.; mr. sc. Sandra Kojić-Katović, dr. med.), **Odjel za kliničku citologiju i citometriju, Klinička bolnica Dubrava** (prim. mr. sc. Karmen Trutin Ostović, dr. med.), **Zavod za kliničku citologiju, Klinička bolnica Merkur** (doc. dr. sc. Ika Kardum-Skelin, dr. med.), **Odjel za kliničku citologiju, Poliklinika Sunce** (Sandra Moslavac, dr. med.), **Odjel za kliničku citologiju, Klinički bolnički centar Osijek** (doc. dr. sc. Biljana Pauzar, dr. med.), **Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka** (mr. sc. Irena Seili-Bekafigo, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. N. Mateša, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinička bolnica Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-mail: neven.matesa@kbcsm.hr

Primljeno 1. srpnja 2011., prihvaćeno 20. rujna 2011.

rati ili ne. Kod pacijenta sa sniženom razinom TSH u serumu treba učiniti scintigrafiju štitnjače i taj nalaz usporediti s nalazom UZ-a štitnjače kako bi se donijela konačna odluka je li potrebna punkcija štitnjače. Ako se radi o funkcionalnom čvoru štitnjače, bez drugih suspektnih kliničkih obilježja, punkcija nije indicirana jer je incidencija malignosti kod takvih čvorova izrazito niska.²

Čvorovi štitnjače otkriveni ¹⁸FDG-PET-metodom ili scintigrafijom sestambijem te potvrđeni ultrazvukom štitnjače nose povišen rizik od malignosti te je stoga indicirana njihova punkcija.³⁻⁵

Čvorovi otkriveni ili potvrđeni ultrazvukom trebaju biti punktirani ako su najvećeg promjera većeg od 1,5 cm ili ako pokazuju ultrazvučno suspektne karakteristike bez obzira na veličinu čvora.

Ultrazvučno suspektne karakteristike uključuju mikrokalcifikate, hipoehogene solidne čvorove, nepravilne rubove, intranodularnu prokrvljenost i metastaze na vratu.^{1,6}

Punktirani treba i čvorove kod pacijenata kod kojih anamnestički podaci ili nalazi fizikalnog pregleda, kao što su npr. obiteljska anamneza raka štitnjače, prethodno zračenje glave i vrata ili tvrd čvor pri palpaciji, upućuju na veći rizik od malignosti.

Kontraindikacije za punkciju štitnjače su rijetke. To su nekooperativni pacijent ili jaka sklonost krvarenju. Kod pacijenata koji uzimaju uobičajene doze aspirina, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili profilaktičke doze heparina niske molekularne težine može se izvršiti punkcija.^{7,8} Kod pacijenata koji uzimaju terapijske doze heparina niske molekularne težine poželjno je prekinuti uzimanje lijeka barem 8 sati prije punkcije.⁹ Ako to nije moguće, punkcija se ipak može izvršiti najtanjom mogućom iglom uz samo jedan ili dva uboda⁶ (tablica 1).

Tablica 1. Indikacije za citološku punkciju štitnjače
Table 1. Indications for thyroid FNA

- | |
|--|
| 1. čvor najvećeg promjera većeg od 1,5 cm
/ nodule with a maximum diameter greater than 1.5 cm |
| 2. ultrazvučno suspektan čvor
/ nodule with sonographically suspicious features |
| 3. čvor otkriven ¹⁸ FDG-PET-metodom ili scintigrafijom sestambijem
/ nodule detected by ¹⁸ FDG-PET or by sestambi scan |
| 4. anamnestički podaci ili nalaz fizikalnog pregleda upućuju na veći rizik od malignosti / history or physical examination features with a higher risk of malignancy |

Izvođenje punkcije

Prije izvođenja punkcije pacijent treba imati učinjene nalaze UZ-a vrata i TSH u serumu.

Punkciju je poželjno raditi pod kontrolom UZ-a jer smanjuje broj nedijagnostičkih i lažno negativnih nalaza.¹⁰⁻¹²

Uz adekvatnu pripremu pacijenta lokalna anestezija nije potrebna.

Punkciju je preporučljivo obaviti iglama promjera 25 G. Kod većih cističnih tvorbi gdje se istodobno izvodi i drenaža tvorbe preporučuju se igle promjera 22-23 G.

Broj punkcija pojedinog čvora ovisi o njegovoj veličini, kao i o procjeni dobivenog materijala na licu mjesta. Potrebno je uzeti materijal s 2-5 različitih područja unutar čvora kako bi se dobio reprezentativan materijal.¹³⁻¹⁵

Razmazi se suše na zraku i boje May-Grünwald-Giemsinom metodom.

Nakon izvršene punkcije potrebno je zabilježiti položaj čvora u štitnjači (lijevi režanj, desni režanj, istmus, gornji pol, donji pol, sredina režnja), najveći promjer čvora te, ako

se dobije opsežniji sadržaj, opisati izgled materijala. Na obrascu koji prati punkciju treba zabilježiti sve dostupne relevantne kliničke podatke (dob, spol, veličina štitnjače, TSH, antitijela štitnjače, UZ, scintigrafija, anamnestički podaci). Vrlo je važno zabilježiti raniji nalaz punkcije, dinamiku rasta čvora, suspektne ultrazvučne karakteristike, sadašnju i raniju terapiju štitnjače, maligne bolesti u osobnoj i obiteljskoj anamnezi. Popratni obrazac treba nedvosmisleno identificirati pacijenta pa je uz podatak o imenu i prezimenu pacijenta potrebno navesti i datum rođenja (katkad i adresu stanovanja) (tablica 2).

Tablica 2. Popratni obrazac za punkciju
Table 2. Requisition form that accompanies FNA

- | |
|---|
| 1. identifikacijski podaci / identifying data |
| 2. položaj i veličina čvora / location and size of the nodule |
| 3. klinički podaci (dob, spol, veličina štitnjače, serumski TSH, antitijela štitnjače, ultrazvuk štitnjače, scintigrafija štitnjače, anamnestički podaci) / clinical findings (age, gender, thyroid size, serum TSH level, anti-thyroid antibodies, thyroid ultrasound, radionuclide thyroid scan, history) |
| 4. raniji nalaz punkcije, dinamika rasta čvora i suspektne ultrazvučne karakteristike / prior FNA finding, nodule growth dynamics, sonographically suspicious features |

Nakon punkcije mjesto uboda se lagano pritišće prstima jednu minutu nakon čega se pacijent može vratiti normalnoj aktivnosti. Preporučuje se praćenje pacijenta 30 minuta nakon punkcije.¹⁶

Moguće komplikacije punkcije

Komplikacije punkcije su rijetke. Najčešće se radi o boli, oteklini ili podljevu na mjestu punkcije koji prolazi kroz nekoliko sati ili dana nakon punkcije. Ozbiljne komplikacije kao što su krvarenje u štitnjaču ili akutna opstrukcija gornjih dišnih putova iznimno su rijetke.¹⁷

Oblikovanje citološkog nalaza

Kod oblikovanja citološkog nalaza postoje dva osnovna principa: prvi je kombinirana evaluacija arhitektonskih detalja sa staničnim detaljima i karakteristikama pozadine, a drugi je korelacija morfoloških karakteristika razmaza sa dostupnim kliničkim podacima.

Adekvatnost materijala

Početni dio mikroskopske analize razmaza čini procjena adekvatnosti materijala. Adekvatnost materijala određena je kvalitetom i kvantitetom stanica potrebnih da bi se dobio dijagnostički citološki nalaz. Pod kvalitetom stanica razumijeva se tehnički ispravan materijal s dobro očuvanim stanicama, što je jedan od uvjeta da bi se materijal mogao smatrati prikladnim. Pitanje kvantitete stanica, odnosno potrebne celularnosti razmaza ovisi o samoj prirodi punktirane promjene.¹⁸ Kad se radi o solidnim čvorovima štitnjače, za adekvatnost je potrebno 5-6 skupina folikularnih stanica s najmanje desetak stanica po skupini.^{13,19,20} Ako se radi o cističnom čvoru pri čemu se dobije obilno koloida ili tekućine bez folikularnih stanica, materijal je ograničene adekvatnosti i ulazi u kategoriju nedijagnostičkih citoloških nalaza.^{18,21,22} Za citološku dijagnozu tireoiditisa, uz odgovarajuće kliničke podatke, nije potrebna prisutnost folikularnih stanica.⁶ Svaki citološki materijal u kojem se nalaze atipične ili maligne stanice bez obzira na njihov broj smatra se adekvatnim.^{6,18}

Dijagnostičke kategorije

Na osnovi rizika od malignosti predlažemo ovu kategorizaciju promjena štitnjače:

1. Benigne promjene

Morfološki nalaz upućuje na benignu promjenu štitnjače. Ova kategorija, među ostalim, uključuje citološke dijagnoze: nodularna struma, adenomatoidni čvor i Hashimotov tireoiditis. Pacijenti s ovim dijagnozama prate se klinički, a punkcija se ponavlja u slučaju povećanja čvora. Rizik od malignosti u ovoj je skupini manji od 1%.

2. Promjene neodređenog značaja u pogledu malignosti

Morfološki nalaz upućuje na moguću malignu promjenu. Ova kategorija uključuje citološke dijagnoze: atipija neodređenog značaja, celularna folikularna promjena, hiperplazija Hürthleovih stanica, suspekti folikularni tumor, folikularni tumor, tumor Hürthleovih stanica, suspekti papilarni karcinom, suspekti medularni karcinom, kao i ostale suspektne primarne i sekundarne maligne tumore. Rizik od malignosti kreće se zavisno od citološke dijagnoze u širokom rasponu od 5 do 75%. Zbog toga je daljnji pristup pacijentu ovisan i o citološkom nalazu i o kliničkim podacima.

3. Maligni tumori

Morfološki nalaz upućuje na primarni ili sekundarni maligni tumor. Ova kategorija, među ostalim, uključuje citološke dijagnoze: papilarni karcinom, medularni karcinom i anaplastični karcinom. Rizik od malignosti gotovo je 100%. Daljnji je postupak kirurško odstranjenje ako ne postoji klinička kontraindikacija.

4. Nedijagnostički nalazi

Morfološki nalaz ne upućuje ni na benignu ni na malignu promjenu. Ova kategorija, među ostalim, uključuje citološke dijagnoze: koloidna cista (samo koloid), pseudocistična promjena (samo stara krv i makrofagi), vjerojatno nodularna struma (rijetke ili slabo očuvane folikularne stanice), vjerojatno fibroza tkiva štitnjače (hipocelularni ili acelularni

Tablica 3. Citološka klasifikacija bolesti štitnjače
Table 3. Thyroid FNA classification scheme

1. <i>Benigne promjene</i> (nodularna struma, adenomatoidni čvor, Hashimotov tireoiditis...) / <i>Benign lesions</i> (nodular goiter, adenomatoid nodule, Hashimoto thyroiditis, etc.)
2. <i>Promjene neodređenog značaja u pogledu malignosti</i> (atipija neodređenog značaja, celularna folikularna promjena, hiperplazija Hürthleovih stanica, suspekti folikularni tumor, folikularni tumor, tumor Hürthleovih stanica, suspekti papilarni karcinom, suspekti medularni karcinom, ostali suspekti primarni ili sekundarni maligni tumori) / <i>Indeterminate lesions according to malignancy</i> (atypia of undetermined significance, cellular follicular lesion, Hürthle cell hyperplasia, suspicious for follicular tumor, follicular tumor, Hürthle cell tumor, suspicious for papillary carcinoma, suspicious for medullary carcinoma, other suspicious of primary or secondary malignant tumors)
3. <i>Maligni tumori</i> (papilarni karcinom, medularni karcinom, anaplastični karcinom...) / <i>Malignant tumors</i> (papillary carcinoma, medullary carcinoma, anaplastic carcinoma, etc.)
4. <i>Nedijagnostički nalazi</i> (koloidna cista, pseudocistična promjena...) / <i>Non-diagnostic</i> (colloid cyst, pseudocystic lesion, etc.)

materijal pri punkciji čvršćeg područja štitnjače). Preporučuje se, ako nema klinički suspektih znakova, ponavljanje punkcije tijekom 3–6 mjeseci (tablica 3).

Morfološki kriteriji

A) Benigne promjene

1. Nodularna struma

Koloid i nakupine malih ili srednje velikih folikularnih stanica. Folikularne stanice dolaze pojedinačno ili u jednoslojnim nakupinama. Katkad su prisutni brojni makrofagi ili manji broj mikrofolikula.

2. Adenomatoidni čvor

Brojne nakupine folikularnih stanica i/ili nalaz povećanih folikularnih stanica. Većinom se nalazi oskudno koloida, a katkad se nalaze rijetki makrofagi ili brojni mikrofolikuli. U obzir dolaze adenomatoidni čvor nodularne strume i folikularni adenom.

3. Hashimotov tireoiditis

Mali i transformirani limfociti. Katkad se nalaze nakupine folikularnih i/ili Hürthleovih stanica te stanice germinativnog centra, multinuklearne orijaške stanice ili epiteloidne stanice.

B) Promjene neodređenog značaja u pogledu malignosti

1. Celularna folikularna promjena ili atipija neodređenog značaja

Acinarne nakupine folikularnih stanica koje ne dominiraju razmazom i/ili blaga/fokalna atipija folikularnih/epitelnih stanica. U obzir dolaze adenomatoidni čvor nodularne strume, folikularni adenom i, vrlo malo vjerojatno, dobro diferencirani maligni tumor štitnjače.

2. Hiperplazija Hürthleovih stanica ili suspekti tumor i Hürthleovih stanica

Brojne nakupine Hürthleovih stanica uz prisutnost limfocita i/ili folikularnih stanica i/ili koloida. U obzir dolaze hiperplazija Hürthleovih stanica u sklopu Hashimotova tireoiditisa ili nodularne strume i tumora Hürthleovih stanica.

3. Suspekti folikularni tumor

Acinarne nakupine folikularnih stanica koje dominiraju razmazom ili rijetke, ali isključivo acinarne, nakupine folikularnih stanica. U obzir dolaze adenomatoidni čvor nodularne strume, folikularni adenom i, malo vjerojatno, dobro diferencirani maligni tumor štitnjače.

4. Folikularni tumor

Brojne, gotovo isključivo, acinarne nakupine folikularnih stanica. U obzir dolaze folikularni adenom i dobro diferencirani maligni tumor štitnjače.

5. Tumor Hürthleovih stanica

Brojne nakupine isključivo Hürthleovih stanica. Često se nalaze ostaci kapilara i intracitoplazmatska crvenkasta zrnca. U obzir dolaze adenom Hürthleovih stanica i karcinom Hürthleovih stanica.

C) Maligni tumori

1. Papilarni karcinom

Pločaste, sincijalne, vrtložaste i papilarne nakupine atipičnih stanica s mjestimice izraženim intranuklearnim citoplazmatskim inkluzijama. Često su prisutne multinuklearne orijaške stanice ili atipični koloid.^{23–25} Kod folikularne varijante papilarnog karcinoma nalaze se pločaste ili acinarne

nakupine atipičnih stanica prozračnog kromatina i zadebljanih nuklearnih membrana.^{26,27} Kod varijante *tall cell* papilarnog karcinoma nalaze se izdužene atipične stanice s oštro ograničenom oksifilnom citoplazmom i prisutnim intranuklearnim citoplazmatskim inkluzijama.²⁸

2. Medularni karcinom

Brojne slabo kohezivne nakupine i pojedinačne atipične plazmocitoidne stanice s obilnom oksifilnom citoplazmom i mjestimice prisutnim intracitoplazmatskim crvenim zrcima.^{23,29}

Dodatne metode

Indikacije za primjenu dodatnih metoda jesu određivanje vrste tumora, razlikovanje primarnog od metastatskog tumora i diferencijalna dijagnostika suspektnih promjena. Najčešće primjenjivane dodatne metode jesu imunocitokemijska, PCR i protočna citometrija.

U slučaju sumnje na *medularni karcinom* preporučuje se imunocitokemijski panel antitijela koji uključuje kalcitonin, tireoglobulin, CEA i kromogranin.²⁹⁻³¹ Svakako treba odrediti i kalcitonin u serumu.

U slučaju sumnje na *metastatski tumor* preporučuje se imunocitokemijski panel antitijela koji uključuje TTF-1 i tireoglobulin kako bi se isključio primarni tumor štitnjače.³²

Kod sumnje na limfom štitnjače preporučuje se protočna citometrija. Ipak, kod interpretacije nalaza citometrije potrebna je korelacija s kliničkim pokazateljima koji upućuju na moguću limfom.³³

Razlikovanje tkiva štitnjače od tkiva doštih žlijezda katkad nije moguće na osnovi samo citomorfoloških pokazatelja pa se u tim slučajevima preporučuje imunocitokemijski panel antitijela koji uključuje TTF-1, PTH i kromogranin te određivanje razine PTH u punktu.^{34,35}

Kod sumnje na metastazu karcinoma štitnjače u limfne čvorove vrata moguće je biokemijski odrediti razinu tireoglobulina u punktu, no ovaj pristup izaziva proturječja s obzirom na neutvrđen daljnji postupak u slučaju istodobno benignog ili neodređenog citološkog nalaza i prisutnog tireoglobulina u punktu.^{6,36}

Najveći su izazov promjene štitnjače neodređenog značaja u pogledu malignosti. Istraživani su imunocitokemijskom i RT-PCR-metodom brojni tumorski biljezi, od kojih su najbolje rezultate u pogledu senzitivnosti i specifičnosti postigli galektin 3, CD44v6, HBME-1, CK19 i PAX8-PPAR γ .³⁷⁻⁴² Upotreba najmanje dvaju od navedenih biljega preporučuje se kod citomorfoloških promjena koje upućuju na promjene štitnjače neodređenog značaja u pogledu malignosti posebno ako se radi o promjenama niskog rizika

malignosti (celularna folikularna promjena ili suspektni folikularni tumor) (tablica 4).

Izobrazba i održanje kvalitete rada

Citološka punkcija štitnjače visoko je pouzdana dijagnostička metoda. Većina pogrešnih nalaza rezultat je postavljanja dijagnoze na neadekvatnim ili nedijagnostičkim uzorcima.⁴³ Stoga je izuzetno važno dobro uzeti uzorak i napraviti tehnički kvalitetan razmaz. Isto tako, bolji se rezultati postižu ako ista osoba uzima uzorak i mikroskopski analizira razmaz.^{44,45}

Izobrazba za izvođenje citološke punkcije štitnjače treba se obavljati pod kontrolom iskusnog citologa iz područja citologije štitnjače i treba uključivati mikroskopski pregled dobivenih uzoraka kako bi se dobila povratna informacija o kvaliteti izvođenja punkcije. Smatra se da je dobivanje više od 90% adekvatnih uzoraka pokazatelj da je uspješno savladana tehnika izvođenja punkcije.⁶

Za održanje visoke kvalitete izvođenja punkcije poželjno je da punkciju izvodi isti citolog koji će potom izvršiti mikroskopsku analizu dobivenog uzorka. U nekim slučajevima punkciju može izvoditi i drugi liječnik adekvatno osposobljen za izvođenje punkcije. Međutim interpretaciju mikroskopskog nalaza može dati samo specijalist citolog. Za održanje kvalitete interpretacije citološkog razmaza štitnjače poželjno je izvršiti analizu najmanje 100 uzoraka štitnjače na godinu.

Izuzetno je važno najmanje jedanput na godinu napraviti korelaciju citoloških nalaza s patohistološkim nalazima uz dodatnu analizu spornih slučajeva.

LITERATURA

1. *The American Thyroid Association Guidelines Task Force*. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:1-33.
2. *Ashcraft MW, Van Herle AJ*. Management of thyroid nodules. II: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 1981;3:297-322.
3. *Are C, Hsu JF, Schoder H, Shah JP, Larson SM, Shaha AR*. FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation? *Ann Surg Oncol* 2007;14:239-47.
4. *Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Gomez I, Lind P*. Technetium-99m-MIBI scintigraphy of thyroid nodules in an endemic goiter area. *J Nucl Med* 1997;38:62-5.
5. *Satheke MM, Mageza RB, Muthuphei MN, Modiba MC, Clauss RC*. Evaluation of thyroid nodules with technetium-99m MIBI and technetium-99m pertechnetate. *Head Neck* 2001;23:305-10.
6. *Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP i sur*. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008;5:6.
7. *Hegele L*. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71.
8. *Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH*. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg* 2006;40:223-38.
9. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2005;61:189-94.
10. *Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ*. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998;8:283-9.
11. *Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A*. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:15-21.
12. *Cesur M, Corapcioglu D, Bulut S i sur*. Comparison of palpation-guided fine-needle aspiration biopsy to ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of thyroid nodules. *Thyroid* 2006;16:555-61.
13. *Redman R, Zalaznick H, Mazzaferrri EL, Massoll NA*. The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 2006;16:55-60.
14. *Eedes CR, Wang HH*. Cost-effectiveness of immediate specimen adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations. *Am J Clin Pathol* 2004;121:64-9.

Tablica 4. *Dodatne metode*
Table 4. *Ancillary studies*

medularni karcinom / medullary carcinoma	kalcitonin, tireoglobulin, CEA, kromogranin / calcitonin, thyroglobulin, CEA, chromogranin
metastatski karcinom / metastatic carcinoma	TTF-1, tireoglobulin / TTF-1, thyroglobulin
limfom / lymphoma	protočna citometrija / flow cytometry
promjena doštine žlijezde / parathyroid lesion	TTF-1, PTH, kromogranin, PTH u punktu / TTF-1, PTH, chromogranin, PTH level on FNA sample
promjene neodređenog značaja u pogledu malignosti / indeterminate lesions according to malignancy	galektin 3, CD44v6, HBME-1, CK19, PAX8-PPAR γ / galectin-3, CD44v6, HBME-1, CK19, PAX8-PPAR γ

15. *Hamburger JI, Husain M, Nishiyama R, Nunez C, Solomon D.* Increasing the accuracy of fine-needle biopsy for thyroid nodules. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:1035–41.
16. *Wu M, Burstein DE.* Fine needle aspiration. *Cancer Invest* 2004;22:620–8.
17. *Roh JL.* Intrathyroid hemorrhage and acute upper airway obstruction after fine needle aspiration of the thyroid gland. *Laryngoscope* 2006;116:154–6.
18. *The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force.* Guidelines of the Papanicolaou Society of the Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 1996; 15:84–9.
19. *Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA.* Fine-needle aspiration cytology of the thyroid 1980–1986. *Acta Cytol* 1987;31:587–90.
20. *Kelly NP, Lim JC, DeJong S, Harmath C, Dudiak C, Wojcik EM.* Specimen adequacy and diagnostic specificity of ultrasound-guided fine needle aspirations of nonpalpable thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 2006;34:188–90.
21. *Deshpande V, Kapila K, Sai KS, Verma K.* Follicular neoplasm of the thyroid: Decision tree approach using morphologic and morphometric parameters. *Acta Cytol* 1997;41:369–76.
22. *Renshaw AA.* Accuracy of thyroid fine-needle aspiration using receiver operator characteristic curves. *Am J Clin Pathol* 2001;116:477–82.
23. *Kimi SR.* Guides to clinical aspiration biopsy: Thyroid, 2. izd. New York: Igaku-Shoin; 1996.
24. *Oertel YC, Oertel JE.* Diagnosis of malignant epithelial thyroid lesions: fine needle aspiration and histopathologic correlation. *Ann Diagn Pathol* 1998;2:377–400.
25. *Szporn AH, Yuan S, Wu M, Burstein DE.* Cellular swirls in fine needle aspirates of papillary thyroid carcinoma: a new diagnostic criterion. *Mod Pathol* 2006;19:1470–3.
26. *Yang GC, Liebeskind D, Messina AV.* Diagnostic accuracy of follicular variant of papillary thyroid carcinoma in fine-needle aspirates processed by ultrafast Papanicolaou stain: histologic follow-up of 125 cases. *Cancer* 2006;108:174–9.
27. *Zacks JF, de las Morenas A, Beazley RM, O'Brien MJ.* Fine-needle aspiration cytology diagnosis of colloid nodule versus follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Diagn Cytopathol* 1998;18:87–90.
28. *Solomon A, Gupta PK, LiVolsi VA, Baloch ZW.* Distinguishing tall cell variant of papillary thyroid carcinoma from usual variant of papillary thyroid carcinoma in cytologic specimens. *Diagn Cytopathol* 2002;27:143–8.
29. *Forrest CH, Frost FA, de Boer WB, Spagnolo DV, Whitaker D, Sterrett BF.* Medullary carcinoma of the thyroid: accuracy of diagnosis of fine-needle aspiration cytology. *Cancer* 1998;84:295–302.
30. *Satoh F, Umemura S, Yasuda M, Osamura RY.* Neuroendocrine marker expression in thyroid epithelial tumors. *Endocr Pathol* 2001;12:291–9.
31. *Bose S, Kapila K, Verma K.* Medullary carcinoma of the thyroid: a cytological, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Diagn Cytopathol* 1992;8:28–32.
32. *Bejarano PA, Nikiforov YE, Swenson ES, Biddinger PW.* Thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in thyroid neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000;8:189–94.
33. *Chen HI, Akpolat I, Mody DR i sur.* Restricted kappa/lambda light chain ratio by flow cytometry in germinal center B cells in Hashimoto thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 2006;125:42–8.
34. *Erbil Y, Salmaslioglu A, Kabul E i sur.* Use of preoperative parathyroid fine-needle aspiration and parathormone assay in the primary hyperparathyroidism with concomitant thyroid nodules. *Am J Surg* 2007;193:665–71.
35. *Abraham D, Sharma PK, Bentz J, Gault PM, Neumayer L, McClain DA.* Utility of ultrasound-guided fine-needle aspiration of parathyroid adenomas for localization before minimally invasive parathyroidectomy. *Endocr Pract* 2007;13:333–7.
36. *Baskin HJ.* Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid* 2004;14:959–63.
37. *Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G i sur.* Galectin-3 is presurgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1998;58:3015–20.
38. *Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A.* Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J Clin Oncol* 1999;17:3494–502.
39. *Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M i sur.* *Thyroid Cancer Study Group.* Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001;357:1644–50.
40. *Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT.* Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol* 2005;18:48–57.
41. *Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW i sur.* RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2318–26.
42. *Mateša N, Šamija I, Kusić Z.* Galectin-3 and CD44v6 positivity by RT-PCR method in fine needle aspirates of benign thyroid lesions. *Cytopathology* 2007;18:112–6.
43. *Raab SS, Vrbin CM, Grzybicki DM i sur.* Errors in thyroid gland fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol* 2006;125:873–82.
44. *Kocjan G.* Evaluation of the cost effectiveness of establishing a fine needle aspiration cytology clinic in a hospital out-patient department. *Cytopathology* 1991;2:13–8.
45. *Mayall F, Denford A, Chang B, Darlington A.* Improved FNA cytology results with a near patient diagnosis service for non-breast lesions. *J Clin Pathol* 1998;51:541–4.

**SMJERNICE HRVATSKOG DRUŠTVA
ZA HEMATOLOGIJU I TRANSFUZIJSKU MEDICINU
U DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKOM POSTUPKU
ZA TROMBOCITOPENIJU IZAZVANU HEPARINOM (HIT)**

**CROATIAN SOCIETY FOR HAEMATOLOGY AND TRANSFUSION MEDICINE GUIDELINES
ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA (HIT)**

BOJANA BOŠNJAK, MARLENA ČULJAK-ALEKSIĆ, KORALJKA GOJČETA,
BRANKA GOLUBIĆ-ČEPULIĆ, ŽELJKO DEBELJAK, JAVORKA DODIG, VIŠNJA KOGLER-MAJERIĆ,
JASNA MESARIĆ, ANA PERAIĆ-PLANINC, MERI PRINČIĆ, BOJAN RODE, BOŠKO SKORIĆ,
VLADIMIR STANČIĆ, VIŠNJICA SUVIĆ-KRIŽANIĆ, DEANA ŠTURM, MAJA TOMIČIĆ*

Deskriptori: Trombocitopenija – kemijski izazvana, dijagnoza, liječenje; Heparin – nuspojave, terapijska primjena; Anti-koagulansi – nuspojave, terapijska primjena; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Trombocitopenija izazvana heparinom (HIT) teška je nuspojava heparinske terapije. U posljednjih desetak godina ovaj kliničkopatološki sindrom u središtu je interesa primarno zbog teških tromboembolijskih komplikacija, koje mogu imati i smrtni ishod. Znatno poboljšanje u liječenju HIT-a, postignuto je primjenom direktnih inhibitora trombina u zamjenu za heparin, a laboratorijsko ispitivanje antiheparinskih protutijela znatno je unaprijedilo dijagnostiku HIT-a. Uvođenje smjernica za dijagnostičko-terapijski postupak za HIT ima znatan učinak na kvalitetu liječenja bolesnika. Godine 2008. u Republici Hrvatskoj (RH) pokrenut je niz aktivnosti u cilju uspostavljanja smjernica za HIT, temeljenih na britanskim preporukama za dijagnostiku i liječenje trombocitopenije izazvane heparinom iz 2006. godine. Tijekom 2008/09. godine uvedeni su novi testovi za antiheparinska protutijela, algoritam laboratorijskog ispitivanja i obrazac za kliničku procjenu HIT-a te izobrazba transfuziologa i kliničara. U siječnju 2010. godine na stručnom sastanku Hrvatskog društva za hematologiju i transfuzijsku medicinu (HDHTM), nakon evaluacije rezultata jednogodišnje primjene preporuka osnovana je radna skupina za donošenje smjernica HDHTM-a za HIT. Nakon usuglašavanja i javne rasprave smjernice su prihvaćene u svibnju 2011. godine.

Descriptors: Thrombocytopenia – chemically induced, diagnosis, therapy; Heparin – adverse effects, therapeutic use; Anti-coagulants – adverse effects, therapeutic use; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is a serious complication of heparin administration. In the last decade, this clinical syndrome has come into the focus of interest, primarily because of the severe thromboembolic complications that may lead to lethal outcome. In addition, great improvements have been made in the treatment with direct thrombin inhibitors and in laboratory diagnosis of HIT. As guidelines for diagnostic and management of HIT upgrade the quality of patient treatment, activities for their development have been launched in the Republic of Croatia. Based on British Committee for Standards in Haematology (BCSH) recommendations on diagnostic and treatment of HIT from 2006, activities for the introduction of new assays for anti-heparin antibodies were launched in 2008 and 2009, including algorithm of laboratory testing for HIT, sheet for clinical assessment of HIT (4T score), and education of transfusionists and clinicians. Upon evaluation of the results collected during one-year period, the Croatian Society of Haematology and Transfusion Medicine nominated a task force for the development of guidelines for HIT in January 2010. Following wide-ranging discussion, the guidelines were adopted in May 2011.

Liječ Vjesn 2012;134:253–258

* Odjel za transfuzijsku medicinu, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek (mr. sc. Bojana Bošnjak, dr. med.), Bolnička transfuzijska jedinica, Magdalena – Klinika za kardiovaskularne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Krapinske Toplice (mr. sc. Marlena Čuljak-Aleksić, dr. med.), Zavod za kliničku laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek (doc. dr. sc. Željko Debeljak, dipl. ing. med. biokem.), Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb (Koraljka Gojčeta, dipl. ing. med. biokem.; prim. mr. sc. Branka Golubić-Čepulić, dr. med.), Klinički zavod za transfuzijsku medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb (Javorka Dodig, dr. med.), Hrvatsko društvo za anesteziologiju i intenzivno liječenje Hrvatskoga liječničkog zbora, Zagreb (prof. dr. sc. Višnja Kogler-Majerić, dr. med.), Transfuzijska jedinica pri Kliničkoj bolnici Merkur, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb (doc. dr. sc. Jasna Mesarić, dr. med.), Odjel hematologije Interne klinike, Klinička bolnica Merkur, Zagreb (prof. dr. sc. Ana Planinc-Peraica, dr. med.),

Odjel za transfuzijsku medicinu, Opća bolnica Sisak, Sisak (Meri Prinčić, dr. med.), Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb (Bojan Rode, dr. med.), Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb (Boško Skorić, dr. med.), Odjel hematologije Interne klinike, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb (prof. dr. sc. Vladimir Stančić, dr. med.), Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Sisak, Sisak (Višnjica Suvic-Križanić, dr. med.), Služba za transfuziologiju i hemostazu, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb (prim. dr. sc. Deana Šturm, dr. med.), Odjel za trombocitnu i leukocitnu dijagnostiku i hemostazu, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb (prim. dr. sc. Maja Tomičić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. M. Tomičić, Odjel za trombocitnu i leukocitnu dijagnostiku i hemostazu, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Petrova 3, 10000 Zagreb, e-mail: maja.tomicic@htzm.hr

Primljeno 21. listopada 2011., prihvaćeno 26. listopada 2011.

Trombocitopenija izazvana heparinom (HIT) teška je komplikacija primjene heparina. Prema literaturnim podacima unatrag desetak godina znatna se pozornost posvećuje ovom kliničkom sindromu, primarno zbog teških tromboembolijskih komplikacija, koje mogu imati i smrtni ishod.

Postavljanje dijagnoze HIT-a je složeno, jer trombocitopenija u bolesnika koji prima heparin može imati brojne druge uzroke. Prije specifične laboratorijske dijagnostike, čiji je cilj dokazivanje protutijela usmjerenih na kompleks heparina i trombocitnog faktora 4 (H-PF4) potrebno je procijeniti vjerojatnost HIT-a s pomoću kliničko-laboratorijskih pretestnih pokazatelja (4T-zbroj).

Rezultati imunoloških testova za antiheparinska protutijela umnogome pridonose u odluci o nastavku antikoagulacijskog liječenja bolesnika s trombocitopenijom i/ili tromboembolijom.

Ako su dokazana anti-heparinska protutijela (HIT II) ili je 4T-zbroj >4, treba odmah prekinuti terapiju heparinom i nastaviti zamjenskim lijekom.

Znatno poboljšanje ishoda liječenja HIT-a II postignuto je ranom dijagnostikom i pravodobnom primjenom direktnih inhibitora trombina u zamjenu za heparin. Uvođenje smjernica za dijagnostičko-terapijski postupak za HIT ima velik učinak na kvalitetu liječenja ovih bolesnika.

Godine 2008. u Republici Hrvatskoj (RH) pokrenut je niz aktivnosti radi uspostavljanja smjernica za HIT, temeljenih na britanskim preporukama za dijagnostiku i liječenje trombocitopenije izazvane heparinom iz 2006. godine. Tijekom 2008/09. godine uvedeni su novi testovi za antiheparinska protutijela, algoritam laboratorijskog ispitivanja i obrazac za kliničku procjenu HIT-a te izobrazba transfuziologa i kliničara. U siječnju 2010. godine na stručnom sastanku Hrvatskog društva za hematologiju i transfuzijsku medicinu (HDHTM) osnovana je radna skupina za donošenje smjernica za HIT. Nakon usuglašavanja i javne rasprave smjernice su prihvaćene u svibnju 2011. godine.

Trombocitopenija izazvana heparinom (HIT)

Trombocitopenija izazvana heparinom (HIT, engl. *heparin-induced thrombocytopenia*) kliničkopatološki je sindrom, obilježen pojavom trombocitopenije i tromboembolijskih komplikacija, najčešće od 5. do 10. dana terapije heparinom.¹ HIT je važna neželjena reakcija (nuspojava) povezana s primjenom heparina.² Heparin je najčešće primjenjivani antikoagulantni lijek. Za razliku od krvarenja koje nastaje kao posljedica predoziranja antikoagulantnim lijekovima u nekih bolesnika nastaje suprotna komplikacija liječenja heparinom, tromboembolija.³ HIT može nastati tijekom liječenja nefrakcioniranim (engl. *unfractionated*, UFH) i niskomolekularnim heparinom (engl. *low-molecular weight heparin*, LMWH).⁴ Svi pacijenti koji primaju heparin, neovisno o dozi (profilaktička ili terapijska) i načinu primjene (sc, iv.) izloženi su stvaranju antiheparinskih protutijela.⁵ HIT se najčešće javlja u bolesnika liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja, dijaliziranih bolesnika, kardiokirurških i ortopedskih bolesnika, u kojih se heparin najčešće i primjenjuje.⁶ Heparin se također rabi za ispiranje iv. katetera i na taj način može uzrokovati stvaranje anti-heparinskih protutijela u bolesnika koji ne primaju heparin sc. ili iv. putem. Široka primjena niskomolekularnoga heparina za profilaksu tromboze znatno je smanjila broj pacijenata s HIT-om.⁷ Prema kliničkolaboratorijskim osobinama razlikujemo dva oblika HIT-a: HIT tipa I i HIT tipa II.⁸ HIT I posljedica je neimunodne, direktne interakcije heparina s trombocitnom

površinom, koja uzrokuje aktivaciju trombocita. HIT II je imunodna (protutijelima) uzrokovana, za život opasna nuspojava heparinske terapije s tromboembolijskim komplikacijama.⁹

HIT I javlja se u oko 10% bolesnika u prvih nekoliko dana od početka primjene heparina. Trombocitopenija je blaga, pad broja trombocita manji je od 30% od početne vrijednosti. Broj trombocita najčešće iznosi 60–100x10⁹/L, a trombocitopenija prolazi za nekoliko dana i uz nastavak terapije heparinom. Nema tromboembolijskih komplikacija.¹⁰

HIT II javlja se u 0,1–5% bolesnika liječenih heparinom, češće u onih koji primaju UFH. Karakteristična je pojava HIT-a II od 5. do 10. dana terapije, ali se može javiti i ranije ako je bolesnik bio izložen heparinu unutar 100 dana (*rani oblik*).¹¹ Rijetko se HIT II može javiti i do 20 dana od početka terapije (*kasni oblik*).¹² U HIT-u II broj trombocita pada više od 50% od početne vrijednosti, varira od 20 do 100x10⁹/L. Pacijenti imaju visoki rizik od nastanka tromboembolijskih komplikacija, bilo venskih i/ili arterijskih. Najčešće se javljaju duboka venska tromboza i plućna embolija, ali i okluzija arterija na ekstremitetima, infarkt miokarda, inzult, nekroza i oštećenje organa.¹³

Patogeneza HIT-a II:

HIT II može se definirati kao prolazna autoimunodna trombocitopenija ovisna o lijeku – heparinu. Protutijela u HIT-u II usmjerena su na antigeni kompleks heparina i trombocitnog faktora 4 (engl. *platelet factor 4*, PF4). Najčešće su IgG-izotipa, a rjeđe IgM i IgA.

Nastali imuni kompleksi PF4-heparin-IgG aktiviraju trombocite i monocite putem FcγIIa-receptora, što rezultira otpuštanjem tkivnoga faktora, najjačega aktivatora zgrušavanja. Osim toga, molekule slične heparinu kao što je heparan sulfat također mogu reagirati s PF4. Nastali kompleksi bivaju prepoznati od protutijela, vežu se na endotelne stanice i aktiviraju koagulacijsku kaskadu te dovode do generacije trombina i na kraju do tromboze.^{14–15} IgM i IgA-protutijela nisu patogena, jer ne aktiviraju trombocite *in vivo*. Imunosni odgovor u HIT-u je polispecifičan pa protutijela mogu biti usmjerena i na druga neoepitopna vezna mjesta. U bolesnika s protutijelima prisutnim u cirkulaciji ponovna aplikacija heparina uzrokovat će nagli pad broja trombocita (u roku od nekoliko sati) na izrazito niske vrijednosti.^{6,7} HIT je prolazna pojava, jer se količina protutijela smanjuje na nemjerljive vrijednosti unutar nekoliko tjedana ili mjeseci nakon epizode HIT-a. Neka IgG-protutijela u testovima prepoznaju PF4-antigene i aktiviraju trombocite *in vitro* bez prisutnosti heparina, dok neka HIT-protutijela nisu patogena i ne moraju nužno uzrokovati klinički sindrom HIT. Pojava aktivacije trombocita neovisno o heparinu može objasniti rijetku pojavu trombocitopenije i tromboze u bolesnika nekoliko dana nakon prestanka heparinske terapije (odgođeni HIT).¹⁶

Dijagnoza HIT-a postavlja se temeljem kliničkih opažanja i dokazivanja specifičnih protutijela.¹⁷

4T-zbroj:

Klinički sistem bodovanja za procjenu vjerojatnosti HIT-a, 4T-zbroj prema Warkentinu, obuhvaća stupanj trombocitopenije; *Thrombocytopenia* (engl.), vremenski slijed pojave trombocitopenije; *Timing* (engl.), pojavu tromboze; *Thrombosis* (engl.) i izostanak ostalih uzroka trombocitopenije; *Other* (engl.). Svaki od navedenih simptoma donosi 0–2 boda. Ukupni zbroj bodova od 0 do 3 označava malenu

vjerojatnost za HIT II, 4–6 umjerenu, a 7–8 veliku vjerojatnost.¹ U bolesnika koju primaju heparin potrebno je pratiti broj trombocita, prije i tijekom terapije. Prema britanskim standardima za hematologiju iz 2006. godine broj trombocita treba odrediti na dan početka heparinske terapije u svih bolesnika. U bolesnika koji su primali heparin u posljednjih 100 dana broj trombocita treba odrediti na dan početka heparinske terapije i za 24 sata. U bolesnika koji primaju nefrakcionirani heparin broj trombocita treba određivati svakodnevno od 4. do 14. dana terapije, a u bolesnika koji primaju niskomolekularni heparin svaka 2 do 4 dana u navedenom razdoblju.¹⁸ U diferencijalnoj dijagnostici potrebno je isključiti ostale uzroke trombocitopenije: pseudotrombocitopeniju (artefakt), masivnu plućnu emboliju, DIK/sepsu, trombocitopeniju induciranu drugim lijekovima (inhibitori GP IIb/IIIa), autoimunost ili aloimunostnu trombocitopeniju, poslijetransfuzijsku purpuru, dijabetičku ketoacidozu, antifosfolipidni sindrom s trombocitopenijom.¹⁹

Laboratorijska dijagnostika HIT-a II:

U laboratorijskom ispitivanju HIT-a II najčešće se primjenjuju testovi za antiheparinska protutijela usmjerena na kompleks heparina i trombocitnog faktora 4 (H-PF4). Funkcijski testovi u kojima se ispituje aktivacija trombocita uzrokovana antiheparinskim protutijelima primjenjuju se kao dopuna prvoj skupini testova kada je potrebno odrediti trombogenu sposobnost prisutnih protutijela ili procijeniti *in vitro* djelotvornost zamjenskoga lijeka za heparin.²⁰ U prvoj skupini testova najčešće se rabe enzimsko-imunološka (EIA) i gel-metoda. Enzimsko-imunološki test izvodi se u mikrotitarskoj ploči. Dno jažica mikrotitarske ploče obloženo je česticama trombocitnog faktora 4 i neheparinskim polianionom (polivinil sulfonat). Rezultat testa očitava se (engl. Optical Density, OD).²¹ Gel-test izvodi se u mikrokolonama u kojima se nalaze gel i antihumani globulin za IgG-klasnu protutijela. Suspenzija lateksnih kuglica obloženih kompleksom heparina i PF4 inkubira se sa serumom ispitanika. Nakon završene inkubacije mikrokartice se centrifugiraju, a rezultat se očita vizualno. Ovi testovi imaju podjednaku osjetljivost (80–90%) i specifičnost (89–97%). Za gel-test (brzi pregledni test) najvažnija je prednost visoka negativna prediktivna vrijednost (>95%) u isključivanju HIT-a II.²² U drugoj skupini testova najčešće se primjenjuju test aktivacije trombocita inducirane heparinom (engl. heparin induced platelet activation, HIPA) i test oslobađanja serotonina (engl. serotonin release assay, SRA). Količina oslobođenog serotonina može se određivati uz pomoć nekoliko metoda. U SRA-¹⁴C-testu mjeri se oslobađanje serotonina iz testnih trombocita s pomoću radioaktivnog ugljika.²³ U HPLC-SRA-testu uz pomoć visoko-tlačne tekućinske kromatografije (engl. high-pressure liquid chromatography, HPLC) mjeri se serotonin oslobođen iz testnih trombocita zdrave osobe u prisutnosti heparina (LMWH, danaparoid).^{24,25} U HIPA-testu određuje se aktivacija trombocita zdrave osobe posredovana prisutnošću antiheparinskih protutijela u serumu ispitanika, uz prisutnost niskih i visokih koncentracija heparina. Test se izvodi u mikrotitarskoj ploči, a rezultat se očitava vizualno.²² Testovi druge skupine manje su osjetljivi, ali veće specifičnosti u usporedbi s prvom skupinom testova.²¹ Za određivanje osjetljivosti i specifičnosti funkcijskih testova kao »zlatni standard« u SAD-u se rabi ¹⁴C-SRA-test, a u Europi je to HIPA-test.²³ Iako za testove za antiheparinska protutijela nije jasno određen »zlatni standard« kao u funkcijskim testovima, ipak se najčešće za tu svrhu rabi EIA-test.^{26–28}

Algoritam laboratorijskog ispitivanja za HIT

Specifično laboratorijsko ispitivanje u bolesnika sa sumnjom na HIT važno je u postavljanju dijagnoze. Test mora biti brz, imati visoku osjetljivost i specifičnost. Jedan test ne može udovoljiti svim navedenim zahtjevima pa je nužno pomno odabrati probirne odnosno funkcijske testove. U probirnom se ispitivanju najčešće primjenjuju gel-test i enzimsko-imunološki test (EIA) za anti-HPF4-protutijela IgG-razreda. Kada je gel-test pozitivan, ispitivanje se nastavlja u EIA-testu, kako bi se procijenio titar protutijela. Uz pozitivan rezultat upisuje se i vrijednost OD-a. Vrijednost OD-a >1,000 upućuje na klinički važna protutijela i visok rizik od tromboembolijskih komplikacija. OD od 0,400 do 0,999 i malen klinički 4T-zbroj upućuju na malenu trombogenu aktivnost protutijela ili sup-klinički HIT. Praćenje titra protutijela putem vrijednosti OD-a primjenjuje se u prijeoperacijskoj pripremi bolesnika s prethodno dokazanim HIT-om II, a kirurški zahvat u kojem se primjenjuje heparin izvodi se kada se titar protutijela smanji ili test postane negativan. Rezultati ovih dvaju testova uz vrijednost 4T-zbroja u većini su slučajeva dovoljni za potvrdu, odnosno isključivanje dijagnoze HIT-a II. U rijetkim slučajevima potrebna su dodatna ispitivanja u funkcijskom testu kako bi se procijenila trombogena sposobnost prisutnih protutijela. U tu svrhu rabe se funkcijski testovi aktivacije, odnosno agregacije trombocita (HIPA, PAA) ili jedan od testova oslobađanja serotonina (HPLC-SRA, EIA-SRA). Oslobađanje serotonina >50% označava veliku trombogenu aktivnost protutijela. Tumačenje rezultata laboratorijskih nalaza odabranih probirnih i funkcijskih testova te suradnja transfuziologa i kliničara nužna je u liječenju bolesnika s HIT-om. Ovaj algoritam temelji se na britanskim preporukama.^{19,29}

Liječenje HIT-a

Liječenje HIT-a je složeno. U teško bolesnih ljudi liječenih heparinom koji su dobili HIT II često postoji narušena ravnoteža protuzgrušavajućih molekula: proteina C, antitrombina III, tromboomodulina i drugih. Pri manjku ovih regulatora njihova supstitucija može pojačati antikoagulantni učinak lijeka koji zamjenjuje heparin.¹⁷ Klinička prosudba ima ključnu ulogu u odluci je li smanjenje broja trombocita posljedica antiheparinskih protutijela ili je jednostavno posljedica osnovne bolesti i u odabiru antikoagulacijskog lijeka.

Ako su dokazana antiheparinska protutijela, treba odmah prekinuti primjenu heparina i zamijeniti ga nekim neheparinskim antikoagulacijskim lijekom: direktnim inhibitorom trombina, hirudinom, heparinoidom ili inhibitorom faktora Xa. Prema britanskim preporukama iz 2006. godine kao zamjena za heparin navodi se lepirudin, rekombinantni protein, direktni inhibitor trombina.²⁹ Pritom treba voditi računa o tome da drugi antikoagulansi mogu dovesti do pojave anafilaktičke reakcije i krvarenja, a nemaju antidot kao heparin, otežano je laboratorijsko praćenje učinka lijeka (anti-Xa-aktivnost, elaginsko vrijeme, nisu standardni testovi u laboratorijima za ispitivanje hemostaze), mogu dovesti do križne reaktivnosti protutijela, a valja voditi računa i o skupoći pripravka.^{30–32}

U posljednje vrijeme najčešće se primjenjuje inhibitor faktora Xa (fondaparinuks), na koji su antiheparinska protutijela izuzetno rijetko križno reaktivna, a klinička iskustva u sprječavanju tromboembolijskih komplikacija povoljna. Ovi rezultati važan su korak u donošenju preporuke za

zamjenski lijek za heparin, iako zahtijevaju daljnja randomizirana ispitivanja.³³⁻³⁵

Kumarinski lijekovi (npr. varfarin) kontraindicirani su kod akutnog HIT-a II, jer povećavaju rizik od nastanka mikrovaskularne tromboze, posljedične nekroze i gangrene. Zamjena nefrakcioniranog heparina niskomolekularnim

Tablica 1. Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju i transfuzijsku medicinu u dijagnostičko-terapijskom postupku za trombocitopeniju izazvanu heparinom (HIT)

Table 1. Croatian Society for Haematology and Transfusion Medicine guidelines on diagnosis and management of heparin induced thrombocytopenia (HIT)

1. Kliničku prosudbu vjerojatnosti HIT-a temeljiti na 4T-bodovnoj tablici prema Warkentinu ili na prilagodbi navedene tablice (prilog 1. OB) /Clinical assessment of the likelihood of HIT should be based on the 4T scoring system according to Warkentin or on adjustment of this scale (Sheet 1).
2. Pratiti broj trombocita u bolesnika koji primaju heparin prema britanskim preporukama iz 2006. godine ili na prilagodbi navedenih preporuka (prilog 1. OB) /Monitoring platelet count in patients receiving heparin according to British recommendations from 2006 or adjustment of these recommendations
3. Probirno laboratorijsko ispitivanje za HIT preporučuje se u slučaju srednje i visoke vjerojatnosti prema 4T-zbroju, prema Warkentinu. /Laboratory screening for HIT II is recommended in case of moderate to high likelihood of HIT based on 4T scoring according to Warkentin
4. Za probirno ispitivanje preporučuje se test za anti-heparinska protutijela usmjeren na trombocitni faktor 4 (PF4); gel-metodom i enzimsko-imunološkom metodom (za IgG-razred protutijela). Uz rezultat EIA-testa upisati OD-vrijednost. /Test for anti-heparin antibodies to platelet factor 4 (PF4) is recommended for screening; gel method and enzyme-immunologic method (for IgG antibodies). EIA test result should be expressed as OD value.
5. Za dodatno ispitivanje anti-heparinskih protutijela (procjene njihove trombogenosti) preporučuje se funkcijski test za antiheparinska protutijela; test aktivacije/agregacije trombocita inducirane heparinom (HIPA, impedancija) i test oslobađanja serotonina (SRA-HPLC) (prilog 3. Algoritam 2) /Functional test for anti-heparin antibodies is recommended for additional testing for anti-heparin antibodies (assessing their thrombogenicity); test for heparin induced platelet activation/aggregation (HIPA, impedance) and serotonin release assay (SRA-HPLC).
6. Ako su dokazana antiheparinska protutijela (HIT II) ili je 4T-zbroj >4, treba odmah prekinuti terapiju heparinom i nastaviti zamjenskim lijekom (inhibitorom FXa; fonoparinuks ili drugi, a u slučaju nedjelotvornosti direktnim inhibitorom trombina; argatroban, bivalirudin, lepirudin ili drugi), ovisno o ostalim kliničko-laboratorijskim nalazima. Pri tomu treba voditi računa da drugi antikoagulansi mogu dovesti do pojave krvarenja, a nemaju antidota kao heparin te je otežano laboratorijsko praćenje učinka lijeka (anti-Xa-aktivnost, elaginsko vrijeme nisu standardni testovi u laboratorijima za ispitivanje hemostaze). /When anti-heparin antibodies are demonstrated (HIT II) or 4T score >4, heparin therapy should be discontinued immediately and continued with a heparin substitute (FX-a inhibitor; fondaparinux or other, in case of refractoriness with direct thrombin inhibitor; argatroban, bivalirudin, lepirudin or other), depending on other clinical and laboratory findings. It should be taken in consideration that other anticoagulants may lead to the occurrence of haemorrhage, while having no antidote like heparin, along with difficulties in laboratory monitoring of therapeutic effect (anti-Xa activity and elagin time are not standard tests in laboratories testing hemostasis).
7. Kumarinski lijekovi (npr. warfarin) kontraindicirani su u akutnome HIT-u II jer povećavaju rizik od nastanka mikrovaskularne tromboze, posljedične nekroze i gangrene. /Coumarin drugs (e.g., warfarin) are contraindicated in acute HIT II because they increase the risk of microvascular thrombosis, consequential necrosis and gangrene.
8. Zamjena visokomolekularnog heparina niskomolekularnim također je kontraindicirana u terapiji HIT-a II zbog križne reaktivnosti protutijela. /Low molecular heparin substitution for high molecular heparin is also contraindicated in therapy for HIT II due to antibody cross-reactivity
9. Kako su spontana krvarenja u HIT-u rijetka, a trombocitne transfuzije mogu biti trombogene, njihova je primjena opravdana samo u slučaju vitalne ugroženosti bolesnika zbog krvarenja. /As spontaneous haemorrhage is rare in HIT, and platelet transfusion can be potentially thrombogenic, their use is only justified in case of life-threatening haemorrhage.

također je kontraindicirana u terapiji za HIT II zbog križne reaktivnosti antitijela.²⁹⁻³¹

Primjena oralnih direktnih inhibitora trombina u liječenju HIT-a II (dabigartan, rivaroksaban) također daje obećavajuće rezultate. Studija u kojoj je ispitivana učinkovitost rivaroksabana u bolesnika s HIT-om pokazala je da nema križne reaktivnosti s antiheparinskim protutijelima, štoviše nema oslobađanja PF4 iz trombocita, za razliku od enoksaparina – niskomolekularnog heparina.³⁶

Kako su spontana krvarenja kod HIT-a rijetka, a trombocitne transfuzije mogu biti trombogene, njihova je primjena opravdana samo u slučaju vitalne ugroženosti bolesnika zbog krvarenja.²⁹⁻³¹

Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju i transfuzijsku medicinu u dijagnostičko-terapijskom postupku za trombocitopeniju izazvanu heparinom (HIT)

Slijed aktivnosti u donošenju smjernica:

U Republici Hrvatskoj započelo je 2006. godine laboratorijsko ispitivanje za antiheparinska protutijela, ali je njegova primjena u dijagnostici HIT-a bila rijetka i uglavnom ograničena na kliničke bolnice u Zagrebu i Osijeku. Klinički probir određivanjem 4T-zbroja nije bio u primjeni, kao ni tumačenje rezultata laboratorijskog ispitivanja i preporuke za odabir zamjenskog lijeka za heparin. Stoga u lipnju 2008. godine Hrvatsko društvo za hematologiju i transfuzijsku medicinu (HDHTM) pokreće niz aktivnosti radi uvođenja novih testova za antiheparinska protutijela, algoritma laboratorijskog ispitivanja HIT-a i obrasca za kliničku procjenu HIT-a (4T-zbroja) te izobrazbe transfuziologa i kliničara, temeljenih na britanskim preporukama za dijagnostiku i liječenje trombocitopenije izazvane heparinom iz 2006. godine. U Kliničkoj bolnici »Merkur« u rujnu 2008. godine Povjerenstvo za transfuzijsko liječenje donijelo je algoritam dijagnostičkog i terapijskog pristupa kod sumnje na HIT. U suradnji s bolničkim Povjerenstvom za lijekove osigurana je stalna dostupnost zamjenskoga lijeka za heparin (direktni inhibitor trombina) za sve odjele ove bolnice.

U listopadu 2008. godine u HLZ-u je na stručnom sastanku HDHTM-a održano predavanje o HIT-u, u kojem je prikazan pregled novih spoznaja o patofiziologiji, dijagnostici i liječenju HIT-a, s osobitim naglaskom na serološku laboratorijsku dijagnostiku, radi boljeg prepoznavanja HIT-a i njegova pravodobnog i primjerenog liječenja. U siječnju 2009. u Hrvatskom je liječničkom zboru u organizaciji HDHTM-a održana radionica Trombocitopenija inducirana heparinom – smjernice za laboratorijsko ispitivanje HIT-a II. Sudionici skupa bili su specijalisti transfuzijske medicine, internisti, anesteziolozi i medicinski biokemičari iz cijele Hrvatske, koji se u svakodnevnom radu susreću s problemom dijagnostike i liječenja trombocitopenije izazvane heparinom. Cilj skupa bio je postići stručni konsenzus o dijagnostici i liječenju HIT-a. Na okruglom stolu raspravljalo se o ovim pitanjima: klinički pristup dijagnostici HIT-a, diferencijalna dijagnostika HIT-a I i II, visoko i nisko-molekularni heparin i njegova primjena, odluka o ukidanju heparina i zamjenskoj terapiji, smjernice za dijagnostiku i terapiju HIT-a, praćenje broja trombocita tijekom terapije heparinom, odabir probirnih i dodatnih testova za HIT II. Teme-ljem održanih predavanja, praktičnog dijela s prikazom metoda za određivanje antiheparinskih protutijela i zaključaka rasprave, predložene su preporuke za ispitivanje HIT-a.

U siječnju 2010. godine na stručnom sastanku HDHTM-u osnovana je nakon evaluacije rezultata jednogodišnje primjene preporuka za laboratorijsko ispitivanje radna skupina

Prezime i ime/Name: Bolnica/Hospital: Odjel/Department:
 Datum rođenja/Date of birth: Matični broj/PIN: Dijagnoza/Diagnosis:

4 T/4T		Bodovi/Score
T 1 /T1	Sniženje broja trombocita >50%, uz najnižu vrijednost do 20x10 ⁹ /L /Platelet count decline by >50%, with lowest value of 20x10 ⁹ /L	2
Trombocitopenija /Thrombocytopenia	Sniženje broja trombocita od 30 do 50%, uz najnižu vrijednost od 10 do 19x10 ⁹ /L /Platelet count by 30%–50%, with lowest value of 10–19x10 ⁹ /L	1
	Sniženje broja trombocita <30%, pad broja trombocita, uz najnižu vrijednost manje od 10x10 ⁹ /L /Platelet count decline by <30%, with lowest value below 10x10 ⁹ /L	0
T 2 /T2	Pojava trombocitopenije 5–10 dana od početka primjene heparina ili <1 dan (uz prethodnu ekspoziciju unutar 30 dana) /Occurrence of thrombocytopenia 5–10 days of initial heparin administration or <1 day (with previous exposure within 30 days)	2
Vremenski slijed pada broja trobocita /Timing od platelet count decline	Pojava trombocitopenije >10 dana od početka primjene heparina ili nepoznato ili <1 dan (uz prethodnu ekspoziciju od 30 do 100 dana) /Occurrence of thrombocytopenia >10 days of initial heparin administration or unknown or <1 day (with previous exposure within 30–100 days)	1
	Pojava trombocitopenije <4 dana (bez prethodne nedavne ekspozicije heparinu) /Occurrence of thrombocytopenia at <4 days (without previous recent heparin exposure)	0
T 3	Nova tromboza, kožne nekroze, akutna sistemska reakcija nakon bolusa heparina /New thrombosis, skin necroses, acute systemic reaction following bolus heparin	2
Tromboza/ Ostale komplikacije /Thrombosis/other complinations	Progresivna i rekurentna tromboza, eritematozna kožna lezija, nepotvrđena sumnja na trombozu /Progressive recurrent thrombosis, erythematous skin lesion, unconfirmed suspicion of thrombosis	1
	Ništa/None	0
T 4/T4	Nema ostalih uzroka za pad broja trombocita/No other causes of platelet count decrease	2
Ostali uzroci trombocitopenije /Other causes of thrombocytopenia	Postoje drugi mogući uzroci trombocitopenije /Presence of other possible causes of thrombocytopenia	1
	Dokazan drugi uzrok trombocitopenije /Another cause of thrombocytopenia demonstrated	0

ZBROJ/SCORE:

Heparin (generičko ime)/Heparin (generic name):	Vjerojatnost HIT-a/Probability of HIT	Zbroj/Score
Datum početka terapije heparinom/Date of heparin therapy introduction:	Niska/Low:	0–3
Broj trombocita na dan početka terapije/Platelet count on day 1 of heparin therapy:	Umjerena/Moderate:	4–5
Broj trombocita na dan ispitivanja HIT-a/Platelet count on the day of testing for HIT	Visoka/High:	6–8

Datum: Potpis liječnika:
 Date: Physician's signature:

PREPORUKA ZA RUTINSKO PRAĆENJE BROJA TROMBOCITA
 (prema British Committee for Standards in Haematology, Br J Haematol 2006)²⁹
 RECOMMENDATION FOR ROUTINE PLATELET COUNT MONITORING
 (according to British Committee for Standards in Haematology, Br J Haematol 2006)³⁰

- na dan početka heparinske terapije u svih bolesnika
on day 1 of heparin therapy introduction in all patients
- na dan početka heparinske terapije i 24 sata poslije u bolesnika koji su već primali heparin u posljednjih 100 dana
on day 1 of heparin therapy and at 24 h in patients having received heparin in the past 100 days
- svaka 2 dana od 4. do 14. dana u bolesnika koji primaju nefrakcionirani heparin
every 2 days from day 4 to day 14 in patients administered unfractionated heparin
- svaka 4 dana u razdoblju od 4. do 14. dana terapije niskomolekularnim heparinom
every 4 days from day 4 to day 14 in patients administered low molecular heparin

- UZORAK KRVI ZA LABORATORIJSKU DIJAGNOSTIKU HIT-a:
1 epruveta nativnog uzorka krvi (bez antikoagulantne otopine) od 5 mL za odrasle, a 2 mL za djecu.
/BLOOD SAMPLE FOR LABORATORY DIAGNOSIS OF HIT: 1 native (without anticoagulant solution) 5 mL in children

Slika 1. Obrazac za kliničku prosudbu trombocitopenije izazvane heparinom (HIT-a) s pomoću 4T-zbroja, prilagođen prema Warkentinu¹⁸
 Figure 1. Sheet for clinical assessment for heparin induced thrombocytopenia (HIT) by use of 4T scoring system according to Warkentin¹⁸

za izradu smjernica HDHTM-a u dijagnostičko-terapijskom postupku za trombocitopeniju izazvanu heparinom, koju su činili:

Bojana Bošnjak,¹ Marlena Čuljak-Aleksić,² Koraljka Gojčeta,³ Branka Golubić-Čepulić,³ Željko Debeljak,⁴ Javorka Dodig,⁵ Višnja Kogler-Majerić,⁶ Jasna Mesarić,⁷ Ana Peraića-Planinc,⁸ Meri Prinčić,⁹ Bojan Rode,¹⁰ Boško Skorić,¹¹ Vladimir Stančić,¹² Višnjica Suvić-Križanić,¹³ Deana Šturm,¹⁴ Maja Tomičić.¹⁵

¹ Odjel za transfuzijsku medicinu, Klinički bolnički centar Osijek

² Bolnička transfuzijska jedinica, Magdalena – Klinika za kardiovaskularne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Krapinske Toplice

³ Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

⁴ Zavod za kliničku laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Osijek

- ⁵ Zavod za transfuzijsku medicinu, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb
- ⁶ Hrvatsko društvo za anesteziologiju i intenzivno liječenje Hrvatskoga liječničkog zbora, Zagreb
- ⁷ Transfuzijska jedinica pri Kliničkoj bolnici »Merkur«, Zagreb
- ⁸ Odjel za hematologiju, Klinička bolnica »Merkur«, Zagreb
- ⁹ Zavod za transfuzijsku medicinu, Opća bolnica Sisak
- ¹⁰ Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar »Sestre milosrdnice«, Zagreb
- ¹¹ Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb
- ¹² Odjel za hematologiju, Klinički bolnički centar »Sestre milosrdnice«, Zagreb
- ¹³ Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Sisak
- ¹⁴ Odjel za transfuzijsku medicinu i koagulaciju onkoloških bolesnika pri Klinici za tumore, Klinički bolnički centar »Sestre milosrdnice«, Zagreb
- ¹⁵ Odjel za trombocitnu i leukocitnu dijagnostiku i hemostazu, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb
- Temelj za izradu smjernica činile su britanske smjernice za dijagnostiku i liječenje heparinom izazvane trombocitopenije iz 2006. godine. Također, dopunjene su britanskim preporukama za laboratorijsko praćenje bolesnika liječenih heparinom iz 2006. godine, američkim preporukama za liječenje i sprječavanje HIT-a, venske trombo-embolije i antitrombotičko liječenje u trudnoći iz 2008. godine, kliničkoj prosudbi HIT-a s pomoću 4T-zbroja prema Warkentinu i Lou iz 2006. godine.^{18,19,29-31}

Nakon javne rasprave u koju su bili uključeni stručnjaci i predstavnici stručnih društava HLZ-a zainteresirani za ovu temu (Hrvatsko društvo za hematologiju i transfuzijsku medicinu, Hrvatsko društvo za poboljšanje kvalitete u zdravstvu, Hrvatsko društvo za anesteziju i intenzivno liječenje te Hrvatsko društvo medicinskih biokemičara), smjernice su prihvaćene u svibnju 2011. godine i prikazane su na tablici 1. i slici 1.

Smjernice su prilagođene uvjetima i mogućnostima dijagnostike i liječenja u RH s ciljem da posluže kolegama kao vodič u dijagnostici i liječenju HIT-a u svakodnevnom radu.

LITERATURA

1. Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005;127:35-45.
2. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003;1(7):1471-9.
3. Rhodes GR, Dixon RH, Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia and hemorrhagic manifestations *Surg Gynecol Obstet* 1973;136-401.
4. Locke CF, Dooley J, Gerber J. Rates of clinically apparent heparin-induced thrombocytopenia for unfractionated heparin vs low molecular weight heparin in non-surgical patients are low and similar. *Thromb J* 2005;3(1):4.
5. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood* 2008;112:2607-16.
6. Warkentin TE, Crowther MA. When is HIT really HIT? *Ann Thorac Surg* 2007; 83:21-3.
7. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, i sur. Heparin-induced thrombocytopenia low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 2007;356:891-3.
8. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thromb J* 2005;3:14.
9. Chong BH, Berndt MC. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blut* 1989;58:53-57.
10. Visentin GP, Moghaddam M, Beery SE, McFarland JG, Aster RH. Heparin is not required for detection of antibodies associated with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis. *J Lab Clin Med* 2001;38(1):22-31.
11. Schallmoser K, Drexler C, Rohde E, Groselj-Strele A, Panzer S, Lanzer G. Detection of specific IgG antibodies in heparin-induced thrombocytopenia type II. *Haematologica* 2007;(suppl. 2):282, Abstract 0757.
12. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001;135(7):502-6.
13. Rhodes GR, Dixon RH, Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia and hemorrhagic complications. *Ann Surg* 1977;186:542-58.
14. Fabris F, Ahmad S, Cella G, Jeske WP, Walenga JM, Fareed J. Pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia. Clinical and diagnostic implications – a review. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(11): 1657-66.
15. Rauova L, Ponez M, McKenzie SE i sur. Ultralage complexes pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2005;105:131-8.
16. Kannam M, Saxena R, Adiguzel C, Fareed J. An update on a prevalence and characterization of H-PF4 antibodies in Asian-Indian patients. *Semin Thromb Haemost* 2009;35(3):337-43.
17. Greinacher A, Juhl D, Strobel U i sur. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *J Thromb Haemost* 2007;5(8):1666-73.
18. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical 4T score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006;4:759-765.
19. Keeling D, Davidson S, Watson H. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006;133(3):259-69.
20. Whithlatch NL, Perry SL, Ortel TL. Anti-heparin/platelet factor 4 antibody optical density values and confirmatory procedure in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2008; 100(4):678-84.
21. Eichler P, Raschke R, Lubenow N, Meyer O, Schwind P, Greinacher A. ID-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparin-induced antibodies in comparison with functional and antigenic assays. *Br J Haematol* 2002;116(4):887-95.
22. Greinacher A, Michels I, Kiefel V, Mueller Eckhardt C. A rapid and sensitive test for diagnosing heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1991; 66(6): 734-6.
23. Fouassier M, Bourgerette E, Libert F, Pouplard C, Marques-Verdier A. Determination of serotonin release from platelets by HPLC and ELISA in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: comparison with reference method by [¹⁴C]-serotonin release assay. *J Thromb Haemost* 2006;4:1136-9.
24. Koch S, Harenberg J, Ödel M, Schmidt-Gayk H, Walch S, Budde U. Development of a high-pressure liquid chromatography method for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 2002; 117:900-4.
25. Tomer A, Masalunga C, Abshire TC. Determination of heparin-induced thrombocytopenia: a rapid flow cytometric assay for direct demonstration of antibody-mediated platelet activation. *Am J Hematol* 1999; 61(1):53-61.
26. Backhoul T, Giptner A, Najaoui A, Bein G, Santoso S, Sachs UJ. Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009 Apr 30 (Epub, abstract).
27. Brayant A, Low J, Austin S, Joseph JE. Timely diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia in a frequent request, low incidence single centre using clinical 4T's score and particle gel immunoassay. *Br J Haematol* 2008; 143(5):721-6.
28. Denys B, Stove V, Philippé J, Devreese K. A clinical-laboratory approach contributing to a rapid and reliable diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2008;123(1):137-45.
29. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006;133: 19-34.
30. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8. izd.). *Chest* 2008; 133(6): 340-384.
31. Bates MS, Geer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8. izd.). *Chest* 2008; 133: 844-86.
32. Leo A, Winteroll S. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and monitoring of alternative anticoagulants. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10(5):731-40.
33. Grouzi E, Kyriaoku E, Panagou I, Spiliotopoulou I. Fondaparinux for the treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia: a single center experience. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16(6):663-7.
34. Sun J, Teoh KH, Sheth T i sur. Randomized trial of fondaparinux versus heparin to prevent graft failure after coronary artery bypass grafting: the Fonda CABG study. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32(3):378-85.
35. Blackmer AB, Oertel MD, Valgus JM. Fondaparinux and the management of heparin-induced thrombocytopenia: the journey continues. *Ann Pharmacother* 2009;43(10):1636-46.
36. Walenga JM, Prechel M, Jeske WP i sur. Rivaroxaban – an oral direct Factor Xa inhibitor-has potential for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2008;143(1):92-9.

KLINIČKE SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA S NEINVAZIVNIM RAKOM DOJKE

CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS WITH NON-INVASIVE BREAST CANCER

ZORAN BRNIĆ, BORIS BRKLJAČIĆ, IVAN DRINKOVIĆ, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ,
IKA KARDUM-SKELIN, ZDENKO KRAJINA, MARKO MARGARITONI, MARIJA STRNAD,
BOŽENA ŠARČEVIĆ, SNJEŽANA TOMIĆ, RADO ŽIĆ*

Deskriptori: Tumori dojke – patologija, dijagnoza, liječenje; Karcinom in situ – patologija, dijagnoza, liječenje; Duktalni karcinom dojke – patologija, dijagnoza, liječenje; Lobularni karcinom – patologija, dijagnoza, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak dojke najčešća je maligna bolest u žena. Ranom dijagnostikom i sve uspješnijim liječenjem invazivnog raka dojke postignut je značajan pad mortaliteta, produljenje preživljenja i poboljšanje kvalitete života bolesnica. Postupak s neinvazivnim rakom dojke međutim povezan je s nekim dvojabama i sviješću o problemu predijagnosticiranja i pretjeranog liječenja nekih bolesnica. U tekstu koji slijedi multidisciplinarni tim stručnjaka donosi prve hrvatske smjernice čija je svrha standardizacija i optimalizacija kriterija i postupaka dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica s neinvazivnim rakom dojke u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Breast neoplasms – pathology, diagnosis, therapy; Carcinoma in situ – pathology, diagnosis, therapy; Carcinoma, ductal, breast – pathology, diagnosis, therapy; Carcinoma, lobular – pathology, diagnosis, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Breast cancer is the most common malignancy in women. Early diagnosis and more effective treatment of invasive breast cancer resulted in significant mortality reduction, improvement of survival and the quality of life of the patients. The management of non-invasive breast cancer, on the contrary, is still controversial and the problem of overdiagnosis and overtreatment of patients come to evidence. In the following text a multidisciplinary team of experts brings the first consensus guidelines aimed to standardize and optimize the criteria and management in diagnosis, treatment and monitoring of non-invasive breast cancer patients in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2012;134:259–265

U posljednjih 20 godina u razvijenom dijelu svijeta, ponajprije zbog sve šire primjene probirne mamografije, broj novootkrivenih neinvazivnih karcinoma dojke porastao je više od pet puta i raste brže nego broj invazivnih, pa danas čine oko četvrtine svih otkrivenih karcinoma dojke.¹ Budući da neki neinvazivni tumori dojke s vremenom postaju invazivni, njihovo rano otkrivanje i liječenje nedvojbeno dovodi do smanjenja mortaliteta od raka dojke. Danas još ne možemo pouzdano predvidjeti u kojih se bolesnika neće razviti invazivna bolest pa se strategije ranog otkrivanja invazivnog i neinvazivnog raka dojke međusobno ne razlikuju, a neki bolesnici mogu biti izloženi pretjeranom liječenju. Liječenje neinvazivnog raka dojke bitno je drugačije nego u slučaju invazivnoga i treba osigurati visoko preživljenje bez nepotrebnih sakaćenja, patnja i pretjeranih troškova. Pojava novih dijagnostičkih i terapijskih metoda nije samo poboljšala prognozu već je i obradu i liječenje učinila složenijima i skupljima. Stoga je za racionalan pristup bolesnicima s neinvazivnim oblicima raka dojke nužna suradnja liječnika različitih specijalnosti – radiologa, citologa, patologa, kirurga, onkologa i radioterapeuta. Pritom je važna uloga epidemiologa i javnog zdravstva u organizaciji učinkovitog i kontrolirano kvalitetnog mamografskog probira.

Neinvazivni tumori dojke jesu duktalni karcinom *in situ* (DCIS) (sinonimi: intraduktalni karcinom, neinfiltrirajući duktalni karcinom) te lobularni karcinom *in situ* (LCIS). DCIS je tumor karakteriziran proliferacijom malignih epitelnih stanica unutar mliječnog kanala, bez prodora u bazalnu membranu i invazije u stromu, i može se smatrati

prijelaznom lezijom između atipične duktalne hiperplazije (ADH) i invazivnog karcinoma dojke. Histološki se dijeli na komedo-, solidni, kribriformni, papilarni i mikropapilarni DCIS. Važne prognostičke značajke jesu nuklearni gradus i nazočnost nekroze. DCIS niskog stupnja, koji se katkad ne može jasno razlikovati od ADH, ne ugrožava bolesnika, dok lezije visokog stupnja nerijetko već sadržavaju žarišta invazivnog tumora. Tumori visokog stupnja te oni s komednom nekrozom, češće i brže prelaze u invazivni rak.¹ LCIS se dosada smatrao samo pokazateljem povećanog rizika od nastanka invazivnog raka, ali noviji rezultati pokazuju da se može smatrati i njegovim prethodnikom. Kao i invazivni rak dojke DCIS se rijetko može javiti u muškaraca, uglavnom

* Hrvatsko senološko društvo HLZ-a

KB Merkur, Zagreb (prof. dr. sc. Zoran Brnić, dr. med.; doc. dr. sc. Ika Kardum-Skelin, dr. med.), **KB Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Boris Brkljačić, dr. med.; doc. dr. sc. Rado Žić, dr. med.), **Poliklinika prof. dr. sc. Ivana Drinkovića, Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Drinković, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Centar za ekspertnu medicinu, Zagreb** (prof. dr. sc. Zdenko Krajina, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, OB Dubrovnik, Dubrovnik** (doc. dr. sc. Marko Margaritoni, dr. med.), **Zaklada Onkologija, Zagreb** (prof. dr. sc. Marija Strnad, dr. med.), **Klinika za tumore KBC Sestre milosrdnice, Zagreb** (prof. dr. sc. Božena Šarčević, dr. med.), **KBC Split, Split** (prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Z. Brnić, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb, e-mail: zoran.brnic@zg.t-com.hr

Primljeno 25. srpnja 2012., prihvaćeno 26. rujna 2012.

starije dobi, a češće nego u žena niskog je stupnja i dobre prognoze. Vršna je incidencija neinvazivnog raka dojke žena u nešto mlađoj dobi nego incidencija invazivnog raka. Nema bitne razlike u čimbenicima rizika od razvoja neinvazivnog i invazivnog raka dojke. Uzimanje kombiniranoga hormonskog nadomjesnog liječenja dulje od 10 godina može povisiti rizik od nastajanja invazivnog raka dojke u žena, ali za DCIS ovo povišenje rizika nije potvrđeno.

U organizaciji Hrvatskoga senološkog društva održan je 12–14. svibnja 2011. u Šibeniku interdisciplinarni skup o otkrivanju i liječenju neinvazivnih oblika raka dojke. Uzevši u obzir raspravu na sastanku, voditelji radnih skupina sastavili su preporuke-smjernice koje ovdje objavljujemo.

Epidemiološke smjernice

U 2009. godini u Hrvatskoj je od raka dojke oboljelo 2390 žena, a umrlo njih 898; incidencija iznosi 102/100.000, a mortalitet 38/100.000. Rak dojke je najčešći rak u žena, a u Hrvatskoj dojka kao sjelo raka sudjeluje s 25% u ukupnoj incidenciji raka u žena.² Porast incidencije raka dojke u Hrvatskoj može se u posljednjim godinama dijelom objasniti i uvođenjem mamografskog probira na nacionalnoj razini, a dijelom i oportunističkim probirom. U Hrvatskoj još ne postoje pouzdani podaci o broju neinvazivnih karcinoma dojke, pa ubuduće u epidemiološkim deskriptivnim prikazima za Hrvatsku treba uključiti i neinvazivni rak dojke. Potrebno je poboljšati suradnju Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke Mamma, Nacionalnog registra za rak i patološkoanatomskih jedinica kako bi podaci o biopsijama i liječenju postali konzistentni, čime bi se omogućila bolja evaluacija kvalitete Programa. Osobito treba obratiti pozornost na postotak bolesnica koje su bile predijagnosticirane i/ili nepotrebno pretjerano liječene. Treba poboljšavati informacijski sustav Programa na županijskoj razini te bazu podataka o dijagnostičkim i terapijskim postupcima za svakog bolesnika s otkrivenim rakom. Bilo bi dobro u Hrvatskoj osnivati jedinice za dojku (Breast Units) sukladno preporukama Međunarodnoga senološkog društva. Nužno je uvesti sustavnu kontrolu kvalitete mamografskog probira te raditi na akreditaciji radiologa i radioloških tehnologa. U prevenciji treba raditi na informiranosti žena o

rizičnim čimbenicima za rak dojke te o mogućnostima dijagnostičkih postupaka i liječenja ranog raka dojke, posebno putem medija i interneta (xxx. A Short Guide to the European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 1st edition, Milan, Italy, Europa Donna, The European Breast Cancer Coalition, October 2007). Epidemiološke smjernice za neinvazivni rak dojke sažete su prikazane u tablici 1.

Dijagnostičke smjernice

U dijagnostičkoj i terapijskoj obradi bolesnica odluke treba donositi na temelju preoperacijskih i postoperacijskih sastanaka multidisciplinarnog tima, u koji trebaju biti uključeni radiolog, citolog/patolog, kirurg i onkolog/radio-terapeut. Kod neinvazivnog raka dojke palpabilna masa, promjene na koži ili iscjedak relativno su rijetki znakovi, a na bolest se najčešće posumnja kad se na mamografiji (MG) identificiraju suspektni mikrokalcifikati. Odmah je potrebno izvršiti kompletan klinički pregled i ultrazvuk (UZ) dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova te indicirati neku od metoda uzimanja uzorka za morfološku analizu kako bi se postavila preliminarna dijagnoza malignosti. Najmanje invazivna, najekonomičnija i relativno dostupna metoda je tankoiglena aspiracijska citološka punkcija (*fine needle aspiration*, FNA) koja može potvrditi, ali ne i pouzdano isključiti malignost promjene. FNA je najbolje učiniti pod UZ kontrolom ako se područje s mikrokalcifikatima može pouzdano identificirati UZ-om visoke rezolucije. U suprotnome dolazi u obzir FNA vođena MG stereotaksijom koja se u Hrvatskoj izvodi u malom broju ustanova. Ako inicijalna morfološka analiza nije pokazala malignost, potrebno je učiniti *core*-biopsiju ili ekscizijsku biopsiju, radi uzimanja materijala za histološku dijagnostiku. Prije lokalne ekscizije nepalpabilne sumnjive lezije područje s mikrokalcifikatima treba označiti markirnom žicom, metilenskim modrilom ili metalnim kopčama.

Ako se potvrdi malignost, prije početka liječenja dijagnostičkom obradom treba odrediti (a) preciznu lokalizaciju i veličinu lezije, (b) multicentričnost ili multifokalnost, (c) prisutnost tumora na rubovima ekscidirane lezije, (d) histološki gradus tumora, (e) postojanje hormonskih receptora. Ako se ne dokaže invazivnost, nije nužna slikovna dijagnostika izvan regije dojki.

Citološka dijagnostika. Aspiracijska se citologija godinama upotrebljava kao najekonomičniji način dijagnosticiranja promjena dojke^{3,4} kod (a) simptomatskih bolesnica kao dio trostruke procjene, (b) određivanja stadija raka dojke, osobito preoperativna aspiracija pazušnih limfnih čvorova i/ili citologija otisaka sentinelnih limfnih čvorova i (c) dijagnosticiranja udaljenih metastaza.⁵ Kod palpabilnih lezija ima osjetljivost 70–99% i specifičnost 99%, uz 0,7–22% lažno negativnih (osobito kod nepalpabilnih lezija) i 0–0,4% lažno pozitivnih nalaza. Zbog minimalne invazivnosti, brzine i ekonomičnosti, u okruženju s dobrom citološkom praksom i suradnjom s radiolozima kod uzimanja uzoraka, citološka punkcija može biti zadovoljavajuća izbor. Citologija je učinkovita u razlikovanju ADH od DCIS-a i/ili invazivnoga dukalnog karcinoma. Citologija ne može uvijek razlikovati neinvazivni od invazivnog karcinoma, za što je potrebna arhitektura tkiva. Citološki kriteriji za razlikovanje DCIS-a od invazivnog adenokarcinoma u mnogim slučajevima nisu jasno definirani i ovisе o vrsti intraduktalnog tumora, veličini i karakteru nakupina i prisutnosti pojedinačnih stanica. Citološki kriteriji mogu LCIS razlikovati od invazivnoga lobularnog karcinoma u nekim slu-

Tablica 1. Sažetak epidemioloških smjernica za neinvazivni rak dojke
Table 1. Summary of epidemiological guidelines for non-invasive breast cancer

U Republici Hrvatskoj treba što je ranije moguće
/ It should be done in Croatia as soon as possible

- Osigurati podatak o broju neinvazivnih tumora u sklopu registracije raka dojke u Registru za rak/To provide a number of non-invasive breast carcinomas in Cancer Register
- Poboljšati komunikaciju Programa mamografskog probira, patološko-anatomskih jedinica, ustanova u kojima se provodi liječenje i Registra za rak (podaci o biopsijama i operacijama) / To improve the communication between mammography screening program, pathological units, institutions for treatment of breast cancer and Cancer Register
- Utvrditi broj predijagnosticiranih i pretjerano liječenih bolesnica(ka) / To evaluate the rate of overdiagnosis and overtreatment
- Osnivati specijalizirane jedinice za dojku na nacionalnoj razini / To constitute specialized Breast Units at national level
- Sustavno provoditi osiguranja i kontrolu kvalitete u slikovnoj dijagnostici dojke, uključujući akreditaciju radiologa i radioloških tehnologa na nacionalnoj razini / To implement systematic quality assurance and control in breast imaging, including accreditation of radiologists and radiologic technologists at national level
- Poboljšavati obaviještenost pučanstva o mogućnostima otkrivanja i liječenja ranog raka dojke / To improve informing the public about possibilities in early detection and treatment of breast cancer

Tablica 2. Prednosti i nedostaci citologije u dijagnostici neinvazivnih tumora dojke

Table 2. Advantages and drawbacks of cytology in the detection of non-invasive breast tumors

Prednosti/Advantages	Nedostaci/Drawbacks
<ul style="list-style-type: none"> • Visoka osjetljivost /High sensitivity • Mogućnost razlikovanja atipične duktalne hiperplazije od DCIS-a /Able to distinguish between atypical ductal hyperplasia and DCIS • Minimalna invazivnost /Minimal invasiveness • Prihvatljiva cijena /Acceptable costs • Relativno brz dolazak do dijagnoze /Relatively short time to diagnosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Ograničena mogućnost razlikovanja neinvazivnog od invazivnog tumora/Limited ability to distinguish non-invasive from invasive tumors • Ovisnost o suradnji s radiolozima kod punkcija/Dependence on support of radiologists in punctures • Nemogućnost radiografske provjere mikrokalcifikata u uzorku /Unability of radiographic confirmation of microcalcifications in tissue sample • Ovisnost o iskustvu i edukaciji /Operator experience and education dependency

čajevima, no pojedinačne stanice LCIS-a morfološki se ne razlikuju od stanica invazivnoga lobularnog karcinoma.⁶ Imunocitokemijsko bojenje E-kadherina možda koristi u dijagnostici nejasnih slučajeva *in situ* karcinoma dojke, ali su potrebne dodatne kliničke studije.⁷ U budućnosti bi mogli biti korisni manje invazivni postupci (npr. duktalni ispirak). Zasad se citološka i/ili molekularna procjena nisu pokazale dostatno osjetljivima i specifičnima za pouzdanu dijagnozu DCIS-a.⁸ Prednosti i nedostaci citologije u dijagnostici neinvazivnih tumora dojke sažeto su prikazani u tablici 2.

Patohistološka dijagnostika. Dijagnoza i klasifikacija neinvazivnog raka dojke može se izvesti na materijalu koji je dobiven biopsijom sumnjive lezije ili kao slučajan nalaz u tkivu odstranjenom zbog drugih razloga. Indikacija za biopsiju postavlja se temeljem sumnjiva fizikalnog, radiološkog ili citološkog nalaza.^{9,10} Svaka bolesnica mora imati kvalitetnu MG prije bilo kakve dijagnostičke ili terapijske intervencije na dojci. Sumnjivi dio tkiva dojke odstranjen kirurškom biopsijom treba imati jasno označeni mamilarni rub, periferni rub i bazu (po mogućnosti označiti svih šest rubova: medijalni i lateralni, ventralni i dorzalni, mamilarni i distalni). Tako označeni odstranjeni uzorak treba radiografirati, za potvrdu nazočnosti sumnjive lezije u odstranjenom tkivu, te odnos lezije i rubova uzorka. Potom uzorak treba staviti na foliju sa shemom dojke i iglicama označiti lokalizaciju mikrokalcifikata. Ova je markacija bitna za patologa i neovisna je o preoperacijskoj markaciji za kirurga. Tako pripremljeni uzorak patologu treba dostaviti zajedno s mamogramom. Uzorke dobivene *core*-biopsijom također treba radiografirati, a oni u kojima se identificiraju mikrokalcifikati stavljaju se u posebnu bočicu. DCIS dijagnosticiran *core*-biopsijom u dijagnozi ima oznaku B5a. Postupak patohistološke dijagnostike neinvazivnog raka dojke i zadaci patologa prikazani su u tablicama 3. i 4.

Intraoperacijska biopsija radi se samo u slučaju (a) kada invazivni karcinom nije dijagnosticiran mamografski ili ultrazvukom, a otkriven je makroskopski tijekom operacije DCIS-a i (b) operacije središnje smještenog DCIS-a radi očuvanja bradavice, kada se na izvađenom uzorku analizira mamilarni rub te se kao relevantan može uzeti u obzir samo pozitivan nalaz, dok negativan nalaz ne može sigurno isključiti zahvaćenost ruba.

LCIS se dosada smatrao samo pokazateljem povećanog rizika od nastanka invazivnog karcinoma, ali noviji rezultati

Tablica 3. Postupak patohistološke dijagnostike neinvazivnog raka dojke

Table 3. The procedure of pathohistological diagnosis of non-invasive breast tumor

Postupak za patohistološku dijagnostiku neinvazivnog tumora dojke /The procedure of pathohistological diagnosis of non-invasive breast tumor
<ul style="list-style-type: none"> • Preoperacijska mamografija/Preoperative mammography • Dio tkiva odstranjen kirurškom biopsijom treba imati jasno označen mamilarni i periferni rub i bazu/Tissue sample excised by open biopsy should have mamillary and peripheral margin and base properly marked • Uzorak radiografirati radi potvrde nazočnosti lezije u odstranjenom tkivu te odnosa lezije i rubova/Tissue sample should be radiographed to confirm the evidence of the lesion in excised tissue, and to evaluate the presence of the tumor in tissue margins • Uzorak staviti na foliju sa shemom dojke i iglicama označiti lokalizaciju mikrokalcifikata/Tissue sample should be fitted to breast scheme and microcalcifications marked by needles • Uzorak patologu dostaviti zajedno s mamogramom /Tissue sample should be delivered both with mammogram • Uzorke dobivene <i>core</i>-biopsijom treba radiografirati, a cilindri tkiva u kojima se identificiraju mikrokalcifikati treba staviti u posebne bočice odvojeno od ostalih/Core-biopsy cylinders should be radiographed and those with microcalcifications delivered in separate containers

Tablica 4. Zadaci patologa u dijagnostici neinvazivnog tumora dojke

Table 4. The tasks of pathologist in diagnosis of non-invasive breast tumor

Patolog treba / The pathologist should
<ul style="list-style-type: none"> • Izmjeriti veličinu uzorka, obilježiti rubove tušem, serijski preuzeti uzorak počevši od mamilarnog ruba/Measure sample size, mark the margins with ink, serially adopt the tissue from mamillary margin • Postaviti dijagnozu/Establish the diagnosis • Odrediti tip DCIS-a/Determine DCIS type • Odrediti veličinu tumora i veličinu područja mikrokalcifikata /Determine the size of the tumor and the area of microcalcifications • Odrediti stupanj diferenciranosti tumora, stupanj diferenciranosti jezgara DCIS-a i nazočnost nekroze/Determine tumor differentiation, nuclear differentiation of DCIS and the presence of necrosis • Odrediti udaljenost tumora od rubova /Determine the distance of tumor from margins • Odrediti status estrogenskih i progesteronskih receptora (smatra se da su dovoljni samo estrogenski receptori)/Assess estrogen and progesterone receptor status (estrogen receptors are considered to be sufficient)

upućuju na to da se može smatrati i neobveznim prethodnikom invazivnog karcinoma. Patohistološka dijagnoza LCIS-a u bilo kojem materijalu (biopsija iglom ili kirurški odstranjena nepalpabilna lezija) ne zahtijeva promptno liječenje bolesnice, već samo njezino praćenje. Dijagnostička ekscizija LCIS-a indicirana je u slučajevima kada postoji (a) preklapanje s DCIS-om, (b) prisutnost dodatne visokorizične lezije, (c) neslaganje radiološkog i patohistološkog nalaza i (d) nalaz pleomorfog LCIS-a (LIN3).^{11,12,13}

Radiološka dijagnostika. Temeljna metoda u otkrivanju, procjeni veličine i opsega neinvazivnog raka dojke, vođenju punkcija i biopsija te praćenju jest *mamografija* (MG). Sumnja na neinvazivni rak dojke obično se postavlja otkrivanjem suspektnih mikrokalcifikata na standardnim kraniookaudalnim (cc-) i kosim mediolateralnim (mlo-) snimkama, dok dodatne *mamografske snimke s povećanjem* ili tzv. *spot-kompresijom* povećavaju točnost metode. Procjena veličine DCIS-a na MG-u nije pouzdana i tumor može biti veći od područja s mikrokalcifikatima.^{14,15} MG je prva metoda u praćenju bolesnice nakon poštenog zahvata, ali je kod nesigurnih nalaza MG-a indiciran i MR. Ako nije dostupan MR, korisne su kontrolne ciljane MG snimke svaka 3–6 m. Područja s mikrokalcifikatima mogu se citološki punktirati ili biopsirati širokom iglom pod MG ili UZ vođenjem. Cilindre dobivene *core*-biopsijom treba radiografirati za potvrdu mikrokalcifikata.

U otkrivanju neinvazivnog raka dojke *ultrazvuk (UZ)* ima ograničenu senzitivnost. Mikrokalifikati se mogu vidjeti unutar intraduktalne mase, ali analiza morfologije mikrokalifikata nije moguća. Procjena veličine DCIS-a UZ-om nepouzdana je jednako kao i otkrivanje invazivnosti.¹⁴ Kod žena s gustim dojkama komplementarni UZ povisuje senzitivnost MG-a u otkrivanju tumora. Ako se mamografski otkriveni mikrokalifikati jasno vide na UZ-u, ova je metoda vrlo vrijedna u vođenju punkcije/biopsije ili markacije žicom ili metilenskim modrilom područja s mikrokalifikatima.

Magnetska rezonancija dojki (MR) ima bolju senzitivnost za otkrivanje DCIS-a nego MG, pa je korisna u probiru žena s povišenim rizikom raka dojke i kod ograničene točnosti MG-a i sumnjivoga fizikalnog nalaza. Može otkriti neinvazivne tumore bez mikrokalifikata.¹⁴⁻¹⁶ Senzitivnost MR-a visoka je za neinvazivne tumore visokoga gradusa (98%), a niža je za tumore nižega gradusa.

MRI dojke treba raditi na uređaju 1,5 do 3 T uz uporabu sekvencija visoke rezolucije i intravenskoga kontrastnog sredstva. Pregled treba obaviti između 5. i 12. dana menstrualnog ciklusa. Treba analizirati distribuciju imbibicije kontrastnim sredstvom i kinetiku imbibicije. Suspekti obrasci distribucije su: fokalna, segmentalna, vrpčasta/granajuća te izrazita asimetrija imbibicije lijeve i desne dojke. Kinetika imbibicije kod DCIS-a je samo u nekim slučajevima tipična za malignost.^{14,15,16}

Preoperacijski MR dojki važan je u procjeni veličine, multicentričnosti, multifokalnosti ili bilateralnosti tumora, čime pridonosi optimizaciji izbora kirurškog liječenja. MR bi mogao imati ulogu i u otkrivanju okultne invazivne komponente DCIS-a, ali ne može isključiti mikroinvaziju.¹⁶⁻²⁰ Nakon operacije i zračenja dojke MR otkriva rezidualno tkivo tumora ili recidiv bolje nego ostale metode pregleda.^{18,20} MR je koristan u otkrivanju neinvazivnih oblika raka dojke u pacijentica s implantatima. Unatoč dobroj senzitivnosti i prihvatljivoj specifičnosti nalaz MRI dojki obvezno treba korelirati s MG-om.

Osim otvorene kirurške biopsije uzimanje uzorka iz suspektog područja dojke može se provesti *perkutanom punkcijom* i *biopsijom* uz vođenje nekom od metoda oslikavanja: FNA, *core*-biopsijom ili mamotomskom biopsijom asistiranom vakuumom (VAMB). Adekvatnost uzorka i točnost perkutanih punkcija neinvazivnih tumora općenito je niža nego kod invazivnih, zbog manje pouzdane lokalizacije vrha igle u područje suspektne lezije. *Tankoiglena aspiracijska punkcija (FNA)* iglom od 22/23 G brza je, jednostavna, dobro podnošljiva i relativno jeftina, ali samo orijentacijska dijagnostička metoda. Može se izvoditi uz stereotaksijsko MG vođenje, ali postupak nije jednostavan ni široko dostupan i kad god je moguće, treba je izvoditi pod nadzorom UZ-a. Citološkom analizom punktata moguće je otkriti malignost, ali nije moguće odrediti tip karcinoma ni isključiti invazivnost, pa je nužna *core*-biopsija, VAMB ili ekscizijska biopsija nakon preoperativne markacije lezije. Nedostatak FNA je nemogućnost radiografiranja uzorka za dokaz mikrokalifikata.^{3,4} *Perkutana core-biopsija* je minimalno invazivna dijagnostička punkcija iglom od 14/16 G, kojom se iz sumnjive lezije za histološku analizu uzima 6–10 cilindara tkiva promjera do 2 mm, duljine 17 ili 22 mm uz nadzor MG-a, UZ-a ili MR-a. Specifičnost metode je visoka, a senzitivnost raste s brojem i veličinom uzetih cilindara, brojem dokazanih kalifikata u njima, s preciznošću lokalizacije igle i tipa tumora. Pouzdanost otkrivanja invazivnosti unutar DCIS-a je ograničena. Osim tipa tumora

moguće je i određivanje imunohistokemijskih parametara (HR, HER2, Ki67) važnih za adjuvantnu kemoterapiju. *Mamotomska biopsija asistirana vakuumom (VAMB)* omogućuje uzimanje većeg volumena tkiva, što uz bolju preoperacijsku dijagnozu malignih promjena (točnije stupnjevanje, invazivnu komponentu DCIS-a otkriva dvostruko češće nego *core*-biopsija), smanjuje potrebu dijagnostičke otvorene biopsije benignih promjena. Točnost svih opisanih metoda ovisi o iskustvu i vještini radiologa koji uzima materijal i morfologa koji interpretira nalaz.

Biopsija sentinelnog limfnog čvora (SLNB) nije nužna kod bolesnica s DCIS-om liječenih samo ekscizijom tumora. Potrebna je u bolesnica kod kojih se naknadno analizom resektata nađe invazivni tumor ili u onih s rekurentnom invazivnom bolesti nakon ekscizije DCIS-a. Potreba za SLNB-om može se razmotriti i u tumora s visokim rizikom od invazije (palpabilnost, komedni tip, nekroza) te prije mastektomije.²⁰

Postupak dijagnostičke obrade neinvazivnog raka dojke prije početka liječenja sažeto je prikazan u tablici 5.

Dijagnostika u slučaju postojanja suspektog iscjetka iz dojke. Iscjedak iz dojke javlja se u mnogim fiziološkim stanjima, može biti nuspojava nekih lijekova ili nastaje kod endokrinih poremećaja, a takav iscjedak obično je obostran i iz više vodova, mliječni ili obojen. Iscjedak koji je sumnjiv na patološku promjenu unutar samog režnja žlijezde obično je bezbojan do žućkast, sukrvav ili jasno krvav i zahtijeva daljnju obradu. Ako je iscjedak dulje vrijeme spontano prisutan samo iz jednog voda i suspektan je po izgledu, treba učiniti kiruršku ekscizijsku biopsiju sumnjivog režnja, jer uzrok može biti intraduktalni rak (komedni-DCIS) ili intraduktalni papilom(i). Pritom treba uzeti u obzir dob pacijentice, partialni status i čimbenike rizika od raka dojke. Prije biopsije može se učiniti *citološka pretraga iscjetka* uzetog u

Tablica 5. Postupak dijagnostičke obrade neinvazivnog raka dojke prije početka liječenja

Table 5. The procedure of pre-treatment diagnostic work-up of non-invasive breast tumor

Dijagnostička obrada prije početka liječenja /Pre-treatment diagnostic work-up
<ul style="list-style-type: none"> • Sumnja na neinvazivni rak dojke (probirni MG, cc+mlo projekcija) /Suspicion of non-invasive breast tumor (screening MG, cc+mlo views) • Dopunske MG snimke (klinički MG) /Additional MG projections (clinical MG) • Anamneza i klinički pregled, uključujući pregled dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova/Patient history and clinical exam, including examination of the breasts and regional lymphatics • UZ dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova /Breast and regional lymphatics sonography • FNA za detekciju malignosti (ako nije moguće izvesti biopsiju), vođena MG stereotaksijom ili UZ-om visoke rezolucije /FNA to detect malignancy (if biopsy unavailable), MG or US-guided • MR dojke za procjenu veličine lezije, multicentričnosti, multifokalnosti, bilateralnosti/Breast MRI for the evaluation of tumor size, multicentricity, multifocality, bilaterality • <i>Core</i>-biopsija ili vakuum-mamotomska biopsija vođena MG-om ili UZ-om visoke rezolucije /MG or US-guided core- or vacuum-mammotome biopsy • Ekscizijska biopsija (kod nepalpabilnih lezija potrebno obilježavanje markiranjem žicom, metilenskim modrilom ili kopčama) /Open surgical biopsy (nonpalpable lesions should be marked by hooked wire, dye or clips) • Radiografija biopitičkog uzorka tkiva (dokaz mikrokalifikata) /Biopsy specimen radiography for the confirmation of microcalcifications • Biopsija sentinelnoga limfnog čvora (SLNB) samo ako se analizom resektata nađe invazivni tumor ili se nakon ekscizije DCIS-a pojavi invazivni tumor; SLNB eventualno prije mastektomije /Sentinel lymph node biopsy (SLNB) only if invasive tumor is detected in excised tissue or invasive tumor appears after DCIS excision; SLNB optionally before mastectomy

tri uzastopna dana, a nalaz ove pretrage može nas uputiti na dijagnozu (papilarne formacije, maligne stanice koje potječu od DCIS-a ili invazivnog raka koji je invadirao vod, elementi upale). Negativan citološki nalaz ne isključuje potrebu daljnje dijagnostike bolesnice sa suspektnim iscjerkom, jer je senzitivnost ove metode niska. U nalazima se često opisuju atipije stanica, nakon čega se često nepotrebno indicira *galaktografija*, čiji lažno pozitivan nalaz može dovesti i do nepotrebnih liječenja (*overdiagnosis, overtreatment*), a lažno negativni, pak do odgađanja potrebnog liječenja. Katkad se citološki pregledava nesuspektni iscjedak iz više orificija i potom traži galaktografija koja se u tom slučaju ne može izvesti. Stoga NCNN smjernice za dijagnostiku i liječenje raka dojke ne smatraju citološku pretragu iscjerkom nužnom prije galaktografije ili biopsije.

Ako je iscjedak klinički jasno suspektan, ekscizija seccernirajućeg režnja/duktusa treba se izvesti bez obzira na citološki nalaz iscjerkom, a galaktografija se može učiniti samo s ciljem preciznije lokalizacije promjene (centralno ili periferno), tj. optimalizacije kirurške resekcije. Može se i obilježiti bolesni duktalni sustav metilenskim modrilom, što kirurgu olakšava resekciju. Dosad nepoznata (vjerojatno niska) negativna prediktivna vrijednost galaktografije ne dopušta isključenje moguće maligne promjene kod žene sa suspektnim iscjerkom te se stoga ni galaktografija ne smatra nužnom metodom u obradi ovakve bolesnice. Osim konvencionalne – rendgenske galaktografije, istražuju se i mogućnosti direktne i indirektna MR galaktografije, ali ove metode nisu dovoljno provjerene da bi se mogle preporučiti kao standardne u obradi žena s iscjerkom iz dojke.

Smjernice za kirurško liječenje i radioterapiju

Liječenje neinvazivnih tumora dojke razlikuje se od liječenja invazivnog raka, a osnovni je zadatak očuvanje integriteta dojke uz minimalni rizik od recidiva ili pojave invazivnog tumora. Izbor metode *kirurškog liječenja* ovisi o veličini tumora u odnosu prema veličini dojke te lokalizaciji, histološkom gradusu, dobi i obiteljskoj anamnezi. Kod izbora liječenja važan je i podatak o čistome kirurškom rubu te postojanju hormonskih receptora. Sve indikacije za kirurško liječenje i dodatne oblike liječenja treba raspraviti multidisciplinarni konzilij, uz uzimanje u obzir mišljenja bolesnice u izboru lokalnog liječenja i prihvaćenom riziku od lokalnog recidiva, uzimajući u obzir da izbor lokalnog liječenja ne utječe na preživljenje bolesnice.

Kod bolesnica s LCIS-om preporučuje se samo opservacija, jer je rizik od razvoja invazivne bolesti nizak i iznosi manje od 15% u 15 godina. Ako postoji dokazani genski rizik ili značajna obiteljska anamneza, preporučuje se bilateralna mastektomija s rekonstrukcijom dojki i hormonsko liječenje.

U liječenju DCIS-a preporučuje se ovo:^{21–27}

(a) kod lokaliziranog DCIS-a nižeg gradusa, s urednim resekcijskim rubovima – poštediti kirurški zahvat uz dodatnu radioterapiju ili mastektomija, u oba slučaja bez operacije pazuha

(b) kod DCIS-a nižega gradusa, veće proširenosti (multicentričnost – lezija prisutna u dva ili više kvadranta dojke) – mastektomija bez operacije pazuha

(c) kod DCIS-a srednjeg ili većega gradusa – mastektomija sa sentinelnom limfadenektomijom. Svim mastektomiranim pacijenticama treba preporučiti rekonstrukciju dojke.

(d) u ograničenoj skupini DCIS-a nižega gradusa i veličine <10 mm, unicentričnog tumora sa zdravim rubom od

10 mm ili većim – može se učiniti samo široka lokalna ekscizija (lumpektomija) bez dodatne radioterapije, uz daljnju strogu kontrolu.

Uz ostale čimbenike rizika od recidiva tumora (dob, veličina i lokalizacija lezije, gradus, odnos veličine tumora i veličine dojke) u kirurškom smislu posebno je važna širina zdravoga resekcijskog ruba. Iako za DCIS još nije čvrsto definiran, postoji suglasje da je adekvatan zdravi rub ≥ 10 mm, a rub ≤ 1 mm neadekvatan. Metaanalize upućuju na povećanu stopu lokalnih recidiva nakon lokalne ekscizije s dodatnom radioterapijom ako je zdravi rub <2 mm. Dakle, tijekom kirurškog zahvata posebno je važno analizirati rubove uzorka (radiografiju uzorka i ostale tehnike provjere rubova).

Limfadenektomija pazuha kod DCIS-a ne preporučuje se, osobito u lezija nižega gradusa. Međutim kod malog broja bolesnica s inicijalnim nalazom DCIS-a nakon provedenoga kompletnog kirurškog postupka ipak se može dokazati (mikro)invazivna lezija pa je tada obvezna provjera pazušnih limfnih čvorova. Stoga se i kod DCIS-lezija nižega gradusa, kod kojih se planira mastektomija ili lokalna ekscizija lezije u anatomskoj lokaciji koja može kompromitirati vrijednost kasnije sentinelne limfadenektomije (gornji lateralni kvadrant dojke ili pazušni rep žlijezde), sentinelna limfadenektomija može odmah učiniti. Iz istog se razloga sentinelna limfadenektomija preporučuje i kod bolesnica s DCIS-lezijom srednjeg ili višega gradusa kod kojih se i inače preporučuje mastektomija.²⁸

Ako se nakon lokalne ekscizije DCIS-a pojavi lokalni recidiv istih histoloških karakteristika, moguće je ponoviti široku lokalnu eksciziju. Ako se nakon učinjenoga poštenog kirurškog zahvata s dodatnom radioterapijom pojavi lokalni recidiv, potrebna je mastektomija. Kod lokalnih recidiva nakon mastektomije potrebno je izvršiti široku lokalnu eksciziju i razmotriti dodatnu radioterapiju. Oko polovice lokalnih recidiva nakon inicijalnog liječenja DCIS-a ima niski gradus i nisu invazivni. Druga polovica već znači invazivnu bolest pa ih treba tretirati kao novootkriveni invazivni rak dojke, što uključuje obveznu operaciju pazuha i dodatno sistemsko liječenje.

Cilj *radioterapije* nakon poštenoga kirurškog zahvata kod DCIS-lezija jest smanjenje rizika od lokalnog recidiva, odnosno pojave invazivne lezije. Nakon mastektomije zbog DCIS-a lokalni se recidiv javlja samo u 1–11% bolesnica, a nakon lokalne ekscizije lezije u 5–61% bolesnica. Četiri randomizirane studije s velikim brojem bolesnica (NABP, EORTC, UK/ANZ i švedska studija) pokazale su da se u bolesnica koje su liječene samo ekscizijom lokalni recidiv pojavio u 16–32% slučajeva, a u bolesnica s ekscizijom i radioterapijom u 7–15% slučajeva.^{29–31} U 50% bolesnica recidiv je bio invazivni karcinom. Zaključci navedenih studija su (a) adjuvantna radioterapija nakon lokalne ekscizije (lumpektomije) dovodi do smanjenja rizika od recidiva za 60%, bez učinka na preživljenje ili pojavu udaljenih metastaza, (b) sve bolesnice, neovisno o statusu margina, gradusu tumora ili dobi, imaju korist od radioterapije, a korist je najveća kod DCIS-a visokoga gradusa s nekrozom i pozitivnim rubom. Da bi se spriječio jedan ipsilateralni lokalni recidiv, potrebno je zračiti otprilike devet bolesnica, pri čemu smrtnost zbog nuspojava radioterapije nije statistički značajna.^{29,30,31}

Nakon poštenog kirurškog zahvata u bolesnica s DCIS-om nužna je radioterapija. Jedino u bolesnica starijih od 70 godina s unicentričnim tumorom niskoga gradusa (G1) promjera <10 mm, s rubom preparata ≥ 10 mm i pozi-

tivnim SR-om ona se može izostaviti. Izuzetak mogu biti i bolesnice u kliničkoj studiji. U bolesnica sa srednje ili loše diferenciranim tumorom (G2 i G3) uz nekrozu i rub >1 mm preporučuje se poštedni kirurški zahvat sa zračenjem s tamoksifenom ili bez njega.

Zračenje dojke treba započeti najkasnije 8–12 tjedana nakon kirurškog zahvata. U liječenju DCIS-a provodi se zračenje cijele dojke, i to ukupnom dozom od 45 Gy; 1,8–2,0 Gy po frakciji ili 42,5 Gy; 2,66 Gy po frakciji. Prema preporukama NCCN-a predlaže se u liječenju DCIS-a (a) poštedni kirurški zahvat bez limfadenektomije sa zračenjem cijele dojke, (b) mastektomija sa SLNB-om ili bez njega i s rekonstrukcijom dojke ili bez nje, (c) poštedni kirurški zahvat bez limfadenektomije bez radioterapije.³²

U liječenju malih neinvazivnih tumora dojke u starijih postmenopausalnih bolesnica s težim komorbiditetima kod kojih postoji kontraindikacija za kirurško liječenje istražuje se uloga minimalno invazivnih perkutanih lokalnih metoda ablacije tkiva, poput krioblacije, laserske ablacije i radiofrekvencijske ablacije (RFA).³³ Prednost je ovih metoda u minimalnom oštećenju tkiva oko tumora, ožiljkavanju i deformiranju dojke, s prihvatljivim kozmetičkim ishodom.

Neinvazivni rak dojke i trudnoća. Preporučuje se da bolesnica kojoj je dijagnosticiran neinvazivni tumor uzima nehormonsku kontracepciju do završetka liječenja. Ako je u trenutku otkrivanja tumora bolesnica već trudna, kirurško liječenje može se izvesti u bilo kojoj fazi trudnoće, iako su rizici vjerojatno nešto manji u drugom i trećem trimestru. Radioterapija se u trudnoći ne preporučuje, ali se može obaviti odmah nakon porođaja. Smatra se da u trudnoći koja nastupi nakon završetka liječenja rizici nisu povišeni u odnosu prema prirodnim bazičnim rizicima trudnoće i riziku od teratogenosti.

Praćenje bolesnice nakon liječenja neinvazivnog raka dojke ima za cilj pravodobno otkrivanje ranih komplikacija liječenja, recidiva na mjestu liječenog tumora, invazivnog raka drugdje u dojka i evaluaciju rekonstruirane dojke. Praćenje uključuje fizikalni i klinički pregled te radiološke metode. MG operirane dojke treba učiniti 6–12 mjeseci nakon poštednoga kirurškog zahvata, a potom svakih 12 mjeseci MG obiju dojki. Nakon mastektomije MG druge dojke valja učiniti svakih 12 mjeseci. MG praćenje ne treba vršiti u probirnom MG-u, već u ustanovi u kojoj se izvodi klinički MG s mogućnošću dopunskih snimki i kompletnog UZ pregleda u slučaju potrebe. UZ može otkriti rane postoperacijske komplikacije, a u daljnjem praćenju treba svakih 6–12 mj., ovisno o dobi, učiniti UZ pregled površinskih limfnih regija (pazuha, supraklavikularnih i infraklavikularnih regija, vrata) te rekonstruirane dojke. Kod bilo kakvih promjena u postoperacijskom području, u dojci ili pazuhu pacijentica se treba odmah javiti liječniku, ne čekajući planirani termin redovitog pregleda. Budući da se može ponavljati bez rizika od zračenja, UZ se može obaviti kad god bolesnica osjeća tegobe i može pomoći u emocionalnoj potpori. U slučaju kliničke ili mamografske sumnje na recidiv tumora treba učiniti MR dojke, s ciljem razlikovanja od ožiljka od tumorskoga tkiva. U slučaju sumnje na recidiv učiniti FNAC ili biopsiju. SLNB treba učiniti ako se nakon ekscizije DCIS-a pojavi invazivni tumor. Rutinska primjena ostalih pretraga (scintigrafija kostiju, UZ/CT abdomena, rendgen/CT pluća, krvne pretrage i testovi na tumorske markere) nije potrebna, ali se mogu indicirati kod pojave simptoma ili patoloških laboratorijskih nalaza po odluci multidisciplinarnog tima. Postupak praćenja bolesnice nakon liječenja neinvazivnog raka dojke sažeto je prikazan u tablici 6.

Tablica 6. Postupak praćenja bolesnice nakon liječenja neinvazivnog raka dojke

Table 6. The procedure of post-treatment follow-up of patient with non-invasive breast tumor

Praćenje nakon liječenja neinvazivnog raka dojke /Post-treatment follow-up of noninvasive breast tumor
<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza i klinički pregled, pregled dojke(i) i lokoregionalnih limfnih čvorova/Patient history and clinical exam, examination of the breast(s) and regional lymphatics • Klinički MG dojke 6 mj. nakon završetka liječenja, potom redoviti MG dojke(i) svakih 12. mj/Diagnostic MG 6 months after completed treatment, regular MG of the breast(s) every 12 months thereafter • UZ dojke(i) i limfnih drenažnih regija, svakih 6. mj /Sonography of the breast(s) and regional lymphatics every 6 months • Postterapijski MR dojke za otkrivanje rezidua ili recidiva tumora /Posttreatment breast MRI for the detection of tumor residuum or recurrence • U slučaju sumnje na recidiv FNAC ili biopsija /FNAC or biopsy if recurrence is suspected • Biopsija stražarskoga (sentinelnog) limfnog čvora (SLNB) ako se nakon ekscizije DCIS-a pojavi invazivni tumor/Sentinel lymph node biopsy if invasive tumor was detected after DCIS excision • Ostale slikovne metode samo ciljano u slučaju kliničke indikacije multidisciplinarnog tima/Other imaging modalities only if indicated by multidisciplinary team

Napomena. S obzirom na to da u Hrvatskoj postoji ograničen broj centara u kojima se koordinirano, na jednome mjestu i s ujednačenom kvalitetom mogu izvesti svi preporučeni postupci, navedenih se smjernica treba nastojati pridržavati koliko je to moguće, ako to ne dovodi do odgađanja pravodobnog liječenja ili neopravdane štete za pacijenta. Preporuke koje ovdje iznosimo redovito će se obnavljati u skladu s novim spoznajama i novim tehničkim mogućnostima koje se s vremenom budu pojavljivale, a dopune i izmjene smjernica obvezno će odobravati stručnjaci koji sudjeluju u radu Hrvatskoga senološkog društva i drugih srodnih stručnih tijela.

LITERATURA

1. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430–1.
2. *Incidencija raka u Hrvatskoj 2009.* Zagreb; Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten 34, 2011, str. 33.
3. Znidarčić Ž, Jeren T, Kaić G i sur. Cytology in primary health care of children and adults. *Coll Antropol* 2010;34:737–48.
4. Kocjan G, Bourgain C, Fassina A i sur. The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice. *Cytopathol* 2008;19:271–8.
5. Kocjan G. Aspiracijska citologija u liječenju bolesti dojke: europske perspektive danas. *Acta Med Croat* 2011;65:391–402.
6. Ayata G, Wang HH. Fine needle aspiration cytology of lobular carcinoma in situ on ThinPrep®. *Diagn Cytopathol* 2005;32:276–80.
7. Jacobs TW, Pliss N, Kouria G, Schnitt SJ. Carcinomas in situ of the breast with indeterminate features: role of E-cadherin staining in categorization. *Am J Surg Pathol* 2001;25:229–36.
8. Miller MJ, Cazzaniga M, Casadio C. Cytologic findings of breast ductal lavage and concurrent fine needle aspiration in pleomorphic lobular carcinoma in situ: a case report. *Acta Cytol* 2008;52:207–10.
9. Boecker W. Pathological diagnosis in surgical specimens. U: *Preneoplasia of the Breast. A New Conceptual Approach to Proliferative Breast Disease.* Saunders Elsevier: Germany; 2006, str. 108–124.
10. Talamonti MS. Management of ductal carcinoma in situ. *Semin Surg Oncol* 1996;12:300–13.
11. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. *Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med* 1998;122:1053–5.
12. King TA, Sakr RA, Muhsen S i sur. Is there a low-grade precursor pathway in breast cancer? *Ann Surg Oncol* 2011;Sep 21 (Epub ahead of print).
13. Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, Calhoun KE, Allison KH. Lobular in situ neoplasia on breast core-needle biopsy: Imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. *Ann Surg Oncol* 2011;Aug 23 (Epub ahead of print).

14. Warner E, Plewes DB, Shumak RS *i sur.* Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3524–31.
15. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J* 2005;11:382–90.
16. Schouten van der Velden AP, Boetes C, Bult P, Wobbes T. The value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma. *Am J Surg* 2006;192:172–78.
17. Santamaria G, Velasco M, Farrus B, Zanon G, Fernandez PL. Preoperative MRI of pure intraductal breast carcinoma – a valuable adjunct to mammography in assessing cancer extent. *Breast* 2008;17:186–94.
18. Hwang ES, Kinkel K, Esserman LJ, Lu Y, Weidner N, Hylton NM. Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma-in-situ: value in the diagnosis of residual disease, occult invasion, and multicentricity. *Ann Surg Oncol* 2003;10:381–8.
19. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK *i sur.* MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1295–303.
20. NIH State-of the art science conference: Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS) September 22–24, 2009. Dostupno na: <http://consensus.nih.gov/2009/dcis.htm>
21. American College of Surgeons, American College of Radiology, College of American Pathologists, Society of Surgical Oncology. Standards for diagnosis and management of DCIS of the breast. *Cancer J Clin* (Epub 2008 Dec 31)
22. Baxter NN, Virnig BA, Durham SB, Tuttle TM. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:443–8.
23. Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P *i sur.* National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ, September 22–24, 2009. *J Natl Cancer Inst* 2010;102: 161–9.
24. Virnig BA, Tuttle TM, Shamlyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systemic review of incidence, treatment and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102: 170–8.
25. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Castiglione M. Primary breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:9–14.
26. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR. Locoregional treatment of primary breast cancer. *Cancer* 2010;116: 1184–91.
27. Gnant M, Harbeck N, Thomssen Ch. St.Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care* 2011;6: 136–41.
28. Lyman HG, Giuliano AE, Somerfield MR *i sur.* American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007;20: 7703–20.
29. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N *i sur.* Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 – a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24: 3381–7.
30. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE *i sur.* Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12: 21–9.
31. Petrelli F, Barni S. Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: a meta-analysis of 2 randomized trials. *Radiother Oncol* 2011;100: 195–9.
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast Cancer. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breat.pdf
33. Kinoshita T, Iwamoto E, Tsuda H, Seki K. Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. *Breast Cancer* 2010;18: 10–17.



SMJERNICE ZA REANIMACIJU EUROPSKOG VIJEĆA ZA REANIMATOLOGIJU 2010. GODINE
SILVIJA HUNYADI-ANTIČEVIĆ, ŽELJKO ČOLAK, INES LOJNA FUNTAK, ANITA LUKIĆ,
BORIS FILIPOVIĆ-GRČIĆ, BRANKA TOMLJANOVIĆ, HRVOJE KNIEWALD, ALEN PROTIĆ,
TATJANA PANDAK, ZDRAVKA POLJAKOVIĆ, MARINO ČANAĐIJA

**SMJERNICE EUROPSKOGA KARDIOLOŠKOG DRUŠTVA
ZA DIJAGNOSTICIRANJE I LIJEČENJE PLUĆNE EMBOLIJE**
MIJO BERGOVEC, MARIO UDOVIČIĆ, HRVOJE VRAŽIĆ

SMJERNICE ZA HIGIJENU RUKU U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA
SMILJA KALENIĆ, ANA BUDIMIR, ZRINKA BOŠNJAK, LORENA ACKETA, DRAŽEN BELINA, IVAN BENKO,
DANICA BOŠNJAK, MARIJA ČULO, INES JAJIĆ, MARINA KIŠ, KARMELA KOS (†), DARKO KOŠČAK,
ILIJA KUZMAN, DUŠICA LEKIĆ, DANIJELA PRUGOVEČKI, ANA TOMIĆ JURAGA

**PRIJEDLOG POSTUPNIKA ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE
OBOLJELIH OD GASTROINTESTINALNIH STROMALNIH TUMORA**
NADAN RUSTEMOVIĆ, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ, BORISLAV BELEV, BRANKA PETRIČEVIĆ,
MATE ŠKEGRO, EMIL KINDA, GORAN AUGUSTIN, IRENA HRSTIĆ, RAJKO OSTOJIĆ,
RANKA ŠTERN-PADOVAN, DAMIR VRBANEĆ

HRVATSKE SMJERNICE ZA PREHRANU OSOBA STARIJE DOBI, DIO I.
DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, ŽELJKO KRZNARIĆ, ŽELJKO REINER, SPOMENKA TOMEK ROKSANDIĆ,
ZIJAD DURAKOVIĆ, ANTOINETTE KAIĆ-RAK, NINA SMOLEJ NARANČIĆ, JASNA BOŠNIR

**RAZVOJ INTERVENTNE DIJAGNOSTIKE U REFERENTNOM CENTRU
ZA PEDIJATRIJSKU KARDIOLOGIJU RH – RETROSPEKTIVNA STUDIJA 1996–2009.**
IVAN MALČIĆ, HRVOJE KNIEWALD, DALIBOR ŠARIĆ, ZDRAVKA GJERGJA, ANDREA DAŠOVIĆ-BULJEVIĆ,
DARKO ANIĆ, DRAŽEN BELINA, VIŠNJA IVANČAN, MARIJA VIDAKOVIĆ

HRVATSKE SMJERNICE ZA PREHRANU OSOBA STARIJE DOBI, DIO II – KLINIČKA PREHRANA
ŽELJKO KRZNARIĆ, DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, DINA LJUBAS KELEČIĆ, ŽELJKO REINER,
SPOMENKA TOMEK ROKSANDIĆ, DOMINA KEKEZ, TAJANA PAVIĆ

SMJERNICE ZA REANIMACIJU EUROPSKOG VIJEĆA ZA REANIMATOLOGIJU 2010. GODINE

EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL GUIDELINES FOR RESUSCITATION 2010

SILVIJA HUNYADI-ANTIČEVIĆ, ŽELJKO ČOLAK, INES LOJNA FUNTAK, ANITA LUKIĆ,
BORIS FILIPOVIĆ-GRČIĆ, BRANKA TOMLJANOVIĆ, HRVOJE KNIEWALD, ALEN PROTIĆ,
TATJANA PANDAK, ZDRAVKA POLJAKOVIĆ, MARINO ČANAĐIJA*

Deskriptori: Reanimacija – metode, standardi, edukacija; Osnovno održavanje života – metode, standardi; Napredno održavanje života – metode, standardi; Hitna medicinska pomoć – metode, standardi; Smjernice; Europa

Sažetak. *Osnovno održavanje života odraslih.* – Svi spašavatelji, bilo osposobljeni ili ne, kod žrtava kardijalnog aresta moraju primijeniti vanjsku masažu srca. Cilj je pritisnuti prsni koš do dubine od najmanje 5 cm, frekvencijom od najmanje 100 kompresija u minuti, ali i dopustiti ponovo odizanje prsnog koša, te smanjiti prekide u kompresijama. Osposobljeni bi spašavatelji trebali primijeniti i ventilaciju s omjerom kompresija-ventilacija od 30:2. *Liječenje strujom.* – Mnogo je veći naglasak na smanjivanju trajanja stanki prije ili poslije defibrilacije; preporučuje se nastavak vanjske masaže srca tijekom punjenja defibrilatora. Potiče se daljnji razvoj programa automatskih vanjskih defibrilatora (AED). *Napredno održavanje života odraslih.* – Naglašena je važnost visokokvalitetnih kompresija na prsni koš tijekom provođenja ALS-a, koje se prekidaju samo kako bi se omogućili specifični postupci. Uklanja se preporuka o potrebi reanimacije tijekom određenog vremena prije defibrilacije nakon kardijalnog aresta izvan bolnice, kojemu nije svjedočilo osoblje hitne medicinske pomoći. Smanjena je uloga prekordijalnog udara. Primjena lijekova putem endotrahealnog tubusa više se ne preporučuje, već se lijekovi moraju primijeniti intraosealnim (IO) pristupom. Atropin se više ne preporučuje za rutinsku primjenu tijekom asistolije ili električne aktivnosti bez pulsa. Smanjen je naglasak na ranu endotrahealnu intubaciju ako ju ne provodi visokostručna osoba uz najmanji mogući prekid vanjske masaže srca. Povećan je naglasak na uporabu kapnografije. Prepoznat je moguć štetan učinak hiperoksemije. Revidirana je preporuka za kontrolu glikemije. Preporučuje se primjena terapijske hipotermije kod komatoznih bolesnika nakon kardijalnog aresta povezanog s početnim ritmovima koji se defibriliraju, kao i onima koji se ne defibriliraju, za ove druge sa smanjenom razinom dokaza. *Početno zbrinjavanje akutnih koronarnih sindroma.* – Uveden je pojam infarkt miokarda bez ST-elevacije – akutni koronarni sindrom (NSTEMI-ACS) koji obuhvaća infarkt miokarda bez elevacije ST-spojnice i nestabilnu anginu pectoris. Primarna PCI (PPCI) najpoželjniji je reperfuzijski postupak, uz uvjet da ga obavi iskusani tim i u skladu s vremenskim okvirima. U liječenju bi trebalo izbjegavati nesteroidne protuupalne lijekove, rutinsku intravensku primjenu beta-blokatora i kisik – osim u slučaju hipoksemije, zaduhe ili zastoja na plućima. *Održavanje života djece.* – Odluka o započinjanju reanimacije mora se donijeti u manje od 10 sekundi. Laike treba podučavati reanimaciji s omjerom 30 kompresija naprama 2 ventilacije, a spašavatelji koji imaju dužnost odgovoriti na poziv trebaju primjenjivati omjer kompresije-ventilacije od 15:2, međutim, ako su sami, mogu primijeniti omjer od 30:2. Ventilacija i dalje ostaje vrlo važna sastavnica reanimacije asfiksijskog aresta. Naglasak je na postizanju kvalitetnih kompresija frekvencije najmanje 100, ali ne više od 120 u minuti, uz minimalne prekide. Automatski vanjski defibrilatori sigurni su i uspješni kada se primjenjuju kod djece starije od jedne godine. Za defibrilaciju kod djece preporučuje se jedna defibrilacija od 4 J/kg čija je jačina ne povećava. Sa sigurnošću se mogu rabi endotrahealni tubusi s balončićem i kod dojenčadi i kod mlađe djece. Monitoriranje izdahnutog ugljikova dioksida (CO₂), najbolje kapnografijom, preporučuje se tijekom reanimacije. *Reanimacija novorođenčadi na porodu.* – Kod neugrožene novorođenčadi sada se preporučuje odgađanje podvezivanja pupčane vrpce od najmanje jedne minute nakon potpunog rođenja djeteta. Za donošenu novorođenčad, tijekom reanimacije pri porodu trebao bi se rabiti zrak. Za nedonoščad mlađu od 32 tjedna gestacije treba razumno primijeniti mješavinu kisika i zraka te primjena treba biti vođena pulsним oksimetrom. Nedonoščad mlađu od 28 tjedana gestacije trebalo bi neposredno nakon rođenja potpuno do područja vrata omotati plastičnom folijom, bez sušenja. Preporučeni omjer kompresija-ventilacija u reanimaciji novorođenčadi ostaje 3:1. Ne preporučuje se pokušavati aspirirati mekonij iz nosa i usta još nerođenog djeteta, dok mu je glava još na medicini. Ako se daje adrenalin, preporučuje se intravenska primjena u dozi od 10 do 30 µg/kg. Kod terminske ili gotovo terminske novorođenčadi s umjerenom do teškom hipoksično-ishemijskom encefalopatijom preporučuje se terapijska hipotermija. *Načela podučavanja reanimacije.* – Cilj je osigurati da polaznici steknu i zadrže vještine i znanje

* Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (Silvija Hunyadi-Antičević, dr. med.), Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (Željko Čolak, dr. med.), Zavod za anesteziologiju i intenzivno liječenje, KB Sestre milosrdnice (Ines Lojna Funtak, dr. med.), Djelatnost za hitnu medicinsku pomoć Doma zdravlja Varaždinske županije (Anita Lukić, dr. med.), Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Boris Filipović-Grčić, dr. med.; Hrvoje Kniewald, dr. med.), Hrvatski zavod za hitnu medicinu (Branka Tomljanović, dr. med.), Klinika za

anesteziologiju i intenzivno liječenje, KBC Rijeka (dr. sc. Alen Protić, dr. med.), Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Zdravka Poljaković, dr. med.), Zavod za hitnu medicinu grada Zagreba (Tatjana Pandak, dr. med.; Marino Čanađija, bacc. med. tech.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Hunyadi-Antičević, Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora, Šubičeva 9, 10000 Zagreb, e-mail: silvija.hunyadi@email.t-com.hr

Primljeno 27. listopada 2010., prihvaćeno 27. listopada 2010.

koje će im omogućiti ispravno djelovanje tijekom stvarnoga kardijalnog aresta te poboljšati ishod bolesnika. Kratki video/kompjutorski tečajevi za samostalno učenje, s minimalnom ulogom instruktora ili bez njega, udruženi s praktičnom nastavom mogu se smatrati jednako učinkovitim alternativom tečajevima osnovnog održavanja života (BLS i AED) koje vode instruktori. U najboljem slučaju, svi bi građani trebali biti osposobljeni za standardnu KPR koja uključuje vanjsku masažu srca i ventilaciju. Znanje i vještine osnovnog i naprednog održavanja života smanjuju se u samo tri do šest mjeseci. Uredaji s glasovnim uputama tijekom reanimacije ili povratnim informacijama unaprjeđuju stjecanje i zadržavanje vještina.

Descriptors: Resuscitation – methods, standards, education; Cardiopulmonary resuscitation – methods, standards; Advanced cardiac life support – methods, standards; Emergency medical services – methods, standards; Practice guidelines as topic; Europe

Summary. *Basic Life Support.* – All rescuers trained or not, should provide chest compressions to victims of cardiac arrest. The aim should be to push to a depth of at least 5 cm at a rate of at least 100 compressions per minute, to allow full chest recoil, and to minimise interruptions in chest compressions. Trained rescuers should also provide ventilations with a compression-ventilation ratio of 30:2. *Electrical therapies.* – Much greater emphasis on minimising the duration of the pre-shock and post-shock pauses; the continuation of compressions during charging of the defibrillator is recommended. Further development of AED programmes is encouraged. *Adult Advanced Life Support.* – Increased emphasis on high-quality chest compressions throughout any ALS intervention paused briefly only to enable specific interventions. Removal of the recommendation for a pre-specified period of cardiopulmonary resuscitation before out-of-hospital defibrillation following cardiac arrest unwitnessed by the EMS. The role of precordial thump is de-emphasized. Delivery of drugs via a tracheal tube is no longer recommended, drugs should be given by the intraosseous (IO) route. Atropine is no longer recommended for routine use in asystole or pulseless electrical activity. Reduced emphasis on early tracheal intubation unless achieved by highly skilled individuals with minimal interruptions in chest compressions. Increased emphasis on the use of capnography. Recognition of potential harm caused by hyperoxaemia. Revision of the recommendation of glucose control. Use of therapeutic hypothermia to include comatose survivors of cardiac arrest associated initially with shockable rhythms, as well as non-shockable rhythms, with a lower level of evidence acknowledged for the latter. *Initial management of acute coronary syndromes.* – The term non-ST-elevation myocardial infarction-acute coronary syndrome (non-STEMI-ACS) has been introduced for both NSTEMI and unstable angina pectoris. Primary PCI (PPCI) is the preferred reperfusion strategy provided it is performed in a timely manner by an experienced team. Non-steroidal anti-inflammatory drugs should be avoided, as well as routine use of intravenous beta-blockers; oxygen is to be given only to those patients with hypoxaemia, breathlessness or pulmonary congestion. *Paediatric Life Support.* – The decision to begin resuscitation must be taken in less than 10 seconds. Lay rescuers should be taught to use a ratio of 30 compressions to 2 ventilations, rescuers with a duty to respond should learn and use a 15:2 ratio; however, they can use the 30:2 compression-ventilation ratio if they are alone. Ventilation remains a very important component of resuscitation in asphyxial arrest. The emphasis is on achieving quality compressions with the rate of at least 100 but not greater than 120 per minute, with minimal interruptions. AEDs are safe and successful when used in children older than 1 year. A single shock strategy using a non-escalating dose of 4 J/kg is recommended for defibrillation in children. Cuffed tubes can be used safely in infants and young children. Monitoring exhaled carbon dioxide (CO₂), ideally by capnography, is recommended during resuscitation. *Resuscitation of babies at birth.* – For uncompromised babies, a delay in cord clamping of at least one minute from the complete delivery is now recommended. For term infants, air should be used for resuscitation at birth. For preterm babies less than 32 weeks gestation blended oxygen and air should be given judiciously and its use guided by pulse oximetry. Preterm babies of less than 28 weeks gestation should be completely covered in a plastic wrap up to their necks, without drying, immediately after birth. The recommended compression: ventilation ratio remains at 3:1 for newborn resuscitation. Attempts to aspirate meconium from the nose and mouth of the unborn baby, while the head is still on the perineum, are not recommended. If adrenaline is given the intravenous route is recommended using a dose of 10–30 µg/kg. Newly born infants born at term or near-term with moderate to severe hypoxic-ischaemic encephalopathy should be treated with therapeutic hypothermia. *Principles of education in resuscitation.* – The aim is to ensure that learners acquire and retain skill and knowledge that will enable them to act correctly in actual cardiac arrest and improve patient outcome. Short video/computer self-instruction courses, with minimal or no instructor coaching, combined with hands-on practice can be considered as an effective alternative to instructor-led basic life support (BLS and AED) courses. Ideally all citizens should be trained in standard CPR that includes compressions and ventilations. Basic and advanced life support knowledge and skills deteriorate in as little as three to six months. CPR prompt or feedback devices improve CPR skill acquisition and retention.

Liječ Vjesn 2011;133:1–14

1. Uvod

Objavlivanjem novih Smjernica za kardiopulmonalnu reanimaciju (KPR, odnosno CPR, prema engl. *cardiopulmonary resuscitation*) Europskog vijeća za reanimatologiju (ERC, prema engl. *European Resuscitation Council*) 18. listopada 2010. godine obnavljaju se smjernice objavljene 2005. godine te se nastavlja već ranije utvrđen petogodišnji ciklus izmjene smjernica.¹ Poput onih prethodnih, smjernice iz 2010. godine temelje se na najnovijem dokumentu Međunarodnog konsenzusa o znanosti KPR s preporukama za

liječenje (CoSTR, prema engl. *International Consensus on CPR Science with Treatment Recommendations*),² koji je rezultat sustavnih pregleda literature o širokom opsegu tema koje se odnose na KPR. Reanimacijska znanost neprekidno napreduje te se kliničke smjernice moraju redovito obnavljati kako bi odražavale taj razvoj i zdravstvenim radnicima preporučile najbolje postupke liječenja. U petogodišnjem razdoblju između obnavljanja smjernica, privremeni znanstveni izvještaji obavještavaju zdravstvene radnike o novim načinima liječenja koji značajno mogu utjecati na ishod.³

1.1. Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora

Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora (CroRC, prema engl. *Croatian Resuscitation Council*) od svojeg je osnutka 2002. godine punopravni član ERC-a te ima ekskluzivna prava za objavljivanje hrvatskog prijevoda teksta i algoritama smjernica za reanimaciju ERC-a u našoj zemlji.⁴ Stoga je grupa autora ovog članka prevela originalni tekst Izvršnog sažetka Smjernica za reanimaciju ERC-a 2010. godine,⁵ koji je na našoj web stranici www.crorc.org⁶ besplatno dostupan za preuzimanje od 18. listopada 2010., kao i novi algoritmi za osnovno održavanje života odraslih (BLS, prema engl. *Basic Life Support*) i djece (PBLIS, prema engl. *Paediatric Basic Life Support*) uz uporabu automatskih vanjskih defibrilatora (AED, prema engl. *Automated External Defibrillator*) te napredno održavanje života odraslih (ALS, prema engl. *Advanced Life Support*), djece (EPLS, prema engl. *European Paediatric Life Support*) i novorođenčadi (NLS, prema engl. *Neonatal Life Support*). Tijekom sljedećih nekoliko mjeseci nakon objave novih smjernica trajat će i proces prevođenja, prilagođavanja i štampanja novih priručnika i ostalih edukacijskih materijala za tečajevе ERC-a koje će naše društvo ponovo organizirati početkom 2011. godine: ALS, EPLS, ILS (Tečaj neposrednog održavanja života, prema engl. *Immediate Life Support*), EPILS (Europski tečaj neposrednog održavanja života djece i novorođenčadi, prema engl. *European Paediatric Immediate Life Support*), BLS-AED i GIC (Opći instruktorski tečaj, prema engl. *Generic Instructor Course*). Na ovim je tečajevima u razdoblju od 2002. do 2010. godine educirano više od 2000 zdravstvenih radnika diljem Hrvatske, stoga ovaj pregled najnovijih smjernica iz kardiopulmonalne reanimacije 2010. godine na hrvatskom jeziku, ubrzo nakon njihova objavljivanja u svijetu, pruža mogućnost da se naši liječnici putem nacionalnoga stručnog časopisa upoznajou s najvažnijim promjenama te da ih što prije mogu početi primjenjivati u svojoj svakodnevnoj kliničkoj praksi.

1.2. Međunarodni znanstveni konsenzus

Međunarodna suradna komisija za reanimatologiju (*International Liaison Committee on Resuscitation*, ILCOR) okuplja predstavnike Američkoga kardiološkog društva (*American Heart Association*, AHA), Europskog vijeća za reanimatologiju (*European Resuscitation Council*, ERC), Kanadske zaklade za srčane bolesti i inzulit (*Heart and Stroke Foundation of Canada*, HSFC), Australiske i novozelandske komisije za reanimatologiju (*Australian and New Zealand Committee on Resuscitation*, ANZCOR), Vijeća za reanimatologiju Južne Afrike (*Resuscitation Council of Southern Africa*, RCSA), Međuameričke zaklade za srčane bolesti (*Inter-American Heart Foundation*, IAHF) i Vijeća za reanimatologiju Azije (*Resuscitation Council of Asia*, RCA). Od 2000. godine istraživači vijeća koja su članovi ILCOR-a procjenjuju znanost iz reanimatologije u petogodišnjim ciklusima. Zaključci i preporuke s Međunarodne konsenzusne konferencije o kardiopulmonalnoj reanimaciji i hitnome kardiopulmonalnom zbrinjavanju s preporukama za liječenje 2005. (*2005 International Consensus Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care With Treatment Recommendations*, CoSTR 2005) objavljeni su krajem 2005. godine.^{7,8} Posljednja Međunarodna konsenzusna konferencija održana je u Dallasu u veljači 2010. godine, a objavljeni zaključci i preporuke s tog događaja čine temelj ovih Smjernica ERC-a iz 2010. godine.² Svaka od 6 radnih skupina ILCOR-a [osnovno održavanje

života (BLS); napredno održavanje života (ALS), akutni koronarni sindromi (ACS); održavanje života djece (PLS); održavanje života novorođenčadi (NLS); edukacija, primjena i timovi (EIT, prema engl. *Education, Implementation and Teams*)] utvrdila je područja koja zahtijevaju evaluaciju dokaza i pozvala je međunarodne stručnjake kako bi ih pregledali. Pregledi literature su slijedili standardizirani predložak oblika »radnog lista« koji je uključivao u tu svrhu osmišljen sustav ocjenjivanja kako bi se za svako istraživanje odredila razina značajnosti dokaza.⁹ Kada god je bilo moguće, pozvana su po dva stručna recenzenta kako bi provela neovisnu ocjenu svakog od područja. Na Međunarodnoj konsenzusnoj konferenciji 2010. godine sudjelovalo je 313 stručnjaka iz 30 zemalja. Tijekom trogodišnjeg razdoblja koje je prethodilo ovoj konferenciji, 356 autora je pomoću radnih listova pregledalo tisuće relevantnih, recenziranih publikacija kako bi odgovorili na 277 pojedinačnih pitanja o reanimaciji, od kojih je svako bilo u standardnom PICO (prema engl. *Population, Intervention, Comparison Outcome*) formatu.² Svaka znanstvena tvrdnja sažela je sva stručna tumačenja svih relevantnih podataka u pojedinom području te je svaka od radnih skupina ILCOR-a dodala konsenzusni nacrt preporuka za liječenje. Konačno oblikovanje znanstvenih priopćenja i preporuka za liječenje dovršeno je nakon daljnjeg pregleda organizacija članica ILCOR-a i uredničkog odbora.² Sveobuhvatna politika sukoba interesa (COI, prema engl. *conflict of interest*) oblikovana je za Međunarodnu konsenzusnu konferenciju 2005. godine¹⁰ te je nadopunjena za konferenciju 2010. godine.¹¹ Svi autori Smjernica ERC-a iz 2010. godine potpisali su izjave o sukobu interesa. Predstavnici proizvođača i industrije nisu sudjelovali na konferenciji ni 2005. ni 2010. godine.

1.3. Od znanosti do smjernica

Kao i 2005. godine, organizacije za reanimatologiju koje čine ILCOR objaviti će pojedinačne smjernice koje su u skladu sa znanosti u konsenzusnom dokumentu, ali će također uzeti u obzir zemljopisne, ekonomske i sustavne razlike u praksi, kao i dostupnost medicinskih uređaja i lijekova. Ove Smjernice ERC-a iz 2010. godine izvedene su iz dokumenta CoSTR od 2010. godine, ali znače i konsenzus među članovima Izvršnog vijeća ERC-a. Izvršno vijeće ERC-a ove nove preporuke smatra najučinkovitijim postupcima koji se lako uče te koji se mogu poduprijeti sadašnjim saznanjima, istraživanjima i iskustvom. Neizbježno će, čak i unutar Europe, razlike u dostupnosti lijekova, opreme i osoblja zahtijevati lokalne, regionalne i nacionalne prilagodbe ovih smjernica. Mnoge od preporuka iz Smjernica ERC-a iz 2005. godine u Smjernicama su iz 2010. godine ostale nepromijenjene, bilo jer nisu objavljena nova istraživanja, bilo jer su novi podaci nakon 2005. godine samo utvrdili činjenice koje su već bile poznate.

1.4. Epidemiologija i ishod kardijalnog aresta

Ishemijska bolest srca vodeći je uzrok smrti u svijetu.¹² Procjenjuje se da su kardiopulmonalne bolesti u Europi odgovorne za 40% svih smrti osoba mlađih od 75 godina.¹³ Iznenadni kardijalni arrest u odraslih odgovoran je za više od 60% smrti od koronarne bolesti srca.¹⁴ Zbirni podaci iz 37 europskih zajednica pokazuju da je godišnja incidencija izvanbolničkoga kardiorespiratornog aresta (OHCA, prema engl. *out-of-hospital cardiopulmonary arrests*) koji su zbrinuti od HMP, za sve ritmove, 38 na 100 000 stanovnika.¹⁵ Temeljeno na ovim podatcima, godišnja incidencija kardijalnog aresta zbog VF zbrinutog od HMP iznosi 17 na

100 000 stanovnika, a preživljenje do otpusta iz bolnice je 10,7% za sve ritmove i 21,2% za kardijalni arrest uzrokovan VF. Noviji podatci s 10 lokacija Sjeverne Amerike izvanredno se dobro podudaraju s ovima: srednja stopa preživljenja do otpusta iz bolnice bila je 8,4% nakon kardijalnog aresta zbrinutog od HMP, s bilo kojim ritmom, te 22,0% nakon VF.¹⁶ Postoji i nešto dokaza da se stopa dugoročnog preživljenja nakon kardijalnog aresta povećava.^{17,18} Pri prvoj procjeni ritma, 25–30% žrtava izvanbolničkoga kardiopulmonalnog aresta ima VF i taj se postotak smanjuje tijekom posljednjih 20 godina.^{19–23} Vrlo je vjerojatno da mnogo više žrtava na početku kolapsa ima VF ili brzu VT, no do vremena kada osoblje HMP zabilježi prvi EKG, ritam se pogoršao u asistoliju.^{24,25} Kada se ritam snimi ubrzo nakon kolapsa, osobito pomoću AED-a na mjestu događaja, udio bolesnika s VF može biti čak od 59%²⁶ do 65%.²⁷ Incidencija kardijalnog aresta u bolničkim uvjetima mnogo se više razlikuje, no kreće se od 1 do 5 na 1000 prijмова.²⁸ Podatci koji su nedavno objavljeni u Nacionalnom registru za KPR Američkoga kardiološkog društva (prema engl. *American Heart Association's Registry of CPR*) pokazuju da je preživljenje do otpusta iz bolnice nakon kardijalnog aresta 17,6% (svi ritmovi).²⁹ U 25% slučajeva početni je ritam bio VF ili VT bez pulsa, a 37% od njih doživjelo je otpust iz bolnice; nakon električne aktivnosti bez pulsa ili asistolije, 11,5% bolesnika doživi otpust iz bolnice.

1.5. Lanac preživljavanja

Postupci koji žrtvu iznenadnoga kardijalnog aresta povezuju s preživljenjem nazivaju se lanac preživljavanja (slika 1). Prva karika ovog lanca upućuje na važnost prepoznavanja ljudi rizičnih za kardijalni arrest i pozivanja pomoći u nadi da će rano liječenje spriječiti arrest. Središnje karike prikazuju integraciju KPR i defibrilacije kao temeljnih sastavnica rane reanimacije u pokušaju oživljavanja. Neposredna KPR može udvostručiti do utrostručiti preživljenje kod VF izvanbolničkoga kardijalnog aresta.^{30–33} Provođenje KPR samo vanjskom masažom srca bolje je nego da se KPR uopće ne provodi.^{34,35} Nakon VF izvanbolničkoga kardijalnog aresta, kardiopulmonalna reanimacija s defibrilacijom unutar 3–5 minuta od kolapsa može dovesti do stope preživljenja od 49% do 75%.^{36–43} Svaka minuta zakašnjenja defibrilacije smanjuje mogućnost preživljenja do otpusta iz bolnice za 10%–12%.^{30–44} Posljednja karika u lancu preživljavanja, učinkovita postreanimacijska skrb, usmjerena je na očuvanje funkcija, osobito mozga i srca. U bolnicama je sada dobro prihvaćena važnost ranog prepoznavanja kritičnih bolesnika i aktivacije hitnoga medicinskog tima, uz liječenje s ciljem prevencije kardijalnog aresta.⁴⁵ Važnost zbrinjavanja nakon kardijalnog aresta, koju opisuje četvrta karika lanca preživljavanja, tijekom proteklih se nekoliko godina sve više priznaje.³ Razlike u skrbi nakon kardijalnog

aresta mogu dovesti do razlike u ishodu nakon kardijalnog aresta između pojedinih bolnica.^{46–52}

2. Sažetak glavnih promjena Smjernica od 2005. godine

U ovom su sažetku prikazani osnovni algoritmi reanimacije djece i odraslih te su istaknute glavne promjene smjernica od 2005. godine. Detaljnije smjernice prikazane su u svakom od preostalih devet odjeljaka, koji su objavljeni kao zasebni dijelovi unutar izdanja časopisa *Resuscitation* za listopad 2010. godine. Poglavlja Smjernica iz 2010. godine jesu: 1. Izvršni sažetak,⁵ 2. Osnovno održavanje života odraslih te uporaba automatskih vanjskih defibrilatora,⁵³ 3. Liječenje strujom: automatski vanjski defibrilatori, defibrilacija, kardioverzija i srčana elektrostimulacija,⁵⁴ 4. Napredno održavanje života odraslih,⁴⁵ 5. Početno zbrinjavanje akutnih koronarnih sindroma,⁵⁵ 6. Održavanje života djece,⁵⁶ 7. Reanimacija djece na porodu,⁵⁷ 8. Kardijalni arrest u posebnim okolnostima: poremećaji elektrolita, trovanje, utapanje, slučajna hipotermija, hipertermija, astma, anafilaksija, kardijalna kirurgija, trauma, trudnoća, strujni udar,⁵⁸ 9. Načela podučavanja reanimacije,⁵⁹ 10. Etika u reanimaciji i odluke o kraju života.⁶⁰ Smjernice koje slijede ne opisuju jedini način na koji se može provesti reanimacija: one su samo široko prihvaćeno mišljenje kako bi se reanimacija trebala provoditi sigurno i učinkovito. Objavljivanje novih i izmijenjenih preporuka liječenja ne znači da je sadašnje kliničko zbrinjavanje nesigurno ili neučinkovito.

2.1. Osnovno održavanje života odraslih (slika 2)

Promjene u osnovnom održavanju života (BLS, prema engl. *Basic Life Support*) u odnosu na Smjernice iz 2005. jesu ove:^{53,61}

- Dispečer bi trebao biti osposobljen za postavljanje pitanja pozivatelju po strogom protokolu kako bi skupio podatke. Pitanja moraju biti usmjerena na prepoznavanje odsutnosti reagiranja i kakvoću disanja. Odsutnost disanja ili bilo kakva abnormalnost disanja udružena s odsutnošću reagiranja trebala bi usmjeriti dispečera na protokol za suspekti kardijalni arrest. Mora se naglasiti važnost povremenih teških udaha kao znaka kardijalnog aresta.
- Svi spašavatelji, bilo osposobljeni ili ne, kod žrtava kardijalnog aresta moraju primijeniti vanjsku masažu srca. I dalje je bitan snažan naglasak na visokoj kvaliteti vanjske masaže srca. Cilj je pritisnuti prsni koš do dubine od najmanje 5 cm, frekvencijom od najmanje 100 kompresija u minuti, ali i dopustiti ponovo odizanje prsnog koša te smanjiti prekide u kompresijama. Osposobljeni spašavatelji trebali bi također primijeniti ventilaciju s omjerom kompresija-ventilacija (CV, prema engl. *compression-ventilation*) od 30:2. Reanimacija vođena telefonom samo s vanjskom masažom srca preporučuje se samo za spašavatelje koji nisu osposobljeni.
- Potiče se uporaba uređaja s glasovnim uputama/povratnom informacijom tijekom reanimacije jer spašavatelju omogućuju trenutačnu povratnu informaciju. Podatci pohranjeni u opremi za reanimaciju mogu se iskoristiti za nadzor i poboljšavanje kakvoće izvođenja kardiopulmonalne reanimacije te pružaju povratnu informaciju profesionalnim spašavateljima tijekom podnošenja izvještaja.



Slika 1. / Figure 1.



Osnovno održavanje života i automatska vanjska defibrilacija



Provjerite reagira li na podražaje

Nježno protresite
Glasno pitajte: "Jeste li dobro?"



Ako ne odgovara

Otvorite dišni put i provjerite disanje

**Ako ne diše normalno
ili uopće ne diše**

Ako diše normalno

Pozovite 94 (112), potražite i donesite AED



Odmah započnite KPR

Položite svoje dlanove na sredinu bolesni-
kova prsnog koša

Primijenite 30 kompresija na prsni koš

- Snažno pritisnite prsni koš najmanje 5 cm u dubinu frekvencijom od najmanje 100/min
- Svojim usnama obuhvatite bolesnikova usta
- Ravnomjerno upuhujte zrak dok se ne odigne prsni koš
- Nakon spuštanja prsnog koša, ponovo upuhnite
- Nastavite KPR



KPR 30:2

Uključite AED i pričvrstite velike samoljepljive elektrode



Odmah slijedite glasovne upute

Jednu veliku samoljepljivu elektrodu pričvrstite ispod lijeve pazušne jame
Drugu veliku samoljepljivu elektrodu pričvrstite ispod desne ključne kosti, uz prsnu kost

Ako je prisutno više spašavatelja: ne prekidajte KPR



Odmaknite se i defibrilirajte

Nitko ne smije dodirivati bolesnika

- tijekom analize ritma
- tijekom defibrilacije

* Postavite bolesnika u bočni položaj

- Pozovite 94 (112)
- Redovito provjeravajte diše li bolesnik i dalje normalno

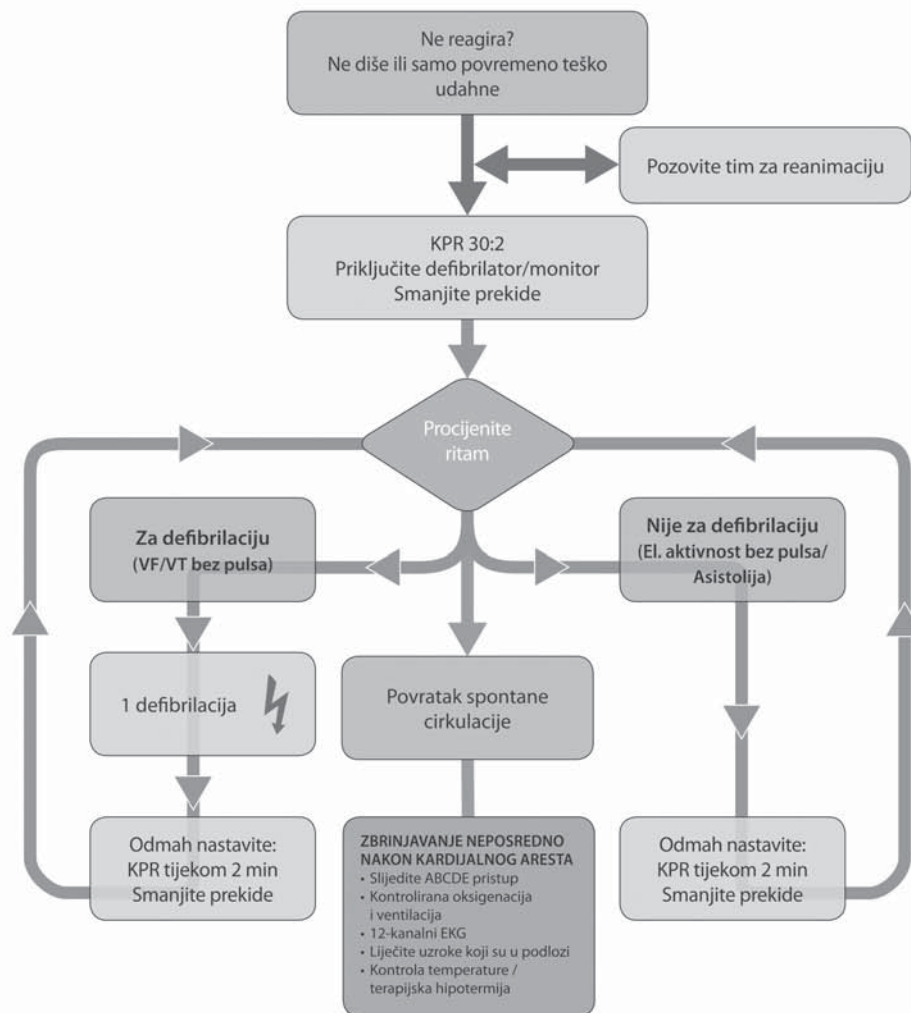


Ako se bolesnik počne buditi: počne se micati, otvori oči ili počne normalno disati, prekinite KPR
Ako je još uvijek bez svijesti, postavite ga u bočni položaj*

Slika 2. / Figure 2.



Napredno održavanje života Univerzalni algoritam



- TIJEKOM KPR**
- Osigurajte visokokvalitetnu KPR: frekvencija, dubina, odizanje prsnog koša
 - Planirajte postupke prije prekidanja KPR
 - Primijenite kisik
 - Razmotrite napredne postupke održavanja dišnog puta i kapnografiju
 - Neprekinute kompresije prsnog koša nakon postavljanja naprednog pomagala za održavanje dišnog puta
 - Vaskularni pristup (intravenski, intraosealni)
 - Primijenite adrenalin svakih 3-5 min
 - Liječite reverzibilne uzroke

- REVERZIBILNI UZROCI**
- Hipoksija
 - Hipovolemija
 - Hipo-/hiperkalemija/metabolički
 - Hipotermija
 - Tromboza
 - Tamponada srca
 - Trovanja
 - Tenzijski pneumotoraks



www.erc.edu | info@erc.edu - www.ccrcc.org

Objavljeno listopad 2010 by European Resuscitation Council Secretariat vzw, Drie Eikenstraat 661, 2650 Edegem, Belgium
Kataloški broj: Poster_10_ALS_01_01_CRO Autorska prava European Resuscitation Council

Slika 3. / Figure 3.

2.2. Liječenje strujom: automatski vanjski defibrilatori (slika 2), defibrilacija, kardioverzija i elektrostimulacija srca^{54,62}

Najvažnije promjene u Smjernicama ERC-a iz 2010. godine za liječenje strujom jesu ove:

- Kroz cjelokupne smjernice naglašava se važnost ranih, neprekinutih kompresija na prsni koš.
- Mnogo je veći naglasak na smanjivanju trajanja stanki prije ili poslije defibrilacije; preporučuje se nastavak vanjske masaže srca tijekom punjenja defibrilatora.
- Također se naglašava i nastavak vanjske masaže srca neposredno nakon defibrilacije; u kombinaciji s nastavkom vanjske masaže srca tijekom punjenja defibrilatora, sama defibrilacija može se izvesti uz prekid vanjske masaže srca koji nije duži od 5 sekundi.
- Sigurnost spašavatelja i dalje ostaje najvažnija, iako je u ovim smjernicama prepoznato da je rizik od ozljede spašavatelja defibrilatorom vrlo malen, osobito ako spašavatelj nosi rukavice. Žarište je sada usmjereno na brzu provjeru sigurnosti kako bi se smanjila pauza prije defibrilacije.
- Pri zbrinjavanju izvanbolničkoga kardijalnog aresta osoblje hitne medicinske pomoći (HMP, odnosno EMS, prema engl. *Emergency Medical Services*) trebalo bi primijeniti KPR visoke kakvoće do donošenja, priključivanja i punjenja defibrilatora, ali se rutinsko provođenje KPR tijekom nekog prethodno utvrđenog vremena (primjerice dvije ili tri minute) prije procjene ritma ili isporuke defibrilacije više ne preporučuje. Zbog pomanjkanja uvjerljivih dokaza koji bi ili podupirali ili pobijali ovaj način rada, razumljivo je da će HMP koje su već potpuno usvojile prethodno utvrđeni period vanjske masaže srca prije defibrilacije i dalje nastaviti ovu praksu.
- Primjena do tri defibrilacije u slijedu može se razmotriti ako ventrikularna fibrilacija/ventrikularna tahikardija (VF/VT) nastane tijekom kateterizacije srca ili u tijeku ranoga postoperativnog razdoblja nakon operacije srca. O tri defibrilacije u slijedu može se također razmisliti kod posvjedočenoga kardijalnog aresta s početnom VF/VT kada je bolesnik već spojen na manualni defibrilator.
- Potiče se daljnji razvoj programa automatskih vanjskih defibrilatora (AED, prema engl. *Automated External Defibrillator*) – postoji potreba za daljnjim postavljanjem AED-a i na javnim i u stambenim područjima.

2.3. Napredno održavanje života odraslih (slika 3)

Najvažnije promjene u Smjernicama ERC-a iz 2010. godine za napredno održavanje života (ALS, prema engl. *Advanced Life Support*) jesu ove:^{45,63}

- Povećan je naglasak na važnost minimalnog prekida visokokvalitetnih kompresija na prsni koš tijekom provođenja ALS-a: vanjska masaža srca prekida se nakratko samo kako bi se omogućili specifični postupci.
- Povećan je naglasak na primjeni sustava »prati i djeluj« (prema engl. *track and trigger*) za prepoznavanje bolesnika kojemu se stanje pogoršava te liječenja kako bi se spriječio kardijalni arrest u bolničkim uvjetima.
- Povećana je svijest o upozoravajućim znakovima povezanim s mogućim rizikom od iznenadne srčane smrti izvan bolnice.
- Uklanjanje preporuke o potrebi prethodne kardiopulmonalne reanimacije tijekom određenog vremena prije

defibrilacije nakon kardijalnog aresta izvan bolnice, kojemu nije svjedočilo osoblje hitne medicinske pomoći.

- Nastavak vanjske masaže srca tijekom punjenja defibrilatora – što će smanjiti pauzu prije defibrilacije.
- Smanjena je uloga prekordijalnog udara.
- Primjena do tri brze defibrilacije u slijedu za VF/VT bez pulsa nastalih tijekom kateterizacije srca ili u ranom postoperativnom razdoblju nakon operacije srca.
- Primjena lijekova putem endotrahealnog tubusa više se ne preporučuje – ako se intravenski pristup ne uspije uspostaviti, lijekovi se moraju primijeniti intraosealnim (IO) pristupom.
- U liječenju kardijalnog aresta uzrokovanog VF/VT, 1 mg adrenalina primjenjuje se nakon treće defibrilacije, ali tek nakon nastavka vanjske masaže srca te potom svake 3–5 minuta (tijekom svakoga drugog ciklusa KPR). Amiodaron u dozi od 300 mg također se daje nakon treće defibrilacije.
- Atropin se više ne preporučuje za rutinsku primjenu tijekom asistolije ili električne aktivnosti bez pulsa (PEA, prema engl. *Pulseless Electrical Activity*).
- Smanjen je naglasak na ranu endotrahealnu intubaciju ako ju ne provodi visokostručna osoba uz najmanji mogući prekid vanjske masaže srca.
- Povećan je naglasak na uporabu kapnografije za potvrdu i kontinuirano praćenje položaja endotrahealnog tubusa, kakvoće reanimacije te kao ranog pokazatelja povratka spontane cirkulacije (ROSC, prema engl. *Return of Spontaneous Circulation*).
- Prepoznata je moguća uloga ultrazvučnog prikazivanja tijekom reanimacije.
- Uočeno je moguć štetan učinak hiperoksemije nakon ROSC-a: jednom kada je ROSC postignut te se saturacija arterijske krvi kisikom (SaO₂) pouzdano može pratiti (pulsnim oksimetrom i/ili analizom plinova u arterijskoj krvi), udahnuti se kisik titrira kako bi se postigla SaO₂ od 94 do 98%.
- Mnogo više detalja i naglasak na liječenje postarestnog sindroma.
- Uočeno je da bi uključivanje iscrpnog, strukturiranog protokola postreanimacijskog zbrinjavanja moglo poboljšati preživljavanje žrtava kardijalnog aresta nakon ROSC-a.
- Povećan je naglasak na izvođenje primarne perkutane koronarne intervencije kod prikladnih bolesnika (uključujući komatozne) s dokazanim ROSC-om nakon kardijalnog aresta.
- Revidirana je preporuka za kontrolu glikemije: u odraslih s trajnim ROSC-om nakon kardijalnog aresta, hiperglikemija >10 mmol/l (>180 mg/dl) mora se liječiti, ali se mora izbjegavati hipoglikemija.
- Primjena terapijske hipotermije kod komatoznih nakon kardijalnog aresta povezanog s početnim ritmovima koji se ne defibriliraju, kao i onih koji se defibriliraju. Uzeta je u obzir smanjena razina dokaza za njezinu primjenu nakon kardijalnog aresta kod ritmova koji se ne defibriliraju.
- Uočeno je da su mnogi pretkazatelji lošeg ishoda kod komatoznih bolesnika nakon kardijalnog aresta nepouzdan, osobito ako je bolesnik podvrgnut terapijskoj hipotermiji.

2.4. Početno zbrinjavanje akutnih koronarnih sindroma

Promjene u početnom zbrinjavanju akutnih koronarnih sindroma (AKS) u odnosu na smjernice iz 2005. godine jesu ove:^{55,64}

- Uveden je pojam infarkt miokarda bez ST-elevacije – akutni koronarni sindrom (NSTEMI-ACS, prema engl. *non-ST-elevation myocardial infarction-acute coronary syndrome*) koji obuhvaća infarkt miokarda bez elevacije ST-spojnice i nestabilnu anginu pektorisa, s obzirom na to da se diferencijalna dijagnoza temelji na laboratorijskim biomarkerima koji se mogu otkriti tek nakon nekoliko sati, dok odluka o liječenju ovisi o kliničkim znakovima u času pojave tegoba.
- Anamneza, klinički pregled, laboratorijski biomarkeri, elektrokardiografski (EKG) kriteriji i zbroj čimbenika rizika nisu pouzdani za prepoznavanje bolesnika koji se sa sigurnošću mogu rano otpustiti.
- Uloga opservacijskih jedinica za praćenje bolesnika s boli u prsima (CPU, prema engl. *chest pain observation units*) jest da, temeljem ponavljanih kliničkih pregleda te analize EKG-a i laboratorijskih biomarkera, omogućuje prepoznavanje bolesnika koji trebaju biti primljeni u bolnicu radi invazivnih postupaka liječenja. Ovo može uključivati i provokacijske testove i, u odabranih bolesnika, metode slikovnog prikaza poput srčane kompjutorizirane tomografije, magnetske rezonancije, itd.
- Trebalo bi izbjegavati nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIDs, prema engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).
- Nitriti se ne bi trebali upotrebljavati u dijagnostičke svrhe.
- Dodatni kisik trebao bi se upotrebljavati samo kod bolesnika s hipoksemijom, zaduhom ili zastojem na plućima. Hiperoksemija može biti štetna kod nekompliciranog infarkta.
- Smjernice za liječenje acetilsalicilnom kiselinom (ASA, prema engl. *acetyl salicylic acid*) postale su slobodnije: ASA sada mogu davati i nazočni prema uputama ili bez uputa dispečera HMP.
- Izmijenjene su smjernice za nove antitrombotne i antitrombinske lijekove kod bolesnika sa STEMI ili non-STEMI-AKS, temeljene na terapijskim postupcima.
- Uporaba Gp IIb/IIIa-inhibitora prije angiografije/perkutanoga koronarnog liječenja (PCI, prema engl. *percutaneous coronary intervention*) ne potiče se.
- Osvremenjen je reperfuzijski pristup kod infarkta miokarda sa ST-elevacijom:
- Primarna PCI (PPCI) najpoželjniji je reperfuzijski postupak, uz uvjet da ga obavi iskusan tim i u skladu s vremenskim okvirima.
- Hitna medicinska pomoć može zaobići obližnju bolnicu, uz uvjet da se PPCI može obaviti bez prevelikog odgađanja.
- Prihvatljiv vremenski razmak između početka fibrinolize i prve inflacije balonom vrlo je različit, između 45 i 180 minuta, ovisno o lokalizaciji infarkta, dobi bolesnika te trajanju simptoma.
- »Spasonosna PCI« treba se poduzeti ako fibrinoliza ne uspije.
- Ne potiče se rutinska PCI neposredno nakon fibrinolize (»facilitirana PCI«).
- Nakon uspješne fibrinolize u bolnicama koje ne obavljaju PCI, bolesnike treba premjestiti u one koje ju obavljaju, radi angiografije i eventualne PCI, koje bi se

optimalno trebale obaviti 6–12 sati nakon fibrinolize (»farmakoinvazivan« pristup).

- Angiografija i, ako je potrebna, PCI mogu biti opravdane u bolesnika s povratkom spontane cirkulacije nakon kardijalnog aresta i mogu biti dio standardnoga postarestnog protokola.
- Kako bi se postigli ovi ciljevi, korisno je stvaranje mreže koja bi obuhvaćala HMP, bolnice koje ne obavljaju PCI i bolnice koje ju obavljaju.
- Preporuke za primjenu beta-blokatora više su ograničene: nema dokaza za rutinsku intravensku primjenu beta-blokatora osim u osobitim okolnostima poput liječenja tahiaritmija. U suprotnom, beta-blokatori se mogu primijeniti u niskim dozama tek kada je bolesnik stabiliziran.
- Preporuke za primjenu profilaktičkih antiaritmika, inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE, prema engl. *angiotensin converting enzyme*) i blokatora angiotenzinskih receptora (ARBs, prema engl. *angiotensin receptor blockers*) te statina ostaju nepromijenjene.

2.5. Održavanje života djece (slike 4. i 5)

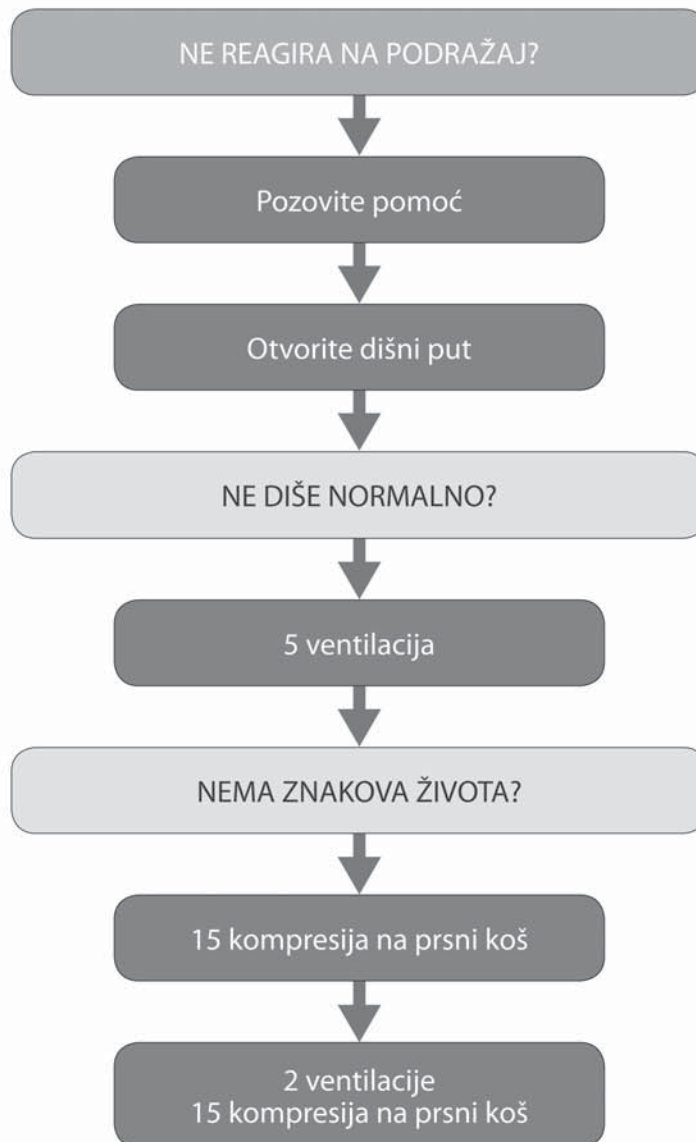
Najvažnije promjene u ovim novim smjernicama za održavanje života djece jesu ove:^{56,65}

- Prepoznavanje kardijalnog aresta. – Zdravstveni radnici ne mogu pouzdano odrediti prisutnost ili odsutnost pulsa u manje od 10 sekundi bilo kod dojenčeta, bilo kod djeteta. Zdravstveni radnici trebali bi tražiti znakove života i, ako su sigurni u postupak, mogu pipati puls kako bi utvrdili kardijalni arest i odlučili trebaju li započeti s vanjskom masažom srca ili ne. Odluka o započinjanju reanimacije mora se donijeti u manje od 10 sekundi. U skladu s djetetovom dobi može se provjeravati karotidni (djeca), brahijalni (dojenčad) ili femoralni (djeca i dojenčad) puls.
- Omjer ventilacija i kompresija (CV omjer) koji će se primijeniti ovisi o tome izvode li reanimaciju dva ili jedan spašavatelj. Laike, koji obično uče samo postupak reanimacije s jednim spašavateljem, trebalo bi podučavati primjeni omjera od 30 kompresija naprama 2 ventilacije, što je jednako kao i kod smjernica za odrasle te svakomu osposobljenom za BLS omogućava reanimirati dijete s najmanjom količinom dodatnih informacija. Spašavatelji koji imaju dužnost odgovoriti na poziv moraju naučiti primjenjivati i CV omjer od 15:2, međutim, ako su sami, mogu primijeniti omjer od 30:2, osobito ako ne mogu postići primjereni broj kompresija. Ventilacija i dalje ostaje vrlo važna sastavnica reanimacije asfiksijskog aresta. Spašavatelji koji ne mogu ili ne žele pružiti disanje usta na usta potiču se da provedu barem reanimaciju samo vanjskom masažom srca.
- Naglasak je na postizanju kvalitetnih kompresija primjerene dubine s minimalnim prekidima kako bi se smanjilo vrijeme bez protoka. Kod sve djece pritisnite prsni koš u dubini od najmanje 1/3 antero-posteriornog promjera (primjerice približno 4 cm kod dojenčadi te približno 5 cm kod djece). Naglašava se potpuno odizanje prsnog koša nakon pritiska. I kod dojenčadi i kod djece frekvencija kompresija trebala bi biti najmanje 100, ali ne viša od 120 u minuti. Tehnike vanjske masaže srca kod dojenčadi obuhvaćaju kompresije s dva prsta za jednog spašavatelja te tehnike s palcima koji obuhvaćaju prsni koš za dva ili više spašavatelja. Kod



Osnovno održavanje života djece

Zdravstveni djelatnici koji imaju dužnost odgovoriti na poziv



Nakon 1 minute KPR pozovite službu hitne medicinske pomoći (ili 112)
ili tim za reanimaciju

©ERC

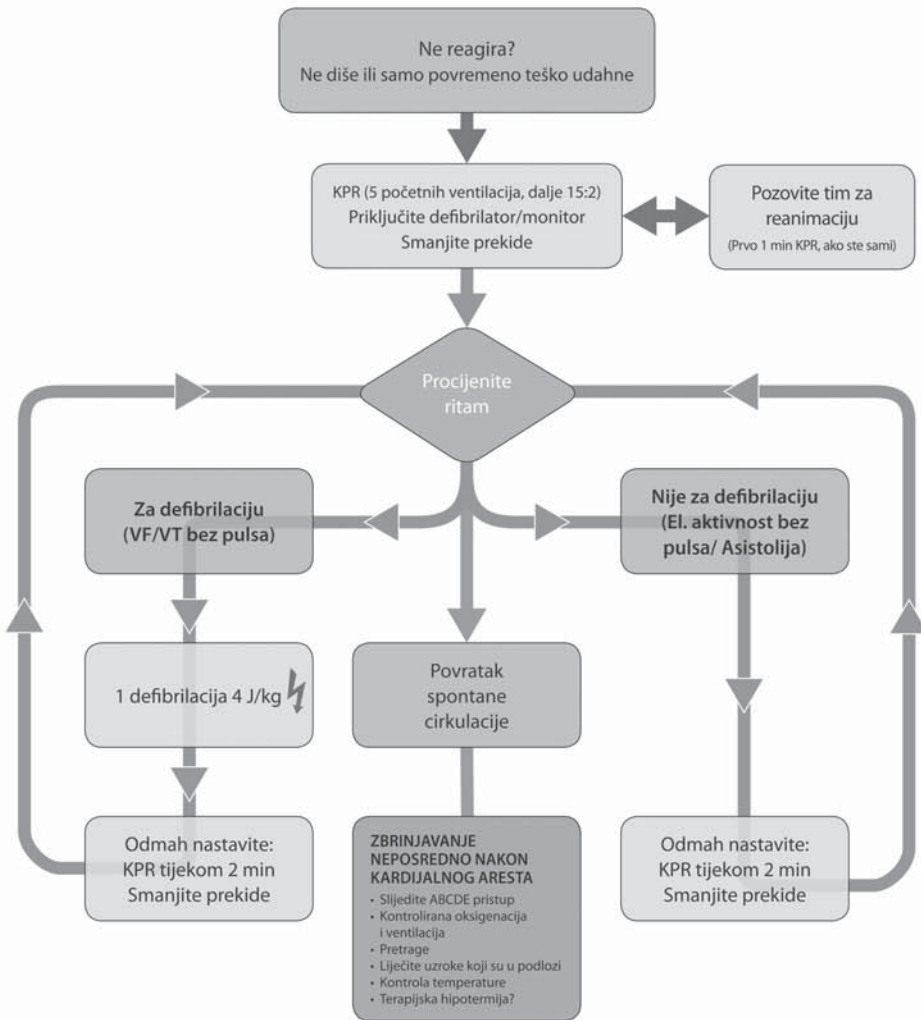
www.erc.edu | info@erc.edu - www.crcrc.org

Objavljeno listopad 2010 by European Resuscitation Council Secretariat vzw, Drie Eikenstraat 661, 2650 Edegem, Belgium
Kataloški broj: Poster_10_PaedBLS_01_01_CRO Autorska prava European Resuscitation Council

Slika 4. / Figure 4.



Napredno održavanje života djece



- TIJEKOM KPR**
- Osigurajte visokokvalitetnu KPR: frekvencija, dubina, odizanje prsnog koša
 - Planirajte postupke prije prekidanja KPR
 - Primijenite kisik
 - Vaskularni pristup (intravenski, intraosealni)
 - Primijenite adrenalin svakih 3-5 min
 - Razmotrite napredne postupke održavanja dišnog puta i kapnografiju
 - Pozovite tim za reanimaciju
 - Liječite reverzibilne uzroke

- REVERZIBILNI UZROCI**
- Hipoksija
 - Hipovolemija
 - Hipo-/hiperkalemija/metabolički
 - Hipotermija
 - Tenzijski pneumotoraks
 - Trovanja
 - Tamponada srca
 - Tromboembolija



www.erc.edu | info@erc.edu - www.crocc.org
 Objavljeno listopad 2010 by European Resuscitation Council Secretariat vzw, Drie Eikenstraat 661, 2650 Edegem, Belgium
 Kataloški broj: Poster_10_PALS_01_01_CRO Autorska prava European Resuscitation Council

Slika 5. / Figure 5.

starije djece može se primijeniti tehnika s jednom ili dvije ruke, ovisno o sklonosti spašavatelja.

- Automatski vanjski defibrilatori sigurni su i uspješni kada se primjenjuju kod djece starije od jedne godine. Posebno izrađene pedijatrijske ručne elektrode ili kompjutorski programi smanjuju izlaznu snagu aparata na 50–75 J, što se preporučuje za djecu od 1 do 8 godina. Ako nije dostupna mogućnost smanjenja jačine električnog šoka ili aparat koji se može ručno prilagoditi, kod djece starije od 1 godine može se rabiti neprilagodljiv AED za odrasle. Postoje izvještaji o uspješnoj uporabi AED-a kod djece mlađe od godine dana; u rijetkim slučajevima pojave ritmova koji se defibriliraju kod djece mlađe od godine dana, prihvatljiva je uporaba AED-a (po mogućnosti onog kod kojeg se može smanjiti jačina električnog šoka).
- Kako bi se smanjilo vrijeme bez protoka, kod uporabe manualnog defibrilatora, vanjska masaža srca mora se nastaviti tijekom pripreme i punjenja defibrilatora ili velikih samoljepljivih elektroda (ako veličina djetetova prsnog koša to dopušta). Vanjska masaža srca se kratkotrajno prekida kada je defibrilator napunjen kako bi se izvršila defibrilacija. Radi jednostavnosti i sukladnosti sa BLS i ALS smjernicama kod odraslih, i za defibrilaciju kod djece preporučuje se jedna defibrilacija od 4 J/kg čija se jačina ne povećava (po mogućnosti bifazna, no prihvatljiva je i monofazna).
- Sa sigurnošću se mogu rabiti endotrahealni tubusi s balončićem i kod dojenčadi i kod mlađe djece. Veličina se može odabrati primjenom važeće formule.
- Sigurnost i vrijednost pritiska na krikoidnu hrskavicu tijekom endotrahealne intubacije nisu jasne. Prema tome, primjena pritiska na krikoidnu hrskavicu treba se prilagoditi ili prekinuti ako ometa ventilaciju, brzinu ili lakoću intubacije.
- Monitoriranje izdahnutog ugljikova dioksida (CO₂), najbolje kapnografijom, korisno je za potvrdu pravilnog položaja endotrahealnog tubusa i preporučuje se tijekom reanimacije kao pomoć u poboljšanju njezine kakvoće.
- Nakon uspostave spontane cirkulacije, udahnuti kisik treba se titrirati kako bi se smanjio rizik od hiperoksemije.
- Uključivanje sustava brzog odgovora u pedijatrijsko bolničko okruženje može smanjiti broj kardijalnih i respiratornih arista i bolničku smrtnost.
- Nove teme u smjernicama iz 2010. godine uključuju kanalopatije te nekoliko novih posebnih okolnosti: traumu, univentrikularno srce prije i nakon prvog stupnja korekcije, cirkulaciju nakon operacije po Fontanu i plućnu hipertenziju.

2.6. Reanimacija novorođenčadi na porodu (slika 6)

U nastavku slijede glavne promjene smjernica iz 2010. godine za reanimaciju novorođenčadi na porodu:^{57,66}

- Kod neugrožene novorođenčadi sada se preporučuje odgađanje podvezivanja pupčane vrpce od najmanje jedne minute nakon potpunog rođenja djeteta. Do sada ne postoji dovoljno podataka temeljem kojih bi se moglo preporučiti prikladno vrijeme za podvezivanje pupčane vrpce kod rođenja teško ugrožene novorođenčadi.
- Za donošenu novorođenčad, tijekom reanimacije pri porodu trebao bi se rabiti zrak. Ako je, unatoč učinkovitoj ventilaciji, oksigenacija (u idealnom slučaju

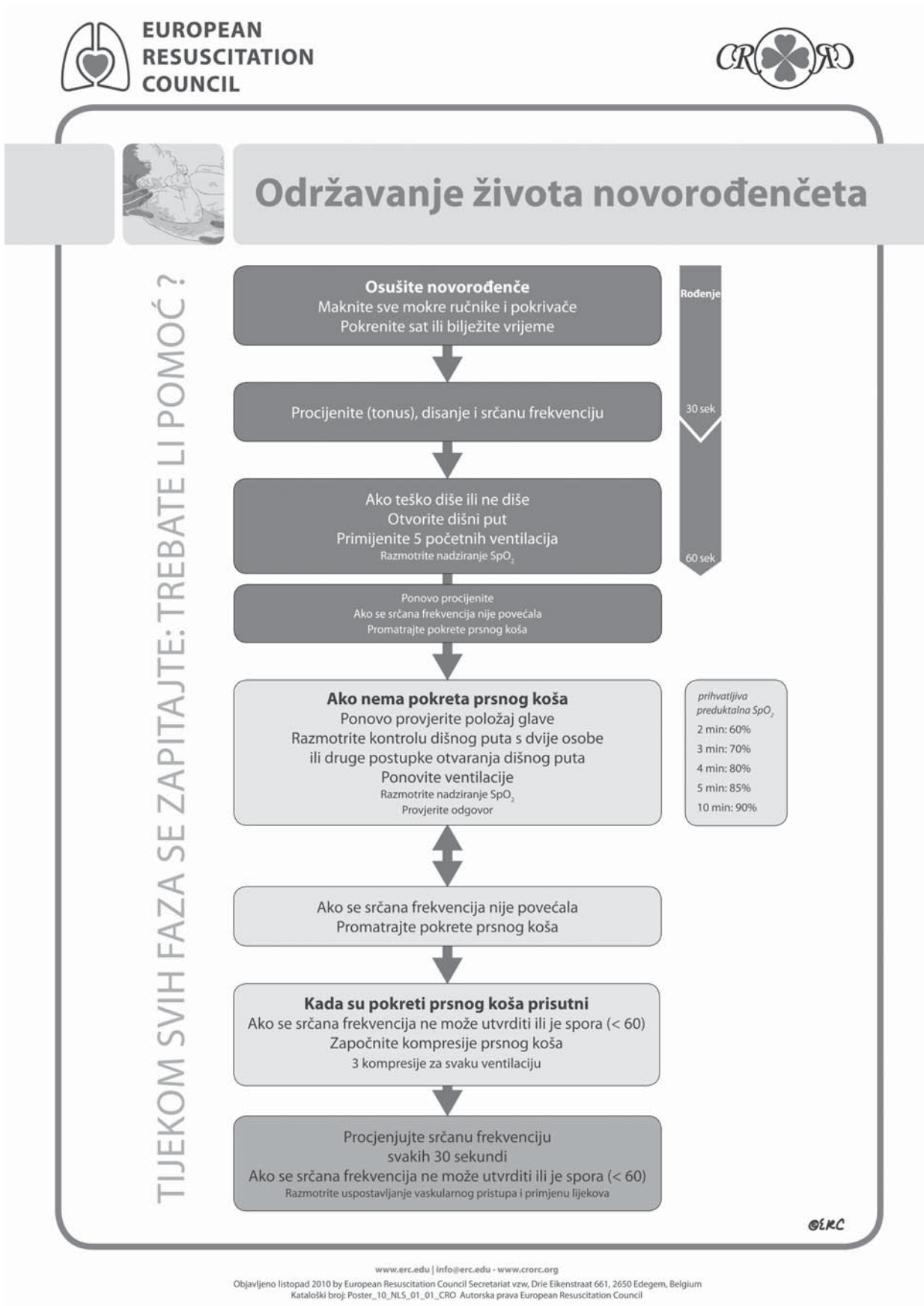
vođena oksimetrijom) i dalje neprihvatljiva, treba razmotriti primjenu viših koncentracija kisika.

- Nedonoščad mlađa od 32 tjedna gestacije možda na zraku neće moći postići jednaku transkutanu saturaciju kisikom kao donošena djeca. U tom slučaju treba razumno primijeniti mješavinu kisika i zraka te primjena treba biti vođena pulsним oksimetrom. Ako mješavina kisika i zraka nije dostupna, primijenite ono što imate.
- Nedonoščad mlađu od 28 tjedana gestacije trebalo bi neposredno nakon rođenja u potpunosti do područja vrata omotati plastičnom folijom za čuvanje hrane ili plastičnom vrećicom, bez sušenja. Nakon toga bi ih trebalo zbrinuti pod grijalicom i stabilizirati. Nedonoščad bi trebala ostati omotana sve dok im se ne provjeri tjelesna temperatura nakon prijma u bolnicu. Za tu djecu temperatura bi u rađaonici trebala biti najmanje 26 °C.
- Preporučeni omjer kompresija-ventilacija u reanimaciji novorođenčadi ostaje 3:1.
- Ne preporučuje se pokušavati aspirirati mekonij iz nosa i usta još nerodenog djeteta, dok mu je glava još na medicini. Ako ste suočeni s mlohavim, apnoičnim novorođenčetom rođenim uz mekonij, preporučljivo je brzo pregledati orofarinks i odstraniti moguć sadržaj. Ako je prisutna stručna osoba, korisna bi mogla biti endotrahealna intubacija i sukucija. Međutim, ako se pokušaj intubacije oduži ili je neuspješan, započnite ventilaciju putem maske, osobito ako je prisutna stalna bradikardija.
- Ako se daje adrenalin, preporučuje se intravenska primjena u dozi od 10 do 30 µg/kg. U slučaju endotrahealne primjene, vrlo je vjerojatno da će biti potrebna doza od najmanje 50 do 100 µg/kg za postizanje učinka jednake dozi od 10 µg/kg primijenjenoj intravenski.
- Uz kliničku procjenu preporučuje se i detekcija izdahnutog ugljikova dioksida, kao najpouzdanijeg načina potvrde položaja endotrahealnog tubusa u novorođenčadi sa spontanom cirkulacijom.
- Kod terminske ili gotovo terminske novorođenčadi kod koje se razvija umjerena do teška hipoksično-isemijska encefalopatija, ako je moguće, mora se primijeniti terapijska hipotermija. Ovo ne utječe na neposrednu reanimaciju, ali je važno tijekom postreanimacijskog razdoblja.

2.7. Načela podučavanja reanimacije

Ključni problemi koje je istaknula radna skupina za Edukaciju, primjenu i timove (EIT, prema engl. *Education, Implementation and Teams*) Međunarodne suradne komisije za reanimatologiju (ILCOR, prema engl. *International Liaison Committee on Resuscitation*) tijekom procesa evaluacije znanstvenih dokaza za Smjernice iz 2010. godine jesu ovi:^{59,67}

- Edukacijski postupci trebaju se ocjenjivati kako bi se osiguralo pouzdano postizanje ciljeva učenja. Cilj je osigurati da polaznici steknu i zadrže vještine i znanje koje će im omogućiti ispravno djelovanje tijekom stvarnoga kardijalnog arista te poboljšati ishod bolesnika.
- Kratki video/kompjutorski tečajevi za samostalno učenje, s minimalnom ulogom instruktora ili bez njega, udruženi s praktičnom nastavom mogu se smatrati jednako učinkovitim alternativom tečajevima osnovnog održavanja života (BLS i AED) koje vode instruktore.
- U najboljem slučaju, svi bi građani trebali biti osposobljeni za standardnu KPR koja uključuje vanjsku ma-



Slika 6. / Figure 6.

sažu srca i ventilaciju. Međutim, postoje okolnosti u kojima je prikladna KPR samo s vanjskom masažom srca (primjerice, prikladno osposobljavanje u vrlo ograničenom vremenu). Osposobljene za KPR samo s vanjskom masažom srca treba poticati na učenje standardne reanimacije.

- Znanje i vještine osnovnog i naprednog održavanja života smanjuju se u samo tri do šest mjeseci. Čestim ocjenjivanjima prepoznat će se oni kojima je potreban tečaj obnavljanja kako bi zadržali svoje znanje i vještine.
- Uređaji s glasovnim uputama tijekom reanimacije ili povratnim informacijama unaprjeđuju stjecanje i zadržavanje vještina i o njima treba razmisliti tijekom tečaja KPR i za laike i za zdravstvene radnike.
- Povećani naglasak na netehničke vještine (NTS, prema engl. *non-technical skills*) poput vođenja tima, timskog rada, savladavanja zadataka i strukturirane komunikacije pomoći će u poboljšanju izvođenja reanimacije i zbrinjavanja bolesnika.
- Dogovori tima o planiranju reanimacije i izvještaji o uspješnosti provođenja simulirane ili stvarne reanimacije trebaju se iskoristiti za poboljšanje učinka cijelog reanimacijskog tima, ali i pojedinca.
- Istraživanja o utjecaju osposobljavanja iz reanimacije na ishod stvarnih bolesnika su ograničena. Iako su istraživanja na lutkama korisna, istraživače bi trebalo poticati na istraživanja i objavljivanja utjecaja edukacijskih postupaka na ishod stvarnih bolesnika.

LITERATURA

- Nolan J. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 1. Introduction. *Resuscitation* 2005;67(Suppl 1):S3–6.
- Nolan JP, Hazinski MF, Billi JE i sur. 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 1. Executive Summary. *Resuscitation*; doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.002, u tisku.
- Nolan JP, Neumar RW, Adrie C i sur. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79:350–79.
- Hunyadi-Antičević S, Bošan-Kilbarda I, Čolak Ž i sur. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. *Liječ Vjesn* 2006; 128:3–12.
- Nolan JP, Soar J, Zideman DA i sur. on behalf of the ERC Guidelines Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010;81: 1219–76.
- Hrvatsko društvo za reanimatologiju. Web-stranica Hrvatskog društva za reanimatologiju HLZ-a www.crorc.org. Pristupljeno 18. 10. 2010.
- Proceedings of the 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2005;67:157–341.
- International Liaison Committee on Resuscitation. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2005;112(suppl III):III-1–136.
- Morley PT, Atkins DL, Billi JE i sur. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 3: Evidence Evaluation Process. *Resuscitation*; doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.023, u tisku.
- Billi JE, Zideman DA, Eigel B, Nolan JP, Montgomery WH, Nadkarni VM. Conflict of interest management before, during, and after the 2005 International Consensus Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2005;67:171–3.
- Shuster M, Billi JE, Bossaert L i sur. 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 4: Conflict of interest management before, during, and after the 2010 International Consensus Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation*; doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.024, u tisku.
- Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269–76.
- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:1231–48.
- Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158–63.
- Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005;67:75–80.
- Nichol G, Thomas E, Callaway CW i sur. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008;300:1423–31.
- Hollenberg J, Herlitz J, Lindqvist J i sur. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew-witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2008;118:389–96.
- Iwami T, Nichol G, Hiraide A i sur. Continuous improvements in «chain of survival» increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. *Circulation* 2009;119:728–34.
- Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980–2000. *JAMA* 2002;288:3008–13.
- Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE i sur. Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2004;93:1455–60.
- Vaillancourt C, Verma A, Trickett J i sur. Evaluating the effectiveness of dispatch-assisted cardiopulmonary resuscitation instructions. *Acad Emerg Med* 2007;14:877–83.
- Agarwal DA, Hess EP, Atkinson EJ, White RD. Ventricular fibrillation in Rochester, Minnesota: experience over 18 years. *Resuscitation* 2009; 80:1253–8.
- Ringh M, Herlitz J, Hollenberg J, Rosenqvist M, Svensson L. Out of hospital cardiac arrest outside home in Sweden, change in characteristics, outcome and availability for public access defibrillation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009;17:18.
- Cummins R, Thies W. Automated external defibrillators and the Advanced Cardiac Life Support Program: a new initiative from the American Heart Association. *Am J Emerg Med* 1991;9:91–3.
- Waalewijn RA, Nijpels MA, Tijssen JG, Koster RW. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002;54:31–6.
- Weisfeldt ML, Stitani CM, Ornato JP i sur. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1713–20.
- van Alem AP, Vrenken RH, de Vos R, Tijssen JG, Koster RW. Use of automated external defibrillator by first responders in out of hospital cardiac arrest: prospective controlled trial. *Br Med J* 2003;327:1312.
- Sandroni C, Nolan J, Cavallaro F, Antonelli M. In-hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. *Intens Care Med* 2007;33:237–45.
- Meaney PA, Nadkarni VM, Kern KB, Indik JH, Halperin HR, Berg RA. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2010;38:101–8.
- Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, Spaite DW, Larsen MP. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model. *Circulation* 1997;96:3308–13.
- Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Factors modifying the effect of bystander cardiopulmonary resuscitation on survival in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Eur Heart J* 2001;22:511–9.
- Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J, Gardelov B. Survival after cardiac arrest outside hospital in Sweden. Swedish Cardiac Arrest Registry. *Resuscitation* 1998;36:29–36.
- Waalewijn RA, Tijssen JG, Koster RW. Bystander initiated actions in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: results from the Amsterdam Resuscitation Study (ARREST). *Resuscitation* 2001;50:273–9.
- SOS-KANTO Study Group. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study. *Lancet* 2007;369:920–6.
- Iwami T, Kawamura T, Hiraide A i sur. Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2007;116:2900–7.
- Weaver WD, Hill D, Fahrenbruch CE i sur. Use of the automatic external defibrillator in the management of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1988;319:661–6.
- Auble TE, Menegazzi JJ, Paris PM. Effect of out-of-hospital defibrillation by basic life support providers on cardiac arrest mortality: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 1995;25:642–58.
- Stiell IG, Wells GA, Field BJ i sur. Improved out-of-hospital cardiac arrest survival through the inexpensive optimization of an existing de-

- fibrillation program: OPALS study phase II. Ontario Prehospital Advanced Life Support. *JAMA* 1999;281:1175–81.
39. Stiell IG, Wells GA, DeMaio VJ *i sur.* Modifiable factors associated with improved cardiac arrest survival in a multicenter basic life support/defibrillation system: OPALS Study Phase I results. *Ontario Prehospital Advanced Life Support. Ann Emerg Med* 1999;33:44–50.
 40. Caffrey S. Feasibility of public access to defibrillation. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:195–8.
 41. O'Rourke MF, Donaldson E, Geddes JS. An airline cardiac arrest program. *Circulation* 1997;96:2849–53.
 42. Page RL, Hamdan MH, McKenas DK. Defibrillation aboard a commercial aircraft. *Circulation* 1998;97:1429–30.
 43. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000;343:1206–9.
 44. Waalewijn RA, de Vos R, Tijssen JG, Koster RW. Survival models for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation from the perspectives of the bystander, the first responder, and the paramedic. *Resuscitation* 2001;51:113–22.
 45. Deakin CD, Nolan JP, Soar J *i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010;81:1305–52.
 46. Engdahl J, Abrahamsson P, Bang A, Lindqvist J, Karlsson T, Herlitz J. Is hospital care of major importance for outcome after out-of-hospital cardiac arrest? Experience acquired from patients with out-of-hospital cardiac arrest resuscitated by the same Emergency Medical Service and admitted to one of two hospitals over a 16-year period in the municipality of Goteborg. *Resuscitation* 2000;43:201–11.
 47. Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 2003;56:247–63.
 48. Carr BG, Goyal M, Band RA *i sur.* A national analysis of the relationship between hospital factors and post-cardiac arrest mortality. *Intens Care Med* 2009;35:505–11.
 49. Liu JM, Yang Q, Pirralo RG, Klein JP, Aufderheide TP. Hospital variability of out-of-hospital cardiac arrest survival. *Prehosp Emerg Care* 2008;12:339–46.
 50. Carr BG, Kahn JM, Merchant RM, Kramer AA, Neumar RW. Inter-hospital variability in post-cardiac arrest mortality. *Resuscitation* 2009;80:30–4.
 51. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Angquist KA, Silfverstolpe J, Holmberg S. Major differences in 1-month survival between hospitals in Sweden among initial survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2006;70:404–9.
 52. Keenan SP, Dodek P, Martin C, Priestap F, Norena M, Wong H. Variation in length of intensive care unit stay after cardiac arrest: where you are is as important as who you are. *Crit Care Med* 2007;35:836–41.
 53. Koster RW, Baubin MA, Caballero A *i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation* 2010;81:1277–92.
 54. Deakin CD, Nolan JP, Sunde K, Koster RW. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 3. Electrical Therapies: Automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion and pacing. *Resuscitation* 2010;81:1293–304.
 55. Arntz HR, Bossaert L, Danchin N, Nikolaou N. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 5. Initial Management of acute coronary syndromes. *Resuscitation* 2010;81:1353–63.
 56. Biarent D, Bingham R, Eich C *i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 6. Paediatric life support. *Resuscitation* 2010;81:1364–87.
 57. Wyllie J, Richmond S. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation* 2010;81:1388–98.
 58. Soar J, Perkins GD, Abbas G *i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 2010;81:1399–431.
 59. Soar J, Monsieurs KG, Ballance J *i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 9. Principles of education in resuscitation. *Resuscitation* 2010;81:1353–63.
 60. Lippert FK, Raffay V, Georgiou M, Steen PA, Bossaert L. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 10. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation* 2010;81:1443–9.
 61. Koster RW, Sayre MR, Botha M *i sur.* 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 5: Adult basic life support. *Resuscitation*; doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.005, u tisku.
 62. Sunde K, Jacobs I, Deakin CD *i sur.* 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 6: Defibrillation. *Resuscitation*; doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.025, u tisku.
 63. Deakin CD, Morrison LJ, Morley PT *i sur.* 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 8: Advanced Life Support. *Resuscitation*; doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.027, u tisku.
 64. Bossaert L, O'Connor RE, Arntz H-R *i sur.* 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 9: Acute Coronary Syndromes. *Resuscitation*; doi:10.1016/j.resuscitation.2010.09.001, u tisku.
 65. de Caen AR, Kleinman ME, Chameides L *i sur.* 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 10: Pediatric basic and advanced life support. *Resuscitation*; doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.028, u tisku.
 66. Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J *i sur.* 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 11: Neonatal resuscitation. *Resuscitation*; doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.029, u tisku.
 67. Soar J, Mancini ME, Bhanji F *i sur.* 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 12: Education, implementation, and teams. *Resuscitation*; doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.030, u tisku.

SMJERNICE EUROPSKOGA KARDIOLOŠKOG DRUŠTVA ZA DIJAGNOSTICIRANJE I LIJEČENJE PLUĆNE EMBOLIJE

EUROPEAN GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PULMONARY EMBOLISM

MIJO BERGOVEC, MARIO UDOVIČIĆ, HRVOJE VRAŽIĆ*

Deskriptori: Plućna embolija – dijagnoza, liječenje, komplikacije; Smjernice

Sažetak. U ovom članku izvješćujemo o novim smjernicama Europskoga kardiološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje plućne embolije (PE) koje su prihvaćene i poduprte od Hrvatskoga kardiološkog društva. Smjernice se posebno osvrću na trenutačno raspoložive i provjerene metode dijagnosticiranja, procjene prognoze (procjena rizika smrtnosti), na metode liječenja te postupanja u posebnim situacijama kao što su trudnoća, malignitet, netrombotska PE, kronična tromboembolijska plućna hipertenzija te inducirana trombocitopenija heparinom. Glavna novost ovih smjernica je da se umjesto dosadašnjih pojmova »masivna«, »submasivna« i »nemasivna« PE uvodi podjela na PE visokog, srednjeg i niskog rizika s obzirom na razinu rizika od rane smrtnosti od PE, što pomaže u izboru optimalnog dijagnostičkog i početnoga terapijskog pristupa. Antikoagulacija je i dalje glavna okosnica liječenja, dok se fibrinolitička terapija može razmotriti u pojedinim slučajevima PE visokog rizika sa šokom i dugotrajnom hipotenzijom.

Descriptors: Pulmonary embolism – diagnosis, therapy, complications; Practice guidelines as topic

Summary. We report on the 2008 update of Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism (PE) of the European Society of Cardiology that have been endorsed and recommended by the *Croatian Cardiac Society*. The guidelines focus on currently available and validated methods of diagnosis, prognostic assessment (prediction of outcome and death risk), treatment of pulmonary embolism and management in specific settings including pregnancy, malignancy, non-thrombotic PE, right heart thrombi, heparin-induced thrombocytopenia, chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The novelty of these guidelines is the stratification of PE into high-risk, low-risk and intermediate-risk of PE-related early death, which has important consequences for treatment, rather than the use of misleading terms such as 'massive', 'submassive' and 'non-massive' pulmonary embolism. The anticoagulants remain the mainstay of therapy, with thrombolytic therapy being an therapeutic option in patients with high-risk PE presenting with cardiogenic shock and/or persistent arterial hypotension.

Liječ Vjesn 2011;133:140–146

Osam godina nakon prvih Smjernica za dijagnosticiranje i liječenje plućne embolije (PE), Europsko je kardiološko društvo krajem 2008. godine objavilo nove Smjernice koje su posljedica činjenično utemeljenih novih saznanja i iskustava medicinske znanosti i prakse.¹ Integralni tekst smjernica objavljen je u službenom glasilu Europskoga kardiološkog društva, *European Heart Journal* krajem kolovoza 2008. g. (Task Force Members et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC); *Eur Heart J* 2008;29:2276–2315). Ove su smjernice prihvaćene i od Hrvatskog kardiološkog društva, te smo objavili *Sažete Smjernice Europskoga kardiološkoga društva i za dijagnosticiranje i liječenje PE*² prateći time svoju krovnu europsku udругu. Ovdje donosimo kratak i sažet pregled najvažnijih točaka novih smjernica.

Plućna je embolija važan medicinski problem i može se pojaviti kao hitno kardiovaskularno stanje. Okluzija jednog ili više ogranaka plućnih arterija trombom u najtežim slučajevima može dovesti do akutnog, za život opasnog, no potencijalno reverzibilnog desnostranoga srčanog zatajenja. S druge strane, klinička slika PE može biti i vrlo nespecifična, osobito u slučajevima u kojima je plućna opstrukcija manje izražena ili umjerena, zbog čega se dijagnoza PE

teško postavlja i vrlo često može ostati neprepoznata. No upravo je rano prepoznavanje odlučujuće, budući da pravodobno započeto liječenje može biti vrlo učinkovito. Terapijski pristup ovisi o kliničkoj slici. U hemodinamski kompromitiranih bolesnika liječenje je u prvom redu usmjereno prema žurnoj uspostavi protoka kroz okludirane plućne arterije s potencijalno životno spasonosnim učinkom, dok je u manje teških bolesnika cilj liječenja sprječavanje progresije trombotskog procesa i eventualno smrtonosnih ranih recidiva. U svih bi bolesnika i početno i dugoročno liječenje trebalo biti opravdano potvrđenom dijagnozom PE, uz provođenje provjerenih dijagnostičkih postupaka.

Dijagnoza

Mnogi čimbenici pogoduju razvitku flebotromboze s posljedičnom PE ili bez nje (prikazani su na tablici 1), iako u otprilike 30% svih slučajeva PE nastaje u osoba bez ijednog

* **Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava** (prof. dr. sc. Mijo Bergovec, dr. med.; Mario Udovičić, dr. med.; Hrvoje Vražić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Bergovec, Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

Primljeno 2. rujna 2009., prihvaćeno 2. prosinca 2010.

Tablica 1. Predisponirajući čimbenici za tromboembolijske incidente
Table 1. Predisposing factors for venous thromboembolism

Jaki predisponirajući čimbenici (omjer izgleda >10) Strong predisposing factors (odds ratio >10)
Fraktura (kuk ili noga) / Fracture (hip or leg)
TEP kuka ili koljena / Hip or knee replacement
Veći kirurški zahvat / Major general surgery
Teža trauma / Major trauma
Ozljeda kralježnične moždine / Spinal cord injury
Umjereni predisponirajući čimbenici (omjer izgleda 2–9) Moderate predisposing factors (odds ratio 2–9)
Artroskopska operacija koljena / Arthroscopic knee surgery
Centralni venski kateteri / Central venous lines
Kemoterapija / Chemotherapy
Kronično srčano ili respiratorno zatajenje / Chronic heart or respiratory failure
Nadomjesna hormonalna terapija / Hormone replacement therapy
Maligna bolest / Malignancy
Oralna kontraceptivna terapija / Oral contraceptive therapy
Paralitički CVI / Paralytic stroke
Trudnoća/postpartalno razdoblje / Pregnancy/postpartum
Prethodni venski tromboembolijski incidenti / Previous VTE
Trombofilija / Thrombophilia
Slabi predisponirajući čimbenici (omjer izgleda <2) Weak predisposing factors (odds ratio <2)
Mirovanje u krevetu >3 dana / Bed rest >3 days
Imobilizacija zbog sjedenja / Immobility due to sitting
Visoka dob / Increasing age
Laparoskopski kirurški zahvat (npr. kolecistektomija) / Laparoscopic surgery (e.g. cholecystectomy)
Pretilost / Obesity
Trudnoća/prepartalno razdoblje / Pregnancy/antepartum
Varikoziteti vena / Varicose veins

predisponirajućeg čimbenika (tzv. neprovocirana ili idiopatska PE). U kliničkoj svakodnevnici vrlo često nekarakteristične tegobe u prsištu mogu pobuditi sumnju na PE. Tu spadaju zaduha s iznenadnim početkom (prisutna u 80% poslije dokazanih PE), pleuritična ili rjeđe retrosternalna bol u prsištu (52%), kašalj (20%), sinkopa (19%) i hemoptize (11%). Također mogu biti prisutne tahipneja (70%), tahikardija (26%), cijanoza (11%) ili vrućica >38,5 °C (7%).^{3,4} Za procjenu vjerojatnosti dijagnoze PE u praksi se i dalje preporučuje uporaba dvaju provjerenih kliničkih bodovnih sustava: revidiranoga ženevskog ili Wellsova bodovnog sustava, koji omogućuju standardiziranu procjenu vjerojatnosti PE (tablice 2. i 3). Ranije smjernice obično su započinjale jednim općim algoritmom za postavljanje dijagnoze plućne embolije, da bi se potom usmjerile prema pojedinim situacijama u praksi.⁵ Prema novim smjernicama već kod kliničke sumnje na PE, prije početka obrade, čini se stratifikacija rizika. Potrebno je utvrditi ili isključiti postojanje stanja šoka ili perzistirajuće arterijske hipotenzije, koji su definirani kao sistolički arterijski tlak <90 mmHg ili pad tlaka ≥40 mmHg tijekom >15 minuta, a da nisu uzrokovani novonastalom aritmijom, hipovolemijom ili sepsom. Ovaj klinički parametar upućuje na to koliki je rizik od smrtnog ishoda u bolesnika tijekom akutne faze. Tom jednostavnom kliničkom procjenom hemodinamskog statusa razlikujemo PE visokog od PE srednjeg i niskog rizika, što je važno zbog bitno različitih dijagnostičkih i terapijskih postupaka koji iz toga proizlaze (slika 1). U skladu s postupnikom aktualne smjernice Europskoga kardiološkog društva preporučuju različito postupanje u bolesnika s PE visokog rizika, odnosno onih koji nisu visokorizični.

Hemodinamski nestabilan bolesnik sa sumnjom na PE visokog rizika znači hitno stanje. Klinička je vjerojatnost PE u takvim slučajevima (gotovo) uvijek velika. Preporučeni postupak s primjenom MSCT plućne angiografije ili ovisno

Tablica 2. Wellsov bodovni sustav
Table 2. The Wells score

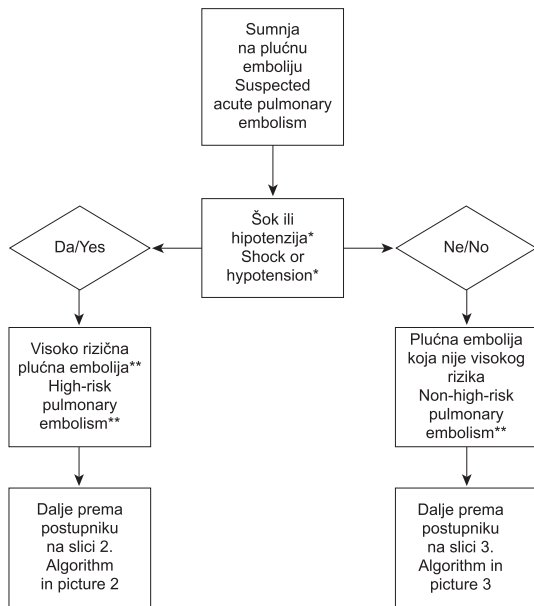
Predisponirajući čimbenici / Predisposing factors	
Prethodne PE ili DVT / Previous DVT or PE	+ 1,5
Nedavni kirurški zahvat ili imobilizacija / Recent surgery or immobilization	+ 1,5
Karcinom / Cancer	+ 1
Simptomi / Symptoms	
Hemoptiza / Haemoptysis	+ 1
Klinički znakovi / Clinical signs	
Srčana frekvencija >100/min / Heart rate >100 beats/min	+ 1,5
Klinički znakovi DVT-a / Clinical signs of DVT	+ 3
Klinička procjena / Clinical judgement	
Alternativna dijagnoza manje vjerojatna nego PE / Alternative diagnosis less likely than PE	+ 3
Klinička vjerojatnost (3 razine) / Clinical probability (3 levels)	ukupno/total
niska / low	0–1
srednja / intermediate	2–6
visoka / high	≥ 7
Klinička vjerojatnost (2 razine) / Clinical probability (2 levels)	ukupno/total
PE nije vjerojatna / PE unlikely	0–4
PE vjerojatna / PE likely	> 4

Tablica 3. Revidirani ženevski bodovni sustav
Table 3. Revised Geneva score

Predisponirajući čimbenici / Predisposing factors	
Dob >65 godina / Age >65 years	+ 1
Prethodne PE ili DVT / Previous DVT or PE	+ 3
Kirurški zahvat ili fraktura unutar mjesec dana / Surgery or fracture within 1 month	+ 2
Aktivna maligna bolest / Active malignancy	+ 2
Simptomi / Symptoms	
Unilateralna bol u donjem ekstremitetu / Unilateral lower limb pain	+ 3
Hemoptiza / Haemoptysis	+ 2
Klinički znakovi / Clinical signs	
Srčana frekvencija 75–94/min / Heart rate 75–94 beats/min i ≥95/min / ≥beats/min	+ 3 + 5
Bolnost na palpaciju DV donjih ekstremiteta i jednostrana oteklina / Pain on lower limb deep vein at palpation and unilateral oedema	+ 4
Klinička vjerojatnost / Clinical probability	Ukupno/Total
niska / low	0–3
srednja / intermediate	4–10
visoka / visoka	≥ 11

o situaciji alternativne metode (najčešće je to transtorakalni ehokardiogram) dovoljan je za dokaz fulminantne PE, čime se postavlja indikacija za hitno liječenje (slika 2). Kod negativnog nalaza MSCT-a ili transtorakalnog ehokardiograma (bez znakova opterećenja desne klijetke) mora se tragati za drugim uzrocima šoka.

U normotenzivnih bolesnika sa sumnjom na PE koja nije visokog rizika težište je na sigurnosti dijagnoze, između ostalog i zbog potrebe dugoročne antikoagulacije. Odbor ESC-a koji je sastavljao smjernice odlučio je s obzirom na niz studija objavljenih zadnjih godina^{6–8} preporučiti jedinstveni dijagnostički postupnik temeljen na uporabi višeslojne CT angiografije plućnih arterija (slika 3). Pored preporučenog



* Definirana kao sistolički krvni tlak <90 mmHg ili pad tlaka ≥40 mmHg tijekom >15 minuta, ako nije uzrokovan novonastalom aritmijom, hipovolemijom ili sepsom. / Defined as a systolic blood pressure <90 mmHg or a pressure drop of ≥40 mmHg for >15 min if not caused by new-onset arrhythmia, hypovolaemia or sepsis.
 ** Definirana kao rizik od rane (unutarbolničke ili 30-dnevne) smrtnosti vezane uz PE. / Defined as PE related in-hospital or 30-day mortality.

Slika 1. Početna procjena rizika – različiti dijagnostički i terapijski pristupi

Figure 1. Initial risk stratification – different diagnostic and treatment approaches

postupnika smjernice predviđaju i dopuštaju uporabu niza dijagnostičkih metoda (npr. scintigrafije pluća ili angiografije plućne arterije), koje su same ili u kombinaciji sposobne dokazati ili isključiti dijagnozu PE (tablica 4). Ovaj alternativni postupnik od praktične je važnosti ako višeslojni CT nije dostupan (što može biti slučaj u manjim bolnicama). Kada se na primjer rabi jednoslojni CT aparat »starije generacije« umjesto višeslojnoga, potrebno je kod negativnog nalaza učiniti i kompresijski UZ donjih ekstremiteta, kako bi se sa sigurnošću isključila PE. Kod negativnog nalaza MSCT-a uz visoku kliničku vjerojatnost PE, mogu se radi povećanja dijagnostičke sigurnosti učiniti daljnje pretrage, osobito s obzirom na potrebu dugoročne antikoagulacije. Konkretnih preporuka za sada o tom pitanju nema⁹ iako rezultati dosadašnjih prospektivnih studija pokazuju da kod negativnog nalaza MSCT-a načelno nije potrebna antikoagulacijska terapija.^{6,8}

U bolesnika s PE koja nije visokorizična – dakle bez znakovna hemodinamske nestabilnosti – preporučuje se daljnja stratifikacija na srednerizične i niskorizične bolesnike, ovisno o znakovima disfunkcije desne klijetke ili oštećenja miokarda (razred IIa, stupanj B), što u nekim slučajevima služi optimizaciji terapijskog pristupa. U klinički nestabilnih bolesnika dodatno dokazivanje disfunkcije desne klijetke ili oštećenja miokarda laboratorijskim metodama nije potrebno. To vrijedi i za ehokardiografiju, ako nije već obavljena u postupku dijagnoze visokorizične PE.

Liječenje

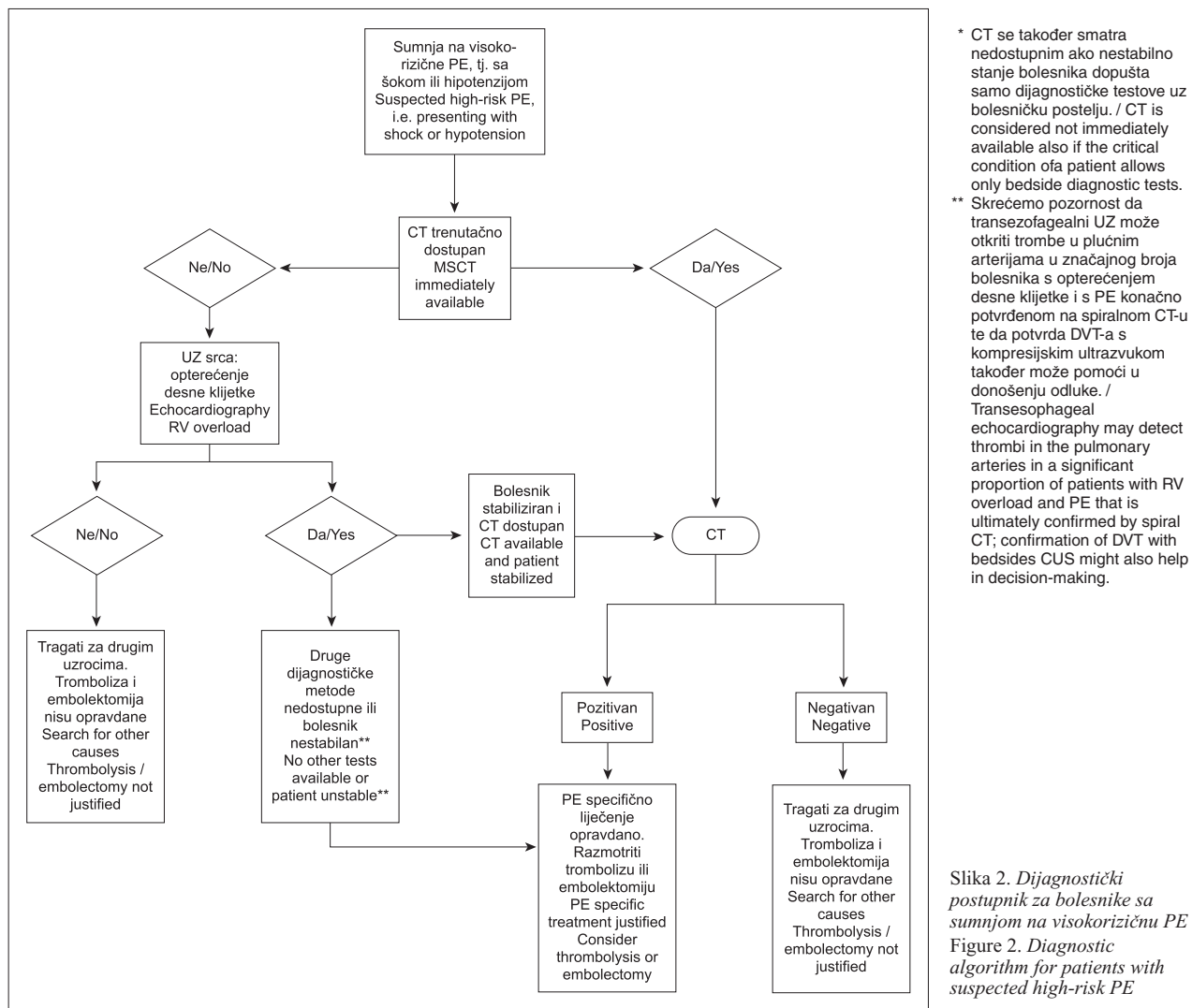
Antikoagulacijska terapija ostaje i dalje temelj liječenja PE. Potreba za hitnom antikoagulacijom počiva na ishodu

Tablica 4. Provjereni dijagnostički kriteriji za dijagnosticiranje PE u bolesnika bez šoka i hipotenzije (PE koja nije visokog rizika) s obzirom na kliničku vjerojatnost

Table 4. Validated diagnostic criteria for diagnosing PE in patients without shock and hypotension (non-high-risk PE) according to clinical probability

Dijagnostički kriterij / Diagnostic criterion	Klinička vjerojatnost PE / Clinical probability of PE		
	niska / low	srednja / intermediate	visoka / high
Uređan plućni angiogram / Normal pulmonary angiogram	+	+	+
D-dimer			
Negativan rezultat, visoko osjetljivi reagens / Negative result, highly sensitive assay	+	+	-
Negativan rezultat, srednje osjetljivi reagens / Negative result, moderate sensitive assay	+	-	-
V/Q scan			
Uređan scintigrafski prikaz pluća / Normal lung scan	+	+	+
Nedijagnostički* scintigrafski prikaz pluća / Non diagnostic lung scan	+	-	-
Nedijagnostički* scintigrafski prikaz pluća i negativan proksimalni KUZ / Non diagnostic lung scan and negative proximal CUS	+	+	±
CT angiografija prsnog koša / Chest CT angiography			
Uređan jednoslojni CT i negativan proksimalni KUZ / Normal single-detector CT and negative proximal CUS	+	+	±
Uređan višeslojni CT / Normal multi-detector CT	+	+	±
Potvrda PE / Confirmative of PE			
Dijagnostički kriterij / Diagnostic criterion	Klinička vjerojatnost PE / Clinical probability of PE		
	niska / low	srednja / intermediate	visoka / high
Plućni angiogram koji pokazuje PE / Pulmonary angiogram showing PE	+	+	+
V/Q scan visoke vjerojatnosti / High probability V/Q scan	±	+	+
KUZ koji upućuje na proksimalnu DVT / CUS showing a proximal DVT	+	+	+
CT angiografija prsnog koša / Chest CT angiography			
Jednoslojni ili višeslojni CT koji pokazuje PE (barem segmentalnu) / Single or multidetector helical CT scan showing PE (at least segmental)	±	+	+
Jednoslojni ili višeslojni CT koji pokazuje supsegmentalnu PE / Single or multidetector helical CT scan showing subsegmental PE	±	±	±

Vrijedeći kriterij (daljnje testiranje nije potrebno): +, bijela boja. / Valid criterion (further testing not need): + white color.
 Nevrijedeći kriterij (daljnje testiranje nužno): -, crna boja. / Invalid criterion (further testing necessary): - black color.
 Kontroverzan kriterij (daljnje testiranje treba biti razmotreno): ±, siva boja. / Controversial criterion (further testing should be considered): ±, gray color.
 * Nedijagnostički scintigrafski prikaz pluća: scintigrafski prikaz pluća niske ili srednje vjerojatnosti prema PIOPE (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis study) klasifikaciji. / Nondiagnostic lung scintigraphy: lung scintigraphy of low or intermediate odds according to PIOPE classification.¹⁸

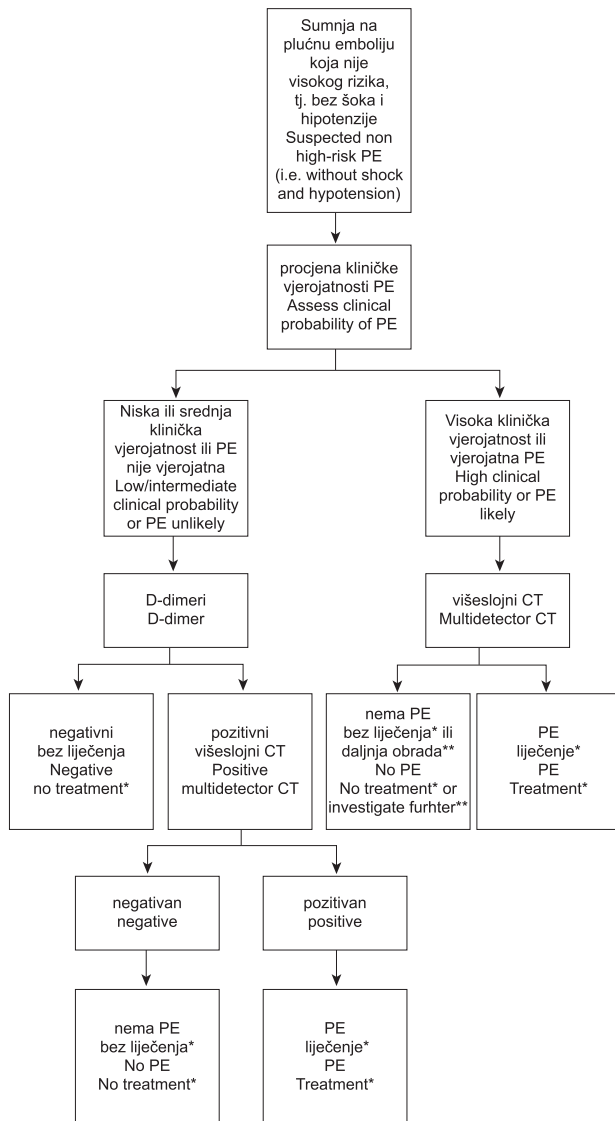


poznatog istraživanja provedenog prije 50 godina, koje je pokazalo prednosti primjene nefrakcioniranog heparina u usporedbi s neliječenjem.¹⁰ Ono ima dvije faze: početno i dugoročno liječenje, cilj početnog liječenja je smanjiti rani rizik od smrtnog ishoda i ponavljanih događaja. Smjernice preporučuju uporabu dugoročne antikoagulacijske terapije u sklopu sekundarne prevencije tijekom različitih razdoblja nakon epizode PE, ovisno o riziku od recidiva u pojedinog bolesnika. Učinkovitost liječenja ovisi o brzoj postizanju terapijskog učinka unutar prva 24 sata,¹¹ što može biti postignuto samo parenteralnim antikoagulansima.

U bolesnika s visokorizičnom PE treba bez odgode započeti antikoagulacijsku terapiju nefrakcioniranim heparinom. Sistemska hipotenziju treba odmah korigirati radi sprječavanja zatajenja desnog srca i smrti zbog PE, za što se preporučuju vazopresivi, ali ne i agresivna primjena volumena (tablica 5). Unatoč nedostatku definitivnog dokaza većina kliničara danas prihvaća visokorizičnu PE kao indikaciju za fibrinolizu. Teška hipoksemija, veliki ispad perfuzije pluća, disfunkcija desne klijetke, trombi u desnoj klijetki ili pak otvoreni foramen ovale okolnosti su koje zahtijevaju fibrinolitičko liječenje. Ako je bolesnik nestabilan, klinička sumnja visoka, a nalaz ultrazvuka srca upućuje na PE, moguće je započeti fibrinolitičko liječenje čak i

bez MSCT-a. Ono je često praćeno brzim poboljšanjem važnih parametara: plućnog arterijskog tlaka, funkcije desnog srca i plućne perfuzije. Nejasno je međutim koliko su ti korisni učinci dugoročno postojani, budući da je nekoliko dosadašnjih studija dalo kontradiktorne podatke. Rutinska uporaba fibrinolize u pacijenata koji nisu visokorizični, ne preporučuje se, no može se razmotriti u pojedinim pacijenata srednjeg rizika, dok se u niskorizičnih pacijenata ne bi trebala provoditi. Sve više se spominje i kirurško liječenje, koje ostaje rezervirano za bolesnike s visokim rizikom u kojih je fibrinoliza kontraindicirana ili nisu zadovoljavajuće odgovorili na primjenu fibrinolize. Alternativa kirurškom liječenju su perkutano liječenje, kateterska embolektomija ili fragmentacija proksimalnih plućnih arterijskih tromba, no za sada su dokazi za takvo liječenje slabi te je indicirano samo kada je fibrinoliza kontraindicirana ili neuspješna te postoje uvjeti za kvalitetno provođenje takvog oblika liječenja.

Za bolesnike s visokom i srednjom vjerojatnošću PE koja nije visokog rizika vrijedi da bez odgode treba započeti s antikoagulacijskom terapijom dok je dijagnostička obrada još u tijeku (tablica 6). Niskomolekularni heparin ili fondaparinux preporučeni su oblik početnog liječenja za većinu bolesnika, dok se u bolesnika s visokim rizikom od krva-



* Pojam liječenje odnosi se na antikoagulacijsko liječenje PE. / Anticoagulant treatment for PE.

** U slučaju negativnog MSCT-a u bolesnika s visokom kliničkom vjerojatnošću, daljnje pretrage trebaju biti razmotrene prije odustajanja od liječenja specifičnog za PE. Kada se rabe srednje osjetljivi kitovi, odluka o odustajanju od antikoagulacijske terapije na temelju negativnog nalaza D-dimera treba se ograničiti na bolesnike s niskom kliničkom vjerojatnošću PE ili na one u kojih PE nije vjerojatna. / If multidetector CT is negative in patients with high clinical probability, further investigations may be considered before withholding PE-specific treatment. When using a moderately sensitive assay, D-dimer measurement should be restricted to patients with a low clinical probability or a 'PE unlikely' classification, while highly sensitive assays may be used in patients with a low or intermediate clinical probability of PE.

Slika 3. Dijagnostički postupnik za bolesnike sa sumnjom na PE koja nije visokog rizika

Figure 3. Diagnostic algorithm for patients with suspected non-high-risk PE

renja i u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom preporučuje nefrakcionirani heparin s ciljnim vrijednostima aPTV-a od 1,5 do 2,5 x normale kao oblik početnog liječenja. Početna parenteralna antikoagulacijska terapija fondaparinuxom, nefrakcioniranim ili niskomolekularnim heparinom daje se tijekom najmanje pet dana. Dugoročno antikoagulacijsko liječenje bolesnika s PE cilja na prevenciju smrtonosnih i nesmrtonosnih ponavljanih epizoda venskih tromboembolijskih incidenata. U većine bolesnika lijek iz-

bora su antagonisti vitamina K (AVK). S njihovom primjenom treba započeti što prije, po mogućnosti istog dana kada je uveden i početni antikoagulans. Parenteralni antikoagulansi mogu se obustaviti kada se vrijednosti INR-a kreću u rasponu između 2,0 i 3,0 tijekom najmanje 2 uzastopna dana. Kao inicijalne doze varfarina preporučuju se 10 mg u mlađih (do 60 godina), inače zdravih ambulantnih pacijenata te 5 mg za starije i hospitalizirane bolesnike. Dugoročna antikoagulacija s AVK nastavlja se u dozi koja omogućuje održavanje ciljne vrijednosti INR-a od 2,5 (raspon 2,0–3,0). U bolesnika s PE kao posljedicom privremenoga (reverzibilnog) faktora rizika, primjena AVK preporučuje se tijekom najmanje 3 mjeseca. Zanimljivo je da tu leži upravo glavna razlika smjernica za liječenje PE Europskoga kardiološkog društva i onih American College of Chest Physicians (ACCP)¹² koje su inače gotovo identične, naime američke smjernice preporučuju antikoagulantnu terapiju AVK-om tijekom najmanje 6 mjeseci.¹³ U bolesnika s prvom epizodom neprovocirane PE i niskim rizikom od krvarenja može biti razmotrena i dugotrajna peroralna antikoagulacija. Ova je preporuka još uvijek prijeporna, za razliku od preporuke za bolesnika s drugom neprovociranom epizodom PE, gdje se preporučuje dugotrajno liječenje. U bolesnika koji primaju dugotrajnu antikoagulacijsku terapiju, s obzirom na omjer rizika i koristi nastavak takvog liječenja treba razmotriti u pravilnim intervalima. Ciljni INR iznosi 2,5 (INR raspon 2,0–3,0) za sve bolesnike, neovisno o trajanju liječenja.

Venski filtri donje šuplje vene (VCI) mogu se rabiti kada postoje apsolutne kontraindikacije za antikoagulantnu terapiju uz visok rizik od recidiva VTE, dok se rutinska uporaba VCI filtara u bolesnika s PE ne preporučuje. Stalni VCI filtri mogu pružiti doživotnu zaštitu od PE, no istodobno su povezani s komplikacijama, uključujući recidive DVT-a i nastanak post-trombotskog sindroma.

Posebne okolnosti

U trudnica s kliničkom sumnjom na PE nužno je postaviti točnu dijagnozu, budući da je potrebna višemjesečna primjena antikoagulantne terapije, pri čemu je glavni problem količina zračenja koju fetus apsorbira tijekom dijagnostičkih postupaka. Smatra se da gornja granica, s obzirom na opasnost od oštećenja ploda, leži kod 50 mSv (50 000 µGy),¹⁴ pa se smatra da se sve dijagnostičke metode mogu rabiti bez značajne opasnosti za fetus (tablica 7). Radijacijske doze kod uporabe CT-a koje apsorbira fetus čine se nižima nego kod perfuzijske scintigrafije pluća u prva dva tromjesečja. Ipak, perfuzijska scintigrafija ima prednosti kod trudnih žena, budući da je povezana s visokom dijagnostičkom vrijednošću i manjim ozračenjem tkiva dojki u usporedbi s CT-om. Ventilacijska faza čini se da ne donosi dovoljno novih informacija da bi opravdala dodatnu radijaciju. U trudnica u kojih perfuzijska scintigrafija nije učinjena CT bi trebao imati prednost pred plućnom angiografijom, koja nosi značajnu izloženost rendgenskom zračenju za fetus (2,2 do 3,7 mSv).

Niskomolekularni heparini preporučuju se u potvrđenoj PE tijekom trudnoće kao siguran terapijski izbor,^{15–17} dok su AVK kontraindicirani, osobito tijekom prvog i trećeg tromjesečja. Fibrinoliza nosi povišen rizik od krvarenja u trudnica, no može biti razmotrena, slično kao i embolektomija u situacijama koje ugrožavaju život. Antikoagulacijsku terapiju treba nastaviti najmanje tri mjeseca nakon poroda.

Maligna bolest jak je predisponirajući čimbenik za razvoj i recidive VTE. Unatoč tomu, u bolesnika s prvom epizo-

Tablica 5. – Table 5.

Preporuke za akutno liječenje visoko rizične PE High-risk pulmonary embolism – Recommendations for acute treatment	Razred preporučenosti Class of recommendation	Stupanj dokaza Level of evidence
Bez odgode započeti antikoagulantnu terapiju nefrakcioniranim heparinom u bolesnika s PE visokog rizika / Anticoagulation with unfractionated heparin should be initiated without delay in patients with high-risk PE	I	A
Sistemska hipotenziju treba odmah korigirati radi sprječavanja zatajenja desnog srca i smrti zbog PE / Systemic hypotension should be corrected to prevent progression of RV failure and death due to PE	I	C
Vazopresivi se preporučuju za hipotenzivne bolesnike s PE / Vasopressive drugs are recommended for hypotensive patients with PE	I	C
Dopamin i dobutamin mogu se rabiti u bolesnika s PE, niskim srčanim indeksom i urednim krvnim tlakom / Dobutamine and dopamine may be used in patients with PE, low cardiac output and normal blood pressure	IIa	B
Agresivna nadoknada volumena se ne preporučuje / Aggressive fluid challenge is not hypoxaemia	III	B
Kisik dati bolesnicima u hipoksemiji / Oxygen should be administered in patients with hypoxaemia	I	C
Trombolitička terapija treba se dati bolesnicima s PE visokog rizika, tj. s kardiogenim šokom i/ili trajnom arterijskom hipotenzijom / Thrombolytic therapy should be used in patients with high-risk PE presenting with cardiogenic shock and/or persistent arterial hypotension	I	A
Kirurška plućna embolektomija preporuča se kao terapijska alternativa u bolesnika s visoko rizičnom PE u kojih je fibrinoliza neuspješna ili apsolutno kontraindicirana / Surgical pulmonary embolectomy is a recommended therapeutic alternative in patients with high-risk PE in whom thrombolysis is absolutely contraindicated or has failed	I	C
Kateterska embolektomija ili fragmentacija proksimalnih plućnih arterijskih tromba može se razmotriti kao terapijska alternativa kirurškoj embolektomiji u bolesnika s visoko rizičnom PE u kojih je fibrinoliza neuspješna ili apsolutno kontraindicirana / Catheter embolectomy or fragmentation of proximal pulmonary arterial clots may be considered as an alternative to surgical treatment in high-risk patients when thrombolysis is absolutely contraindicated or has failed	IIb	C

Tablica 6. – Table 6.

Preporuke za akutno liječenje srednje i nisko rizične PE Non-high-risk pulmonary embolism – Recommendations for acute treatment	Razred preporučenosti Class of recommendation	Stupanj dokaza Level of evidence
Bez odgode započeti s antikoagulantnom terapijom u bolesnika s visokovjerojatnom i srednjevjerojatnom PE dok je dijagnostička obrada još u tijeku / Anticoagulation should be initiated without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE while diagnostic workup is still ongoing	I	C
Niskomolekularni heparin ili fondaparinux preporučeni su oblik početnog liječenja za većinu bolesnika s PE koja nije visokog rizika / Use of LMWH or fondaparinux is the recommended form of initial treatment for most patients with non-high-risk PE	I	A
U bolesnika s visokim rizikom od krvarenja i u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom, nefrakcionirani heparin s ciljnim vrijednostima aPTV-a od 1,5 do 2,5x normale preporučuje se kao oblik početnog liječenja / In patients at high risk of bleeding and in those with severe renal dysfunction, unfractionated heparin with an aPTT target range of 1.5–2.5 times normal is a recommended form of initial treatment	I	C
Početnu terapiju nefrakcioniranim heparinom, niskomolekularnim heparinom ili fondaparinuxom treba nastaviti najmanje 5 dana te je potom zamijeniti antagonistima vitamina K, ali tek nakon što su dosegnute ciljane vrijednosti INR-a tijekom najmanje 2 uzastopna dana / Initial treatment with unfractionated heparin, LMWH or fondaparinux should be continued for at least 5 days may be replaced by vitamin K antagonist only achieving target INR levels for at least 2 consecutive days	I I	A C
Rutinska uporaba trombolize u bolesnika koji nisu visokorizični ne preporučuje se, no može biti razmotrena u pojedinim bolesnika srednjeg rizika / Routine use of thrombolysis in non-high-risk PE patients is not recommended, but it may be considered in selected patients with intermediate-risk PE	IIb	B
Trombolitička terapija nije indicirana u niskorizičnih bolesnika / Thrombolytic therapy should be not used in patients with low-risk PE	III	B

dom neprovocirane PE nije potrebno uvijek provesti rutinski opsežni probir (screening) za malignu bolest. U bolesnika s potvrđenom PE i malignom bolesti niskomolekularni heparini trebaju se razmotriti kao terapijski izbor u prva 3–6 mjeseci, nakon čega se antikoagulacijska terapija treba nastaviti trajno, ili do eventualnog izlječenja maligne bolesti.

Trombi u desnom srcu, osobito oni mobilni, »u prolazu« iz sustavnih vena, povezuju se sa značajno povišenom ranom smrtnošću u bolesnika s akutnom PE. Hitna terapija je obvezatna, no optimalni oblik liječenja je predmet rasprava, zbog nepostojanja kontroliranih studija. Fibrinoliza i embolektomija smatraju se učinkovitim oblicima liječenja, za razliku od antikoagulantne terapije.

Trombocitopenija inducirana heparinom (HIT) za život je opasna imunosna komplikacija terapije heparinom. Nadzor broja trombocita u liječenih bolesnika važan je za njezi-

no rano otkrivanje. Liječenje se sastoji od prekida primjene heparina te uvođenja alternativne antikoagulacijske terapije, ako je to potrebno.

Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (CTEPH) teška je no rijetka posljedica PE. Plućna endarterektomija daje odlične rezultate, i kad god je to moguće, treba biti razmotrena kao terapija prvog izbora. U tijeku su klinička ispitivanja lijekova koji poboljšavaju plućnu cirkulaciju u bolesnika u kojih kirurški zahvat nije moguć.

Netrombotska PE nije poseban klinički sindrom. Može nastati kao posljedica embolusa različitih materijala i rezultirati širokim spektrom kliničkih očitovanja. S iznimkom zračne i masne embolije, posljedice netrombotskih embolija obično su blage. Liječenje je obično potporno, no može se razlikovati ovisno o vrsti embolijskog materijala i kliničkoj težini slučaja.

Tablica 7. Procijenjena doza zračenja koju fetus apsorbira kod pojedinih postupaka dijagnosticanja PE

Tble 7. Estimated radiation absorbed by fetus in procedures for diagnosing pulmonary embolism

Test	μGy	mSv
Rendgenogram srca i pluća Chest radiography	<10	0,01
Perfuzijska scintigrafija pluća tehnicijem 99m-označenim albuminom (1–2 mCi) Perfusion lung scan with technetium 99m-labelled albumin (1–2 mCi)	60–120	0,06–0,12
Ventilacijska scintigrafija pluća Ventilation lung scan	200	0,2
CT angiografija CT angiography		
Prvo tromjesečje First trimester	3–20	0,003–0,02
Drugo tromjesečje Second trimester	8–77	0,008–0,08
Treće tromjesečje Third trimester	51–130	0,051–0,13
Plućna angiografija femoralnim pristupom Pulmonary angiography by femoral access	2210–3740	2,2–3,7
Plućna angiografija brahijalnim pristupom Pulmonary angiography by brachial access	<500	<0,5

Zaključak

Glavna novost ovih smjernica je razlikovanje i podjela na PE visokog, srednjeg i niskog rizika s obzirom na razinu rizika od rane smrtnosti od PE, što pomaže u izboru optimalnoga dijagnostičkog i početnoga terapijskog pristupa, umjesto dosadašnjih pojmova »masivna«, »submasivna« i »nemasivna« PE. Višeslojna kompjutorizirana tomografija danas čini okosnicu dijagnostičkih postupaka, te je kao takva uvrštena i u preporučene dijagnostičke postupnike, za razliku od klasične angiografije i perfuzijske scintigrafije. Potonje metode i dalje imaju svoje mjesto u dijagnosticiranju PE ako MSCT eventualno nije dostupan, te se tada uz pomoć priloženih tablica po principu slagalice može sastaviti alternativni dijagnostički postupnik. Antikoagulacija ostaje temelj liječenja, dok se fibrinolitička terapija može razmotriti u pojedinim slučajevima PE visokog rizika sa šokom i perzistentnom hipotenzijom. Napominjemo da se kao i inače integralnom tekstu smjernica na engleskom jeziku može slobodno pristupiti na stranicama Europskoga kardiološkog društva <http://www.escardio.org/guidelines>, dok je odnedavno dostupan i hrvatski prijevod sažetih smjernica Europskoga kardiološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje akutne PE u tiskanome džepnom izdanju.

KRATICE

aPTV	– aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
AVK	– antagonisti vitamina K
BNP	– moždani natriuretski peptid
CT	– kompjutorska tomografija
KUZ	– kompresijski ultrazvuk
DV	– desna klijetka srca

DVT	– duboka venska tromboza
HIT	– trombocitopenija inducirana heparinom
MSCT	– (multislice computed tomography) – višeslojna kompjutorska tomografija
NT-pro BNP	– n-terminalni promoždani natriuretski peptid
PE	– plućna embolija
V/Q scan	– ventilacijsko/perfuzijska scintigrafija
VCI	– donja šuplja vena (vena cava inferior)
VTE	– venska tromboembolija

LITERATURA

- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S i sur. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276–315.
- Sažete Smjernice Europskoga kardiološkoga društva i za dijagnosticiranje i liječenje PE. Zagreb: Hrvatsko kardiološko društvo; 2009.
- Miniati M, Prediletto R, Formichi B i sur. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864–71.
- Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974–9.
- Walther A, Schellhaas A, Böttiger BW i sur. Diagnose und Therapie und Sekundärprophylaxe der Lungenembolie. *Anaesthesist* 2009;58:1048–54.
- Perrier A, Roy PM, Sanchez O i sur. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760–8.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR i sur. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317–27.
- Van Belle A, Buller HR, Huisman MV i sur. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172–9.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S i sur. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276–315.
- Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: a case controlled study. *Lancet* 1960;1:1309–12.
- Hull RD, Raskob GE, Brant RF i sur. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:2562–8.
- Hirsh J, Guyatt G, Abers GW i sur. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:110–2.
- Goldhaber SZ. European society of cardiology practice guidelines on acute pulmonary embolism: an American's commentary and personal perspectives. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119(1–2):6–7.
- Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ i sur. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;61:189–96.
- Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A i sur. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001;108:1134–40.
- Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM i sur. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG* 2002;109:1020–4.
- Bates SM, Greer IA, Hirsh J i sur. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:627–44.
- Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990;263:2753–9.

SMJERNICE ZA HIGIJENU RUKU U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA

GUIDELINES ON HAND HYGIENE IN HEALTH CARE INSTITUTIONS

SMILJA KALENIĆ, ANA BUDIMIR, ZRINKA BOŠNJAK, LORENA ACKETA, DRAŽEN BELINA,
IVAN BENKO, DANICA BOŠNJAK, MARIJA ČULO, INES JAJIĆ, MARINA KIŠ, KARMELA KOS (†),
DARKO KOŠČAK, ILIJA KUZMAN, DUŠICA LEKIĆ, DANIJELA PRUGOVEČKI, ANA TOMIĆ JURAGA*

Deskriptori: Higijena ruku – metode, standardi; Bolničke infekcije – mikrobiologija, prevencija; Dezinficijensi; Zdravstveno osoblje; Smjernice

Sažetak. Infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi veliki su problem u cijelome svijetu, čak 5–10% svih hospitaliziranih bolesnika dobije takvu infekciju tijekom liječenja. Još od vremena I. P. Semelweissa poznato je da su čiste ruke najvažniji pojedinačni činitelj koji može smanjiti broj tih infekcija. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) prepoznala je taj problem i prišla izradi Smjernica za higijenu ruku u zdravstvenim ustanovama. Stoga se pristupilo izradi i ovih Smjernica, kojih je svrha smanjenje broja infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi koje se prenose rukama zdravstvenih radnika u Republici Hrvatskoj. Smjernice su namijenjene svim zdravstvenim i nezdravstvenim radnicima zdravstvenih ustanova koji dolaze u izravan dodir s bolesnicima. Interdisciplinarni tim stručnjaka načinio je Smjernice, koristeći se Smjericama SZO-a, drugim smjericama i drugom internacionalnom literaturom. Snaga preporuka određena je metodologijom CDC/HICPAC, a kategorizirane su na temelju postojećih znanstvenih podataka, teoretski logične podloge, primjenjivosti i ekonomskog utjecaja. Nakon široke rasprave u stručnim društvima Smjernice su prihvaćene. Smjernice obuhvaćaju preporuke o indikacijama za higijenu ruku, tehniku higijene ruku, kiruršku pripremu ruku, odabir sredstava za higijenu ruku, njegu kože, nokata, upotrebu rukavica, higijenu ruku bolesnika i posjetilaca, ulogu edukacije, ulogu zdravstvene ustanove i državne uprave; nadalje, u Smjericama je objašnjen koncept »Pet trenutaka za higijenu ruku« te je prikazan izvadak iz literature o higijeni ruku.

Descriptors: Handwashing – methods, standards; Cross infection – microbiology, prevention and control; Disinfectants; Health personnel; Practice guidelines as topic

Summary. Healthcare associated infections (HCAI) are huge problem all over the world, and 5–10% of all hospitalized patients will develop infection during hospitalization. From the times of I. P. Semelweiss we know that clean hands are the most important single factor that can decrease the number of HCAI. World Health Organization (WHO) has recognised this problem and developed Guidelines for hand hygiene in healthcare institutions. This also was the reason of developing Croatian national Guidelines. The main goal of the Guidelines was to decrease number of HCAI associated with the hands of healthcare workers. These Guidelines are meant for all healthcare workers and other hospital staff who come to the direct contact with patients. An interdisciplinary team of experts developed these Guidelines using WHO Guidelines, other existing guidelines and literature reviews for hand hygiene. Grades of evidence for specific recommendations were determined using CDC/HICPAC grading system. Categorization is based on existing data, theoretical basis, applicability and economic impact. After a broad discussion in different professional societies, Guidelines were accepted. Guidelines include recommendations for hand hygiene indications, hand hygiene technique, surgical hand preparation, choosing hand hygiene preparations, skin care, nails, glove use, patients and visitors hand hygiene, role of education, as well as role of healthcare institution and role of government. Furthermore, in the Guidelines the concept of »Five moments for hand hygiene« is explained in detail, and main literature data are presented.

Liječ Vjesn 2011;133:155–170

1.0. Uvod

Infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi velik su problem u cijelome svijetu. Računa se da u razvijenim zemljama 5–10% svih bolesnika dobije infekciju tijekom liječenja, a u zemljama u razvoju taj je broj još veći. Od vremena I. P. Semelweissa poznato je da su čiste ruke najvažniji pojedinačni činitelj koji može smanjiti broj tih infekcija. Svjetska zdravstvena organizacija prepoznala je taj problem kao problem sigurnosti bolesnika te je krajem 2005. godine počela projekt nazvan *First Global Patient Safety Challenge: »Clean Care is Safer Care«*¹ (Prvi globalni izazov za sigurnost bolesnika: »Čista skrb je sigurnija skrb«), koji se sada primjenjuje globalno u različitim dijelovima svijeta. Mini-

* Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (prof. dr. sc. Smilja Kalenić, dr. med.), Klinički bolnički centar Zagreb (doc. dr. sc. Ana Budimir, dr. med.; dr. sc. Zrinka Bošnjak, dr. med.; Dražen Belina, dr. med.), Klinička bolnica »Sestre milosrdnice« (Lorena Acketa, ms.; dr. sc. Ines Jajić, prim. dr. med.; Marina Kiš, bacc. med. techn.; † Karmela Kos, bacc. med. techn.; Danijela Prugovečki, bacc. ms.), Klinička bolnica Osijek »Dr. Josip Huttler« (Ivan Benko, bacc. med. techn.), Klinička bolnica Dubrava (prim. Danica Bošnjak, dr. med.), Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« (Marija Čulo, bacc. med. techn.; prof. dr. sc. Ilija Kuzman, dr. med.), Opća bolnica Bjelovar (prim. mr. sc. Darko Koščak, dr. med.), Opća bolnica »Sveti Duh« (Dušica Lekić, bacc. med. techn.), Opća bolnica Varaždin (prim. Ana Tomić Juraga, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Kalenić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za medicinsku mikrobiologiju, Šalata 3, 10000 Zagreb

Primljeno 21. veljače 2011., prihvaćeno 23. veljače 2011.

star zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske potpisao je pismo namjere sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom 5. veljače 2009. godine i ove su Smjernice na tragu ministarstva predanosti da primijeni u Republici Hrvatskoj higijenu ruku prema napucima Svjetske zdravstvene organizacije.

1.1. Svrha i cilj Smjernica

Svrha ovih Smjernica jest smanjenje broja infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi koje se prenose nečistim rukama zdravstvenih radnika.

Cilj Smjernica jest podizanje svijesti zdravstvenih radnika o potrebi rutinske higijene ruku u skrbi za bolesnike, prihvaćanje indikacija, metoda i sredstava za higijenu ruku te povećanje suradljivosti u higijeni ruku prilikom skrbi za bolesnike.

1.2. Komu su Smjernice namijenjene

Smjernice su namijenjene svim radnicima zdravstvenih ustanova koji imaju izravni kontakt s bolesnicima odnosno s okolinom bolesnika. Dio Smjernica namijenjen je bolesnicima i posjetiocima bolesnika.

2.0. Izrada Smjernica

2.1. Potreba za nacionalnim smjernicama – inicijativa Povjerenstva za bolničke infekcije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske

Povjerenstvo za bolničke infekcije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske na sastanku održanom 5. veljače 2008. godine donijelo je plan o izradi nacionalnih smjernica za higijenu ruku u zdravstvenim ustanovama, budući da takve smjernice nisu dosada postojale, te odredilo način na koji će se formirati radna grupa, tj. stručna društva koja će svoje predstavnike delegirati u tu radnu grupu.

2.2. Radna grupa za izradu Smjernica

Radna grupa za izradu prijedloga Smjernica sastojala se od liječnika predstavnika liječničkih društava koja se bave prevencijom i kontrolom te liječenjem bolničkih infekcija, kao i kirurških društava, obiteljske medicine, sestričkog društva koje se bavi prevencijom i kontrolom bolničkih infekcija te Referentnog centra za bolničke infekcije Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, kao i predstavnika Povjerenstva za bolničke infekcije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Predstavnike su na zahtjev Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske imenovali predsjednici rečenih društava odnosno voditelj navedenog Referentnog centra. Radnu grupu potvrdilo je Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, a čine je, abecednim redom:

1. Lorena Acketa, ms., Hrvatska udruga medicinskih sestara (HUMS), Onkološko-hematološko društvo
2. Dr. Dražen Belina, dr. med., Hrvatski liječnički zbor (HLZ), Hrvatsko društvo za reanimatologiju
3. Ivan Benko, bacc. med. techn., Hrvatska komora medicinskih sestara (HKMS), Stručni razred zdravstvene njege za kirurške djelatnosti
4. Prim. Danica Bošnjak, dr. med., HLZ, Hrvatsko društvo za intenzivnu medicinu
5. Dr. sc. Zrinka Bošnjak, dr. med., Referentni centar za bolničke infekcije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi

6. Doc. dr. sc. Ana Budimir, dr. med., HLZ, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju
7. Marija Čulo, bacc. med. techn., HUMS, Infektološko društvo
8. Mr. sc. Ines Jajić, prim. dr. med., Povjerenstvo za bolničke infekcije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske
9. Prof. dr. sc. Smilja Kalenić, dr. med., voditelj grupe, Referentni centar za bolničke infekcije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi
10. Marina Kiš, bacc. med. techn., HKMS, Stručni razred za bolničke infekcije
11. Karmela Kos (†), bacc. med. techn., HKMS, Stručni razred medicinskih sestara primalja
12. Mr. sc. Darko Koščak, prim. dr. med., HLZ, Hrvatsko kirurško društvo
13. Prof. dr. sc. Ilija Kuzman, dr. med., HLZ, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
14. Dušica Lekić, bacc. med. techn., HUMS, Društvo za bolničke infekcije
15. Danijela Prugovečki, bacc. med. techn., Hrvatsko društvo medicinskih sestara anestezije, reanimacije, intenzivne skrbi i transfuziologije
16. Prim. Ana Tomić Juraga, dr. med., HLZ, Hrvatsko društvo za anesteziologiju i intenzivnu medicinu

2.3. Pregled literature, definicije pojmova, stupnjevi dokaza i preporuka

2.3.1. Pregled literature

Temelj za izradu smjernica bio je WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care,¹ koji je u preliminarnoj verziji bio postavljen na web-stranici Svjetske zdravstvene organizacije u listopadu 2005. godine. Osim toga, pregledane su i druge novije postojeće smjernice različitih zemalja, kao i novi članci objavljeni o toj tematici, putem pretraživanja medicinskih baza podataka. Budući da su smjernice Svjetske zdravstvene organizacije u svome konačnom obliku objavljene u svibnju 2009. godine, to je konačan tekst ovih smjernica pripremljen na temelju definitivnog oblika Smjernica SZO-a.¹ U sastavljanju Smjernica upotrijebljene su i druge novije smjernice o higijeni ruku,²⁻⁵ kao su i ostali literaturni podaci pronađeni u bazi Medline, navedeni u poglavlju Literatura.

2.3.2. Definicije pojmova

ALKOHOLNI PRIPRAVAK ZA UTRLJAVANJE. Pripravak (tekući, u obliku gela ili pjene) koji je namijenjen inaktivaciji mikroorganizama ili privremenom sprečavanju njihova rasta na rukama. Ovakvi pripravci mogu sadržavati jedan ili više tipova alkohola, ostale aktivne sastojke, zajedno s pomoćnim tvarima i emolijensima. Oni se nakon nanošenja na suhe ruke utrljavaju u kožu dok se koža ne osuši. Ne ispiru se.

ANTISEPTIČKO SREDSTVO. Pripravak koji uklanja odnosno inaktivira mikroorganizme ili inhibira njihov rast na koži, sluznicama ili ranama. Primjeri uključuju alkohol, koji se utrljava u ruke i za koji nije potrebna voda, te klorheksidin glukonat, jodofore, triklozan, heksaklorofen, koji se upotrebljavaju za higijensko pranje ruku pod tekućom vodom umjesto sapuna.

BOLNIČKO PODRUČJE. Bolničko područje definira se kao područje bolničke ustanove izvan područja (zone) jednog pojedinačnog bolesnika. Bolničko područje obuhvaća područja (zone) drugih bolesnika te sva ostala područja u ustanovi.

ČISTE RUKU. Ruke bez štetnih mikroorganizama. Štetnim mikroorganizmom u ovim se Smjernicama smatra svaki mikroorganizam koji može izazvati infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi.

DETERDŽENTI. Spojevi koji imaju aktivnost čišćenja. Građeni su od hidrofilnog i lipofilnog dijela a dijelimo ih u četiri grupe: anionski, kationski, amfoterički i neionski. Rabe se za pranje ruku pod tekućom vodom. U ovim Smjernicama za te se pripravke rabi izraz »sapun«.

DETERDŽENTNI ANTISEPTIK. Antiseptik koji nije na bazi alkohola, nego se upotrebljava za higijensko pranje pod tekućom vodom.

DEZINFEKCIJA. Postupak kojim se reducira broj mikroorganizama uklanjanjem, inaktiviranjem ili privremenim sprečavanjem njihova rasta na površinama i predmetima. Postupak dezinfekcije ne uništava bakterijske spore.

HIGIJENA RUKU. Postupci pranja, higijenskog pranja i utrljavanja sa svrhom uklanjanja vidljive nečistoće i reduciranja prolazne mikrobiološke flore bez nužnog utjecaja na trajnu floru kože.

HIGIJENSKO PRANJE RUKU. Postupak pranja ruku antiseptičkim sredstvom i vodom sa svrhom reduciranja prolazne mikrobiološke flore bez nužnog utjecaja na trajnu floru kože. Široka je spektra, ali obično manje djelotvorno i djeluje sporije nego utrljavanje antiseptičkog sredstva za ruke. Antiseptička sredstva koja se upotrebljavaju u tu svrhu jesu klorheksidin glukonat, jodofori, triklozan, heksaklorofen.

HIGIJENSKO UTRLJAVANJE U RUKU (ili samo **HIGIJENSKO UTRLJAVANJE**). Primjena antiseptičkog sredstva za utrljavanje na bazi alkohola sa svrhom reduciranja prolazne mikrobiološke flore bez nužnog utjecaja na trajnu floru kože. Djelotvornije je i djeluje brže nego higijensko pranje ruku.

KIRURŠKA PRIPREMA RUKU. Sastoji se od pranja ruku tekućim sapunom i vodom (alternativno deterdžentnim antiseptikom) prije prve operacije ili ako su ruke vidljivo zaprljane, te utrljavanja alkoholnog pripravka, sa svrhom uklanjanja prolazne flore i reduciranja trajne flore kože ruku i podlaktica.

LOSION ZA PRANJE RUKU pripravak je namijenjen pranju ruku pod tekućom vodom kod osoba koje imaju osjetljivu kožu a učestalo peru ruke. Pogodan je za sve tipove kože, pH neutralan, sprečava prekomjerno isušivanje kože, a primjenjuje se u osoba preosjetljivih na sapun.

NEČISTE RUKU. Ruke koje nisu nužno vidljivo zaprljane, ali nisu tretirane antiseptičkim sredstvom te nisu bez štetnih mikroorganizama. Štetnim mikroorganizmom u ovim se Smjernicama smatra svaki mikroorganizam koji može izazvati infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi.

NJEGA RUKU. Postupci koji smanjuju rizik od oštećenja i nadraživanja kože. Provode se uporabom krema ili losiona za njegu kože.

PODRUČJE (ZONA) BOLESNIKA. Područje ili zona bolesnika definira se kao područje u kojem se može naći kontaminacija bolesnikovim mikroorganizmima. Obuhvaća bolesnika, bolesnikov krevet, noćni ormarić, kao i sva pomagala u krugu koji bolesnik može dotaći svojim rukama.

PRANJE RUKU. Uklanjanje vidljive nečistoće ruku tekućim sapunom i vodom sa svrhom uklanjanja nečistoće i reduciranja prolazne mikrobiološke flore bez nužnog utjecaja na trajnu floru kože.

PRIPRAVAK ZA HIGIJENU RUKU. Pripravci za higijenu ruku jesu sapuni (deterdženti), losioni za pranje ruku te antiseptička sredstva.

PRLJAVE RUKU. Ruke vidljivo zaprljane tjelesnim tekućinama ili izlučevinama ili nebiološkom prljavštinom.

SAPUNI. Spojevi koji imaju aktivnost čišćenja. Građeni su od hidrofilnog i lipofilnog dijela, a dijelimo ih u četiri grupe: anionski, kationski, amfoterički i neionski. Rabe se za pranje ruku pod tekućom vodom. U ovim Smjernicama navodi se tekući sapun kao najbolji sapun za uporabu u zdravstvenim ustanovama.

2.3.3. Stupnjevi dokaza i preporuka u Smjernicama

Snaga preporuka određena je metodologijom Centers for Disease Prevention and Control (CDC), SAD/Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Svaka je preporuka kategorizirana na temelju postojećih znanstvenih podataka, teoretske logične podloge, primjenjivosti i ekonomskog utjecaja. Ovo je stupnjevanje izabrano stoga što znanstveni dokazi u području bolničkih infekcija nisu isključivo klinički, te ih je teško procjenjivati na način na koji se procjenjuju dokazi na području terapije.

- **Kategorija IA.** Čvrsto preporučeno za primjenu i čvrsto potkrijepljeno dobro oblikovanim eksperimentalnim, kliničkim ili epidemiološkim studijama.
- **Kategorija IB.** Čvrsto preporučeno za primjenu i čvrsto potkrijepljeno određenim eksperimentalnim, kliničkim ili epidemiološkim studijama i čvrstom teoretskom logičnom podlogom.
- **Kategorija IC.** Zahtijeva se za primjenu kao obvezni postupak, naveden u zakonskim aktima.
- **Kategorija II.** Predlaže se za primjenu i potkrijepljeno je sugestivnim kliničkim ili epidemiološkim studijama ili teoretskom logičnom podlogom.
- **Bez preporuke.** Nerazriješeno područje. Postupci za koje ne postoji dovoljno dokaza ili za koje ne postoji konsenzus u pogledu djelotvornosti.

2.4. Savjetovanja i recenzije

2.4.1. Nacionalna društva i institucije koje podupiru Smjernice

Predsjednici društava i voditelji Referentnog centra te institucija spomenutih u odjeljku 2.2. delegirali su predstavnike u radnu grupu za izradu Smjernica. Radna grupa izradila je prijedlog Smjernica, a to je dokument donesen uz konsenzus svih njezinih članova. Predsjednici društava i voditelji Referentnog centra te institucija spomenutih u odjeljku 2.2. obavijestili su sve članove da je prijedlog Smjernica spreman za komentare na web-stranici Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, Referentnog centra Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za bolničke infekcije (www.kbc-zagreb) tijekom 2 mjeseca. Radna grupa analizirala je komentare na prijedlog Smjernica te ih uključila u definitivni oblik Smjernica.

2.4.2. Rasprava o Smjernicama

Ove Smjernice raspravljene su prije definitivnog prihvatanja u ciljnoj skupini: članovi bolničkih povjerenstava za sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija (predsjednici povjerenstava, liječnici za kontrolu bolničkih infekcija i medicinske sestre za kontrolu bolničkih infekcija). Ciljna skupina zdravstvenog osoblja iznijela je svoje mišljenje na posebnom upitniku, koji je analizirala radna grupa. Preporuke kao srž Smjernica također su analizirane na sastancima u povodu Prvoga međunarodnog dana higijene ruku 5. svibnja 2009. godine te na Drugome hrvatskom simpoziju o bolničkim infekcijama u svibnju 2010. godine, kao i na

Godišnjem sastanku članova bolničkih povjerenstava za sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija u rujnu 2009. godine.

2.4.3. Međunarodna recenzija Smjernica

Međunarodnu recenziju Smjernica napravio je dr Nizam Damani, MD, Clinical Director, Infection Prevention and Control, Southern Health Social Care Trust, N. Ireland, UK, koji je također član uže grupe Svjetske zdravstvene organizacije za projekt »Clean Care is Safer Care«, jedan je od koautora Smjernica SZO-a i koordinator pilot-projekta higijene ruku u Pakistanu.

2.4.4. Povjerenstvo za sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske

Definitivnu verziju Smjernica pregledalo je i prihvatilo Povjerenstvo za sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, na sastanku održanome 10. veljače 2011. godine.

Članovi Povjerenstva: Smilja Kalenić, predsjednica, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; Bruno Baršić, Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«; Rok Čivljak, Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«; Jasminka Horvatić, Klinički bolnički centar Zagreb; Ines Jajić, Klinički bolnički centar »Sestre milosrdnice«; Valerija Stamenić, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske; Jasenka Šubić Škrilin, Klinička bolnica Dubrava.

2.5. Obnavljanje Smjernica

Smjernice će se mijenjati/nadopunjavati svake 3 godine, ili i ranije, ako to bude potrebno.

3.0. Preporuke

3.1. Indikacije za higijenu ruku

1. Ruke treba prati tekućim sapunom i vodom kad su vidljivo prljave, odnosno kad su vidljivo kontaminirane krvlju ili drugim tjelesnim tekućinama i izlučevinama (IB), a također prije jela te nakon uporabe WC-a (II). Voda za pranje ruku treba biti kvalitete pitke vode (IC).

2. Ako je došlo do izlaganja sporogenim mikroorganizmima, uključujući *Clostridium difficile*, najbolji način higijene ruku je pranje tekućim sapunom i vodom (IB).

3. Rutinski /točke 4.a) do 4.f)/ higijenu ruku treba provesti utrljavanjem alkoholnog pripravka, ako nisu vidljivo zaprljane (IA). Ako to nije moguće, treba ih oprati tekućim sapunom i vodom (IB).

4. Higijenu ruku treba provesti:

- prije i nakon izravnog kontakta s bolesnicima (IB)
- prije rukovanja invazivnim pomagalom za skrb oko bolesnika (bez obzira na to upotrebljavaju li se ili ne rukavice) (IB)
- nakon kontakta s tjelesnim tekućinama i izlučevinama, sluznicama, oštećenom kožom ili zavojima rana (IA)
- kad se prelazi s kontaminiranog dijela na čisti dio bolesnikova tijela tijekom njege bolesnika (IB)
- nakon kontakta s neživom okolinom (uključujući medicinske aparate) u neposrednoj blizini bolesnika (IB)
- nakon skidanja sterilnih (II) odnosno nesterilnih rukavica (IB)

Sve navedene indikacije za higijenu ruku u točki 4.a) do f) mogu se svesti na pet osnovnih indikacija – pet trenutaka za higijenu ruku, prema tablicama 4.2.1 i 4.2.2

5. Ruke treba oprati vodom i tekućim sapunom ili u ruke treba utrljati alkoholni pripravak prije rukovanja lijekovima i pripreme hrane (IB).

Tablica 4.2.1. »Mojih pet trenutaka za higijenu ruku«: objašnjenja i veza s preporukama temeljenima na dokazima (poglavlje 3.0)*
Table 4.2.1. »My five moments for hand hygiene«: explanation and link to evidence-based recommendations

Trenutak Moment	Krajnja točka prijenosa mikroorganizama rukama Endpoints of hand transmission	Spriječen negativni ishod Prevented negative outcome
1. Prije kontakta s bolesnikom / Before touching a patient	Površina davatelj: bilo koja površina u bolničkom području Površina primatelj: bilo koja površina u zoni bolesnika / Donor surface: any surface in the <i>health-care area</i> Receptor surface: any surface in the <i>patient zone</i>	Kolonizacija bolesnika mikroorganizmima iz bolničkog područja; iznimno, egzogena infekcija / Patient colonization with health-care microorganisms; exceptionally, exogenous infections
2. Prije čistog/aseptičkog postupka / Before clean/aseptic procedure	Površina davatelj: bilo koja druga površina Površina primatelj: kritično mjesto s rizikom od infekcije u bolesnika ili kritično mjesto s kombiniranim rizikom od infekcije / Donor surface: any other surface Receptor surface: <i>critical site with infection risk for the patient or critical site with combined infectious risk</i>	Endogena infekcija u bolesnika; iznimno egzogena infekcija / Patient endogenous infections; exceptionally exogenous infections
3. Nakon rizika izlaganju tjelesnim tekućinama / After body fluid exposure risk	Površina davatelj: kritično mjesto s rizikom od izlaganja tjelesnoj tekućini ili kritično mjesto s kombiniranim rizikom od infekcije / Donor surface: <i>critical site with body fluid exposure risk or critical site with combined infectious risk</i> Receptor surface: any other surface	Infekcija zdravstvenog radnika / HCW** infections
4. Nakon kontakta s bolesnikom / After touching a patient	Površina davatelj: bilo koja površina u zoni bolesnika s kontaktom s bolesnikom Površina primatelj: bilo koja površina u bolničkom području / Donor surface: any surface in the <i>patient zone</i> with touching a patient Receptor surface: any surface in the <i>health-care area</i>	Kolonizacija zdravstvenog radnika; kontaminacija okoline / HCW colonization; environmental contamination
5. Nakon kontakta s bolesnikovom okolinom / After touching patient surroundings	Površina davatelj: bilo koja površina u zoni bolesnika bez kontakta s bolesnikom Površina primatelj: bilo koja površina u bolničkom području / Donor surface: any surface in the <i>patient zone</i> without touching a patient Receptor surface: any surface in the <i>health-care area</i>	Kolonizacija zdravstvenog radnika; kontaminacija okoline / HCW cross-colonization; environmental contamination

* Tablica je izravan prijevod Tablice 1.21.4 iz literaturnog navoda broj 1, uz ljubaznu dozvolu dr. Agnes Leotsakos, Patient Safety Programme, World Health Organization od 29. srpnja 2010. godine./The table is a direct translation of Table 1.21.4 from reference 1, with kind permission of Dr. Agnes Leotsakos, Patient Safety Programme, World Health Organization, July 29, 2010

** HCW = health-care worker

Tablica 4.2.2. »Mojih pet trenutaka za higijenu ruku«: objašnjenja i veza s preporukama temeljenima na dokazima (poglavlje 3.0)*
Table 4.2.2. »My five moments for hand hygiene«: explanations and link to evidence-based recommendations (Cont.)

Trenutak Moment	Primjeri njege u kojima nastaje trenutak za higijenu ruku / Examples of care situations when the moment occurs	Preporuke SZO-a** (stupnjevane prema znanstvenim dokazima***) / WHO recommendation (ranking for scientific evidence*)	Komentar: promjene prema »Advanced draftu«**** / Comments: changes since Advance Draft of these guidelines
1. Prije kontakta s bolesnikom / Before touching a patient	Rukovanje, pomaganje bolesniku da se kreće, pere, mjerenje pulsa, krvnog tlaka, auskultacija pluća, palpacija abdomena / Shaking hands, helping a patient to move around, getting washed, taking pulse, blood pressure, chest auscultation, abdominal palpation	Prije i nakon kontakta s bolesnikom (IB) / Before and after touching patients (IB)	Dva trenutka: prije i poslije kontakta s bolesnikom razdvojena su zbog specifičnog uzastopnog nastanka u tijeku rutinske njege, te nejednakoga negativnog ishoda (za bolesnika) u slučaju propusta da se izvrši higijena ruku i uobičajene razine suradljivosti / The two moments before and after touching a patient were separated because of their specific sequential occurrence in routine care, unequal negative outcome in case of failure to adhere, and usual adherence level
2. Prije čistog/ aseptičkog postupka / Before clean/ aseptic procedure	Njega usta/zubi, aspiracija sekreta, njega kožne lezije, previjanje rane, supkutana injekcija; insercija katetera, otvaranje sustava za pristup krvnoj žili; priprema hrane, lijekova, setova za previjanje / Oral/dental care, secretion aspiration, skin lesion care, wound dressing, subcutaneous injection; catheter insertion, opening a vascular access system; preparation of food, medication, dressing sets	Prije rukovanja invazivnim pomagalom za njegu bolesnika, bez obzira na to jesu li ili nisu upotrijebljene rukavice (IB) Ako se prelazi s kontaminiranog dijela tijela na čisti dio tijela prilikom njege bolesnika (IB) / Before handling an invasive device for patient care, regardless of whether or not gloves are used (IB) If moving from a contaminated body site to a clean body site during patient care (IB)	Taj je koncept proširen da pokrije sav prijenos mikroorganizama na osjetljivo mjesto na tijelu koji može rezultirati infekcijom Budući da nije moguće objektivno odrediti ta mjesta na tijelu, ta indikacija nije zadržana kao posebna točka, nego je obuhvaćena trenutkom »zona bolesnika« / This concept was enlarged to cover all transfer of microorganisms to vulnerable body sites potentially resulting in infection Since it is not possible to determine these body sites objectively, this indication was not retained as a separate item, but covered by within patient zone moments
3. Nakon rizika izlaganju tjelesnim tekućinama / After body fluid exposure risk	Njega usta/zubi, aspiracija sekreta, njega kožne lezije, previjanje rane, supkutana injekcija; vađenje i manipulacija bilo kojim tekućim uzorkom, otvaranje drenažnog sustava, postavljanje i vađenje endotrahealnog tubusa; čišćenje mokraće, stolice, povraćene mase; rukovanje otpadom (zavoji, pelene, pelene za inkontinenciju); čišćenje kontaminiranih i vidljivo prljavih materijala ili područja (nužnici, medicinski instrumenti) / Oral/dental care, secretion aspiration; skin lesion care, wound dressing, subcutaneous injection; drawing and manipulation any fluid sample, opening draining system, endotracheal tube insertion and removal; clearing up urines, feces, vomit; handling waste (bandages, napkin, incontinence pads); cleaning of contaminated and visibly soiled material or areas (lavatoris, medical instruments)	Nakon skidanja rukavica (IB) Nakon kontakta s tjelesnim tekućinama ili izlučevinama, sluznicama, oštećenom kožom ili zavojima rane (IA) Ako se prelazi s kontaminiranog dijela tijela na čisti dio tijela prilikom njege bolesnika (IB) / After removing gloves (IB) After contact with body fluids or excretions, mucous membranes, non intact skin, or wound dressings (IA) If moving from a contaminated body site to a clean body site during patient care (IB)	Ova preporuka pokriva rizik od izlaganja tjelesnim tekućinama; vidi tekst za daljnje komentare Taj je rizik proširen da uključi sve poslove koji mogu potencijalno rezultirati izlaganjem ruku tjelesnim tekućinama. Paradoks izlaganju tjelesnim tekućinama riješen je tako što je uključen izraz rizik od izlaganja umjesto stvarnog izlaganja Vidi komentar 2 u trenutku 2 (prije čistog/aseptičkog postupka) / After body fluid exposure risk covers this recommendation; see text for further comments This risk was generalized to include all tasks that can potentially result in hand exposure to body fluids. A paradox of body fluid exposure was resolved by including the notion of exposure risk instead of actual exposure See comment 2 in Moment 2 (before clean/aseptic procedure)
4. Nakon kontakta s bolesnikom / After touching a patient	Rukovanje, pomaganje bolesniku da se kreće, pere, mjerenje pulsa, krvnog tlaka, auskultacija pluća, palpacija abdomena / Shaking hands, helping a patient to move around, getting washed, taking pulse, taking blood pressure, chest auscultation, abdominal palpation	Prije i nakon kontakta s bolesnikom (IB) / Before and after touching patients (IB)	Vidi komentar u trenutku 1 (prije kontakta s bolesnikom) / See comment in Moment 1 (before touching a patient)
5. Nakon kontakta s bolesnikovom okolinom / After touching patient surroundings	Mijenjanje posteljine, ispravljanje brzine perfuzije, mijenjanje alarma monitora, držanje stranice kreveta, čišćenje noćnog ormarića / Changing bed linen, perfusion speed adjustment, monitoring alarm, holding a bed rail, clearing bedside table	Nakon kontakta s neživom okolinom (uključujući medicinske aparate) u neposrednoj blizini bolesnika (IB) / After contact with inanimate objects (including medical equipment) in the immediate vicinity of the patient (IB)	Zadržano da bi obuhvatilo sve okolnosti u kojima se dotiče bolesnikova neposredna i potencijalno kontaminirana okolina, ali ne i sam bolesnik / Retained to cover all situations where the patient's immediate and potentially contaminated environment is touched but not the patient

* Tablica je izravan prijevod Tablice 1.21.4 iz literaturnog navoda broj 1, uz ljubaznu dozvolu dr. Agnes Leotsakos, Patient Safety Programme, World Health Organization od 29. srpnja 2010. godine./The table is a direct translation of Table 1.21.4 from reference 1, with kind permission of Dr. Agnes Leotsakos, Patient Safety Programme, World Health Organization, July 29, 2010

** Ujedno i preporuke ovih Smjernica/Also recommendations of these Guidelines

*** Sustav stupnjeva prema dokazima (Vidi u poglavlju 2.3.2.): kategorija IA, čvrsto preporučeno za primjenu i čvrsto potkrijepljeno dobro dizajniranim eksperimentalnim, kliničkim ili epidemiološkim studijama; kategorija IB, čvrsto preporučeno za primjenu i potkrijepljeno određenim eksperimentalnim, kliničkim ili epidemiološkim studijama i čvrstom teoretskom logičnom podlogom./Ranking system for evidence (see Chapter 2.3.2.): category IA, strongly recommended for implementation and strongly supported by well designed experimental, clinical, or epidemiological studies; category IB, strongly recommended for implementation and supported by some experimental, clinical, or epidemiological studies and a strong theoretical rationale.

**** »Advanced draft« (»Napredna skica«) jest tekst koji je SZO objavio 2005. godine, kada su započela terenska istraživanja primjenjivosti, nakon čega je 2009. godine nastao definitivni oblik Smjernica SZO-a./»Advanced draft« is a text published by WHO in 2005, when field feasibility studies began, followed by the development of final WHO Guidelines in 2009

6. Ako se već utrljavao alkoholni pripravak, ne bi trebalo istodobno upotrebljavati antiseptički sapun (II).

3.2. Tehnike higijene ruku

1. Prije izravnog kontakta s bolesnicima treba skinuti prstenje, satove i narukvice (II). Umjetni su okti zabranjeni (IA), kao i lak na prirodnim noktima (II).

2. Pri uporabi alkoholnog preparata za utrljavanje valja uliti 3–5 mL preparata u skupljene dlanove i pokriti njime čitavu površinu obiju šaka. Ruke treba trljati preporučenim pokretima (Dodatak 1) dok ne budu suhe, u vremenu od 20 do 30 sekundi (IB).

3. Kad se ruke peru vodom i tekućim sapunom, tekući se sapun nanese na vlažne ruke, trljajući čitavu površinu šaka

Higijensko utrljavanje u ruke



Trajanje postupka: 30 sekundi



Dodatak 1. Shematski prikaz utrljavanja alkoholnog pripravka u šest koraka
Appendix 1. Scheme for hand rubbing with alcohol-based formulation in six steps

preporučenim pokretima, u vremenu od 40 do 60 sekundi (Dodatak 2). Voda ne smije biti vruća, jer oštećuje kožu ruku.

Nakon toga ruke se obilno isperu i pažljivo posuše jednokratnim papirnatim ručnikom (IB). Ručnik ne smije biti višekratan niti se njime smije služiti više osoba (IB). Ručnikom se na kraju zatvara slavina (IB).

3.3. Kirurška priprema ruku

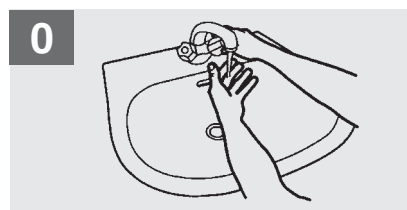
1. Skinite prstenje, satove i narukvice prije kirurške pripreme ruku (II). Umjetni su nokti zabranjeni (IB), kao i lak na prirodnim noktima (II).

2. Umivaonik mora biti napravljen tako da ne dolazi do prskanja vode (II).

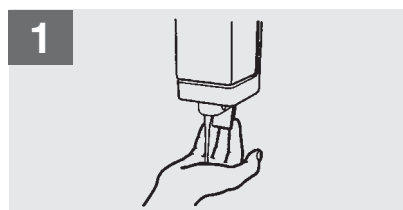
Higijensko pranje ruku



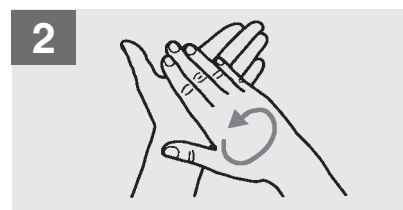
Trajanje postupka: 40 – 60 sekundi



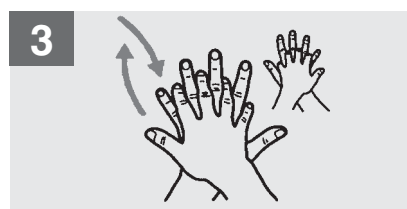
0 Namočite ruke pod tekućom vodom



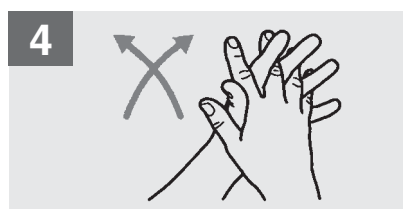
1 Dozirajte tekući sapun za pranje ruku



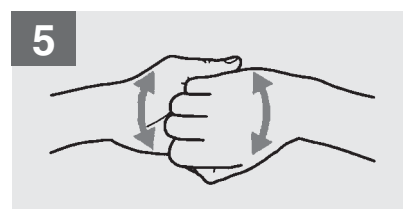
2 Trljajte dlan o dlan



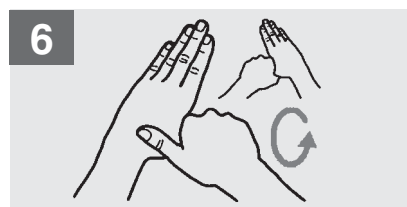
3 Dlan desne o nadlanicu lijeve ruke i obrnuto



4 Dlan o dlan s isprepletenim prstima



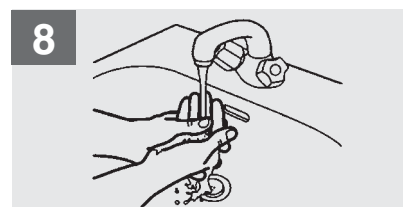
5 Obuhvatite prste suprotne ruke i trljajte



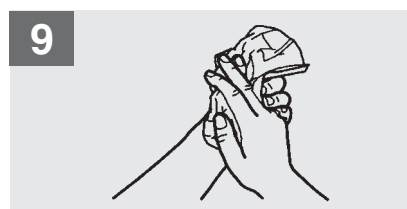
6 Kružnim pokretima trljajte palce obiju ruku



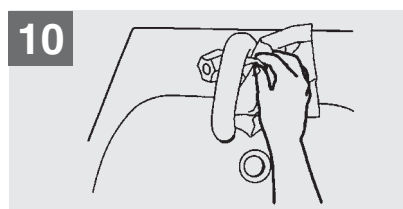
7 Vrhove prstiju desne ruke o dlan lijeve i obrnuto



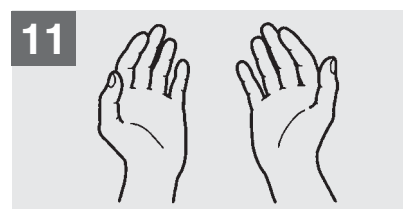
8 Temeljito isperite ruke tekućom vodom



9 Osušite jednokratnim papirnatim ručnikom



10 Upotrijebljenim ručnikom zatvorite slavinu



11 Suhe i čiste ruke

Dodatak 2. Shematski prikaz pranja ruku u šest koraka
Appendix 2. Scheme for hand washing in six steps

3. Ako su ruke vidljivo prljave, a također prije prve operacije u danu, treba ih oprati tekućim sapunom i vodom prije kirurške pripreme ruku. Peru se šake i podlaktice. Pranje traje 60 sekundi (II). Prljavštinu ispod noktiju valja ukloniti jednokratnim štapićem za nokte, pod tekućom vodom (II). Četkica se ne preporučuje za kiruršku pripremu ruku (IB).

4. Nakon pranja ruke (šake i podlaktice) treba posušiti papirnatom ručnikom koji dobro upija vodu i ne smije biti od recikliranog papira (II). U tu svrhu mogu se upotrebljavati i sterilne komprese (II).

5. Kirurška priprema ruku izvodi se uporabom alkoholnog preparata za utrljavanje prije stavljanja rukavica, u vremenu od 3 minute (IB).

6. Prilikom utrljavanja alkoholnog preparata najprije se preparat utrljava u šake, zatim u podlaktice i na kraju ponovo u šake. Uzimanje preparata se ponavlja, jer koža mora biti vlažna tijekom čitavog vremena (IB).

7. Nakon završenog postupka utrljavanja treba ostaviti da se šake i podlaktice osuše na zraku prije stavljanja sterilnih rukavica (IB).

8. Ruke se mogu dezinficirati samo uporabom alkoholnog pripravka između dvije operacije kao u točki 5. (IB).

3.4. Odabir sredstava za higijenu ruku

1. Sredstva za higijenu ruku moraju biti djelotvorna, ali istodobno slabo iritativna (IB).

2. Kako bi suradljivost osoblja za higijenu ruku bila što veća, svaki novi preparat za higijenu ruku osoblje treba isprobati i ono treba biti zadovoljno preparatom (ugodnost primjene, miris, tolerancija kože). Međutim, cijena može imati primarnu ulogu (IB).

3. Prilikom odabira alkoholnog sredstva za higijenu ruku treba voditi računa o tome postoji li u danom trenutku rizik od kontaminacije neovijenim virusima (rotavirus, norovirus) (II). U tom slučaju treba odabrati alkoholni pripravak koji djeluje i na neovijene viruse (II).

4. Kad se određuje koji će se preparat upotrebljavati, treba:

- odrediti moguće interakcije između preparata za higijenu ruku, preparata za njegu ruku te rukavica koje se upotrebljavaju u pojedinoj ustanovi (II)
- tražiti informaciju od proizvođača o mogućoj kontaminaciji tijekom uporabe (IB)
- osigurati da su dispenseri dostupni na mjestu skrbi za bolesnike (IB)
- osigurati da dispenseri dobro funkcioniraju i daju adekvatnu količinu preparata (IB)
- osigurati da su dispenseri u kojima je alkoholni preparat od materijala otpornog prema paljenju (IC)
- tražiti mogućnost dispenser za nošenje u džepu (100–200 mL) (II)
- cijena bi trebala dolaziti u razmatranje tek nakon što se ustanove djelotvornost, tolerancija kože i prihvatljivost preparata za osoblje (II)

5. Ne smije se dodavati preparat za higijenu ruku u ispražnjene dispensere. Ako se dispenseri ponovo pune, uvijek ih treba prije toga očistiti i dezinficirati (IA).

3.5. Njega kože

1. U edukaciju osoblja treba uključiti informaciju o postupcima koji smanjuju rizik od kontaktnog dermatitisa i drugih oštećenja kože u zdravstvenih radnika (IB).

2. Za osoblje koje ima alergiju ili drugu nuspojavu na preparate koji se upotrebljavaju u instituciji treba osigurati

alternativne antiseptičke preparate, odnosno losion za pranje ruku umjesto tekućeg sapuna (II).

3. Treba osigurati dovoljne količine losiona za njegu kože ili kreme za njegu ruku osoblja, kako bi se na minimum smanjila pojava kontaktnog dermatitisa i iritacija kože uporabom antiseptika (IA).

4. Kad se u ustanovi upotrebljava alkoholni antiseptik, ne preporučuje se upotreba deterđentnog antiseptika (II).

5. Tekući sapun odnosno deterđentni antiseptik i alkoholni antiseptik ne bi trebalo upotrebljavati jedan nakon drugoga (II).

3.6. Uporaba rukavica

1. Uporaba rukavica ne nadomješta potrebu za higijenu ruku (bilo utrljavanjem alkoholnog preparata bilo pranjem tekućim sapunom i vodom) (IB).

2. Rukavice treba nositi kad se predviđa kontakt s krvlju i drugim potencijalno infektivnim materijalom, sluznicama i oštećenom kožom (IC).

3. Rukavice treba skinuti nakon njege jednog bolesnika. Isti par rukavica ne smije se nositi za njegu više od jednog bolesnika (IB).

4. Kad se nose rukavice, treba ih mijenjati tijekom njege bolesnika ako se ide s kontaminiranog dijela tijela na čisti dio bolesnika (uključujući oštećenu kožu, sluznice ili medicinsko pomagalo) (II).

5. Rukavice se upotrebljavaju jednokratno (IB).

6. Nakon skidanja rukavica treba uvijek provesti dezinfekciju ruku:

- nakon skidanja sterilnih rukavica (II),
- nakon skidanja nesterilnih rukavica (IB).

3.7. Nokti

1. Umjetni se nokti ne smiju nositi prilikom izravnog kontakta s bolesnikom (IA).

2. Prirodni nokti moraju biti kratki (vršci noktiju ne smiju se vidjeti kad se prsti gledaju s palmarne strane, jagodica postavljenih u visini očiju) i nelakirani (II).

3.8. Higijena ruku bolesnika i posjetilaca

1. Bolesnik mora prati ruke tekućim sapunom i tekućom vodom nakon upotrebe toaleta te prije uzimanja hrane (II).

2. Bolesnik koji je u izolaciji zbog infekcije/kolonizacije patogenim mikroorganizmima mora prati ruke u tekućem sapunu i tekućoj vodi ili utrljavati alkoholni pripravak pri svakom izlasku iz izolacije (II).

3. Posjetioci trebaju utrljati alkoholni pripravak u ruke prije i nakon doticanja bolesnika kojega su posjetili. Posjetioci ne smiju doticati druge bolesnike i moraju izbjegavati doticanje okoline bolesnika (II).

3.9. Edukacija

1. U edukacijskom programu veliku pažnju treba posvetiti činiteljima koji dovode do promjene ponašanja i prihvaćanja higijene ruku, a ne toliko novim proizvodima za higijenu ruku. Strategija edukacije mora obuhvatiti potporu uprave institucije (IB).

2. Osoblje treba educirati o tipu postupaka s bolesnicima koji dovode do kontaminacije ruku te o prednostima i manama različitih metoda za higijenu ruku (II).

3. Praksu higijene ruku treba kontrolirati i redovito davati osoblju povratnu informaciju o pridržavanju te prakse (IA).

3.10. Odgovornost ustanove i državne uprave

3.10.1. Odgovornost uprave ustanove

1. Bitno je da uprava ustanove osigura uvjete koji će omogućiti promociju higijene ruku i unaprijediti sigurnost bolesnika primjenom dolje navedenih točaka (II).

2. Zdravstvenim radnicima treba osigurati dovoljne količine dostupnih umivaonika te toplu vodu (IB).

3. Zdravstvenim radnicima treba osigurati dovoljne količine alkoholnih preparata na mjestu skrbi za bolesnika (IA).

4. Higijenu ruku treba postaviti kao prioritet ustanove i osigurati prikladno vodstvo, administrativnu potporu i financijska sredstva (IB).

5. Treba osigurati da zdravstveno osoblje ima vrijeme za edukaciju o kontroli infekcija, uključujući higijenu ruku (II).

6. Treba primijeniti multidisciplinarni program koji je priredan da poboljša prihvaćanje higijene ruku od strane zdravstvenog osoblja (IB).

7. Treba osigurati dovoljno osoblja za kontrolu infekcija i dostatno vrijeme za promociju higijene njegovih ruku (II).

8. Antiseptici na bazi alkohola moraju biti uskladišteni prema nacionalnim propisima (IC).

3.10.2. Odgovornost državne uprave

1. Pridržavanje higijene ruku treba učiniti nacionalnim prioritetom i treba financirati koordinirani program za primjenu i poboljšanje higijene ruku (II).

2. Treba podupirati jačanje kapaciteta kontrole infekcija unutar ustanova (II).

3. Treba promovirati higijenu ruku u zajednici da ojača i samozaštita i zaštita drugih (II).

4. Treba poticati zdravstvene ustanove da higijenu ruku uzmu kao indikator kvalitete (II).

4.0. Koncept »Mojih pet trenutaka za higijenu ruku«

4.1. Prenosjenje patogena putem ruku

U istraživanju bolničkih epidemija primijećena je povezanost između broja infekcija i smanjenog broja osoblja, odnosno prenatrpanosti odjela, što je nedvojbeno upućivalo na nedostatnu higijenu ruku.¹

Prenosjenje patogena unutar sustava zdravstvene skrbi s jednog bolesnika na drugoga preko ruku zdravstvenih radnika zbiva se u nekoliko koraka: 1) Mikroorganizmi su prisutni na bolesnikovoj koži ili se nalaze na neživim površinama u neposrednom okruženju bolesnika. 2) Mikroorganizmi se prenose na ruke zdravstvenog radnika. 3) Mikroorganizmi mogu preživjeti barem nekoliko minuta na rukama zdravstvenih radnika. 4) Pranje ruku ili antiseptička sredstva od strane zdravstvenog radnika nisu provedeni, ili su provedeni neprikladnim sredstvom, ili na neodgovarajući način, ili u nedostatnom vremenu, te mikroorganizmi zaostaju na rukama. 5) Kontaminirane ruke zdravstvenog radnika dolaze u izravan kontakt s drugim bolesnikom ili predmetom koji će doći u izravan kontakt s drugim bolesnikom.

Patogeni mikroorganizmi koji izazivaju infekcije u zdravstvenim ustanovama mogu se naći ne samo na inficiranim ranama nego često i na normalnoj, intaktnoj koži bolesnika.^{6,7}

Perinealno i ingvinalno područje najgušće su kolonizirani, ali su također često kolonizirani i aksile, trup, gornji ekstremiteti.

Dnevno se odljušti oko 10⁶ epitelnih stanica kože koje sadržavaju mikroorganizme tako da nije čudno da rublje, pidžame, posteljina i namještaj u blizini bolesnika postanu kontaminirani bolesnikovom florom. Kao dio bakterijske flore koja na taj način kolonizira rublje i najbližu okolinu bolesnika najčešće nalazimo stafilokoke, *Clostridium difficile*, enterokoke i *Acinetobacter baumannii*.

Postoje podaci o tipu aktivnosti osoblja prema bolesniku koji rezultiraju prijenosom mikroorganizama s bolesnika na ruke zdravstvenih djelatnika.⁸⁻¹⁵

U prošlosti su se postupci njege pokušavali stratificirati prema vjerojatnosti da se tijekom njih dogodi kontaminacija ruku, ali u takvim pokušajima nisu bile kvantificirane razine bakterijske kontaminacije.¹⁶ Analizom broja i vrsta bakterija na rukama zdravstvenih radnika prije i nakon postupaka pružanja zdravstvene skrbi pokazano je da, ovisno o vrsti i, naravno, trajanju postupka, broj bakterijskih kolonija na rukama varira od 0 do 1000 bakterija upotrebom metode otisaka prstiju na agaru.^{8,13} Najčešće su ruke kontaminirane direktnim kontaktom s bolesnikom i tijekom njege respiratornog sustava. Gram-negativne bakterije nađene su u 15% slučajeva, a *S. aureus* u 11%.⁸

Nekoliko drugih studija pokazalo je da su zdravstveni radnici kontaminirali ruke ili rukavice gram-negativnim štapićima, *S. aureusom*, enterokokima ili *C. difficile* izvođeci »čiste« postupke njege bolesnika ili kontaktom s intaktnom kožom hospitaliziranog bolesnika.^{8,17,18} a pokazano je da se kontaminacija ruku događa i tijekom rada s tjelesnim tekućinama ili otpadom.

Učestalost kontaminacije ruku MRSOM nakon kontakta s koloniziranim bolesnikom, njegovom odjećom i krevetom jest 17%,¹⁹ a učestalost kontaminacije ruku i rukavica nakon kontakta s bolesnikom ili okolinom bolesnika koji je inficiran/koloniziran VRE iznosi čak 70%.²⁰

Također, zdravstveni radnici koji se brinu za dijete inficirano RSV-om na način da ga hrane, igraju se s njime ili ga presvlače, u opasnosti su da se inficiraju virusom, a slične rezultate pokazuju i istraživanja o prijenosu rinovirusa.

Prema studiji Hayden i suradnika,²⁰ zdravstveni radnici rijetko ulaze u bolesnikovu sobu bez dodirivanja površina koje okružuju bolesnika, a 52% zdravstvenih radnika koji nisu imali VRE na rukama ili rukavicama, nakon dodirivanja površina oko VRE-pozitivnog bolesnika i bez direktnog kontakta s njim imali su kontaminirane ruke ili rukavice. Brojne su studije nedvojbeno pokazale da postoji prijenos mikroorganizama na ruke zdravstvenih radnika ali ne pokazuju učestalost prijenosa mikroorganizama na bolesnike kojima pristupaju.

4.1.1. Preživljenje mikroorganizama na rukama

Kontaminirane ruke mogu biti vektor u prijenosu, odnosno širenju mikroorganizama – bakterija i virusa. Ruke zdravstvenih radnika progresivno bivaju sve više kolonizirane tijekom skrbi za bolesnika, a broj bakterija se linearno povećava tijekom vremena provedenog u postupcima njege. Ako se higijena ruku ne provodi, vremenom se stupanj kontaminacije ruku povećava, a ako se rabe rukavice, situacija je slična, površina rukavica biva kontaminirana, što omogućuje ukriženi prijenos patogena, na isti način kao da je u pitanju koža ruku.

Za potrebe edukacije bolesnik i prostor koji on dotiče, tj. u kojem se nalaze njegovi mikroorganizmi, naziva se »zonom bolesnika«. Sav ostali prostor zdravstvene ustanove izvan bolesnikove zone naziva se »bolnički prostor«. Bolnički prostor i zonu bolesnika relativno je jednostavno definirati za nepokretne bolesnike, a mnogo teže za pokretne.

Zona bolesnika uključuje kožu bolesnika (neoštećenu i oštećenu), njegove sluznice, kao i sve površine koje su u direktnom kontaktu s bolesnikom kao što su ograda kreveta, stolić, posteljina, monitori, infuzijski set i druga medicinska oprema. Pretpostavka je da bolesnikova flora brzo kontaminira čitavu zonu bolesnika. Objekti koji se iznose izvan bolesnikove zone i vraćaju u nju moraju biti čisti. Bolesnikova zona mora se očistiti između prijma novog i otpuštanja starog bolesnika.

4.2. »Mojih pet trenutaka za higijenu ruku«

»Mojih pet trenutaka za higijenu ruku« koncept je koji je razvila skupina stručnjaka SZO-a radeći na Smjernicama za higijenu ruku. Koncept se temelji na tome da za higijenu ruku u zdravstvenom radu postoji pet glavnih prigoda kada je higijena ruku nezamjenjiv način za prevenciju prijenosa mikroorganizama i u tih se pet prigoda mogu svrstati sve indikacije za higijenu ruku /odjeljak 3.1., točka 4a-f)/. Prigoda (trenutak, indikacija) za higijenu ruku definira se kao mogućnost prijenosa mikroorganizama s jedne točke na drugu – ili s ruku zdravstvenog radnika na bolesnika odnosno na njegovu okolinu, ili s bolesnika odnosno iz njegove okoline na ruke zdravstvenog radnika.

Te su prigode, odnosno trenuci (indikacije):

1. prije kontakta s bolesnikom odnosno njegovom okolinom,
2. prije aseptičkog postupka,
3. nakon izlaganja riziku od kontaminacije tjelesnim tekućinama i izlučevinama bolesnika,
4. nakon kontakta s bolesnikom, te
5. nakon kontakta s bolesnikovom okolinom ako i nije bilo kontakta s bolesnikom.

Koncept je jednostavan za pamćenje (Dodatak 3), lako se kontrolira njegovo provođenje, jednostavno je razumjeti mikrobiološke rizike u tih pet trenutaka, i to rizike za bolesnika, a isto tako i rizike za osoblje i druge bolesnike izvan zone prvog bolesnika.

Tablice 4.2.1 i 4.2.2 prikazuju odnos između preporuka o indikacijama za higijenu ruku i pet osnovnih prigoda (trenutaka, indikacija). Sve indikacije za higijenu ruku navedene u odjeljku 3.1, u točki 4.a) do f) mogu se svesti na pet osnovnih indikacija – pet trenutaka za higijenu ruku, prema navedenim tablicama.

4.3. Praktična primjena koncepta »Mojih pet trenutaka za higijenu ruku«

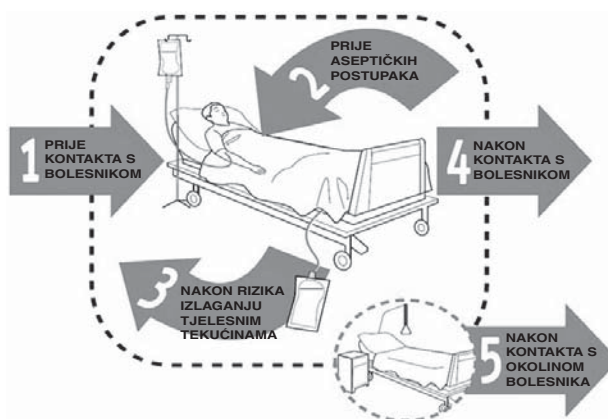
Trenutak 1. Prije kontakta s bolesnikom

To je trenutak između zadnjeg kontakta ruku i površine koja pripada bolničkom području i prvog kontakta ruku s objektima, površinama u bolesnikovoj zoni. Higijena ruku u ovom trenutku ponajprije prevenira kolonizaciju bolesnika mikroorganizmima povezanim s bolničkim područjem (prijenos mikroorganizama iz bolničkog područja na bolesnika preko nečistih ruku). Higijena ruku nužna je da zaštitimo bolesnika od flore koju zdravstveni radnici nose na rukama.

Trenutak 2. Prije aseptičkog postupka

To je trenutak između zadnjeg kontakta s površinama, bolesnikovom kožom ili drugim objektima u bolesnikovoj zoni a prije aseptičkog postupka (otvaranje venskog pristupa, davanje injekcije itd.). Higijena ruku u ovom trenutku prevenira infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi. Važno je napomenuti da neki medicinski postupci (na čistim mjestima) kao što su lumbalna punkcija, trahealna sukcija itd. zahtijevaju nošenje rukavica kao dio standardnog postupka.

Mojih pet trenutaka za HIGIJENU RUKU



1	PRIJE KONTAKTA S BOLESNIKOM	KADA? Očistite ruke prije doticanja bolesnika kad mu prilazite ZAŠTO? Da zaštitite bolesnika od štetnih mikroorganizama koje nosite na rukama
2	PRIJE ASEPTIČKIH POSTUPAKA	KADA? Očistite ruke neposredno prije bilo kojeg aseptičkog postupka ZAŠTO? Da zaštitite bolesnika od ulaska štetnih mikroorganizama u njegovo tijelo uključujući njegove vlastite mikroorganizme
3	NAKON RIZIKA IZLAGANJU TJELESNIM TEKUĆINAMA	KADA? Očistite ruke neposredno nakon rizika izlaganja tjelesnim tekućinama (i nakon skidanja rukavica) ZAŠTO? Da zaštitite sebe i okolinu od štetnih bolesnikovih mikroorganizama
4	NAKON KONTAKTA S BOLESNIKOM	KADA? Očistite ruke nakon dodirivanja bolesnika i njegove neposredne okoline pri odlasku ZAŠTO? Da zaštitite sebe i okolinu od štetnih bolesnikovih mikroorganizama
5	NAKON KONTAKTA S OKOLINOM BOLESNIKA	KADA? Očistite ruke nakon dodirivanja bilo kojeg predmeta ili namještaja u neposrednoj blizini bolesnika, kada odlazite – čak i ako niste dodirivali bolesnika ZAŠTO? Da zaštitite sebe i okolinu od štetnih bolesnikovih mikroorganizama

čist = slobodan od štetnih mikroorganizama

Dodatak 3. Plakat »Mojih pet trenutaka za higijenu ruku«
Appendix 3. Poster »My five moments for hand hygiene«

U takvim slučajevima higijena ruku nužna je prije stavljanja i nakon skidanja rukavica. Higijena ruku nužna je da zaštitimo bolesnika od ulaska štetnih mikroorganizama u njegovo tijelo uključujući i njegove vlastite mikroorganizme.

Trenutak 3. Nakon izlaganja tjelesnim tekućinama

To je trenutak nakon medicinskog postupka povezanog s rizikom od izlaganja ruku tjelesnim tekućinama. Higijena ruku nužna je odmah prije bilo kojeg sljedećeg kontakta ruke-površine čak unutar bolesnikove zone istog bolesnika. Higijena ruku u ovom trenutku ima dvostruki učinak. Prvo, prevenira rizik od kolonizacije ili infekcije zdravstvenih radnika, a, drugo, smanjuje rizik od prijenosa mikroorganizama s koloniziranoga mjesta na čisto mjesto istog bolesnika.²¹ Higijena ruku nužna je da zaštitimo sebe i okolinu od štetnih bolesnikovih mikroorganizama.

Za vrijeme medicinskog postupka povezanog s rizikom od izlaganja ruku tjelesnim tekućinama potrebno je nošenje rukavica. U takvim slučajevima higijena ruku nužna je prije stavljanja i nakon skidanja rukavica.

Trenutak 4. Nakon kontakta s bolesnikom

To je trenutak nakon kontakta s bolesnikom i napuštanja bolesnikove zone te prije kontakta s površinama u bolničkom području. Higijena ruku u ovom trenutku prevenira prijenos bolesnikove flore s kontaminiranih ruku zdravstvenih rad-

nika, širenje mikroorganizama u bolničko područje i štiti zdravstvene radnike. Higijena ruku nužna je da zaštitimo sebe i okolinu od štetnih bolesnikovih mikroorganizama.

Trenutak 5. Nakon kontakta s bolesnikovom okolinom

To je trenutak nakon kontakta s bilo kojom površinom u bolesnikovoj zoni i prije kontakta s bilo kojom površinom u bolničkom području čak i ako nismo dodirivali bolesnika.

Katkad se dva trenutka za higijenu ruku dogode istodobno. U takvim je slučajevima higijena ruku potrebna samo jedanput. Primjer je mjerenje pulsa jednom bolesniku te odmah nakon toga mjerenje pulsa drugom bolesniku u istoj bolesničkoj sobi.

Katkad se dogodi da su dva bolesnika smještena toliko blizu jedan drugoga da zauzimaju istu bolesnikovu zonu. Pretpostavka je da dijele istu mikrobiološku floru pa se prema njima odnosimo kao prema jednoj bolesnikovoj zoni.

5.0. Pregled literature o higijeni ruku u zdravstvenim ustanovama

5.1. Pogreške u higijeni ruku

Neki zdravstveni radnici prilikom provođenja higijene ruku rabe premalen volumen sredstva za pranje ili utrljavanje, katkad samo 0,4 mL. Studija Larsona i sur.²² pokazala je da je upotrebom 1 mL tekućine, sapuna ili sredstva za utrljavanje redukcija mikroorganizama smanjena za jedan logaritama.

Griješi se i u primjeni prekratkim i nepotpunim postupaka higijene ruku. Studije pokazuju da pranje ruku od 5 sekundi samo vodom ne mijenja stupanj kontaminacije ruku VRE, a ni pranje ruku s dva sredstva u trajanju od 5 sekundi nije potpuno uklonilo kontaminaciju.²³ Većina zdravstvenih radnika ruke pere/utrljava manje od 15 sekundi.^{24,25-30} Pranje ruku u trajanju od barem 30 sekundi nužno je za uklanjanje mikroorganizama s ruku.

Nošenje prstenja povećava učestalost kontaminacije ruku potencijalnim bolničkim patogenima. Umjetni akrilni nokti omogućavaju također zadržavanje patogena nakon upotrebe sapuna ili gela za utrljavanje³¹ i utvrđena je povezanost s epidemijama u bolnici.³²

Očito je da je prijenos mikroorganizama posljedica neadekvatnog provođenja higijene ruku između kontakta s bolesnicima ili tijekom njege, kad se prelazi s mikrobiološki kontaminiranog dijela tijela na čisti dio tijela. Da bismo spriječili dugotrajnu kontaminaciju ruku, važna je tehnički ispravna primjena higijene ruku, prema indikaciji, uz upotrebu dovoljnog volumena proizvoda za higijenu koji bi prekrivio cijelu površinu kože. Također je važno da se sredstvo za pranje i/ili utrljavanje primjenjuje u preporučenom trajanju.

5.2. Metode za evaluaciju antimikrobne aktivnosti sredstava za utrljavanje i za pranje ruku i formulacija za kiruršku pripremu ruku

Brojni su testovi dostupni u ovu svrhu, neki su pak korisniji i pouzdaniji od drugih. Dvije su osnovne grupe testova. Jedna je kategorija oblikovana da vrednuje djelovanje sredstva za pranje i utrljavanje u eliminaciji prolazne flore na koži. U većini studija ruke se eksperimentalno kontaminiraju testnim mikroorganizmom prije primjene testiranog sredstva. U drugoj kategoriji, koja se primjenjuje za kirurško pranje, cilj je vrednovati aktivnost pripravka u redukciji oslobađanja prirodno prisutne trajne flore ruku. U Europi se najčešće rabe testovi Europske komisije za standardizaciju (engl. European Committee for Standardization, CEN). U

SAD-u i Kanadi pripravke vrednuju Uprava za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA) i Zdravlje Kanada (engl. Health Canada).

5.3. Odabir sredstva za higijenu ruku

Odabir sredstva za higijenu ruku ključna je komponenta promocije higijene ruku i istodobno težak zadatak. Strategija odabira zahtijeva angažiranost multidisciplinarnog tima (zdravstveni radnik koji se bavi kontrolom infekcija, stručnjak iz područja medicine rada, administrativno osoblje, farmaceut te osoblje koje će se njime koristiti).

Osnovni faktori za odabir proizvoda za higijenu ruku jesu antimikrobni profil, prihvatljivost za korisnika i cijena.

Antimikrobna aktivnost sredstva utvrđuje se *in vitro* i *in vivo* studijama koje su reproducibilne i iz kojih se mogu izvući zaključci. Ostali faktori važni u odabiru sredstva jesu kontinuirana dostupnost, skladištenje i troškovi koji na lokalnoj razini omogućuju izvodljivost i pridržavanje preporučenih postupaka.

5.3.1. Tolerancija kože i kožne reakcije

Nekoliko je studija objavilo metode evaluacije tolerancije kože kao što su suhoća i iritabilnost,^{33,34} ili samoprocjenom ili ekspertnom kliničkom evaluacijom.³⁵⁻³⁷

Kožna tolerancija jedan je od najvažnijih parametara koji vode do prihvaćanja od strane zdravstvenih radnika i koji direktno utječe na suradljivost pri higijeni ruku. Pokazano je da je kožna tolerancija alkoholnih sredstava za utrljavanje povezana s kvalitetom emolijenata u proizvodu.^{38,39}

5.3.2. Miris sredstva za higijenu ruku

Poznato je da jaki mirisi mogu uzrokovati neugodan osjećaj i respiratorne simptome kod nekih radnika alergičnih na parfeme, a i bolesnici se mogu žaliti na parfimirane proizvode, osobito na onkološkim odjelima, tako da je poželjno odabrati proizvod sa što blažim mirisom ili bez dodanog mirisa.

5.3.3. Konzistencija sredstva za higijenu ruku

Sredstva za utrljavanje dostupna su u obliku gela, tekućine ili pjene. Upotreba gelova, sve popularnijih u zadnje vrijeme u nekim zemljama, može rezultirati skliskim rukama, ali prospektivne intervencijske studije pokazale su bolje stanje kože nakon primjene gela, bolje prihvaćanje radnika.^{40,30}

Tekućine su konzistencijom slične vodi iako su neke viskoznije i brže se suše od gelova.

5.4. Kirurška priprema ruku

Još je 1827. godine Joseph Lister pokazao efekt dezinfekcije na redukciju postoperativnih infekcija.⁴¹ U to vrijeme nije bilo rukavica, te su pranje i dezinfekcija ruku kao priprema za operaciju bili iznimno važni. Postupci pranja i kirurške pripreme ruku mijenjali su se tijekom vremena, a u drugoj polovici 20. stoljeća vrijeme pranja ruku od više od 10 minuta smanjeno je na 5 minuta.⁴²⁻⁴⁵

Uvođenje sterilnih rukavica pridonijelo je prevenciji kontaminacije u kirurškom postupku. Međutim, u prosjeku 18% (5–82%) rukavica ima nakon operacije male pukotine, a više od 80% kirurga nije to ni primijetilo. Nakon dva sata trajanja operacije, 35% rukavica ima pukotine, a napuknute rukavice udvostručavaju rizik od nastanka postoperativnih infekcija.⁴⁶

5.4.1. Cilj kirurške pripreme ruku

Kirurška priprema ruku smanjuje oslobađanje bakterija s ruku članova kirurškog tima za vrijeme kirurškog zahvata kroz nehotične perforacije kirurških rukavica. Za razliku od higijenskog pranja ruku, kirurška priprema ima za cilj eliminirati prolaznu floru i reducirati trajnu floru ruku i inhibirati rast bakterija ispod rukavica.⁴⁷⁻⁴⁹

Spektar antimikrobne aktivnosti sredstava za kiruršku pripremu ruku trebao bi biti širok i sadržavati djelovanje protiv bakterija i gljiva.^{49,50}

Za evaluaciju antiseptičkih produkata namijenjenih za kiruršku pripremu ruku u SAD-u promatra se njihova aktivnost a) neposredno nakon pranja, b) nakon nošenja rukavica 6 sati (perzistentna aktivnost), nakon više aplikacija tijekom 5 dana (kumulativna aktivnost).⁵¹

U Europi svi proizvodi moraju biti djelotvorni najmanje kao n-propanol, kao što je izrečeno u europskoj normi EN 12791. Većina svjetskih smjernica protivi se nošenju bilo kakvog nakita ili satova na rukama članova kirurškog tima.^{49,52,53}

Umjetni su nokti važan rizični čimbenik jer se povezuju s promjenom u normalnoj flori i sprečavaju ispravnu higijenu ruku.^{31,49}

5.4.2. Kirurška antiseptička priprema upotrebom deterdžentnih antiseptičkih sredstava

Najčešće upotrebljavani pripravci koji se nalaze u komercijalnim formulacijama deterdžentnih antiseptičkih sredstava za kiruršku pripremu jesu klorheksidin ili povidon-jodid. U upotrebi su i triklozan, heksaklorofen i obični sapun.^{54,55}

Primjena klorheksidina ili povidon-jodida ima sličnu inicijalnu redukciju bakterija (70–80%), koja doseže 99% nakon ponovljene primjene. Nakon primjene povidon-jodida javlja se brzi ponovni rast bakterija, dok je djelovanje klorheksidina produljeno.⁵⁶

Heksaklorofen i triklozan pokazuju manju inicijalnu redukciju a veću rezidualnu aktivnost, ali su u usporedbi s prethodna dva sredstva toksičniji, sporije djeluju i imaju uži spektar djelovanja.

Kod pranja je potrebno rabiti toplu vodu, koja pojačava aktivnost antiseptika i sapuna, ali vruću vodu treba izbjegavati jer uklanja zaštitni sloj masnih kiselina s kože.

Studija Hingsta i suradnika pokazala je da trominutno pranje može biti jednako djelotvorno kao i petominutno, ovisno o pripremu. Studija O'Shaughnessy i suradnika preporučuje četverominutno prvo pranje ruku i dvominutno ponovno pranje.⁵⁷

Kod pranja 4%-tnim klorheksidinom uspoređena je efikasnost i redukcija flore u trajanju od 2 i 3 minute i bolja efikasnost pokazana je kod skupine koja je ruke prala 2 minute.

5.4.3. Kirurška priprema ruku uporabom preparata za utrljavanje na bazi alkohola

Antimikrobna djelotvornost formulacija na bazi alkohola bolja je od djelotvornosti svih ostalih metoda kirurške pripreme ruku.

Nije potrebno oprati ruke prije upotrebe sredstva za utrljavanje osim ako su vidljivo zaprljane.^{58,59} U tom slučaju članovi kirurškog tima prije ulaska u operacijsku dvoranu peru ruke primjenom tekućeg sapuna. Pozornost treba posvetiti sušenju ruku kako se nakon pranja alkoholno sredstvo ne bi utrljavalo u mokre ruke, što može smanjiti njegovu efikasnost.

Utrljavanje alkoholnog sredstva u ruke provodi se u sedam osnovnih koraka, šest koji su prisutni i kod nekirurškog utrljavanja i sedmi koji uključuje podlaktice. Potreban je

volumen od oko 15 mL da bi ruke bile natopljene sredstvom za utrljavanje tijekom postupka u trajanju od 3 minute.⁶⁰ Neke se formulacije mogu primjenjivati i 1,5 minuta.

U usporedbi kirurškog pranja ruku deterdžentnim antiseptikom i primjene sredstva za utrljavanje na bazi alkohola alkoholna su sredstva bolja i snažno se preporučuje njihova primjena. Djelotvornost je bolja, inicijalna redukcija trajne flore je brza i efikasna te se ponovna pojava flore ne očekuje tijekom 6 sati, nadalje, postupak utrljavanja alkoholnog sredstva je kraći, ima manje nuspojave i nema rizika od rekontaminacije ruku vodom.⁶¹

5.4.4. Upotreba četkice

Gotovo nijedna provedena studija ne odobrava upotrebu četkica. Randomizirani, kontrolirani klinički pokusi nisu pokazali bolju antimikrobnu učinkovitost kirurškog pranja uz upotrebu četkice.⁶²

5.5. Uporaba rukavica

Istraživanja upozoravaju na širenje mikroorganizama preko ruku zdravstvenih radnika u bolnici. Efikasnost upotrebe rukavica u prevenciji kontaminacije ruku zdravstvenih radnika potvrđena je u nekoliko kliničkih studija.^{8,10,63} U studiji Pitteta i suradnika kontaminacija ruku zdravstvenih radnika koji su upotrebljavali rukavice i onih koji ih nisu upotrebljavali bila je 3 bakterije : 16 bakterija/minuti njege bolesnika.⁸ Studija u kojoj je ispitana epidemija VRE ili MRSE u jedinicama intenzivnog liječenja pokazala je da je obveza nošenja rukavica za sve zdravstvene radnike pridonijela kontroli bolničke epidemije.⁶⁴⁻⁶⁶

Higijena ruku jedna je od najvažnijih mjera zaštite bolesnika i zdravstvenih radnika od moguće kontaminacije mikroorganizmima. Uporaba rukavica ne nadomještava potrebu za higijenom ruku.⁶⁷ Mnoge studije pokazale su da rukavice treba mijenjati tijekom njege jednog bolesnika ako se ide s kontaminiranog dijela tijela na čisti dio bolesnika.⁶⁸⁻⁷⁰ Uporaba rukavica preporučuje se iz dva glavna razloga: 1) da se spriječi rizik od kontaminacije ruku zdravstvenih radnika krvlju ili drugim tjelesnim tekućinama bolesnika; 2) da se spriječi rizik od širenja i prijenosa mikroorganizama s ruku zdravstvenih radnika na bolesnika i obrnuto, kao i od jednog bolesnika na drugoga.^{67,71-73} Istraživanja su pokazala oprečne rezultate u praćenju korelacije uporabe rukavica i suradljivost zdravstvenih djelatnika u provođenju higijene ruku.^{28,74-77} U literaturi se naglašava potreba ispravne uporabe rukavica,^{67,72,78} jer neispravna uporaba rukavica znači rizik od prijenosa mikroorganizama.

5.6. Nokti

Brojne studije potvrđuju da se u subungvalnim regijama prstiju nalazi velika koncentracija mikroorganizama, najčešće koagulaza-negativni stafilokok, gram-negativni štapići (uključujući *Pseudomonas* spp.), *Corynebacterium* i gljive.

Lak za nokte pogoduje rastu mikroorganizama na noktima zdravstvenih radnika, pokazala je studija Baumgardnera i suradnika.⁷⁹ U literaturi je sve više dokaza da umjetni nokti zdravstvenih radnika pridonose prijenosu mikroorganizama.^{31,80-82}

Bolnička epidemija s *P. aeruginosa* na neonatološkom odjelu povezana je s dvije odjelne sestre (jedna s dugačkim prirodnim noktima, druga s dugačkim umjetnim noktima) koje su na svojim rukama imale isti soj *P. aeruginosa*.⁸³ U literaturi je opisana i epidemija ESBL *K. pneumoniae* na neonatološkom odjelu koja je uzrokovana rukama zdravstvenih radnika koji su imali umjetne nokte.³² Osim navede-

noga, dužina i oblik noktiju također mogu značiti rizik od prijenosa bolničkih patogena zbog otežane pravilne higijene ruku i mogućnosti pucanja rukavica.¹⁵

5.7. Higijena ruku bolesnika i posjetilaca

U literaturi je opisano da je edukacija bolesnika i posjetilaca zdravstvenih ustanova o higijeni ruku važan čimbenik u unapređenju procesa implementacije programa higijene ruku u zdravstvenoj ustanovi.⁸⁴⁻⁸⁸

5.8. Edukacija

Važnost edukacije cjelokupnog osoblja ustanove o higijeni ruku neobično je velika.⁸⁹

Edukacija zdravstvenih radnika nerazdvojiv je dio područja rada Tima za kontrolu infekcija. Formalni edukacijski programi olakšavaju uspješnost upoznavanja novih protokola u zdravstvenoj skrbi. Međutim, poznato je da za higijenu ruku sama edukacija ne mora biti dovoljna. Stavovi zdravstvenih djelatnika i suradljivost za higijenu ruku izrazito su kompleksni i čini ih više faktora,⁹⁰⁻⁹⁴ a studije navode da uspješni programi moraju biti multidisciplinarni i imati više aspekata.^{91,95-97}

Razlozi za važnost edukacije

1. Uspješni programi održive primjene higijene ruku opisani u literaturi neizbježno imaju edukacijsku komponentu.^{95,98-101} Pri tome je vrijednost jednokratne edukacije upitna.^{102,103} To je razlog za ponovno naglašavanje da su izolirani edukacijski programi neadekvatni i da moraju biti uključene i druge bihevioralne strategije u pristup da se postigne održiva primjena higijene ruku.^{95,102,103} Postoje također jasni dokazi da adekvatna oprema za higijenu ruku može utjecati na uspjeh programa.^{93,104,105} Međutim sve to ne poriče ključnu ulogu formalnih edukacijskih programa za postizanje suradljivosti u higijeni ruku.

2. Istraživanja i studije sa zdravstvenim radnicima pokazali su da ispravna informacija i znanje o higijeni ruku dobro utječu u praksi.^{101,104-108} Ovo je u skladu s činjenicom da je snaga informacije najutjecajnija društvena snaga u kontroli infekcija.¹⁰⁹

3. Edukacijski programi bitan su sastavni dio za uspjeh i u drugim strategijama kontrole bolničkih infekcija, uključujući kontrolu pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom,¹¹⁰⁻¹¹³ smanjenje broja ubodnih ozljeda¹¹⁴ i implementaciju mjera prilikom izolacije.^{115,116} Također se u literaturi opisuje uspješnost edukacije o higijeni ruku izvan bolničkih ustanova.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Značajno je da su dobre smjernice za higijenu ruku sada dostupne u cijelom svijetu.^{52,120} To je određena prednost zato što su studije pokazale da su smjernice same po sebi učinkovit način utjecanja na ponašanje vezano za kontrolu infekcija.¹²¹ Postojeće smjernice i dodatna literatura trebaju biti dostupni svim zaposlenicima u zdravstvenim ustanovama.

5.9. Odgovornost ustanove i državne uprave

Važnost potpore uprave ustanove i državne uprave za promociju higijene ruku opisuje se u nekoliko radova.¹²²⁻¹²⁵

6.0. Implementacija Smjernica

Implementacija novih smjernica za higijenu ruku može biti problem u zdravstvenim ustanovama. Ako se smjernice pokušaju implementirati samo edukacijom koju provode članovi timova za kontrolu infekcija, tako da se s primjenom novih smjernica upoznaju zdravstveni radnici na nižoj bolničkoj hijerarhijskoj razini, istraživanje pokazuje da je suradljivost s primjenom novih smjernica niža od 20%.¹²⁶

Stoga je bitno da uprava zdravstvene ustanove prihvati nove smjernice i njihovu primjenu, kao i edukaciju o njima, postavi visoko među prioritete ustanove. Tako će primjena novih smjernica početi s upravom ustanove, preko bolničkih povjerenstava za bolničke infekcije, voditelja bolničkih odjela do radnika uz bolesničku postelju.

Bitno je da se nove smjernice razmotre na svim razinama ustanove te se tek tada pristupa edukaciji zdravstvenih radnika, prema stupnju dotada uspostavljene prakse higijene ruku u ustanovi.

Pri tome se susreće s nekoliko mogućnosti:

1) Uspostavljena praksa: ispravna praksa u ustanovi već je prisutna. Na primjer, pranje ruku kad su vidljivo uprljane ili kontaminirane biološkim materijalom, ili vidljivo uprljane krvlju ili drugim tjelesnim tekućinama. I bez službenih smjernica većina će zdravstvenih radnika oprati ruke u takvoj prilici.

2) Neuspostavljena praksa koju je lako uspostaviti: ako neka indikacija za higijenu ruku i nije uspostavljena, kao npr. higijena ruku prije insercije perifernog katetera, lako je zdravstvenim radnicima objasniti razloge zbog kojih se ona mora provesti, radnici će te razloge lako razumjeti i prihvatiti ih – te je dovoljno poneko predavanje i poster da se ispravna praksa uspostavi. Studije su pokazale da će ondje gdje postoji suglasnost za dobru praksu skrbi za bolesnika biti učinkovit standardni edukacijski program u obliku predavanja ili postera.¹²⁶

3) Neuspostavljena praksa zbog nedostatka sredstava: ako nije npr. moguće osigurati dovoljnu količinu alkoholnih pripravaka, nikakve edukacijske metode neće radnike naučiti na njihovu uporabu. Stoga prije pokretanja programa edukacije o novim smjericama treba izraditi popis sredstava koja su nužna za rad prema novim smjericama te ih osigurati u dovoljnoj količini.

4) Neuspostavljena praksa zbog otpora osoblja najveći je problem. Primjer tomu je neprihvatanje higijene ruku nakon skidanja rukavica, odnosno prije stavljanja rukavica u dnevnoj njezi bolesnika, jer radnici smatraju da rukavice dovoljno štite i bolesnike i njih same. U tom slučaju potrebno je razumjeti zašto postoji otpor osoblja prema svakoj pojedinoj preporuci iz smjernica, te posebno obraditi svaki problem s ciljom skupinom radnika.^{127,128} U zdravstvenim ustanovama uspješno primijenjene mnoge tehnike uvjeravanja, kao što su postavljanje vođa i participiranje u odlučivanju.^{129,130}

Preporučuje se da stariji član službe za kontrolu bolničkih infekcija u bolnici provodi početno ispitivanje postojeće prakse.¹²⁹ Glavne medicinske sestre u ustanovi također bi trebale sudjelovati u tome. Studije su pokazale da su glavne sestre u bolnicama, kao ključne osobe precizan pokazatelj aktualne prakse na odjelu.^{130,131}

Korisno je prije uvođenja novih smjernica izmjeriti koliko je suradljivost s higijenom ruku u ustanovi.¹ Suradljivost je moguće mjeriti izravnim promatranjem izvođenja higijene ruku, ili mjerenjem potrošnje alkoholnih pripravaka u ustanovi (na odjelu). Nakon procesa edukacije, ponovno mjerenje suradljivosti pokazat će mogući napredak odnosno uspjeh (neuspjeh) provedene edukacije. Radi poboljšanja i promoviranja važnosti higijene ruku nužno je izvještiti promatrane radnike o rezultatima praćenja.^{98,132-134}

Suradljivost u primjeni smjernica ključna je za uspjeh na cijelom području kontrole infekcija ne samo za higijenu ruku.

Istraživanja su pokazala da je učinak formalnih obrazovnih programa za kontrolu infekcija značajno popravljeno regrutiranjem zdravstvenih radnika direktno s odjela i njihovim sudjelovanjem u obrazovnom programu.^{129,130}

7.0. Mogući sukob interesa

S. Kalenić držala je u posljednjih 5 godina predavanja za tvrtke Antiseptica, Ecolab i Pliva.

LITERATURA

1. WHO. *World Alliance for Safer Health Care*. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. WHO 2009. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf)
2. *Anonimno*. Infection control guidelines for prevention of transmission of infectious diseases in the health care setting. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing; 2004.
3. Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA i sur. Epic 2: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect* 2007;65(Suppl. 1):S1–S64.
4. *Anonimno*. Hand hygiene policy and procedure (an element of standard infection control precautions). Edinburgh: Health Protection Scotland; 2008.
5. *Anonimno*. Best practices for hand hygiene in health-care settings. Ontario: Provincial Infectious Diseases Advisory Committee; 2008.
6. Lowbury E.J.L. Gram-negative bacilli on the skin. *Br J Dermatol* 1969; 81:55–61.
7. Bhalla A, Aron DC, Donskey CJ. *Staphylococcus aureus* intestinal colonization is associated with increased frequency of *S. aureus* on skin of hospitalized patients. *BMC Infect Dis* 2007;7:105.
8. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger TV. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Intern Med*, 1999;159:821–6.
9. Sanderson PJ, Weissler S. Recovery of coliforms from the hands of nurses and patients: activities leading to contamination. *J Hosp Infect* 1992;21:85–93.
10. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320:204–10.
11. Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med* 1996; 100:32–40.
12. Lidwell OM, Towers AG, Ballard J, Gladstone B. Transfer of microorganisms between nurses and patients in a clean air environment. *J App Bacteriol* 1974;37:649–56.
13. Casewell M, Phillips J. Hands as route of transmission for *Klebsiella* species. *BMJ* 1977;2:1315–7.
14. Hall CB, Douglas G. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatrics* 1981;99:100–2.
15. Olsen RJ, Lynch P, Coyle MB, Cummings J, Bokete T, Stamm WE. Examination gloves as barriers to hand contamination in clinical practice. *JAMA* 1993;270:350–3.
16. Fox MK, Langner SB, Wells RW. How good are hand washing practices? *Am J Nurs* 1974;74:1676–8.
17. Casewell MW. The role of hands in nosocomial gram-negative infection. U: Maibach HI, Aly R, ur. *Skin microbiology relevance to clinical infection*. New York: SpringerVerlag; 1981, str. 192–202.
18. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007;45:992–98.
19. McBryde ES, Bradley LC, Whitby M, McElwain DL. An investigation of contact transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2004;58:104–8.
20. Hayden MK, Blom DW, Lyle EA, Moore CG, Weinstein RA. Risk of hand or glove contamination after contact with patients colonized with vancomycin-resistant enterococcus or the colonized patients' environment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:149–54.
21. Pittet D, Allegranzi B, Sax H i sur; WHO Global Patient Safety Challenge, World Alliance for Patient Safety. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:641–52.
22. Larson EL, Eke PI, Wilder MP, Laughon BE. Quantity of soap as a variable in handwashing. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1987;8:371–5.
23. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin-resistant *Enterococci* on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:577–81.
24. Ojajarvi J. Effectiveness of hand washing and disinfection methods in removing transient bacteria after patient nursing. *J Hyg (London)* 1980; 85:193–203.
25. Gould D, Ream E. Assessing nurses' hand decontamination performance. *Nursing Times* 1993;89:47–50.
26. Quraishi ZA, McGuckin M, Blais FX. Duration of handwashing in intensive care units: a descriptive study. *Am J Infect Control* 1984;11: 178–82.
27. Lund S, Jackson J, Leggett J, Hales L, Dworkin R, Gilbert D. Reality of glove use and handwashing in a community hospital. *Am J Infect Control* 1994;22:352–57.
28. Meengs MR, Giles BK, Chisholm CD, Cordell WH, Nelson DR. Hand-washing frequency in an emergency department. *J Emerg Nursing* 1994;20:183–8.
29. Larson E, McGeer A, Quraishi ZA i sur. Effect of an automated sink on handwashing practices and attitudes in high-risk units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;2:422–8.
30. Broughall JM, Marshman C, Jackson B, Bird P. An automatic monitoring system for measuring handwashing frequency. *J Hosp Infect* 1984; 5:447–53.
31. McNeil SA, Foster CL, Hedderwick SA, Kauffman CA. Effect of hand cleansing with antimicrobial soap or alcohol-based gel on microbial colonization of artificial fingernails worn by health care workers. *Clin Infect Dis* 2001;32:367–72.
32. Gupta A, Della-Latta P, Todd B i sur. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:210–15.
33. Larson E, McGinley KJ, Grove GL, Leyden JJ, Talbot GH. Physiologic and microbiologic changes in skin related to frequent handwashing. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1986;7:59–63.
34. Kownatzki E. Hand hygiene and skin health. *J Hosp Infect* 2003; 55:239–45.
35. Parianti JJ, Thibon P, Heller R. Handrubbing with an aqueous alcoholic solution vs. traditional surgical hand scrubbing and 30. day surgical site infection rates. *JAMA* 2002;288:722–7.
36. Larson EL, Eke PI, Laughon BE. Efficacy of alcohol-based hand rinses under frequent-use conditions. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30:542–4.
37. Boyce JM, Kelliher S, Vallande N. Skin irritation and dryness associated with two hand-hygiene regimens: soap-and-water hand washing versus hand antiseptic with an alcoholic hand gel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:442–8.
38. Pittet D, Allegranzi B, Sax H i sur. Double-blind, randomized, crossover trial of 3 hand rub formulations: fast-track evaluation of tolerability and acceptability. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1344–51.
39. Houben E, De Paepe K, Rogiers V. Skin condition associated with intensive use of alcoholic gels for hand disinfection: a combination of biophysical and sensorial data. *Contact Dermatitis* 2006;54:261–7.
40. ASTM International. Standard test method for determining the virus-eliminating effectiveness of liquid hygienic handwash and handrub agents using the finger pads of adult volunteers. 2002 (designation: E 1838).
41. Maki DG. Lister revisited: surgical antiseptics and asepsis. *N Engl J Med* 1976;294:1286–7.
42. Lam S, Singer C, Tucci V, Morthland VH, Pfaller MA, Isenberg HD. The challenge of vancomycin-resistant *enterococci*: a clinical and epidemiologic study. *Am J Infect Control* 1995;23:170–80.
43. Tucci VJ, Stone AM, Thompson C, Isenberg HD, Wise L. Studies of the surgical scrub. *Surg Gynecol Obstet* 1977;145:415–6.
44. Dineen P. An evaluation of the duration of the surgical scrub. *Surg Gynecol Obstet* 1969;129:1181–4.
45. O'Farrell DA, Kenny G, O'Sullivan M, Nicholson P, Stephens M, Hone R. Evaluation of the optimal hand-scrub duration prior to total hip arthroplasty. *J Hosp Infect* 1994;26:93–8.
46. Widmer A. Alcohol vs. chlorhexidine gluconate for preoperative hand scrub: a randomized cross-over clinical trial. 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: Orlando; 1994.
47. Widmer AF. Replace hand washing with use of a waterless alcohol hand rub? *Clin Infect Dis* 2000;31:136–43.
48. Trampuz A, Widmer AF. Hand hygiene: a frequently missed life-saving opportunity during patient care. *Mayo Clinic Proc* 2004;79:109–16.
49. *Anonimno*. Guidelines on hand hygiene in health care. *J Advanc Nurs* 2006;53:613–4.
50. Labadie JC, Kampf G, Lejeune B i sur. Recommendations for surgical hand disinfection – requirements, implementation and need for research. A proposal by representatives of the SFHH, DGHM and DGKH for a European discussion. *J Hosp Infect* 2002;51:312–5.
51. *Recommended practices for surgical hand antiseptics/hand scrubs*. AORN J, 2004;79:416–31.
52. Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in healthcare settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/ SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Morb Mort Wkly Rep* 2002;51:1–45.
53. Rotter ML. European norms in hand hygiene. *J Hosp Infect* 2004;56 (Suppl. 2):S6–S9.
54. Larson EL, Butz AM, Gullette DL, Laughon BA. Alcohol for surgical scrubbing? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990, 11:139–143.
55. Aly R, Maibach HI. Comparative antibacterial efficacy of a 2-minute surgical scrub with chlorhexidine gluconate, povidone-iodine, and chloroxylenol sponge-brushes. *Am J Infect Control* 1988;16:173–7.
56. Rotter M. Arguments for the alcoholic hand disinfection. *J Hosp Infect* 2001;28(Suppl. A):S4–S8.

57. O'Shaughnessy M, O'Maley VP, Corbett G. Optimum duration of surgical scrub-time. *Br J Surg* 1991;78:685–6.
58. Heeg P, Ulmer R, Schwenzler N. Verbessern Haendewaschen und Verwendung der Handbuerste das Ergebnis der Chirurgischen Haendedesinfektion? *Hyg Med* 1988;13:270–2.
59. Rotter ML, Koller W. Effekt der sequentiellen Anwendung von Chlorhexidinseife und einer alkoholischen CHX-Praeparation versus Flüssigseife und einer solchen Praeparation bei der Chirurgischen Haendedesinfektion. *Hyg Med* 1990;15:437–04.
60. Kampf G, Ostermeyer C, Heeg P. Surgical hand disinfection with a propanol-based hand rub: equivalence of shorter application times. *J Hosp Infect* 2005;59:304–10.
61. Rotter ML, Kampf G, Suchomel M, Kundi M. Population kinetics of the skin flora on gloved hands following surgical hand disinfection with 3 propanol-based hand rubs: a prospective, randomized, double-blind trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:346–50.
62. Loeb MB, Wilcox L, Smaill F, Walter S, Duff Z. A randomized trial of surgical scrubbing with a brush compared to antiseptic soap alone. *Am J Infect Control* 1997;25:11–5.
63. Tenorio AR, Badri SM, Sahgal NB i sur. Effectiveness of gloves in the prevention of hand carriage of vancomycin-resistant *Enterococcus* species by health care workers after patient care. *Clin Infect Dis* 2001;32:826–9.
64. Hartstein AI, Denny MA, Morthland VH, LeMonte AM, Pfaller MA. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital and an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:405–11.
65. Maki DG. An MRSA outbreak in a SICU during universal precautions: new epidemiology for nosocomial MRSA: downside for universal precautions. 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: Atlanta; 1990.
66. Safdar N, Marx J, Meyer NA, Maki DG. Effectiveness of preemptive barrier precautions in controlling nosocomial colonization and infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a burn unit. *Am J Infect Control* 2006;34:476–83.
67. Bearman GM, Marra AR, Sessler CN i sur. A controlled trial of universal gloving versus contact precautions for preventing the transmission of multidrug-resistant organisms. *Am J Infect Control* 2007;35:650–5.
68. Kotilainen HR, Brinker JP, Avato JL, Gantz NM. Latex and vinyl examination gloves. Quality control procedures and implications for health care workers. *Arch Intern Med* 1989;149:2749–53.
69. Reingold AL, Kane MA, Hightower AW. Failure of gloves and other protective devices to prevent transmission of *Hepatitis B* virus to oral surgeons. *JAMA* 1988;259:2558–60.
70. Yanai M, Uehara Y, Takahashi S. Surveillance of infection control procedures in dialysis units in Japan: a preliminary study. *Ther Apher Dial* 2006;10:78–86.
71. Trick WE, Vernon MO, Welbel SF, Demarais P, Hayden MK, Weinstein RA. Multicenter intervention program to increase adherence to hand hygiene recommendations and glove use and to reduce the incidence of antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:42–9.
72. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* 2007;35(Suppl. 2):S65–S164.
73. Flores A. Healthcare workers' compliance with glove use and the effect of glove use on hand hygiene compliance. *Br J Infect Control* 2006;7:15–9.
74. Jumaa PA. Hand hygiene: simple and complex. *Int J Infect Dis* 2005;9:3–14.
75. Larson E. Compliance with isolation technique. *Am J Infect Control* 1983;11:221–5.
76. Zimakoff J, Stormark M, Olesen Larsen S. Use of gloves and handwashing behaviour among health care workers in intensive care units. A multicentre investigation in four hospitals in Denmark and Norway. *J Hosp Infect* 1993;24:63–7.
77. Thompson BL, Dwyer DM, Ussery XT, Denman S, Vacek P, Schwartz B. Handwashing and glove use in a long-term-care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:97–103.
78. Girou E, Chai SH, Oppen F i sur. Misuse of gloves: the foundation for poor compliance with hand hygiene and potential for microbial transmission? *J Hosp Infect* 2004;57:162–9.
79. Baumgardner CA, Maragos CS, Walz J, Larson E. Effects of nail polish on microbial growth of fingernails: dispelling sacred cows. *AORN J* 1993;58:84–8.
80. Wynd CA, Samstag DE, Lapp AM. Bacterial carriage on the fingernails of OR nurses. *AORN J* 1994;60:796–799, 805.
81. Pottinger J, Burns S, Manske C. Bacterial carriage by artificial versus natural nails. *Am J Infect Control*, 1989;17:340–4.
82. Rubin DM. Prosthetic fingernails in the OR: a research study. *AORN J* 1988;47:944–945, 948.
83. Moolenaar RL, Crutcher JM, San Joaquin VH i sur. A prolonged outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:80–5.
84. *Cleanyourhands campaign*. London: National Patient Safety Agency; 2007.
85. Crawford MJ, Crawford MJ, Rutter D i sur. Systematic review of involving patients in the planning and development of health care. *Br Med J* 2002;325:1263.
86. McGuckin M, Waterman R, Porten L i sur. Patient education model for increasing handwashing compliance. *Am J Infect Control* 1999;27:309–14.
87. McGuckin M, Waterman R, Storr LJ i sur. Evaluation of a patient-empowering hand hygiene programme in the UK. *J Hosp Infect* 2001;48:222–7.
88. McGuckin M, Taylor A, Martin V, Porten L, Salcido R. Evaluation of a patient education model for increasing hand hygiene compliance in an inpatient rehabilitation unit. *Am J Infect Control* 2004;32:235–8.
89. Widmer AF, Dangel M. The alcohol hand-rub: evaluation of technique and microbiological efficacy with international infection control professionals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:207–9.
90. Pittet D. Improving compliance with hand hygiene in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:381–6.
91. Pittet D. Improving adherence to hand hygiene practice: a multidisciplinary approach. *Emerg Infect Dis* 2001;7:234–40.
92. Pittet D. The Lowbury lecture: behaviour in infection control. *J Hosp Infect* 2004;58:1–13.
93. Pittet D. Promotion of hand hygiene: magic, hype, or scientific challenge? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:118–9.
94. Naikoba S, Hayward A. The effectiveness of interventions aimed at increasing handwashing in healthcare workers – a systematic review. *J Hosp Infect* 2001;47:173–80.
95. Larson EL, Bryan JL, Adler LM, Blane C. A multifaceted approach to changing handwashing behavior. *Am J Infect Control* 1997;25:3–10.
96. Trick WE, Vernon MO, Welbel SF, Demarais P, Hayden MK, Weinstein RA. Multicenter intervention program to increase adherence to hand hygiene recommendations and glove use and to reduce the incidence of antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:42–9.
97. Whitby M, Pessoa-Silva CL, McLaws ML i sur. Behavioural considerations for hand hygiene practices: the basic building blocks. *J Hosp Inf* 2007;65:1–8.
98. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S i sur. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 2000;356:1307–12.
99. Tibbells J. Teaching hospital medical staff to handwash. *Med J Australia* 1996;164:395–8.
100. Benton C. Hand hygiene – meeting the JCAHO safety goal: can compliance with CDC hand hygiene guidelines be improved by a surveillance and educational program? *Plastic Surg Nurs* 2007;27:40–4.
101. Widmer AF, Conzelmann M, Tomic M, Frei R, Stranden AM. Introducing alcohol-based hand rub for hand hygiene: the critical need for training. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:50–4.
102. Raskind CH, Worley S, Vinski J, Goldfarb J. Hand hygiene compliance rates after an educational intervention in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1096–8.
103. Gould DJ, Chudleigh JH, Moralejo D, Drey N. Interventions to improve hand hygiene compliance in patient care. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005186.
104. Pittet D, Simon A, Hugonnet S, Pessoa-Silva CL, Sauvan V, Perneger TV. Hand hygiene among physicians: performance, beliefs, and perceptions. *Ann Intern Med* 2004;141:1–8.
105. Amzian K, Abdelmoumène T, Sekkat S i sur. Multicentre study on hand hygiene facilities and practices in the Mediterranean area: results from the NosoMed Network. *J Hosp Infect* 2006;62:311–18.
106. Harris AD, Samore MH, Nafziger R, DiRosario K, Roghmann MC, Carmeli Y. A survey on handwashing practices and opinions of healthcare workers. *J Hosp Infect* 2000;45:318–21.
107. Wisniewski MF, Kim S, Trick WE, Welbel SF, Weinstein RA. Effect of education on hand hygiene beliefs and practices: a 5-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:88–91.
108. Caniza MA, Maron G, Moore EJ, Quintana Y, Liu T. Effective hand hygiene education with the use of flipcharts in a hospital in El Salvador. *J Hosp Infect* 2007;65:58–64.
109. Seto WH, Ching TY, Chu YB, Seto WL. Social power and motivation for the compliance of nurses and housekeeping staff with infection control policies. *Am J Infect Control* 1991;19:42–44.
110. Babcock HM, Zack JE, Garrison T i sur. An educational intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in an integrated health system: a comparison of effects. *Chest* 2004;125:2224–31.
111. Danchaiwittit S, Assanasen S, Apisarnthanarak A, Jadaeng T, Pumsuwan V. Effect of an education program on the prevention of ventilator-associated pneumonia: a multicenter study. *J Med Assoc Thai* 2005;88(Suppl. 10):S36–S41.
112. Kulvatunyou N, Boonbarwornrattanakul A, Soonthornkit Y, Kocharane C, Lertsithichai P. Incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) after the institution of an educational program on VAP prevention. *J Med Assoc Thai* 2007;90:89–95.
113. Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K i sur. Effectiveness of an educational program to reduce ventilator-associated pneumonia

- in a tertiary care center in Thailand: a 4-year study. *Clin Infect Dis* 2007;45:704–11.
114. *Seto WH, Ching TY, Chu YB, Fielding F.* Brief report: reduction in the frequency of needle recapping by effective education: a need for conceptual alteration. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:194–6.
 115. *Cromer AL, Hutsell SO, Latham SC i sur.* Impact of implementing a method of feedback and accountability related to contact precautions compliance. *Am J Infect Control* 2004;32:451–5.
 116. *Luby SP, Agboatwalla M, Feikin DR i sur.* Effect of handwashing on child health: A randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:225–33.
 117. *Falsey AR, Criddle MM, Kolassa JE, McCann RM, Brower CA, Hall WJ.* Evaluation of a handwashing intervention to reduce respiratory illness rates in senior day-care centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:200–5.
 118. *Gould D, Gammon J, Donnelly M i sur.* Improving hand hygiene in community healthcare settings: the impact of research and clinical collaboration. *J Clin Nurs* 2000;9:95–102.
 119. *Bowen A, Ma H, Ou J i sur.* A cluster-randomized controlled trial evaluating the effect of a handwashing-promotion program in Chinese primary schools. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:1166–73.
 120. *Pittet D, Boyce JM.* Revolutionising hand hygiene in health-care settings: guidelines revisited. *Lancet Infect Dis* 2003;3:269–70.
 121. *Seto WH, Ching TY, Chu YB, Ng SH, Ong SG.* Evaluation of staff compliance with »influencing« tactics in relation to infection control policy implementation. *J Hosp Infect* 1990;15:157–66.
 122. *Wachter RM, Pronovost PJ.* The 100,000 Lives Campaign: a scientific and policy review. Joint Commission J Qual Patient Safety 2006; 32:621–7.
 123. *Anonimno.* Patient safety alert 04: clean hands help to save lives. London, National Patient Safety Agency, 2004 (<http://www.npsa.nhs.uk/cleanyourhands/>, accessed 26 February 2009).
 124. *Donabedian A.* An introduction to quality assurance in health care. Oxford: Oxford University Press; 2003.
 125. *McVey D, Stapleton J.* Can anti-smoking television advertising affect smoking behaviour? controlled trial of the Health Education Authority for England's anti-smoking TV campaign. *Tob Control* 2000; 9:273–82.
 126. *Seto WH, Ching PT, Fung JP, Fielding R.* The role of communication in the alteration of patient-care practices in hospital – a prospective study. *J Hosp Infect* 1989;14:29–37.
 127. *Seto WH.* Staff compliance with infection control practices: application of behavioural sciences. *J Hosp Inf* 1995;30(Suppl.):107–15.
 128. *Seto WH.* Training the work force – models for effective education in infection control. *J Hosp Inf* 1995;30(Suppl.):241–7.
 129. *Seto WH, Ching TY, Yuen KY, Chu YB, Seto WL.* The enhancement of infection control in-service education by ward opinion leaders. *Am J Inf Contr* 1991;19:86–91.
 130. *Ching TY, Seto WH.* Evaluating the efficacy of the infection control liaison nurse in the hospital. *J Advanc Nurs* 1990;15:1128–31.
 131. *Miyachi H, Furuya H, Umezawa K i sur.* Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by stepwise implementation of preventive strategies in a university hospital: impact of a link-nurse system on the basis of multidisciplinary approaches. *Am J Infect Control* 2007;35:115–21.
 132. *Pessoa-Silva CL, Hugonnet S, Pfister R i sur.* Reduction of health care associated infection risk in neonates by successful hand hygiene promotion. *Pediatrics* 2007;120:e382–390.
 133. *Won SP, Chou HC, Hsieh WS i sur.* Handwashing program for the prevention of nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:742–6.
 134. *Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N.* Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control* 2005;33:392–7.

PRIJEDLOG POSTUPNIKA ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE OBOLJELIH OD GASTROINTESTINALNIH STROMALNIH TUMORA

CONSENSUS GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

NADAN RUSTEMOVIĆ, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ, BORISLAV BELEV,
BRANKA PETRIČEVIĆ, MATE ŠKEGRO, EMIL KINDA, GORAN AUGUSTIN, IRENA HRSTIĆ,
RAJKO OSTOJIĆ, RANKA ŠTERN-PADOVAN, DAMIR VRBANEC*

Deskriptori: Gastrointestinalni stromalni tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Postupnici; Hrvatska

Sažetak. Gastrointestinalni stromalni tumori najčešći su mezenhimalni tumori probavnog trakta. Klinički su uglavnom asimptomatski. Najčešće se slučajno otkrivaju prilikom endoskopskih i radioloških pregleda. Oko 80% GIST-ova pokazuje KIT (CD 117-antigen) gensku mutaciju većinom na lokaciji eksona 11, a rjeđe na eksonima 9, 13 ili 17, što rezultira nekontroliranim KIT-signalima. Saznanja o ovim mutacijama omogućila su razvoj efikasne systemske terapije koja djeluje po tipu inhibicije aktivnosti receptora tirozin kinaze, a prototip joj je imatinib mesilat. S ciljem da se u Hrvatskoj osigura standardizirani pristup racionalnom i efikasnom dijagnostičkom postupku te liječenju organiziran je multidisciplinarni sastanak. Rezultati sastanka prikazani su u tekstu koji slijedi.

* **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr. med.; dr. sc. Irena Hrستیć, dr. med.; prof. dr. sc. Rajko Ostojić, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.), **Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Borislav Belev, dr. med.; dr. sc. Branka Petričević, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbaneć, dr. med.), **Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mate

Škegro, dr. med.), **Zavod za gastrointestinalnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb** (Emil Kinda, dr. med.; dr. sc. Goran Augustin, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. N. Rustemović, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: nadan.rustemovic@zg.t-com.hr

Primljeno 9. veljače 2011., prihvaćeno 23. veljače 2011.

Descriptors: Gastrointestinal stromal tumors – diagnosis, pathology, therapy; Algorithms; Croatia

Summary. Gastrointestinal stromal tumors are the most common mesenchymal tumors in gastrointestinal tract. They are often asymptomatic and discovered incidentally during endoscopic or barium studies. About 80% GISTs have a KIT (CD 117 antigen) gene mutation. Most affect exon 11, less commonly exon 9, 13 or 17, that results in uncontrolled KIT signaling. This led to effective systemic therapies in the form of small molecule inhibitors of the receptor tyrosine kinase such as imatinib mesylate. With the purpose of providing standardized approach to rational and effective diagnostic and treatment algorithm in Croatia, a multidisciplinary session was organized. Results of the session are given in the form of Consensus guidelines.

Liječ Vjesn 2011;133:170–176

Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) najčešći su mezenhimalni tumori probavnog trakta. Naziv »GIST« prvi su predložili 1983. godine¹ Mazur i Clark, a podrazumijevali su neepitelne tumore koji su se imunohistokemijski razlikovali od švanoma i nisu histološki nosili karakteristike glatkomišićnih stanica. Pravo podrijetlo tumora ostalo je nejasno do 1998. godine kada su Hirota i suradnici² imunohistokemijskim analizama povezali GIST s Cajalovim intestinalnim stanicama ili njihovim pretečama. Antigen CD 117 dio je KIT transmembranskog receptora tirozin kinaze (RTK) koji je produkt c-kit protoonkogena. U više od 80% GIST-ova postoji mutacija KIT-gena čime nastaju strukturalne promjene KIT-proteina, a u 15-ak% radi se o tzv. divljem tipu (engl. »wild-type«), odnosno oni koji ne nose detektabilne mutacije. U 5–8% KIT-negativnih GIST-ova nađena je mutacija PDGFRA-receptora (engl. »platelet derived growth receptor alfa«).³

Unatoč činjenici da su stromalni tumori najčešći mezenhimalni tumori probavnog sustava oni čine samo 1% ukupnih primarnih tumora probavnog trakta. Tri glavne epidemiološke studije upućuju na godišnju incidenciju GIST-a od 14,5/milijun u jugozapadnoj Švedskoj, 11/milijun na Islandu te 12,7/milijun u Nizozemskoj.⁴⁻⁶ Studija bazirana na SEER Registru (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) iz Sjedinjenih Američkih Država (SAD) pokazuje godišnju incidenciju od 6,8/milijun u razdoblju od 1992. do 2000. godine.⁷ Isti Registar sugerira da je prosječna dob bolesnika u trenutku otkrivanja bolesti 63 godine te da se nešto češće otkriva u muškaraca (55%). Samo 3% GIST-ova otkrije se u dobi prije 21 godine života, dok se u djece nalazi iznimno rijetko.

GIST je klinički najčešće asimptomatski i otkriva se slučajno prilikom endoskopskih i radioloških pretraga. No, u trenutku otkrivanja bolesti 10–25% bolesnika ima metastaze. Najčešće primarno sjelo bolesti su želudac i tanko crijevo. Metastaze su gotovo redovito intraabdominalne (peritoneum, omentum, mezenterij – *per continuitatem*; jetra – hematogeno), dok su ekstraabdominalne izuzetno rijetke. Maligni potencijal varira od niskog (kod slučajno otkrivenih malih tumora) do visokog, poput sarkoma. Prema procjenama NIH-a u ukupnoj populaciji oboljelih od GIST-a njih 44% je visokog, 23,6% srednjeg ili intermedijalnog, dok je njih 32,4% niskog ili vrlo niskog rizika. Dakle, godišnja incidencija »visokorizičnih« malignih GIST-ova iznosi oko 5/milijun.

Ciljevi i način rada

U skladu s povećanim oprezom tijekom dijagnosticiranja, odnosno razvojem sofisticiranih slikovnih i molekularnih tehnika koje će mijenjati dijagnostičke kriterije valja očekivati da će se podaci u registrima za GIST bitno mijenjati u sljedećim godinama. Autori su, uz potporu stručnih društava [Hrvatsko gastroenterološko društvo, Hrvatsko društvo za

internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ), Hrvatsko društvo za patologiju i sudsku medicinu HLZ-a, Hrvatsko društvo za digestivnu kirurgiju HLZ-a te Hrvatsko društvo radiologa HLZ-a] organizirali raspravu s ciljem donošenja prijedloga ovdje prikazanih smjernica za olakšani pristup prepoznavanju, dijagnosticiranju te liječenju i praćenju oboljelih s GIST-om. Radnu skupinu činili su predstavnici navedenih stručnih društava.

Dijagnostički algoritam

Slikovna i endoskopska dijagnostika

Sumnja na GIST postavlja se najčešće rutinskim transabdominalnim ultrazvukom ili gornjom endoskopijom probavnog trakta učinjenim zbog boli u trbuhu, palpabilne tumorske mase ili drugih nespecifičnih simptoma.

Dinamička spiralna kompjutorizirana tomografija (MSCT) široko je dostupna metoda koja uz aplikaciju peroralnog i intravenskog kontrasta s visokom točnošću otkriva tumorsku masu vezanu za crijeva. Nadalje, daje pouzdanu informaciju o eventualnim metastazama. Tipičan prikaz GIST-a ovom metodom je solidna masa unutar ili izvan lumena crijeva koja se jasno opacificira tijekom aplikacije intravenskog kontrasta. U velikih tumora (većih od 10 cm) česte su intratumorske nekroze ili kalcifikacije. MSCT posebno važnu ulogu ima u praćenju učinka liječenja (RECIST, v. kasnije). Uloga **PET CT** je važna jer mu je senzitivnost veća u slučajevima nejasnog primarnog sjela tumora ili pri sumnji na okultne metastaze. U praksi se najčešće rabi u praćenju terapijskog odgovora na inhibitore tirozin kinaze (TKI).

Ezofagogastroduodenoskopija (EGD) daje vrlo korisne informacije o morfologiji tumora. GIST se prikazuje kao submukozna tvorba, glatke površine s normalnom crijevnom sluznicom, često s centralnom umbilikacijom ili ulceracijom. Standardne biopsije endoskopskim kliještima najčešće nisu dijagnostičke s obzirom na to da se patološki supstrat nalazi submukozno. Makropartikularna biopsija omčom opasna je zbog rizika od perforacije.

Endoskopski ultrazvuk (Euz) najpouzdanija je metoda za razlikovanje leiomioma od GIST-a ponajprije zbog mogućnosti dobrog razlikovanja slojeva stijenke želuca i početnog dijela dvanaesnika. Leiomiomi potječu iz IV. hipohogenog sloja stijenke gastrointestinalnog trakta (*muscularis propria*), dok GIST polazi iz III. sloja. Benigne submukozne tvorbe jasno su ograničene, promjera do 3 cm te homogene ehostrukture. Značajke koje upućuju na maligni potencijal jesu neravne granice tumora, veličina tumora iznad 3 cm, inhomogena ehostruktura s arealima nekroze te periintestinalna limfadenopatija. Dodatnu informaciju o karakteru tumorskog tkiva daje **Euz elastografija**. Metoda se bazira na činjenici da maligna infiltracija tumore čini tvrdim, nekompresibilnim u odnosu na benigne tvorbe, što se može registrirati kvalitativno takozvanim »elasto scoreom«,

Tablica 1. Kliničke prezentacije koje su korisne u diferencijalnoj dijagnozi GIST-a

Table 1. Clinical presentations helpful in differential diagnosis of GIST

Pristupna kategorija Access category	Karakteristike GIST-a GIST characteristics
Klinička slika /Clinical picture	Podrijetlo iz GI trakta (>95%) /Origin from GI tract (>95%) Veliki tumori rastu između abdominalnih organa /Big tumors grow between abdominal organs Intraabdominalne metastaze česte (jetra) /Frequent intraabdominal metastases (liver) Odsutnost metastaza pluća i limfnih čvorova /Absence of lung and lymph node metastases
Histologija /Histology	Vretenaste, epiteloidne, pleomorfne stanice /Spindle, epithelioid, pleomorphic cells
Imunohistokemija /Immunohistochemistry	KIT (CD 117) pozitivan/positive (~95%) CD 34 pozitivan/positive (~70%) PKC-θ pozitivan (>70%) Desmin negativan/negative (>95%) S-100 negativan/negative (~95%)
Analiza genskih mutacija /Gene mutation analysis	KIT-mutacija detektabilna (~75-85%) /Detectable KIT mutation (~75-85%) PDGFRA-mutacija detektabilna (~5%) /Detectable PDGFRA mutation (~5%)
Terapijski odgovor /Therapeutic response	Kontrola TKI terapijom (~80-90%) /Control with TKI therapy Rijetko odgovor na konvencionalnu kemoterapiju /Rarely response to conventional chemotherapy (~5%)

odnosno kvantitativno histogramom ili »strain ratio scoreom«. Time je EUZ elastografija promovirana u obećavajuću dijagnostičku metodu blisku virtualnoj biopsiji. GIST se elastografski prezentira kao »hard tissue« s visokim »strain ratio«. S druge strane, EUZ omogućava siguran pristup submukoznim tvorbama putem **tankoiglene aspiracijske biopsije** ili »trucut« biopsije kojom dobivamo materijal za histološku analizu. U principu bi trebalo izbjegavati transabdominalnu biopsiju zbog mogućeg rasapa tumora u trbušnu šupljinu, što kasnije ima bitne implikacije na terapiju TKI, te preferirati endoskopski pristup. Dijagnostičke dileme prikazane su na tablici 1.

Napomena. Slikovne i endoskopske metode u inicijalnoj dijagnostici moguće je napraviti u svim bolnicama u Hrvatskoj. Za praćenje učinka liječenja preporučuje se kontrolne slikovne metode izvoditi u centrima koji imaju veće iskustvo u praćenju ovih bolesnika s obzirom na specifičnost praćenja (RECIST).

EUZ s punkcijom može se učiniti u Zavodu za gastroenterologiju KBC-a Zagreb, KB Dubrava, KB Sestre milosrdnice, KBC-a Rijeka te OB Zadar.

EUZ elastografija može se učiniti u Zavodu za gastroenterologiju KBC-a Zagreb.

Patohistološka i molekularna dijagnostika

Patohistološka dijagnostika GIST-a temelji se na analizi uzoraka tkiva dobivenih iglom ili tkiva dobivenog kirurškim pristupom. Svrha je osim postavljanja dijagnoze i određivanje prognostičkih čimbenika. Dijagnoza se postavlja preuzimanjem karakterističnih područja tumora u odnosu na dio probavne cijevi u kojoj je tumor smješten (prema sluznici i prema serozi organa) kao što su želudac, tanko ili debelo crijevo, te uzimanjem više preparata iz različitih područja ako se radi o intraabdominalnom tumoru koji nije u vezi s probavnom cijevi. Kod tumora smještenih u probavnoj cijevi treba makroskopski odrediti da li postoji ruptura tumora

Tablica 2. Klasifikacija stadija i određivanje rizika po Fletcheru, NIH, 2002.⁸Table 2. Classification of stages and risk determination according to Fletcher, NIH, 2002⁸

Rizik Risk	Veličina (cm) Size (cm)	Mitoze (VVP) Mitotic count (HPF)
Vrlo nizak rizik /Very low risk	<2	<5/50
Nizak rizik /Low risk	2-5	≤5/50
Srednji rizik /Intermediate risk	≤5 ili 6-10	6-10/50 ili/or ≤5/50
Visok rizik /High risk	>5, >10 ili bilo koja veličina >5, >10 or any size	>5/50 ili/or >10/50

iz stijenke probavne cijevi. Ruptura tumora nastala spontano ili tijekom kirurške disekcije svrstava tumor u visoki rizik od progresije bolesti, što je potpuno neovisan rizični čimbenik.

U histološkom nalazu moraju se opisati **veličina tumora, smještaj i dubina prodora** (prema sluznici i erozija sluznice), te prema dijelovima stijenke šuplje cijevi (debljina zahvaćanja mišićnog sloja ili prodor na serozu), eventualna **prisutnost nekroze** unutar tumora te odrediti **pretežni tip stanica** od kojih je tumor građen. Tri su morfološka tipa očitovanja tumora: vretenaste stanice, epiteloidne stanice ili miješane. Mitoze se broje na 50 polja velikoga vidnog povećanja (VVP) i prikazuju u nalazu kao apsolutni broj. Dodatno se radi imunohistokemijsko bojenje s paletom protutijela koja su važna u algoritmu dijagnostike: CD117 (c-kit), DOG1, SMA, S-100, dezmin, CD34, Ki-67 na temelju čijeg se izričaja postavlja dijagnoza. Tumori vretenaste histologije pokazuju češće ekspresiju CD117, dok su tumori epiteloidne i miješane morfologije češće DOG1-pozitivni. Broj jezgara pozitivnih na Ki-67/100 izbrojenih stanica prikazuje se kao Ki-67-»score«. Za svako protutijelo potrebno je napisati tip pozitiviteta (fokalno ili difuzno).

Što se mora napisati u histološkom nalazu?

Dijagnoza i klasifikacija tumora prema histološkom tipu stanica (vretenaste, epiteloidne, miješane)

Veličina tumora

Smještaj (prodor prema sluznici = nekroza epitela, dubina prodora prema serozi = ruptura)

Broj mitoze/50VVP

Proliferacijski indeks (Ki-67 u%)

c-KIT (fokalno/difuzno pozitivan, negativan, dot-like pozitivan u citoplazmi)

DOG1 (fokalno/difuzno pozitivan, negativan)

CD34 (fokalno/difuzno pozitivan, negativan)

Dezmin (fokalno/difuzno pozitivan, negativan)

SMA (fokalno/difuzno pozitivan, negativan)

S-100 (fokalno/difuzno pozitivan, negativan)

Ki-67 (% pozitivnih jezgara)

Napomena. Sve navedeno može se napraviti u većini patohistoloških laboratorija u Hrvatskoj. U slučaju nemogućnosti imunohistokemijska obrada može se napraviti u Kliničkom zavodu za patologiju KBC Zagreb

U nalazu je, osim navedenoga, tumor potrebno klasificirati prema jednoj od tri prihvaćene sheme na osnovi smještaja i veličine tumora te broju mitoze: klasifikacija

Tablica 3. Klasifikacija stadija i određivanje rizika po Miettinen, NCCN, 2006.⁹Table 3. Classification of stages and risk determination according to Miettinen, NCCN, 2006⁹

Mitose/ 50 VVP Mitotic count/ 50 HPF	Veličina (cm) Size (cm)	Želudac Stomach	Duodenum	Jejunum/ Ileum	Rektum Rectum
≤5	≤2	0	0	0	0
	2–5	1,9%	4,3%	8,3%	8,5%
	5–10	3,6%	24%	34%	57%
	>10	10%	52%	34%	57%
≥5	≤2	–	–	–	54%
	2–5	16%	73%	50%	52%
	5–10	55%	85%	86%	71%
	>10	86%	90%	86%	71%

Tablica 4. Klasifikacija stadija i određivanje rizika po Joensuu, 2008.¹⁰
Table 4. Classification of stages and risk determination according to Joensuu, 2008¹⁰

Mitose/50 VVP Mitotic count /50 HPF	Veličina Size	Mitose/50 VVP Mitotic count /50 HPF	Smještaj tumora Tumor site
Vrlo nizak rizik /Very low risk	<2,0	<5	Bilo koji/Any
Nizak rizik /Low risk	2,1-5,0	<5	Bilo koji/Any
Srednji rizik /Intermediate risk	2,1-5,0	>5	Želudac/Gastric
	<5,0	6-10	Bilo koji/Any
	5,1-10,0	<5	Želudac/Gastric
Visok rizik /High risk	Bilo koja /Any	Bilo koji broj /Any	Ruptura tumora /Tumor rupture
	>10	Bilo koji broj/Any	Bilo koji/Any
	Bilo koja /Any	>10	Bilo koji/Any
	>5,0	>5	Bilo koji/Any
	2,1-5,0	>5	Sve osim želuca /Nongastric
	5,1-10,0	>5	Sve osim želuca /Nongastric

prema Fletcheru (2002), Miettinen (2006) ili Joensuu (2008), tablica 2–4.^{8–10} Ove klasifikacije imaju svrhu u procjeni rizika od recidiva bolesti o čemu posebno ovisi primjena odgovarajućeg liječenja.

Dodatno je GIST potrebno klasificirati na osnovi rezultata molekularne dijagnostike kojom se određuje: c-kit-mutacija na eksonima 9, 11, 13, 17 te PDGFRA-mutacija na eksonima 12, 18, »wild-type«. Ova klasifikacija služi za ocjenu pojave progresije bolesti i procjene terapijskog učinka (tablica 5).

Molekularna dijagnostika

Prikazivanje mutacije c-kit = ekson 9, 11, 13, 17

Prikazivanje mutacije PDGFR = ekson 12, 18

Napomena: Molekularna dijagnostika za ove tumore može se napraviti u Zavodu za molekularnu dijagnostiku Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju KBC-a Zagreb te u Zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Split

Tablica 5. Molekularna klasifikacija GIST-a
Table 5. Molecular classification of GIST

	Učestalost Incidence	Osjetljivost Sensitivity	Objektivni odgovor Objective response	Progresija bolesti Disease progression
KITE×8	<19%	Da	–	–
KITE×9	10%	Da	34–40%	17%
KITE×11	67%	Da	65–67%	3%
KITE×13	1%	Da	Rr	–
KITE×14	1%	Da	Rr	–
PDGFRA12	1%	Da	Rr	–
PDGFRA14	<1%	Da	–	–
PDGFRA18	5%	D842V No	Rr	D842V
Divlji tip Wild type	12–15%	Da	24–40%	19%

U starijoj literaturi pretpostavljalo se da pacijenti s prisutnom KIT-mutacijom imaju lošiju prognozu od onih s »wild« tipom KIT. Međutim, kasniji napredak u molekularnoj detekciji GIST-a nije istaknuo prisutnost ili odsutnost navedenih mutacija kao bitan negativni prognostički faktor.¹¹ Tumori s mutacijom KIT-gena na eksonu 11 nose veći rizik od razvoja metastaza, ali uglavnom vrlo dobro reagiraju na terapiju imatinibom u odnosu na druge GIST-ove koji imaju mutacije na drugim opisanim lokusima ili su bez mutacija.

Liječenje

U liječenju GIST-a u skladu s ESMO (engl. »European Society for Medical Oncology«) i NCCN (engl. »National Comprehensive Cancer Network«) smjernicama pristupa se multidisciplinarno, u suradnji patologa, kirurga, radiologa i onkologa.^{12,13}

Standardna terapija lokaliziranog GIST-a jest kompletno kirurško odstranjenje tumora, tzv. R0-ekscizija. Ako je izvršena R1-ekscizija, terapijski je izbor reekscizija, ako je ikako moguća. Ako po mišljenju kirurga kirurški zahvat previše mutilira, može se pokušati citoredukcijska kemoterapija. Nakon postizanja maksimalnoga tumorskog odgovora, uobičajeno nakon 6 do 12 mjeseci liječenja potrebno je učiniti kirurški zahvat. PET CT može biti koristan u određivanju terapijskog odgovora u kratkom vremenskom intervalu kako se mogući kirurški zahvat ne bi predugo odgađao.

Radioterapija ima vrlo ograničenu ulogu zbog njihove relativne radiorezistencije. Što se tiče kemoterapije prije pojave imatiniba nije bilo standardne terapije GIST-a. Doksorubicin i ifosfamid, dva vrlo učinkovita kemoterapeutika u liječenju sarkoma, u GIST-u imaju vrlo ograničeno djelovanje uz kratkotrajan terapijski odgovor. Prema retrospektivnim rezultatima MD Anderson centra za rak od 120 bolesnika liječenih takvom kombiniranom terapijom objektivni odgovor postignut je u samo 4 bolesnika (3,3%), a u Mayo klinici u samo 4,8% liječenih.^{14,15}

Imatinib mesilat (Glivec®) peroralni je selektivni inhibitor KIT, PDGFRA, ABL i BCR-ABL tirozin kinaza. Od 2000. godine rabi se u liječenju bolesnika s GIST-om. Učinkovitost mu je kasnije potvrđena i u metastatskoj bolesti u kliničkim ispitivanjima faze II, studija B2222 na 147 bolesnika te faze III, EORTC studija na 946 i SWOG S0033 studija na 746 bolesnika.^{16–18} Prema rezultatima navedenih kliničkih ispitivanja kontrola bolesti postignuta je u 85% bolesnika. Ukupno srednje preživljenje, koje je u preimati-

nipskoj eri iznosilo oko 19 mjeseci, povećano je na više od 50 mjeseci. Na ukupno 103 bolesnika primijenjena je viša doza lijeka (800 mg/dan), u oba klinička ispitivanja faze III na ispitanicima s metastatskom bolesti. Povišenjem doze nije zamijećena promjena profila neškodljivosti imatiniba. U 6 ispitanika postignut je djelomičan odgovor, dok je u 21 od njih postignuta stabilizacija bolesti čime ukupna klinička korist iznosi 26%.^{15,18}

Odgovor na terapiju imatinibom korelira s tipom mutacije primarnog tumora. Tumori s KIT-mutacijom na eksonu 11 odgovaraju najbolje na terapiju imatinibom. U njih 70–85% postiže se objektivan, bilo kompletan bilo parcijalni odgovor. U bolesnika s mutacijom na eksonu 9 objektivan odgovor postiže se u njih 25–48%. Terapijski odgovor još je slabiji u bolesnika s mutacijom na eksonu 13 i 17 ili u pojedinaца bez KIT-mutacije. Pojedinci s mutacijom na eksonu 9 imaju značajnu korist od povišenja doze na 800 mg na dan. Većina PDGFRA mutacija osjetljiva je na imatinib osim česte mutacije na eksonu 18 (D824V) koja je *in vitro* rezistentna na imatinib.^{15–19}

U terapiji uznapredovale/metastatske bolesti imatinib je standard liječenja. To se odnosi i na bolesnike s metastatskim tumorom kojima su metastatske promjene kirurški odstranjene. Standardna doza imatiniba je 400 mg na dan. Ako je moguće odrediti mutacije, preporuka je da se u bolesnika s KIT-mutacijom na eksonu 9 liječenje započne s 800 mg na dan. Liječenje se provodi trajno jer je poznato da prekid liječenja dovodi do brze progresije bolesti u svim slučajevima, čak i ako su metastaze kirurški odstranjene.¹⁶ Doza lijeka može se individualno korigirati (snižavati) ovisno o toksičnim nuspojavama. Učinak terapije potrebno je pažljivo pratiti. Eventualni kirurški zahvati u bolesnika s metastatskom bolesti ne smatraju se standardnim postupkom. Standardni je postupak u slučaju progresije tumora povišenje doze na 800 mg na dan.

Procjena odgovora na terapiju podrazumijeva praćenje promjene veličine (promjer) te promjenu karakteristika gustoće tumora MSCT-om ili MR-om te stoga primjena samo RECIST-kriterija nije dostatna.²⁰ PET CT također je visoko osjetljiv u ranom praćenju tumorskog odgovora, osobito u dvojbim slučajevima, kao i procjeni udaljene proširenosti.

Ne postoje jedinstvene smjernice praćenja nakon kompletnoga kirurškog odstranjenja tumora. Za bolesnike niskog rizika MSCT se preporučuje svakih 6 mjeseci tijekom 5 godina. Nadalje, bolesnike visokog rizika potrebno je češće kontrolirati, što podrazumijeva MSCT svaka 3–4 mjeseca tijekom prve 3 godine, a potom svakih 6 mjeseci, do ukupno 5 godina.

U Hrvatskoj je imatinib odobren samo u liječenju inoperabilnog i/ili metastatskog KIT (CD 117)-pozitivnog GIST-a. Nakon postavljanja dijagnoze standardna doza lijeka je 400 mg na dan, uz praćenje terapijskog odgovora i nuspojava. Liječenje se provodi pod nadzorom onkologa, a odobrava se u kliničkim bolnicama. U slučaju jasne progresije doza se povisuje na 800 mg na dan (2×400 mg) uz redovito praćenje terapijskog odgovora. Trajanje liječenja je sve do progresije bolesti.

Za bolesnike s neoperabilnim/metastatskim GIST-om koji su rezistentni na liječenje, imaju progresiju ili ne podnose imatinib, sunitinib je jedini i provjereni lijek u drugoj liniji liječenja. U SAD-u i EU sunitinib je odobrena standardna terapija druge linije, dok u Hrvatskoj nije, te terapija druge linije ne postoji.

Sunitinib (Sutent®) oralni je višeciljni tirozin kinazni inhibitor: KIT-a, PDGFR α i β , VEGFR 1–3 (engl. »vascular endothelial growth factor receptor«), FLT3 (engl. »FMS-like tyrosin kinase 3 receptor«), RET-a (engl. »glial cell line-derived neurotrophic factor receptor – REarranged during transfection«) i CSF-1R (engl. »macrophage colony-stimulating factor 1 receptor«).²¹ U kliničkom ispitivanju faze III kontroliranom placebom odgovor na terapiju sunitinibom u drugoj liniji liječenja postignut je u 65% bolesnika, njih 7% imalo je parcijalni odgovor, a u njih 58% bolest je stabilizirana.²² Srednje vrijeme do progresije bolesti iznosilo je 27,3 tjedna. Pacijenti s mutacijom KIT-a na eksonu 9 i s tzv. »divljom varijantom« KIT-a imali su veću korist od terapije sunitinibom nego bolesnici s mutacijom na eksonu 11. Rezistencija je i dalje problem liječenja u drugoj liniji, što nije neočekivano s obzirom na to da, slično imatinibu, i sunitinib ima minimalnu učinkovitost prema mutacijama na eksonu 17 KIT-a i eksonu 18 PDGFRA.

Više lijekova novih generacija TKI-a i njihove kombinacije te drugi ciljani lijekovi u raznim su fazama kliničkih ispitivanja za liječenje neoperabilnog ili metastatskog GIST-a nakon rezistencije ili progresije na imatinib, odnosno sunitinib. Lijekovi u ispitivanju jesu: nilotinib (faza III), masitinib (faza III), dasatinib (faza II), sorafenib (faza II), vatalanib (faza II) te kombinacija imatiniba s RAD001 – everolimusom (faza II).^{23,24}

U **adjuvantnom liječenju** GIST-a objavljeni su pozitivni rezultati u ukupno četiri klinička ispitivanja: tri manja faze II i jedno veliko randomizirano ispitivanje faze III.^{25,26} Kliničko ispitivanje faze III (Z9001) na 773 bolesnika pokazalo je da je ukupno preživljenje bez recidiva bolesti nakon godine dana liječenja bilo značajno bolje za ispitanike na imatinibu (97,7%) nego u placeboj grupi (82,3%) čime je rizik od recidiva smanjen za oko 89%. Nadalje, pokazano je da korist od adjuvantnog liječenja imaju bolesnici visokog

Liječenje GIST-a

Multidisciplinarni pristup

Standardna terapija:

- Kompletno kirurško odstranjenje tumora (R0-ekscizija)
- Ako je učinjena R1-ekscizija, preporučuje se ponovna ekscizija ako je moguća

Liječenje inoperabilnog/metastatskog GIST-a:

- Imatinib 400 mg/dan
- Bolesnici s KIT-mutacijom na eksonu 9 (ako je moguće odrediti) = imatinib 800 mg/dan
- Progresija bolesti = povisiti dozu imatiniba na maksimalno 800 mg/dan
- U slučaju primarne rezistencije, nepodnošenja ili progresije na maksimalnu dozu imatiniba započeti sunitinib 50 mg/dan ili kontinuirano 37,5 mg

Adjuvantna terapija (prema NCCN ili ESMO preporukama):

- Bolesnici visokog i srednjeg rizika = imatinib 400 mg/dan tijekom 12 mjeseci
- Ne preporučuje se za bolesnike niskog ili vrlo niskog rizika

Hrvatska:

- imatinib je odobren samo u liječenju inoperabilnog i/ili metastatskog KIT (CD 117)-pozitivnog GIST-a.

Napomena. U Hrvatskoj nije odobreno adjuvantno liječenje niti sunitinib u gore navedenoj indikaciji.

ili eventualno srednjeg rizika, dok je bolesnici s niskim ili vrlo niskim rizikom nemaju. Rizik se procjenjuje na temelju već navedenih klasifikacija rizika (tablice 2–4). S obzirom na rizik od povrata bolesti, prema ESMO i NCCN smjernicama, za bolesnike s visokim ili srednjim rizikom savjetuje se adjuvantna primjena imatiniba u dozi od 400 mg na dan tijekom 12 mjeseci. Za bolesnike niskog ili vrlo niskog rizika koji imaju vrlo dobru prognozu ova se terapija ne preporučuje.^{12,13} Adjuvantna terapija GIST-a u Hrvatskoj nije odobrena od HZZO-a te se stoga i ne provodi.

Kirurško liječenje

Kirurško liječenje GIST-a ima svoje specifičnosti s obzirom na to da se ovi tumori zbog više razloga ne ponašaju kao ostali poznati karcinomi:

1. metastaze se najčešće razvijaju u jetri i peritoneumu, vrlo rijetko u lokoregionalnim limfnim čvorovima,
2. GIST tipično pokazuje tendenciju rasta ekstraluminalno prema slobodnoj trbušnoj šupljini, a ne u lumen šupljeg organa,
3. čak i kad se radi o malignoj formi imaju tendenciju da pomiču (dislociraju) okolne organe, ali ih ne infiltriraju,
4. radi se o mekim, fragilnim tumorima koji mogu rupturirati u trbušnu šupljinu za vrijeme kirurškog zahvata sa značajnim rizikom od peritonealne diseminacije.

Cilj kirurškog liječenja je postizanje kompletne makroskopske resekcije tumora s negativnim histološkim rubovima. Najvažnija značajka kirurškog liječenja GIST-a u usporedbi s operativnim liječenjem ostalih gastrointestinalnih adenokarcinoma jest da ne zahtijeva ekstenzivnu limfadenektomiju. Ekstraluminalni rast ovog tumora daje mogućnost za primjenu minimalno invazivnih tehnika u njihovu liječenju.

Prema dostupnim podacima u trenutku postavljanja dijagnoze 50–60% tumora je lokalizirano. U 75% bolesnika s nemetastatskom bolesti moguće je postići kompletno odstranjenje tumora. S obzirom na navedeno kirurško liječenje primarnoga lokaliziranog GIST-a bez obzira na regiju koju zahvaća omogućuje izlječenje u 50% slučajeva. Nasuprot tomu, kod recidiva odnosno primarno metastatskog oblika GIST-a kurativna (R0) resekcija moguća je samo u malom postotku.

Dalje navedene kirurške smjernice u liječenju GIST-a izvedene su:

1. iz podataka dobivenih pretraživanjem literature PubMed od 1998. do 2006. koristeći se ključnim riječima: 'GIST', 'gastrointestinal stromal tumor' i 'surgery'
2. 2010 GIST GOLS (*Global Opinion Leader Summit*), Helsinki, Finska

Jednjak. Kod GIST-a jednjaka preporučuje se lokalna resekcija za male tumore (manje od 2 cm) uz uvjet da je moguće postići resekciju s negativnim rubovima. Veći tumori i oni lokalizirani blizu gastroezofagealnog spoja liječe se ezofagektomijom po Ivor-Lewisu. Alternativna metoda je operacija Merendino koja uključuje ezofagektomiju s preverzijom živca vagusa i želuca te interpozicijom vijuge jejunuma. Metoda se pokazala funkcionalno boljom u usporedbi s klasičnom Ivor-Lewisovom ezofagektomijom.

Želudac. Bolesnici s GIST-om želuca rijetko razvijaju lokoregionalni recidiv, što omogućuje ograničenu resekciju želuca s negativnim rubovima. Preporučena udaljenost od ruba tumora je 1–2 cm. Potrebno je pripaziti da se ne dogodi ruptura tumora, što je prognostički ekvivalent kirurški inkompletne resekciji. Veličina tumora je najvažniji kriterij

za selekciju kirurškog postupka laparoskopskim ili otvorenim pristupom. Za tumore veće od 10 cm u promjeru preporučuje se otvoreni pristup (laparotomija), koja uključuje postupke:

1. proksimalnu gastrektomiju
2. distalnu gastrektomiju
3. klinastu resekciju.

Za tumore manje od 2 cm laparoskopska klinasta (»wedge«) resekcija sigurna je i onkološki adekvatna jer postoji malen rizik od rupture i peritonealne diseminacije.

Duodenum. Za tumore manje od 1 cm ako su udaljeni 2 cm od Vaterove ampule preporučuje se klinasta resekcija. Segmentalna duodenektomija preporučuje se za tumore veće od 3 cm smještene u D3 i D4-segmentu. Pankreatikoduodenektomija je najbolja opcija za periampularni GIST i velike tumore D1 i D2-segmenta.

Jejunum i ileum. Kod tumora tankog crijeva preporučuje se segmentalna resekcija bez limfadenektomije. Preporučena udaljenost od ruba tumora je 2–3 cm. Tehnički 'teška' resekcija očekuje se kod GIST-a smještenog u području gornjih mezenterijalnih krvnih žila i duodenojejunalnog prijelaza.

Kolon. Bez obzira na lokalizaciju preporučuje se segmentalna kolektomija bez limfadenektomije.

Rektum. Ovisno o smještaju tumora, kao i o udaljenosti tumora od analnog sfinktera indiciran je jedan od ovih kirurških zahvata: abdominoperinealna resekcija rektuma ili anteriorna resekcija rektuma. Ekstenzivnost kirurškog zahvata kod GIST-a rektuma do danas nije definirana s obzirom na to da se u gotovo 40% bolesnika ne postiže kompletna resekcija tumora, što posljedično dovodi do pojave lokoregionalnog recidiva. Za tumore manje od 3 cm alternativna metoda je transanalna ekscizija čiji je nedostatak otežana vizualizacija ekstrarektalne komponente (ekstenzije) tumora. Kod tumora većih od 5 cm alternativno se može rabiti posteriorni transsakralni pristup (Kraske) s klinastom »wedge« resekcijom rektuma koji daje odličnu preglednost bez potrebe za laparotomijom, uz izbjegavanje rizika od urogenitalne disfunkcije koja je moguća nakon totalne mezo-rektalne ekscizije. Slično, kod žena GIST smješten na prednjoj stijenci rektuma može se ukloniti transvaginalnim pristupom.

Metastatski GIST. Za razliku od primarnih lokalizacija tumora rezultati kirurškog liječenja kod metastatske bolesti su razočarali te je potreban multimodalni pristup. Kirurška resekcija rezidualne bolesti može pridonijeti boljemu tumorskom odgovoru na terapiju TKI, eliminirajući ili prevenirajući razvoj rezistentnih klonova.

Neoadjuvantna terapija. Neoadjuvantna terapija imatinibom bitna je kod bolesnika s tumorom smještenim u gastroezofagealnom prijelazu, periampularnom dijelu duodenuma te niskom rektumu da se postigne smanjenje tumorske mase (»down-sizing«) čime se omogućuje izvođenje manje ekstenzivnog kirurškog zahvata. Dokazano je da neoadjuvantna terapija ne povećava rizik od postoperativnih komplikacija, međutim, tijekom terapije u 14% slučajeva javljaju se komplikacije u smislu krvarenja ili perforacije šupljeg organa koje zahtijevaju hitnu kiruršku intervenciju.

Rizik od povrata bolesti i prognoza

Poznato je da GIST želuca ima znatno bolju prognozu od GIST-a tankog crijeva ili rektuma. Prema procjenama NIH-a u ukupnoj populaciji oboljelih od GIST-a njih 44% je visokog, 23,6% srednjeg ili intermedijalnog, a njih 32,4% niskog je ili vrlo niskog rizika.

Smjernice

Prijedlog hrvatskog postupnika za dijagnostiku, liječenje i praćenje oboljelih od GIST-a izradila je radna skupina liječnika, različitih specijalnosti, involviranih u ovu problematiku, uz potporu svojih stručnih društava pri Hrvatskome liječničkom zboru. Prijedlog preporuka donesen je na osnovi suvremenih znanstvenih spoznaja i kliničkog iskustva članova radne skupine te njihovih suradnika. Ideja je da se ostvari djelotvornija i brža dijagnostika GIST-a te standardizira terapijski pristup u svim dijelovima Republike Hrvatske i šire regije. Svrha objavlivanja teksta je poticanje stručne rasprave o ovoj temi prije donošenja definitivnog usuglašenog teksta nacionalnih preporuka.

LITERATURA

- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507–9.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y i sur. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577–80.
- Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 10):280–6.
- Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM i sur. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103:821–9.
- Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005;117:289–93.
- Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N i sur. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005;41:2868–72.
- Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005;100:162–8.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C i sur. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33(5):459–65.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):70–83.
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2008;39(10):1411–9.
- Corless CL, McGreevey L, Haley A i sur. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimetre or less in size. *Am J Pathol* 2002;160:1567–72.
- Casali PG, Jost L, Reichardt P i sur. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Supplement 4):iv64–iv67,doi:10.1093/annonc/mdp 131.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma V.2.2010 www.nccn.org
- D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the Biology and Therapy of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer Control* 2005;12(1):44–56.
- Duensing S, Duensing A. Targeted therapies of gastrointestinal stromal tumors/GIST/-The next frontiers. *Biochem Pharmacol* 2010;80:575–83.
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J i sur. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364/9440:1127–34.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD i sur. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours. *N Engl J Med* 2002;347:472–80.
- Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M i sur. Long-term results from a randomised phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26:620–5.
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD i sur. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26:626–32.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J i sur. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47.
- Faivre S, Delbaldo C, Vera K i sur. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(1):25–35.
- Demetri DG, van Oosterrom AT, Garrett CR i sur. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9544):1329–38.
- Blay JY. A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy: Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST. *Cancer Treat Rev* 2010, doi:10.1016/j.ctrv.2010.11.003.
- Joensuu H, Trent CJ, Reichardt P. Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST. *Cancer Treat Rev* 2011;37:75–78.
- DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR i sur. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumours: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2009;373/9669:1097–104.
- Nilsson B, Sjolund K, Kindblom LG i sur. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Br J Cancer* 2007;96:1656–8.

**HRVATSKE SMJERNICE
ZA PREHRANU OSOBA STARIJE DOBI, DIO I.***

CROATIAN GUIDELINES FOR NUTRITION IN THE ELDERLY, PART I*

DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, ŽELJKO KRZNARIĆ, ŽELJKO REINER,
SPOMENKA TOMEK ROKSANDIĆ, ZIJAD DURAKOVIĆ, ANTOINETTE KAIĆ-RAK,
NINA SMOLEJ NARANČIĆ, JASNA BOŠNIR**

Deskriptori: Starenje – fiziologija; Procjena stanja uhranjenosti; Fiziologija prehrane u starijoj dobi; Prehrambene potrebe; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Starenje uzrokuje brojne tjelesne i psihološke promjene koje mogu utjecati na nutritivne potrebe i nutritivni status. Prisutnost kroničnih bolesti i uzimanje lijekova mogu uzrokovati neravnotežu između potrebe za nutrijentima i prehrambenog unosa, što vodi nastanku malnutricije ili lošeg statusa uhranjenosti. Brojna istraživanja pokazuju da je malnutricija učestali problem među osobama starije dobi. Stoga redovita procjena nutritivnog statusa čini bitan dio zdravstvene skrbi za osobe starije dobi. Pritom je važno uzeti u obzir odrednice geroantropometrije. Fiziološke promjene vezane uz starenje utječu na potrebe za nutrijentima. Energetske potrebe i potrebe za makronutrijentima smanjuju se, međutim potrebe za mikronutrijentima jednake su ili veće nego tijekom zrele dobi. Dodatno, brojne psihosocijalne i socioekonomske promjene koje prate starenje mogu utjecati na prehrambeni unos. Planiranje obroka važan je dio nutritivne njege osoba starije dobi, a veoma važni mogu biti i dodaci prehrani te oralni nutritivni dodaci (enteralni pripravci) koji se propisuju kod dijagnosticirane ili prijeteće malnutricije. Radna skupina koju su činili internisti, gerontolozi, antropolozi, nutricionisti i ostali stručnjaci, posebno upućeni u liječenje gerijatrijskih bolesnika izradila je Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi. Izrada smjernica temeljena je na dokazima iz relevantne medicinske literature te kliničkim iskustvima članova radne skupine.

Descriptors: Aging – physiology; Nutrition assessment; Elder nutritional physiological phenomena; Nutrition requirements; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Aging produces numerous physical and physiologic changes, which in turn alter nutritional requirements and affect nutritional status. The presence of chronic disease, and/or medications can enhance potential disparities between nutrient needs and dietary intake, leading to malnutrition. Indeed, research suggests that malnutrition is a common condition among the elderly. Therefore, regular nutritional assessment should be done as an integral part of healthcare for elderly. Also, it is important to take in consideration all determinants of geroanthropometry. The physiologic changes associated with aging affect requirement for several essential nutrients. In general, the requirement for many nutrients decreases, concomitant with the decrease in energy needs. However, some nutrients are needed in higher amounts. Additionally, various psychosocial and socioeconomic changes that often attend aging may also alter dietary intake. Dietary planning is important part of nutritional care in the elderly. Also, some elderly persons can benefit with dietary supplements and oral nutritional supplements (enteral formulas) which can be prescribed by diagnosed or threatening malnutrition. Croatian guidelines for nutrition in the elderly have been developed by interdisciplinary expert group of Croatian clinicians, gerontologists, anthropologists, nutritionists and other professionals involved with care for elderly population. The guidelines are based on evidence from relevant medical literature and clinical experience of working group.

Liječ Vjesn 2011;133:231–240

Hrvatsko pučanstvo stari, a udio osoba starijih od 65 godina procjenjuje se na više od 16%. Ovaj postotak jedan je od najviših u ionako staroj populaciji Europe. Smatra se da će do 2050. godine u Hrvatskoj više od 30% pučanstva biti

staro 65 i više godina.¹ Također, u razvijenim zemljama 75% svih smrtnih ishoda događa se u osoba dobi iznad 65 godina života. Gerijatrija, odnosno posebnosti organizma osobe tzv. starije dobi te dijagnostike i liječenja bolesti u toj

* Smjernice Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga antropološkog društva i Hrvatskog društva za aterosklerozu Hrvatskoga liječničkog zbora / Guidelines of Croatian Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Croatian Medical Association, Croatian Society of Gerontology and Geriatrics, Croatian Medical Association, Croatian Anthropological Society and Croatian Society of Atherosclerosis, Croatian Medical Association

** Hrvatsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora (dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing.; prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), Hrvatsko društvo za aterosklerozu Hrvatskoga liječničkog zbora (akademik Željko Reiner, dr. med.), Hrvatsko dru-

štvo za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora (prim. dr. sc. Spomenka Tomek Roksandić, dr. med.; prof. dr. sc. Jasna Bošnjak, dipl. ing.), Hrvatsko antropološko društvo (prof. dr. sc. Zijad Duraković, dr. med.; prof. dr. sc. Nina Smolej Narančić, dr. med.), Ured Svjetske zdravstvene organizacije u Hrvatskoj i Akademija medicinskih znanosti Hrvatske – Kolegij za javno zdravstvo – Odbor za prehranu (prof. dr. sc. Antoinette Kaić-Rak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Željko Krznarić, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Centar za kliničku prehranu, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr
Primljeno 3. svibnja 2011., prihvaćeno 4. svibnja 2011.

dobi novi su nezaobilazni vidovi razvoja civilizacije i razvitka medicine.²

Proces starenja povezan je s progresivnim slabljenjem funkcija niza organskih sustava u tijelu, što može utjecati na apsorpciju, transport, metabolizam i izlučivanje prehrambenih tvari. Gubitak okusa, mirisa, oslabljen vid te gubitak funkcionalnog statusa česti su u starijih osoba, a mogu uzrokovati smanjen unos hrane kao rezultat slabog apetita, slabog prepoznavanja hrane i nesposobnosti samostalnog hranjenja.³

Opasnost od pojave malnutricije povećava se sa starenjem zbog tjelesnih, psiholoških, socioloških i ekonomskih promjena koje obilježavaju proces starenja. U starijih osoba može se razviti fiziološka i patološka anoreksija starije dobi, što povećava rizik od malnutricije. Unatoč velikoj učestalosti malnutricija u starijih osoba često izostaje kao dijagnoza i rijetko se liječi. Klinički i epidemiološki podaci pokazuju da pravilna prehrana ima važnu ulogu u očuvanju zdravlja te u sniženju rizika od razvitka nekih kroničnih bolesti u podmakloj životnoj dobi. S tim u svezi, niz podataka upućuje na to da poremećaj ravnoteže u energetskejskoj opskrbi te poremećaj odnosa pojedinih energetskih izvora u prehrani mogu biti povezani s pojavom čimbenika rizika od nastanka kroničnih bolesti. Osim toga, nedostatak ostalih esencijalnih prehrambenih tvari, uključujući nedostatak vitamina i minerala, može dovesti do specifičnih prehrambenih poremećaja ili bolesti koje često zapažamo u starijih.⁴

Vodeći zdravstveni problemi starijih osoba koji se dovode u svezu s načinom prehrane jesu kardiovaskularne bolesti, oštećenja i prijelomi kostiju, imunosni poremećaji, poremećaji bubrežne funkcije, neoplazme, depresija i poremećaji raspoloženja, kognitivni poremećaji, artritis, poremećaji vida i općenito poremećaj stanja uhranjenosti i tjelesne sposobnosti.

Ciljevi rada

Brojne su fiziološke i metaboličke osobitosti te specifični zdravstveni problemi starije dobi koji se odražavaju na nutritivni status i prehranu osoba starije dobi. U Hrvatskoj ne postoje jedinstvene smjernice i prehrambeni standardi koji bi bili namijenjeni starijem pučanstvu. Svjesni navedenih činjenica i posljedične nužnosti za oblikovanje smjernica za prehranu osoba starije dobi u Republici Hrvatskoj, autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ-a), Hrvatsko društvo za gerontologiju i gerijatriju (HDGG) HLZ-a, Hrvatsko antropološko društvo, Hrvatsko društvo za aterosklerozu HLZ-a) te relevantnih institucija (Ured Svjetske zdravstvene organizacije u Hrvatskoj, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske – Kolegij za javno zdravstvo – Odbor za prehranu), organizirali izradu smjernica koje u ovom tekstu predstavljamo.

Smjernice su izrađene s ciljem da razrade probir bolesnika s nutritivnim rizikom, definiraju specifične nutritivne potrebe osoba starije dobi i usmjere prema odabiru najprikladnije nutritivne potpore.

Radna verzija smjernica predstavljena je 9.11. 2010. u Zagrebu. Konačni je tekst revidiran tijekom travnja 2011. godine, uz prihvaćanje primjedaba članova radne skupine pristiglih s pomoću e-pošte.

Metode rada

Tijekom 2010. godine u organizaciji Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu HLZ-a održano je nekoliko stručnih sastanaka na kojima se raspravljalo o pro-

blemu prehrane i nutritivne potpore u osoba starije dobi. U završnoj otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 9.11. 2010. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu HLZ-a, Hrvatskog društva za gerontologiju i gerijatriju (HDGG) HLZ-a, Hrvatskoga antropološkog društva te stručnjaci iz KBC-a Zagreb, Centra za gerontologiju, Zavoda za javno zdravstvo »Dr. A. Štampar«, Referentnog centra MZSS-a za zaštitu zdravlja starijih osoba, Instituta za antropologiju, Ureda Svjetske zdravstvene organizacije u Hrvatskoj i Akademije medicinskih znanosti Hrvatske – Kolegija za javno zdravstvo – Odbora za prehranu. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza, u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade smjernice za enteralnu nutritivnu potporu osoba starije dobi u Republici Hrvatskoj.

Tijekom studenoga 2010. godine, nakon što je izrađena »radna« verzija teksta, još jednom se stupilo u vezu sa svim članovima tima glede možebitnih nadopuna, a primjedbe dostavljene e-poštom uvrštene su u konačni tekst.

Sličan model izrade smjernica bio je primijenjen i ranije pri izradi Hrvatskih smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije⁵ te Hrvatskih smjernica za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti.⁶

Funkcijske promjene u starijoj dobi

S povećanjem životne dobi događaju se mnogobrojne promjene organa i organskih sustava, čiji konačni rezultat mogu biti promjene funkcija i starenje. Zbivaju se brojne homeostatske promjene zbog kojih se organizam znatno sporije oporavlja nakon stanja stresa.⁷

Tjelesna masa u starosti često poraste zbog porasta količine masnoga tkiva, no u visokoj je dobi najčešće smanjena. Proces starenja uzrokuje značajne promjene u sastavu tijela, uključujući smanjenje mišićne mase i povećanje masnog tkiva. Sarkopenija je specifično obilježje starije dobi, a podrazumijeva gubitak mase skeletnih mišića i rezultira smanjenjem mišićne snage. Mišićna se masa s povećanjem dobi smanjuje: u žena prosječno za oko 5 kg, u muškaraca za oko 12 kg, a ukupna količina vode u tijelu smanjuje se za oko 10 do 15% u odnosu prema srednjoj životnoj dobi.⁸

Potporno tkivo također je podložno promjenama. Kosti gube mineralni sastav, što je posebice izraženo nakon menopauze, kada se ubrzava gubitak koštane mase i povećava incidencija osteoporoze. U žena starije dobi učestalost je osteoporoze nekoliko puta viša nego u muškaraca.

Koža postaje tanja, smanjuje se količina potkožnoga masnoga tkiva te koža gubi ulogu izolatora topline. Žlijezde znojnice atrofiraju pa se znojenje smanjuje. Smanjuje se i prokrvljenost kože, što je posebice izraženo u udovima, a posljedica je smanjenoga minutnog volumena srca. U starijih osoba zbivaju se i promjene regulacije topline te promjene središnjega živčanoga sustava. Sve te promjene rezultiraju smanjenjem sposobnosti odavanja, zadržavanja i čuvanja topline.⁹

Masa se srca nešto smanjuje, u miokard se odlaže pigment lipofuscin, a količina kolagena raste, posebice endokardno i epikardno. Od četvrtog desetljeća nadalje minutni volumen srca smanjuje se prosječno za 1% na godinu, a udarni za 0,7%, dok se periferni žilni otpor povećava za oko 1,2%. Frekvencija srca usporava se i srce znatno sporije razvija tahikardiju, a mogući razlog tomu jest smanjenje

elastičnosti (otvrdnuće) arterijske stijenke sa smanjenom osjetljivošću baroreceptora.

Pluća postaju manje elastična, sternokostalni zglobovi neelastični, kao i kralježnica, a rezultat toga je smanjenje širenja prsnoga koša pri disanju. Broj se alveola u starosti ne mijenja, no površina im se smanjuje na četvrtinu površine osobe od 20 godina.¹⁰

Sve se tri temeljne funkcije bubrega u starosti mijenjaju: regulacija količine bikarbonata, izlučivanje vodikovih iona bubrezima i obnavljanje puferskih sustava bubrezima zamjenom kationa iz urina s ionom amonijaka.⁹

Oko polovice osoba dobi od 65 godina nema nijednog zuba. To ovisi, osim o dobi i higijeni usne šupljine, i o pridruženim bolestima. Zbivaju se i promjene krvožilja i živaca usne šupljine, protok krvi kroz žlijezde slinovnice se smanjuje, pa se smanjuje izlučivanje mucina, kao i volumen sekrecije. Jezik također podliježe atrofiji. Gubi se osjet okusa čak i do 70%. U nekim se istraživanjima nalazi podatak o povezanosti između broja (manjka) zuba i snižene koncentracije hemoglobina u serumu, što se zbiva zbog smanjenog unosa bjelancevina povezanog s nedostatkom zuba i mogućnosti žvakanja mesa i njegovih prerađevina.^{11,12}

Mijenja se motilitet jednjaka. U starijih osoba ne dovodi svaki zalogaj hrane do pojave peristaltičkog vala jednjaka, pa se donji sfinkter jednjaka ne otvara svakom prolazu hrane. Ukupna motorička aktivnost jednjaka nije dobro koordinirana, iako se sama ukupna motorička funkcija sa starenjem ne mijenja. Kako se događa da svaki zalogaj hrane ne dovede do pojave peristaltičkoga vala jednjaka i svaki zalogaj hrane ne prolazi, starije osobe gube želju za hranom. S povećavanjem životne dobi pH želučanog soka raste, a sekrecija želuca se smanjuje. Smanjuje se broj stanica koje sudjeluju u procesu apsorpcije i izlučivanja želučanoga soka pa se nerijetko pojavljuje atrofični gastritis. Želučani se motilitet također smanjuje, no obično ne bitno. Atrofični gastritis zahvaća i sluznicu i mišićni dio stijenke. Često postoji hipoklorhidrija ili aklorhidrija. Apsorpcijska površina sluznice tankoga crijeva smanjuje se za oko 30%, a zbog aterosklerotskih promjena prokrvljenost tankoga crijeva smanji se za oko 40%. Također se smanjuje motilitet crijeva.¹³

Nema dovoljno dokaza da se sa starenjem smanjuje apsorpcija hrane, no to se može očekivati zbog smanjenja površine sluznice. Nema ni dovoljno dokaza da se apsorpcija aminokiselina u starosti smanjuje, no apsorpcija masti je polaganija nego što je to uobičajeno. To se objašnjava time da se, vjerojatno zbog sekrecije sekretina amilaze, tripsina i lipaze, smanjene starenjem uspori apsorpcija masti. Često dolazi do divertikuloza i kolonizacije tankog crijeva patogenim i potencijalno patogenim mikroorganizmima. Opstipacija je česta u gerijatrijskoj populaciji, a pridonosi joj smanjena motorička funkcija kolona, smanjen refleks pražnjenja kolona, često smanjeno uzimanje tekućine *per os*, smanjeno uzimanje volumena hrane, a katkad i neurološke bolesti, kao i neke bolesti endokrinog sustava, primjerice hipotireoza. Zbog gubitka tonusa unutarnjeg i vanjskog analnog sfinktera može nastati i inkontinencija stolice. Osim toga smanjen je i minutni volumen srca zbog čega je smanjen mezenterijski i splahnhički protok krvi u probavnom sustavu. Bazalni se metabolizam sa starenjem smanjuje, a smanjuje se i tjelesna aktivnost.¹⁴

Promjene jetre obično su vakuolizacija i propadanje hepatocita, pojava masne infiltracije i smanjenje glikogena jetre. Starije osobe često imaju hipoalbuminemiju, koja se zbiva zbog smanjene sinteze albumina u hepatocitima i zbog katabolizma albumina.¹⁵

Vežano uz promjene endokrinog sustava, serumska razina inzulina u normalnim se uvjetima ne mijenja, no osjetljivost beta-stanica smanjuje se s porastom dobi, a tolerancija glukoze je slabija.¹⁴

Nutritivni status starijih osoba

Smanjen unos hrane i neadekvatna prehrana starije osobe, čak i one relativno zdrave, čine predisponiranima za supklinički nutritivni deficit. S ciljem utvrđivanja nutritivnog statusa gerijatrijske populacije provedene su velike epidemiološke studije, a procjene prevalencije djelomično se poklapaju u nekoliko istraživanja. Prema njima:

- proteinsko-energetska malnutricija relativno je rijetka u neinstytucionaliziranih starijih osoba, pa iznosi 4–5%,
- u domovima za starije i nemoćne osobe malnutricija je znatno češća i iznosi između 19 i 36%,
- hospitalizirane starije osobe najčešće su izložene malnutriciji, u otprilike 65%.¹⁶

Procjene prevalencije pothranjenosti ovisile su i o upotrijebljenim alatima. Primjerice, pri procjeni nutritivnog statusa pacijenata u 60 bolnica rabljeni su različiti alati, pa se tako uporabom *Subjective Global Assessmenta* došlo do podatka od 63,3% pothranjenih, a uporaba *Nutritional Risk Indexa* iznjedrila je podatak prema kojemu je čak 90% hospitaliziranih starijih osoba pothranjeno.¹⁷

Prije definiranja preporuka za prehranu osobe starije dobi treba načiniti procjenu njezina nutritivnog statusa, koja je posebno važna za kliničku primjenu. Očito je da samo na osnovi podataka o količini i sastavu hrane nije moguće procijeniti adekvatnost prehrane pojedine osobe, već je za tu svrhu potrebno provesti izravna mjerenja stanja uhranjenosti. Za to nam služe ponajprije antropometrijske, kliničke i biokemijske metode.

Antropometrijski pokazatelji u procjeni stanja uhranjenosti starijih osoba

Antropometrija je važna komponenta u procjeni stanja uhranjenosti starijih osoba. Na neinvazivan način ova metoda pruža informaciju o količini potkožnoga masnog tkiva i mišićnoj masi tijela, kao i o promjenama tjelesnih dimenzija do kojih dolazi sa starenjem. Antropometrijska procjena stanja uhranjenosti, osim određivanja trenutnog stanja, omogućuje i jednostavno praćenje djelotvornosti prehranbenih intervencija koje su u starosti često potrebne.¹⁸

Među raznim antropometrijskim obilježjima pri procjeni stanja uhranjenosti starijih najčešće se rabe tjelesna masa i indeks tjelesne mase (BMI), kao i opsezi udova i trupa te kožni nabori.^{18–20} Ta su se obilježja odavno pokazala i uspješnim pretkazateljima ishoda pri praćenju stanja uhranjenosti starijih u dužem razdoblju te su stoga uključena i u različite alate kao što je npr. minimalna procjena stanja uhranjenosti (MNA, *Mini Nutritional Assessment*).^{21,22} Osnovne antropometrijske mjere koje se preporučuju za procjenu stanja uhranjenosti starijih osoba jesu visina, težina i iz njih izveden BMI, visina koljena, opsezi nadlaktice i potkoljenice te kožni nabori na nadlaktici i leđima.^{18,21,23} Visina koljena nužna je kao pokazatelj visine tijela kada je do potonje potrebno doći neizravno – procjenom. Opseg nadlaktice zajedno s kožnim naborima na nadlaktici i na leđima pokazatelji su količine potkožnoga masnog tkiva na ruci i na trupu, a opseg potkoljenice važna mjera gubitka količine mišićnog tkiva zbog smanjene tjelesne aktivnosti. Smanjene vrijednosti opsega potkoljenice i nadlaktice bolje su povezane s pothranjenošću nego što je to BMI, a veza je izraženija u stanju bolesti.²⁴ S obzirom na to da se u procjeni rizika

za zdravlje vrlo važnom pokazala i raspodjela masnoga tkiva u tijelu, u uporabu je uvedena procjena središnjeg oblika pretilosti pri čemu se rabe opseg struka i omjer opsega struka i bokova.²⁵

Od svih antropometrijskih obilježja indeks tjelesne mase u najširoj je uporabi za opću procjenu uhranjenosti, i to kao pokazatelj i smanjene i prekomjerne tjelesne mase. Na temelju toga indeksa Svjetska zdravstvena organizacija²⁶ i američki Nacionalni institut za zdravlje²⁷ definirali su kategorije uhranjenosti (mršavost (BMI < 18,5), normalna, odnosno primjerena masa (BMI 18,5–24,99), prvi stupanj prekomjerne mase (BMI 25,0–29,99), drugi stupanj prekomjerne mase (BMI 30,0–39,99) i treći stupanj prekomjerne tjelesne mase (BMI ≥ 40). Pri tome se spomenute granične vrijednosti odnose na cijeli raspon odrasle dobi i ne postoje posebne upute za starije, iako u novije vrijeme mnogi nalaze da granične vrijednosti koje su valjane za srednju dob nisu odgovarajuće i za stariju, a posebno ne za duboku starost.^{25,28–30} Kritike se napose odnose na kategoriju prekomjerne mase od 25,0 do 29,99 kg/m² jer se uvidjelo da su u starijih osoba te vrijednosti indeksa povoljne i da ne nose rizik od povišene smrtnosti.³¹

Antropometrija starijih osoba – gerontoantropometrija – ima svoje specifičnosti. Pri mjerenju starijih osoba potrebno je posvetiti osobitu pozornost tehnici kako bi se smanjile pogreške koje su veće kod starijih nego kod mladih odraslih. Stanovit broj osoba starije životne dobi ne može surađivati pri antropometriji, što je važan preduvjet uspješnosti te metode. Osim toga, neka antropometrijska obilježja ne mogu se mjeriti na standardan način jer se sa starenjem javljaju i specifičnosti u stavu i morfološkoj građi tijela. Nadalje, određen broj starijih osoba slabije je pokretan, ne može samostalno stajati i u kretanju je vezan uz kolica ili je nepokretan i u krevetu. U takvim se slučajevima rabe posebne tehnike mjerenja antropometrijskih osobina koje su razvili Chumlea i suradnici (1987),²³ a preporučuje ih i Svjetska zdravstvena organizacija.¹⁸ One, između ostaloga, omogućuju procjenu visine i težine osoba kojima se ta obilježja ne mogu izravno izmjeriti. Pri tome se rabe dobno specifične regresijske jednadžbe koje su, međutim, specifične za populaciju iz koje su izvedene te je nuždan oprez pri njihovom izboru.

Alati za procjenu nutritivnog stanja starijih osoba – NRS 2002, MUST, MNA

Nutritivni status osoba starije dobi može se procijeniti uz pomoć brzih metoda probira ili detaljnim i opsežnim metodama vrednovanja metaboličke ugroženosti. Svrha je takvih probira otkriti pothranjenost, a potom, ako je potrebno, uključiti nutritivnu potporu. Ishod je nutritivne potpore prevencija i poboljšanje gubitka mentalne ili tjelesne funkcije, smanjenje broja komplikacija vezanih uz bolest ili njezino liječenje, skraćeno vrijeme liječenja i oporavka te smanjenje troškova.

Sve osobe starije od 65 godina trebale bi se podvrgnuti rutinskoj procjeni nutritivnog statusa jednom na godinu. Zbog ograničenja financijskih i kadrovskih resursa zdravstvenih sustava diljem Europe metoda procjene mora biti brza uz primjerenu osjetljivost i specifičnost. Vrijeme potrebno za provođenje procjene ne bi smjelo premašivati 5 minuta.³²

Primjer brze metode probira je NRS-2002, koju preporučuje Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN). Ova je metoda korisna za procjenu stanja bolesnika starije dobi pri primitku u bolnicu.³³ Osim brzog

otkrivanja nutritivno ugroženih osoba ta metoda omogućuje i procjene mogućega daljnjeg pogoršanja stanja ovisno o pratećim bolestima te reevaluaciju bolesnika u kojih se pri primitku nutritivna ugroženost nije mogla procijeniti.

Procjena nutritivnog statusa (NRS 2002) – prikaz alata

INICIJALNI PROBIR		DA	NE
1. Je li bolesnikov BMI manji od 20,5?			
2. Je li bolesnik u posljednja tri mjeseca nenamjerno izgubio na tjelesnoj masi?			
3. Primjećuje li bolesnik smanjen unos hrane u posljednjem tjednu?			
4. Je li bolesnik teško bolestan (npr. intenzivna njega)?			
<ul style="list-style-type: none"> • Ako je odgovor na barem jedno pitanje »da«, potrebno je provesti finalni probir. • Ako je odgovor na sva pitanja »ne«, kod bolesnika je potrebno jednom na tjedan ponoviti probir. 			
FINALNI PROBIR			
Odstupanje u nutritivnom statusu (od normale)		Težina bolesti (povećane potrebe, stresni metabolizam)	
Odsutan 0 bodova	Normalan nutritivni status	Odsutan 0 bodova	Normalne nutritivne potrebe
Blaga pothranjenost 1 bod	Gubitak tj. težine >5% u 3 mjeseca ili unos 50–75% normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu	Blago 1 bod	Fraktura kuka,* kronični bolesnici s akutnim komplikacijama: ciroza jetre,* KOPB* hemodijaliza, dijabetes, onkološki bolesnici prototip težine bolesti
Umjerena pothranjenost 2 boda	Gubitak tj. težine >5% u 2 mjeseca ili ITM <18,5–20,5 + loše opće stanje ili unos 25–50% normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu	Umjereno 2 boda	Velika abdominalna operacija,* moždani udar,* teška pneumonija, hematološka, onkološka bolest
Teška pothranjenost 3 boda	Gubitak tj. težine >5% u 1 mjesecu ili ITM <18,5 + loše opće stanje ili unos 0–25% normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu	Teško 3 boda	Ozljeđa glave,* transplantacija koštane srži Bolesnik u jedinici intenzivnog liječenja (APACHE>10)
Bodova:		+ bodova	
Zbroj bodova:			
Dob: ako bolesnik ima više od 70 godina, dodati 1 bod		= Ukupan zbroj	

* dijagnoze koje studija direktno podupire

- Ukupan zbroj ≥3 bolesnik je u nutritivnom riziku i kod njega je potrebno početi s nutritivnom potporom.
- Ukupan zbroj <3 potrebno je svaki tjedan ponoviti probir.

Ako se bolesnik priprema za veliku operaciju, tada bi bilo potrebno razmisliti o preventivnome nutritivnom planu, pri čemu bi se smanjio/izbjegao povezani rizični status u kojem se bolesnik nalazi.

Brza metoda za procjenu nutritivnog statusa (Mini Nutritional Assessment – MNA[®]) validirana je metoda za brzu procjenu nutritivnog stanja u osoba starije dobi u bolnicama

i domovima za starije i nemoćne, kao i u osoba koje žive samostalno.^{34,35} Zbog posvemašnje zastupljenosti u literaturi koja se bavi problematikom prehrane osoba starije dobi, ovaj alat treba promatrati kao najutjecajniji. Rezultati procjene nutritivnog stanja razlikuju se ovisno o uvjetima u kojima se provodi MNA. Čini se da je ovaj alat najpogodniji kod osoba koje žive neovisno u zajednici. U domovima za starije i u bolnicama suradljivost ispitanika je značajno manja i veća je vjerojatnost pojave raznih smetnja pri izvođenju procjene.³⁶ Metoda MNA nije pogodna za procjenu bolesnika s demencijom ili bolesnika s perkutanom endoskopskom gastrotomom. Procjenjuje se da se metoda MNA ne može provoditi u približno 40% institucionaliziranih bolesnika, no u tim situacijama pri provođenju može značajno pridonijeti medicinsko osoblje.

MNA ima za cilj evaluirati rizik od malnutricije kako bi se osigurala rana nutritivna intervencija ako je potrebna. MNA je metoda koja se sastoji od dva dijela, a sadržava jednostavna mjerenja i kratka pitanja. Prvi je dio kratki probir koji se može provesti u manje od 5 minuta, a po potrebi se procjena može proširiti na sveobuhvatniju metodu što ukupno ne premašuje 10–15 minuta. Provode se osnovna antropometrijska mjerenja (tjelesna masa, tjelesna visina, opseg nadlaktice i potkoljenice), opća procjena (7 pitanja vezanih uz gubitak tjelesne mase, način života, uzimanje lijekova i pokretljivost), pitanja o prehranbenom unosu (8 pitanja vezanih uz broj obroka, unos hrane i vode i mogućnost samostalnog hranjenja) i samoprocjena bolesnika (kako bolesnik doživljava svoj nutritivni i zdravstveni status).^{34,35,37}

Treći predloženi alat, univerzalni obrazac za procjenu malnutricije (*Malnutrition Universal Screening Tool – MUST*), razvijen je u Velikoj Britaniji pod okriljem Britanskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu.³⁸ Iako je ponajprije načinjen za uporabu u populaciji starijih osoba, primjenjuje se i u bolničkoj populaciji. Algoritam procjene sadržava pet koraka, a pokazatelji koji su uključeni u procjenu jesu BMI, informacija o gubitku tjelesne mase i utjecaj stupnja uznapredovalosti bolesti.

Važan dio procjene nutritivnog statusa čini i evaluacija oralnog unosa hrane, što omogućuje prepoznavanje niskog unosa energije i raznih nutrijenata. Za to se rabe razne metode poput 7-dnevnog dnevnika prehrane i 24-satnog prisjećanja. Međutim te su metode vezane uz suradljivost ispitanika. Stoga je u institucijama prikladnija uporaba protokola hranjenja uz bilježenje količine pojedene hrane. Takve protokole potrebno je pratiti barem tri dana zaredom.³²

Laboratorijski biljezi za procjenu stanja uhranjenosti također mogu biti korisni u gerijatrijskoj populaciji, a najčešće upotrebljavan parametar je serumski albumin. On služi kao dobar prognostički pokazatelj, međutim na njegovu serumsku razinu utječe niz procesa poput akutnih i kroničnih upalnih stanja. Nadalje, sam proces starenja, kao i disfunkcija jetre i bubrega mogu uzrokovati niže vrijednosti albumina u serumu. Dodatni nedostatak ovoga pokazatelja jest dugi poluvijek od 18 dana. Posebice u hospitaliziranih bolesnika snižene vrijednosti serumskog albumina rijetko su odraz samo nutritivnog statusa. Ipak, niska razina albumina može biti dobar pretkazatelj rizika od pojave malnutricije.³⁹ Alternativni parametri za procjenu nutritivnog statusa jesu transferin, prealbumin (transtiretin) i bjelančevina koje veže retinol. Poluvijek života tih spojeva kraći je, ali još nije jasno jesu li oni osjetljiviji i specifičniji od albumina, a nedvojbeno je da su teže dostupni i skuplji za određivanje.

Mjerenje mikronutrijenata u serumu nije dio rutinske svakodnevne prakse i izvodi se tek kad se posumnja na nedo-

statak pojedinih nutrijenata. Također, trošak mjerenja ovih pokazatelja nije zanemariv. Nadalje, novija su ispitivanja pokazala da podaci o nenamjernom gubitku tjelesne mase i antropometrijski parametri značajno bolje koreliraju s komplikacijama u gerijatrijskoj populaciji nego serumski albumin i transtiretin.⁴⁰

Status mikronutrijenata u starijih osoba

Veliko europsko epidemiološko istraživanje Euronut-SENECA, u kojem je sudjelovalo 1005 osoba starih između 74 i 79 godina, procijenilo je da 23,8% ispitivane muške te 46,8% ispitivane ženske populacije ima nizak unos barem jednog od navedenih nutrijenata: kalcija, željeza, retinola, beta-karotena, vitamina B1, B6 te vitamina C. Deficit vitamina B12 uočen je u 23,8% sudionika istraživanja, a deficit vitamina D u 36% sudionika te 47% sudionica. U institucionaliziranih starijih osoba prevalencija nedostatka mikronutrijenata pokazala se višom nego u neinstitucionaliziranih starijih osoba. Posebice se to odnosi na vitamin B1, B6, B12, folnu kiselinu, vitamin C, vitamin E te selen.⁴¹

Najčešći deficiti koji pogađaju oboljele starije osobe jesu nedostatak bjelančevina, željeza, cinka, selena, vitamina B1, B6, B12 i vitamina D.⁴²

Prevalencija pre niskih koncentracija vitamina B12 u krvi varira između 10% (ako se koncentracija vitamina B12 od 150 do 200 pg/ml smatra normalnom) i 43% (ako se za starije osobe poželjnom smatra koncentracija od 300 do 350 pg/ml).⁴³

Prevalencija nedostatka folne kiseline u starijih osoba varira od 4 do 50%, a institucionalizirane starije osobe češće su pogođene deficitom.⁴⁴

Klinička očitovanja lošega nutritivnog statusa u starijih osoba

Starenje je praćeno promjenama koje mogu narušiti uzimanje hrane, njezinu probavu i metabolizam. Gubitak tjelesne mase i anoreksija čest su i težak klinički problem u starijih osoba. Anoreksija i gubitak tjelesne mase (koji je u velikoj mjeri rezultat sarkopenije, odnosno gubitka mišićne mase) starije osobe čine podložnijima pojavi malnutricije i kaheksije, posebice kada obole. Proteinsko-energetska malnutricija može rezultirati teškim posljedicama. Naime, pothranjene starije osobe imaju veći rizik od smrtnosti, smanjenu funkciju imunskog sustava, podložnije su infekcijama, prijelomima bedrene kosti, padovima, anemiji, edemima, slabljenju kognitivnih funkcija, nastanku dekubitusa te im je smanjena kvaliteta života. Nadalje, važno je naglasiti da je prevalencija kroničnih bolesti među starijim osobama visoka, a pothranjenost se u takvim slučajevima može povezati sa slabijim ishodom liječenja, povećanim rizikom od komplikacija te znatno dužim trajanjem hospitalizacije.⁴⁵

Također, uočeno je da se epizode sepse javljaju znatno češće u jako pothranjenih hospitaliziranih starijih osoba.⁴⁶

Nedostatak vitamina D vodi razvitku osteomalacije, rahitisa i miopatije. Povezan je sa smanjenom gustoćom koštane mase, narušenom pokretljivošću, povećanim rizikom od padova te vjerojatno povećanim rizikom od nastanka dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti i reumatoidnog artritisa. Nedostatak folne kiseline uzrokuje makrocitnu anemiju i povišenu razinu homocisteina, a povezan je s povećanim rizikom od kolorektalnog karcinoma i slabljenja kognitivnih funkcija te depresije.⁴¹

Već umjereno snižena razina vitamina B12 povezana je s bolestima krvožilnog sustava te neurodegenerativnim poremećajima poput depresije i narušenih kognitivnih sposob-

nosti. Nadalje, manjak vitamina B12 povezan je s razvojem i napretkom depresije, posebice ako nedostatak vitamina B12 prati i nedostatak folne kiseline.⁴³

Preporučeni unos makronutrijenata i mikronutrijenata u starijih osoba

Fiziološke promjene koje prate proces starenja utječu na nutritivne potrebe starijih osoba.

Potrebe za energijom mogu se primjerice smanjiti za čak 25%. Uzroci su višestruki. Naime, organizam u starosti za osnovne funkcije troši energiju znatno manjim intenzitetom. Nadalje, većina odraslih osoba svakog desetljeća života gubi 2–3% mišićne mase, a tijelo troši manje energije za održavanje tjelesnih masnoća nego za održavanje mišićne mase. Na kraju, zahvaljujući znatno slabijoj tjelesnoj aktivnosti, starije osobe trebaju i troše znatno manje energije u svome svakodnevnom životu.

Kod zdravih starijih osoba, posebice u odsutnosti bolesti bubrega i jetre, preporuke za dnevni unos bjelančevina nisu bitno različite od preporuka za odrasle osobe. Bjelančevine bi dnevno trebale osiguravati 12–15% ukupno unesene energije, odnosno, preporučeni dnevni unos (RDA) iznosi 0,8 g/kg tjelesne mase. Ova je vrijednost minimalna količina koja je potrebna kako bi se izbjegao progresivni gubitak mišićne mase. Međutim, postoje snažni dokazi prema kojima bi unos bjelančevina u starijih trebao biti i viši od ovoga. Rezultati brojnih istraživanja pokazuju da veći unos bjelančevina može poboljšati mišićnu masu te snagu starijih osoba, njihov imunostatus, cijeljenje rana, zdravlje kostiju pa čak i vrijednosti krvnog tlaka. Zabrinutost zbog potencijalno neželjenog djelovanja velikog unosa bjelančevina na zdravlje kostiju, kardiovaskularni sustav, bubrežne te neurološke funkcije, s obzirom na nedostatak pouzdanih znanstvenih dokaza, za sada je neutemeljena. Štoviše, čini se da se svi navedeni poremećaji popravljaju s većim unosom bjelančevina te se dnevni unos do 1,5 g/kg bjelančevina (15–20% ukupno unesene energije) drži razumnim ciljem za starije osobe. U posebnim okolnostima, primjerice, kada zbog kataboličkih procesa dolazi do izrazitoga gubitka mišićne mase, potrebe za bjelančevinama još su veće.⁴⁷

Unos prehrambenih masnoća preporučuje se ograničiti na 30% ukupnog energetskog unosa ili manje. RDA esencijalnih masnih kiselina može se ostvariti unosom svega 9–10 g esencijalnih masnih kiselina na dan (otprilike 2–3% ukupnog energetskog unosa). Važno je napomenuti da smanjenje unosa masti na manje od 20% ukupnoga dnevnog energetskog unosa može negativno utjecati na kvalitetu prehrane.

RDA-vrijednosti za ugljikohidrate, i jednostavne i složene, nisu utvrđene, niti je neki šećer definiran kao esencijalan. Trenutačno postoji konsenzus oko preporučenog unosa ugljikohidrata, a prema njemu, preferira se unos koji će osigurati 55–60% ukupnoga dnevnog energetskog unosa. S obzirom na to da se podnošenje ugljikohidrata smanjuje sa starenjem, oni bi u najvećoj mogućoj mjeri trebali biti složeni.

Prehrambena su vlakna polisaharidne komponente biljnih namirnica. Topljiva vlakna (primjerice pektin, fruktooligosaharidi) služe kao supstrat bakterijskoj mikroflori te se razgrađuju do kratkolančanih masnih kiselina – acetata, butirata, propionata – nutrijenata važnih za održavanje crijevne sluznice. Topljiva prehrambena vlakna mogu se i apsorbirati te osigurati do 5% potreba organizma za energijom. Netopljiva vlakna (primjerice celuloza, hemiceluloza, lignin) ulaze u probavni sustav i izlaze iz njega gotovo nepro-

mijenjena. Također mogu apsorbirati vodu, a pripisuje im se laksativno djelovanje, jer sprječavaju konstipaciju (začep) i osiguravaju redovito pražnjenje crijeva. Odgovarajući unos vlakana važan je u prevenciji i liječenju bolesti srca, dijabetesa tipa II, divertikuloze i začepa, dakle u stanjima koja nerijetko pogađaju starije te je stoga preporučljivo obratiti pozornost na sadržaj vlakana u prehrani, dodacima prehrani ili enteralnim pripravcima za starije osobe. Prema podacima ispitivanja NHANES III (*The National Health and Nutrition Examination*), dnevni unos prehrambenih vlakana u muškaraca starijih od 70 godina iznosi svega 50% preporučenog unosa, a u žena iznad 70 godina 65% preporučenog unosa.⁴⁸

Prema općim preporukama dnevni unos tekućine trebao bi iznositi oko 30 ml/kg tjelesne mase. Možemo računati i tako da bi trebalo osigurati 100 ml/kg za prvih 10 kg, 50 ml/kg za idućih 10 kg i 15 ml/kg na ostalu tjelesnu težinu. Važno je voditi računa da se i pothranjenim osobama osigura barem 1500 ml tekućine na dan, osim kada je to kontrindicirano i kada je potrebno ograničiti unos tekućine. Procjena ravnoteže tekućina ključna je za dijagnozu određenih nespecifičnih tegoba i promjena u ponašanju koja se mogu javiti kod starijih pacijenata. Također, dehidracija i neravnoteža elektrolita može pridonijeti nekim poremećajima koje je teško dijagnosticirati.⁴⁹

Preporučeni unos makronutrijenata za gerijatrijsku populaciju prikazan je u tablici 1.

Tablica 1. *Preporučeni unos makronutrijenata za gerijatrijsku populaciju (Width, Mary; Reinhard, Tonia. Clinical Dietitian's Essential Pocket Guide, The: Essential Pocket Guide, 1st ed. 2009)*

Nutrijent – Jedinica /Nutrient – Unit	Muškarci/Males; 51+	Žene/Females; 51+
Energija/Energy, kcal	2204	1978
Ugljikohidrati /Carbohydrates, g	130	130
Bjelančevine/Proteins, g	56	46
Ukupne masnoće /Total fat, g	RDA nije definiran /RDA not defined; 20–35%	RDA nije definiran /RDA not defined; 20–35%
Linolna kiselina /Linoleic acid, g	14	11
α -linoleinska kiselina / α -linolenic acid, g	1,6	1,1
Zasićene masnoće /Saturated fat	< 10%	< 10%
Kolesterol/Cholesterol, g	<300	<300
Prehrambena vlakna /Nutritive fibers, g	30	21

I dok se kod starijih osoba potrebe za energijom smanjuju u usporedbi s potrebama u odrasloj dobi, potrebe za mikronutrijentima ostaju jednake ili se čak povećavaju. Zbog toga je, kao i zbog već nabrojanih čimbenika neadekvatnog unosa hrane, gerijatrijska populacija posebno izložena riziku od nedostatka mikronutrijenata.

Preporučeni unos mikronutrijenata za gerijatrijsku populaciju prikazan je u tablici 2.

Preporuke u svezi s uzimanjem pripravaka vitamina, minerala i drugih tvari podrijetlom iz hrane u starijih osoba

Što se tiče uzimanja vitaminsko-mineralnih dodataka prehrani, službeni stav *American Medical Association*, a i autorâ ovih preporuka jest da zdrave starije osobe, koje u

Tablica 2. Preporučeni unos mikronutrijenata za gerijatrijsku populaciju (Width, Mary; Reinhard, Tonia. *Clinical Dietitian's Essential Pocket Guide, The: Essential Pocket Guide, 1st Edition. 2009*)Table 2. Recommended micronutrient intake for geriatric population (Width, Mary; Reinhard, Tonia. *Clinical Dietitian's Essential Pocket Guide, The: Essential Pocket Guide, 1st Edition. 2009*)

Nutrijent – Jedinica /Nutrient – Unit	Muškarci/Males				Žene/Females			
	DRI		UL		DRI		UL	
	51–70 godina/years	70+ godina/years	51–70 godina/years	70+ godina/years	51–70 godina/years	70+ godina/years	51–70 godina/years	70+ godina/years
Vitamin A, µg	900	900	3,000	3,000	700	700	3,000	3,000
Vitamin D, µg	15	15	50	50	10	10	50	50
Vitamin E, mg	15	15	1,000	1,000	15	15	1,000	1,000
Vitamin K, µg	190	190	ND	ND	120	120	ND	ND
Vitamin B6, mg	1,7	1,7	100	100	1,5	1,5	100	100
Vitamin B12, µg	2,4	2,4	ND	ND	2,4	2,4	ND	ND
Biotin, µg	30	30	ND	ND	30	30	ND	ND
Kolin/Choline, mg	550	550	3,500	3,500	425	425	3,500	3,500
Folna kiselina/Folic acid, µg	400	400	1,000	1,000	400	400	1,000	1,000
Niacin, mg	16	16	35	35	14	14	35	35
Pantotenska kiselina /Pantothenic acid, mg	5	5	ND	ND	5	5	ND	ND
Riboflavin, mg	1,3	1,3	ND	ND	1,1	1,1	ND	ND
Tiamin/Thiamine, mg	1,2	1,2	ND	ND	1,1	1,1	ND	ND
Krom/Chromium, µg	30	30	ND	ND	20	20	ND	ND
Bakar/Copper, µg	900	900	10,000	10,000	900	900	10,000	10,000
Fluor/Fluorine, mg	4	4	10	10	3	3	10	10
Jod/Iodine, µg	150	150	1,100	1,100	150	150	1,100	1,100
Željezo/Iron, mg	8	8	45	45	8	8	45	45
Magnezij/Magnesium, mg	420	420	350	350	320	320	350	350
Mangan/Manganese, mg	2,3	2,3	11	11	1,8	1,8	11	11
Molibden/Molybdenum, mg	45	45	2,000	2,000	45	45	2,000	2,000
Nikal/Nickel, mg	ND	ND	1	1	ND	ND	1	1
Fosfor/Phosphorus, mg	700	700	4,000	3,000	700	700	4,000	3,000
Selen/Selenium, µg	55	55	400	400	55	55	400	400
Natrij/Sodium, mg	<2,400	<2,400	ND	ND	<2,400	<2,400	ND	ND
Vanadij/Vanadium, mg	ND	ND	1,8	1,8	ND	ND	1,8	1,8
Cink/Zinc, mg	11	11	40	40	8	8	40	40

DRI – dnevni preporučeni unos/dietary reference intakes; UL – gornja granica unosa/upper limit of intake; ND – nije definirano/not defined

svakodnevnoj prehrani jedu raznovrsne namirnice i nemaju dokazani nedostatak vitamina i/ili minerala, ne trebaju redovito uzimati vitaminsko-mineralne dodatke prehrani. Ako zbog smanjene potrošnje hrane ili poremećaja apsorpcije hranjivih tvari takve osobe uzimaju dodatke prehrani, preporučuje se uzimati pripravke koji po svojem sastavu osiguravaju do 150% RDA za pojedine nutrijente. U tom slučaju dobro je obratiti pozornost na deklaraciju kako bi se provjerile količine pojedinih nutrijenata i sastav dodataka prehrani.

Danas je poznat povoljan učinak omega-3 masnih kiselina na smanjenje razine triglicerida u krvi kada se uzimaju u višoj dozi (3–4 g/dan) te njihovo antiaritmičko djelovanje odnosno djelovanje na prevenciju nagle smrti u bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda (kada se uzimaju u dozi od 1 g/dan).^{50,51} Neka su epidemiološka istraživanja pokazala da povećan unos omega-3 masnih kiselina usporava razvitak staračke demencije te smanjuje rizik od nastanak Alzheimerove bolesti, ali i ublažava simptome u onih koji imaju te bolesti.⁵²

Brojna su klinička ispitivanja također pokazala da uzimanje vitamina B12 i folne kiseline uspješno smanjuje razinu homocisteina te posljedično umanjuje rizik od nastanka

kardiovaskularnih bolesti. I dok je u odraslih osoba učinak folne kiseline na razinu homocisteina i veći nego učinak vitamina B12, u starijih se osoba zbog značajne prevalencije deficita vitamina B12 preporučuje kombinacija folne kiseline i vitamina B12. Također, zbog prethodno navedenih posljedica nedostatka vitamina B12, koji je u starijoj populaciji relativno čest, preporučuje se u toj dobi redovita kontrola razine vitamina B12, a možda bi se moglo razmisliti i o davanju vitamina B12 svim osobama starijim od 50 godina, no to se u ovom trenutku ne preporučuje.⁴³

Utjecaj uzimanja vitamina B12 i B6 u svrhu primarne i sekundarne prevencije kroničnih bolesti povezanih sa starenjem, ispitan je u više istraživanja. Prema reviziji objavljenoj u siječnju 2011. godine uzimanje navedenih vitamina možda bi moglo biti korisno u prevenciji moždanog udara, depresije te eventualno makularne degeneracije, ali ne i u prevenciji kardiovaskularnih bolesti i kognitivnih poremećaja u starijih osoba.⁵³

Narušena funkcija bubrega zbog starenja može smanjiti bubrežnu hidroksilaciju 25-hidroksivitamina D do aktivnog 1,25-dihidroksivitamina D. Također, do 50% starijih osoba nema odgovarajuću količinu vitamina D zbog nedovoljne izloženosti suncu, stanjene kože te zbog smanjenog unosa

mesa, mlijeka i mliječnih proizvoda. Koštana masa smanjuje se s godinama života, a rizik od osteoporoze i prijeloma kostiju raste. Uzimanje kombinacije vitamina D i kalcija može smanjiti gubitak koštane mase u kralježnici te vratu bedrene kosti i incidenciju nevertebralnih prijeloma u starijih osoba.⁵⁴ Oralni unos 700–800 IU vitamina D na dan dovoljan je za smanjenje rizika od prijeloma bedrene kosti, kao i nevertebralnih prijeloma kod starijih osoba.⁵⁵

Znanstveno nije dokazano da uzimanje vitamina s antioksidacijskim djelovanjem ima korisne učinke u prevenciji kardiovaskularnih bolesti i karcinoma te na smanjenje ukupne smrtnosti, pa se smatra da uzimanje ovih vitamina u starijih osoba nije opravdano.⁵⁶

Nutrijenti koji uneseni u prevelikim količinama mogu biti toksični za starije osobe jesu vitamin A, cink i željezo. Stoga je potrebno obratiti pozornost da se ne prekoračuju preporučene dnevne doze navedenih tvari.

Smjernice za planiranje obroka^{57–59}

Potaknuto svjetskom prehrambenom politikom i aktivnostima vezanim za njezin razvoj, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske na prijedlog Nacionalnog vijeća za zdravstvo još je 1996. godine poduprlo izradu Nacionalne prehrambene politike.

U tu svrhu izradilo je i nacrt Hrvatske prehrambene politike. Pozivajući se na preporuke WHO-a i FAO-a, u svoje je prioritete ciljeve uvrstilo i osiguranje prehrane za socijalno ugrožene i vulnerabilne skupine pučanstva u koje svakako pripadaju i osobe starije životne dobi, kojih prema popisu stanovništva od 2001. godine ima 693 540 čime se Republika Hrvatska svrstava u skupinu zemalja sa starim pučanstvom.

Poznata je činjenica da u Republici Hrvatskoj ne postoji značajnija pothranjenost pučanstva zbog nedostatka hrane. Međutim, sve su prisutniji specifični prehrambeni deficiti u smislu neodgovarajuće kvalitete hrane, a koji kao odraz svjetske gospodarske recesije na naše prilike postaju sve izraženiji zbog slabijeg ekonomskog stanja, poglavito kada je riječ o starijim osobama.

Jednako tako, u Republici Hrvatskoj trenutačno ne postoje smjernice vezane uz prehranu starijih osoba, kao ni definirani energetske i nutritivni zahtjevi za pojedine obroke već se rabe preporuke iz dostupne svjetske literature.

Dosadašnja istraživanja koja se temelje na rezultatima dobivenim tijekom Znanstveno-istraživačkog projekta Ministarstva znanosti i tehnologije pod nazivom »Registar zdravstvenih potreba starijih ljudi za institucijskom skrbi« od 2003. godine, kao i rezultatima dobivenim tijekom rutinskih analiza gotovih obroka hrane iz domova za starije osobe, pokazuju da postoje manja odstupanja u energetske vrijednosti obroka, ali i u međusobnom odnosu nutritivnih komponenta.

Prigodom slaganja dnevnog obroka za starije osobe potrebno je:

1. procijeniti zdravstveno stanje osobe te njezinu tjelesnu aktivnost, temeljem koje će se odrediti izbor hrane i način prehrane te osobe,
2. osigurati dovoljan unos tekućine (7–8 dl) u obliku vode, čaja, negaziranih napitaka na bazi voća,
3. izraditi jelovnike primjerene populaciji starijoj od 65 godina,
4. osigurati dovoljan unos energije putem obroka pravilno raspoređenih tijekom dana,
5. uravnotežiti dnevne obroke tako da je omjer unosa bjelancevine, masti, ugljikohidrata i vlakana u preporučenim omjerima,

6. zbog nemogućnosti starijih osoba da unesu dovoljne količine energije osnovnim obrocima, uvesti najmanje tri međuobroka,
7. međuobroke temeljiti na lakoprobavljivoj kašastoj i tekućoj hrani, uključujući svježe voće i proizvode na bazi voća, a eventualno i vitaminskim i mineralnim pripravcima te drugim dodacima prehrani, ovisno o potrebama starije osobe,
8. provoditi trajni nadzor nad cjelodnevnom prehranom i kvalitetom obroka osoba starije životne dobi.

Tablica 3. Smjernice za energetske raspodjelu obroka
Table 3. Guidelines for energy distribution in meals

Vrsta obroka/Type of meal	% dnevnih potreba/daily requirements
Zajutak/Breakfast	25
Međuobrok/Snack	15
Ručak/Lunch	30
Međuobrok/Snack	10
Večera/Dinner	20

Obogaćivanje hrane

U specifičnim situacijama, kada je potrebna dodatna količina energije ili pojedinih makronutrijenata, može se posegnuti za pojedinim namirnicama bogatim energijom ili bjelancevinama poput nekih ulja, vrhnja, mlijeka s visokim udjelom masti, maslaca, sladova, meda. Također, postoje i komercijalni modularni pripravci koji se sastoje od jedne vrste makronutrijenta (ugljikohidrata, bjelancevina ili masti) u obliku praha ili tekućine. Većina takvih pripravaka nema okusa i može se umiješati u hranu poput mlijeka, jogurta, umaka, juha i slično. Nekoliko provedenih istraživanja pokazalo je da se na taj način može povećati unos energije i bjelancevina.^{60,61} Međutim često opažen nedostatak mikronutrijenata u starijoj dobi puno je teže nadoknaditi sličnim dodacima.⁶² Učestali međuobroci, slatkog ili slanog okusa mogu biti praktičan i učinkovit dodatak nutritivnoj potpori pothranjenih osoba starije dobi. Male obroke vrlo dobro prihvaćaju i dementne osobe.³²

Oralni enteralni pripravci

Većina istraživanja koja su proučavala nutritivnu potporu u osoba starije dobi uključivala je uporabu enteralnih pripravaka. Nedavno objavljena meta-analiza pokazala je nižu stopu smrtnosti i manje komplikacija u pothranjenih hospitaliziranih starijih bolesnika koji su uzimali oralne enteralne pripravke. Najbolji rezultati primijećeni su u osoba starijih od 75 godina, koje su uzimale dodatnih 400 kcal/dan, osoba u lošem općem stanju i u izrazito pothranjenih osoba.⁶³

Sukladno ESPEN-ovim smjernicama za enteralnu prehranu u gerijatrijskoj populaciji, enteralni pripravci povećavaju unos energije i nutrijenata te mogu poboljšati nutritivni status. Oralno primijenjeni enteralni pripravci indicirani su u pothranjenih osoba starije dobi ili osoba koje su izložene riziku od malnutricije. Preporučljivo ih je primijeniti rano kod potvrđenoga nedostatnog unosa hrane, nenamjernoga gubitka tjelesne mase od 5% u 3 mjeseca ili 10% u 6 mjeseci ili kada je BMI ispod vrijednosti 22 kg/m².⁶⁴

Kada se promišlja primjena oralnih enteralnih pripravaka, važno je slijediti neka opća pravila. Većini bolesnika bit će potrebno propisati dodatne pripravke tijekom određenog razdoblja, obično tijekom jednog do tri mjeseca kako bi se mogli evaluirati učinci takve potporne terapije. U početku se mogu javiti teškoće pri prihvaćanju pripravaka te je po-

trebno motivirati osobu i ponuditi različite okuse ako postoje određene preferencije. Preporučljivo ih je uzimati između obroka, a u određenim situacijama i prije spavanja.

Većina pripravaka kreće se u kalorijskom rasponu koji osigurava 1 – 1,5 kcal po mililitru. Dostupni su i visokokalorični pripravci (1,5–2 kcal/ml) koji osiguravaju visok unos energije u manjem volumenu te pripravci s dodanim prehrambenim vlaknima koji su posebno pogodni za starije osobe sklone konstipaciji. Za bolesnike s izraženom hipoproteinemijom dostupni su pripravci s visokim udjelom bjelančevina. Kao realan cilj za unos kalorija enteralnim pripravcima valja postaviti postizanje dodatnog unosa 400 – 600 kcal.^{32,49}

Oralne nutritivne pripravke propisuju liječnici obiteljske medicine po preporuci specijalista, bilo kod detektirane ili prijetuće malnutricije ili kod bilo kojeg kliničkog stanja kod kojeg može biti koristan takav oblik nutritivne potpore.

Smjernice za prehranu osoba starije dobi – zaključci:

- Osobama starijim od 65 godina treba rutinski procijeniti nutritivni status jednom na godinu, a osobama starijim od 75 godina po potrebi i češće od jednom na godinu. Procjenu provodi izabrani liječnik u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, odnosno nutritivni timovi (liječnik, medicinska sestra, nutricionist, farmaceut) u bolnicama i domovima za starije i nemoćne.
- Za procjenu nutritivnog statusa osoba starije dobi preporučuju se validirane metode – NRS 2002 za hospitaliziranu populaciju, MNA za domove umirovljenika i opću populaciju te MUST za sve osobe starije dobi.
- Prikladnom antropometrijskih mjerenja treba uzeti u obzir odrednice geroantropometrije. Opseg potkoljenice važna je mjera gubitka količine mišićnog tkiva zbog smanjene tjelesne aktivnosti. Smanjeni opseg potkoljenice i nadlaktice bolje su povezani s pothranjenošću nego što je to BMI, a povezanost je izraženija u bolesnih. Granična vrijednost BMI koja upućuje na rizik od pohranjenosti za osobe starije dobi jest 22 kg/m². Vrijednosti indeksa tjelesne mase od 25,0 do 29,99 kg/m² ne smatraju se nepovoljnima jer ne nose rizik od povećane smrtnosti. Uz BMI, za procjenu uhranjenosti starijih osoba preporučuju se dodatna antropometrijska obilježja (visina koljena, opsezi nadlaktice i potkoljenice te kožni nabori na nadlaktici i leđima), i to posebno kod nemogućnosti izravnog mjerenja visine i težine starije osobe.
- Energetski unos niži je u osoba starije dobi. Dnevne energetske potrebe smanjuju se za 10% u dobi od 51 do 75 godina, a nakon toga smanjuju se za još 10% po desetljeću.
- Omjer makronutrijenata koji služi kao orijentir za planiranje dnevne prehrane kreće se u rasponu od 10 do 35% energije iz bjelančevina, 20–35% energije iz masti i 45 – 65% energije iz ugljikohidrata. Kod bolesti koje zahtijevaju promjene omjera makronutrijenata valja korigirati zadane omjere.
- Udjeli makronutrijenata u prehrani osoba starije dobi propisani su DRI-vrijednostima u ovisnosti o dobi. Posebnu pozornost potrebno je posvetiti mogućem nedostatku kalcija, vitamina D, B12 i folne kiseline.
- Pripremu i planiranje obroka potrebno je prilagoditi fiziološkim promjenama u osoba starije dobi te bolestima koje nose specifične promjene vezane uz prehranu. Dnevni raspored obroka potrebno je uskladiti s energetske udjelima propisanim preporukama.
- Potrebno je osigurati dostatnu količinu tekućine. Količinu vode u pravilu računamo tako da se u prosjeku osigura oko 30 ml/kg vode na dan, odnosno da se osigura 100 ml/kg za prvih 10 kg, 50 ml/kg za idućih 10 kg i 15 ml/kg na ostalu tjelesnu težinu. Važno je voditi računa da se i pothranjenim osobama osigura barem 1500 ml tekućine na dan, osim kada je to kontraindicirano i kada je potrebno ograničiti unos tekućine.
- Oralno primijenjeni enteralni pripravci indicirani su u pothranjenih osoba starije dobi ili osoba koje su izložene riziku od malnutricije. Preporučuje se primijeniti ih rano kod potvrđenog nedostatnog unosa hrane, namjernoga gubitka tjelesne mase od 5% tijekom 3 mjeseca ili 10% tijekom 6 mjeseci ili kada je BMI ispod 22 kg/m².

LITERATURA

- Murgić J, Jukić T, Tomek-Roksandić S, Ljubičić M, Kusić Z. The ageing of Croatian population. *Coll Antropol* 2009;33(2):701–5.
- Duraković Z, Mišigoj-Duraković M. Anthropology of aging. *Encyclopedia of life support system (EOLSS)*. Oxford: Eolss Publishers; 2006.
- Mahan LH, Escott-Stump S. *Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy*. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2004.
- Basics in Clinical Nutrition. U: Sobotka, ur. 1. izd. Prag: ESPEN; 2004.
- Krzrnarić Z, Juretić A, Šamija M i sur. Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kakeksije. *Liječ Vjesn* 2007;129:381–6.
- Krzrnarić Z, Kolaček S, Bender DV i sur. Hrvatske smjernice za primjenu parenteralne prehrane u bolesnika s Crohnovom bolesti. *Liječ Vjesn* 2010;132(1–2):1–7.
- Duraković Z, Mišigoj-Duraković M. Does chronological age reduce working ability? *Coll Anthropol* 2006;30:213–9.
- Sieber CC. Nutrition in the elderly, pathophysiology – sarcopenia. *e-SPEN. Eur e-J Clin Nutr Metabol* 2009;suppl 4:e77–e80.
- Duraković Z, ur. Gerijatrija – Medicina starije dobi. Zagreb: CT poslovne informacije; 2007.
- Žuškin E, Mustajbegović J, Schachter NE i sur. Respiratory findings in a nursing home population. *Arc Gerontol Geriatr* 2007;44:153–61.
- Lamya M, Mojonb P, Kalykakis G, Legrand R, Butz-Jorgensen E. Oral status and nutrition in the institutionalized elderly. *J Dentistry* 1999;27:443–8.
- Leischker AH, Kolb GF, Felschen-Ludwig S. Nutritional status, chewing function and vitamin deficiency in geriatric inpatients. *Eur Geriatr Med* 2010;1:207–12.
- Bhuttoa A, Morley JE. The clinical significance of gastrointestinal changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 2008;11:651–60.
- Stanga Z. Basics in clinical nutrition: Nutrition in the elderly. *e-SPEN. Eur e-J Clin Nutr Metabol* 2009;4:e289–e299.
- Timchenko NA. Aging and liver regeneration. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20(4):171–6.
- Tanvir Ahmed, Nadim Haboubi. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging* 2010;5:207–16.
- Pablo AM, Izaga MA, Alday LA. Assessment of nutritional status on hospital admission: nutritional scores. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:824–31.
- WHO. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series no. 854. Geneva: WHO; 1995.
- Chumlea WC, Vellas B, Guo SS. Malnutrition or healthy senescence. *Proc Nutr Soc* 1998;57:593–8.
- Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, part I: History, examination, body composition, and screening tools. *Nutrition* 2000;16:50–63.
- Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: the Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996;54 Suppl:59–65.
- Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA(R)): Review of the literature – What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006;10:466–87.
- Chumlea WC, Roche AF, Mukherjee D. Nutritional assessment of the elderly through anthropometry. Columbus: Ross Laboratories; 1987.
- Chumlea WC, Guo SS, Vellas BJ, Guigoz Y. Techniques of assessing muscle mass and function (sarcopenia) for epidemiological studies of the elderly. *J Gerontol* 1995;50A:45–54.
- Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Weight, shape, and mortality risk in older persons: Elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr* 2006;84:449–60.

26. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO Consultation. Technical Report Series no. 894. Geneva: WHO; 2000.
27. National Institutes of Health. NIH Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. *Obes Res* 1998;6(Suppl):51S–209S
28. Cook Z, Kirk S, Lawrenson S, Sandford S. Use of BMI in the assessment of undernutrition in older subjects: Reflecting on practice. *Proc Nutr Soc* 2005;64:313–7.
29. Zamboni M, Mazzali G, Zoico E i sur. Health consequences of obesity in the elderly: A review of four unresolved questions. *Int J Obes Rel Metab Disord* 2005;29:1011–29.
30. Tomek-Roksandić S. Antropometrijske osobine stogodišnjaka. Doktorska disertacija. Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu; 2009.
31. Chapman IM. Obesity in old age. *Front Horm Res Basel*, Karger 2008; 36:97–106.
32. Bauer JM. Nutrition in the elderly, nutritional screening and assessment – Oral refeeding. *e-SPEN. Eur e-J Clin Nutr Metabol* 2009;4: e72–e76
33. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22: 321–36.
34. Donini LM, Savina C, Rosano A i sur. MNA predictive value in the follow-up of geriatric patients. *J Nutr Health Aging* 2003;7:282–93.
35. Guigoz Y, Vellas B. The Mini Nutritional Assessment (MNA) for grading the nutritional state of elderly patients: presentation of the MNA, history and validation. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 1999;1:3–11.
36. Bauer JM, Vogl T, Wicklein S, Troegner J, Muhlberg W, Sieber CC. Comparison of Mini Nutritional Assessment, subjective global assessment and nutritional risk screening (NRS 2002) for nutritional screening and assessment in geriatric hospital patients. *Z Gerontol Geriatr* 2005;38: 322–7.
37. <http://www.mna-elderly.com>, pristupljeno 2. 3. 2011.
38. Weekes CE, Elia M, Emery PW. The development, validation and reliability of a nutrition screening tool based on the recommendations of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). *Clin Nutr* 2004;23:1104–12.
39. Sullivan DH. What do the serum proteins tell us about our elderly patients? *J Gerontol Bio Sci Med Sci* 2001;56:71–4.
40. Sullivan DH, Bopp MM, Roberson PK. Protein-energy undernutrition and lifethreatening complications among the hospitalized elderly. *J Gen Intern Med* 2002;17:923–32.
41. Tanvir Ahmed, Nadim Haboubi. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Intervent Ag* 2010;5 207–216.
42. Walter O. Seiler, MD. Clinical pictures of malnutrition in ill elderly subjects. *Nutrition* 2001;7:496–498.
43. Wolters M, Ströhle A, Hahn Al. Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. *Prevent Med* 2004;39:1256–66.
44. Rampersaud GC, Kauwell GP, Bailey LB. Folate a key to optimizing health and reducing disease risk in the elderly. *J Am Coll Nutr* 2003; 22:1–8.
45. Conte C, Cascino A, Bartali B, Donini L, Rossi-Fanelli F, Laviano A. Anorexia of Aging. *Curr Nutr Food Sci* 2009;5:9–12.
46. Potter J, Klipstein K, Reilly JJ, Roberts M. The nutritional status and clinical course of acute admissions to a geriatric unit. *Age Ageing* 1995;24:131–6.
47. Wolf R, Miller SL, Miller KB. Optimal protein intake in the elderly. *Clin Nutr* 2008;27:675e684
48. Lichtenstein AH, Rasmussen H, Yu WW, Epstein SR, Russell RM. Modified MyPyramid for older adults. *J Nutr* 2008;138:5–11.
49. Zeno Stanga. Basics in clinical nutrition: Nutrition in the elderly. *e-SPEN. Eur e-J Clin Nutr Metabol* 2009;4:e289–e299.
50. Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E, Štajminger G. Uloga omega-3 masnih kiselina iz riba u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. *Liječ Vjesn* 2007;129:350–5.
51. Reiner Ž. Uloga prehrane u prevenciji i terapiji kardiovaskularnih bolesti. *Medicus* 2008;17:93–103.
52. Cole GM, Ma Q-L, Frautschy SA. Omega-3 fatty acids and dementia. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. (u tisku).
53. Buhr G, Bales CW. Nutritional supplements for older adults: review and recommendations – Part II. *J Nutr Elder* 2010;29(1):42–71.
54. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older. *N Engl J Med* 1997;337:670–6.
55. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293(18):2257–64.
56. Buhr G, Bales CW. Nutritional supplements for older adults: review and recommendations-part I. *J Nutr Elder* 2009;28(1):5–29.
57. xxx. Hrvatska prehrambena politika. Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske i Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 1999.
58. Državni zavod za statistiku. Popis stanovništva 2001. godine. Zagreb: 2002.
59. National Academy of Sciences. Dietary Reference intakes: Macronutrients. Institute of Medicine. Food Nutr Board 2001.
60. Odlund Olin A, Armyr I, Soop M i sur. Energy-dense meals improve energy intake in elderly residents in a nursing home. *Clin Nutr* 2003; 22:125–31.
61. Barton AD, Beigg CL, MacDonald IA, Allison SP. A recipe for improving food intakes in elderly hospitalized patients. *Clin Nutr* 2000; 19:451–4.
62. Stratton RJ. Should food or supplements be used in the community for the treatment of disease-related malnutrition? *Proc Nutr Soc* 2005;64: 323–33.
63. Milne AC, Avenell A, Potter J. Meta-analysis: protein and energy supplementation in older people. *Ann Intern Med* 2006;144:37–48.
64. Volkert D, Berner YN, Berry E i sur. ESPEN guidelines on enteral nutrition: geriatrics. *Clin Nutr* 2006;25:330–59.

RAZVOJ INTERVENTNE DIJAGNOSTIKE U REFERENTNOM CENTRU ZA PEDIJATRIJSKU KARDIOLOGIJU RH – RETROSPEKTIVNA STUDIJA 1996–2009.

THE DEVELOPMENT OF INTERVENTIONAL CATHETERISATION IN THE REFERRAL CENTRE FOR PEDIATRIC CARDIOLOGY OF THE REPUBLIC OF CROATIA – A RETROSPECTIVE STUDY 1996–2009

IVAN MALČIĆ, HRVOJE KNIEWALD, DALIBOR ŠARIĆ,
ZDRAVKA GJERGJA, ANDREA DASOVIĆ-BULJEVIĆ, DARKO ANIĆ, DRAŽEN BELINA,
VIŠNJA IVANČAN, MARIJA VIDAKOVIĆ*

Deskriptori: Srčane bolesti – dijagnoza, liječenje; Prirodene srčane greške – liječenje; Kateterizacija srca – statistika i brojčani podaci, trend; Hrvatska; Retrospektivne studije

Sažetak. Cilj našeg rada jest prikazati porast broja intervencijskih kateterizacija srca u zadnjih 14 godina u Referentnom centru za pedijatrijsku kardiologiju RH u odnosu na broj dijagnostičkih kateterizacija. Od siječnja 1996. do prosinca 2009. godine u našem je Centru invazivnoj dijagnostici podvrgnuto 2379-ero djece, 51% muške i 49% ženske, sa srednjom dobi u trenutku invazivne dijagnostike 4,1±3,8 godina (1 dan – 20,5 godina). U tom je razdoblju kod ukupno 22,27% (2379/530) djece učinjen neki interventni zahvat na srcu. Broj se interventnih kateterizacija godišnje povećavao od 20/160 (12,5%) 1996. do 60/182 (32,9%) 2007. godine. Neke su interventne metode uvedene prije 1996. godine (balonska atrioseptostomija po Rashkindu, dilatacija pulmonalne stenoze, biopsija miokarda), a ostale su uvedene kako slijedi: dilatacija kritične aortne stenoze u novorođenčeta, kao i aortne stenoze u veće djece od 1996. godine, transkatetersko zatvaranje Botallova duktusa od 1997. godine, transkatetersko zatvaranje defekta interatrijskog septuma od 2000. godine i balonska dilatacija nativne koarktacije i reoarktacije od 2003. godine. Od 530 interventnih kateterizacija u studiranom razdoblju bilo je 140 atrioseptostomija (26,4%), 80 dilatacija pulmonalne valvule (15,1%), 36 dilatacija aortne valvule u veće djece (6,8%), 9 dilatacija kritične aortne stenoze (1,7%), 58 dilatacija koarktacije (10,9%) – od čega 32 nativne i 26 reoarktacija, 133 (25,1%) zatvaranja Botallova duktusa (4 PFM spiralom, 68 Cookovom spiralom i 61 Amplatzerovim kišobranom). Od 2000. godine defekt interatrijskog septuma tipa ostium secundum zatvorili smo u 37 bolesnika, od čega u 14 bolesnika Cardioseal-STARflex sustavom (37,83%), a u 23 bolesnika Amplatzerovim sustavom (62,16%). Biopsiju miokarda radili smo u 37 bolesnika (7%) od čega kod petorice dva puta, a kod svake smo biopsije izvadili 4–5 uzoraka endomiokarda (većinom iz lijeve klijetke). Hi²-testom utvrdili smo stalni trend porasta broja kateterizacija u odnosu na prosječan broj (p<0,05) osim za 1997. i 1998. godinu kada je značajno niži od prosjeka. Utvrđen je pozitivan trend porasta broja interventnih kateterizacija (p<0,005). Nađeno je da se udio interventnih prema dijagnostičkim kateterizacijama od 1996. do 2009. statistički značajno povećao (p<0,05). Zaključujemo da je u promatranom razdoblju vidljiv blag porast ukupnog broja kateterizacija te intenzivniji porast broja interventnih kateterizacija, osobito nakon 1999. godine.

Descriptors: Heart diseases – diagnosis, therapy; Heart effects, congenital – therapy; Heart catheterization – statistics and numerical data, trends; Croatia; Retrospective studies

Summary. The goal of our study was to show an increase in the number of interventional heart catheterisations in the last 14 years in the Referral Centre for Pediatric Cardiology of the Republic of Croatia. From January 1996 to December 2009 2379 children (51% male and 49% female) underwent invasive diagnostic procedures (mean age 4.1+3.8 years, range 1 day–20.5 years). In that period in 22.27% (2379/530) of the children a certain interventional procedure was performed. The number of interventional catheterisations increased from 20/160 (12.5%) in 1996 to 70/224 (31.25%) in 2009. Some interventional procedures were introduced before 1996 (Rashkind BAS, dilatation of pulmonary valve stenosis and myocardial biopsy), while other methods were introduced in the following order: dilatation of critical aortic stenosis in newborns and other ages from 1996, ductus Bottali closure from 1997, interatrial septal defect closure from 2000, native coarctation and reoarctation of the aorta from 2003. Of 530 interventional catheterisations involved in the study during the period of 14 years, there were 140 atrioseptostomias (26.4%), 80 pulmonary valve dilatations (15.1%), 58 aortic valve dilatations in older children (6.8%), 9 dilatations of critical aortic stenosis (1.7%), 58 dilatations of coarctation (10.9%) (of which 32 native and 26 reoarctations), 133 ductus Botalli closures (25.1%) (4 with PFM coils, 68 with Cook coils and 61 with Amplatzer Duct occluder). From 2000 interatrial septal defects were closed in 37 patients, 14 of which were closed with Cardioseal-STARflex system (37.84%) and 23 with Amplatzer device (62.16%). Myocardial biopsy was performed in 37 patients (7%) with 4–5 endomyocardial samples per patient (mainly from the left ventricle) so that we had 120 heart samples in total for further analysis. Hi²-test determined a constant rise in catheterisations in relation to the mean number (p<0.05) except for the years 1997 and 1998 when it was significantly lower than the average. A positive trend in the increase of

* Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Referentni centar za pedijatrijsku kardiologiju RH (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.; Hrvoje Kniewald, dr. med.; prim. dr. Dalibor Šarić, dr. med.; Zdravka Gjergja, dr. med.; Marija Vidaković, dr. med.), Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za neonatologiju, KBC Zagreb (mr. sc. Andrea Dasović-Buljević, dr. med.), Klinika za kardijalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof.

dr. sc. Darko Anić, dr. med.; Dražen Belina, dr. med.), Klinika za anesteziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (dr. sc. Višnja Ivančan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Malčić, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: ivan.malacic@hotmail.com

Primljeno 12. lipnja 2010., prihvaćeno 22. prosinca 2010.

interventional catheterisations was determined ($p < 0.005$). The share of interventional catheterisations compared to diagnostic catheterisations was found to have statistically significantly increased ($p < 0.05$) from 1996 to 2009. We conclude that in the observed period there is a slight increase in the overall number of catheterisations and a more intense increase of interventional catheterisations, particularly after 1999.

Liječ Vjesn 2011;133:241–249

Zahvaljujući novim dijagnostičkim metodama, osobito napretku u dijagnostici ultrazvukom, povećava se broj interventnih, a smanjuje broj dijagnostičkih kateterizacija srca kod djece.¹ Takvom trendu pridonio je s jedne strane razvoj neinvazivnih metoda kojima se može s visokom vjerojatnosti definirati stanje velikog broja prirodnih srčanih grješaka (izračunavanje intrakardijalnih pretoka radionuklidnim metodama ili UZ s doplerom, prikaz anatomskih odnosa drugim slikovnim metodama).² S druge strane razvoj tehnologije koja omogućava intervenciju u srcu: transezofagealna ehokardiografija,³ proizvodnja sofisticiranoga medicinskog pribora posebno za djecu, kao i razvoj svijesti o timskom radu u pedijatrijskoj kardiologiji i kardijalnoj kirurgiji, uključujući i hibridnu kardiologiju.⁴ U skladu s razvojem u drugim centrima za pedijatrijsku kardiologiju u svijetu, i u našem Centru raste broj interventnih, a smanjuje se broj dijagnostičkih kateterizacija srca. Osim ukupnog porasta broja interventnih kateterizacija u odnosu na dijagnostičke, spušta se i dobna skupina u kojoj se intervencijski zahvat može učiniti.⁵ Daljnja je tendencija u centrima koji prednjače u znanju i mogućnostima interventna kateterizacija već tijekom fetalnog života.⁶

Cilj

Cilj je ovog rada prikazati odnos dijagnostičkih i interventnih kateterizacija srca otkada je počeo intenzivniji razvoj interventne kateterizacije srca u Hrvatskoj (od 1996. do 2009.).

Bolesnici i metode

Studirano je razdoblje od 1. siječnja 1996. do 31. prosinca 2009. godine (14 godina). Uključeni su svi bolesnici koji su u tom razdoblju kateterizirani, bilo dijagnostički bilo interventno, neovisno o spolu i dobi. U analizu su uključene tri osnovne interventne metode koje su uvedene prije 1996. godine (balonska atrioseptostomija po Rashkindu, balonska dilatacija pulmonalne valvule i biopsija miokarda), a zatim transluminalna dilatacija kritične aortne stenozе u novorođenčeta te dilatacija aortne stenozе poslije novorođenačke dobi (od 1996. godine), transkatetersko zatvaranje Botallova duktusa (od 1997. godine), transkatetersko zatvaranje defekta interatrijskog septuma (od 2000. godine) i transkateterska dilatacija nativne koarktacije i rekoarktacije balonom (od 2003. godine). Ovo smo razdoblje izabrali zato što smo 1996. godine počeli s dilatacijom kritične aortne stenozе u novorođenčeta, a 1997. s rutinskim zatvaranjem Botallova duktusa pa smatramo da je time i kod nas počela suvremena era interventne dijagnostike u pedijatrijskoj kardiologiji.

Statističke metode

U obradi podataka koristili smo se rezultatima deskriptivne statistike i χ^2 -testom za ocjenu trendova u pojedinim razdobljima.

Rezultati istraživanja

Od 1996. do 2009. godine učinjeno je 2379 kateterizacija srca u djece obaju spolova (51% m. i 49% ž.) od čega je bilo 530 interventnih zahvata (22,3%), bez razlike prema dobi i

spolu. Srednja dob u trenutku invazivne dijagnostike bila je $4,1 \pm 3,8$ godina (1 dan – 20,5 godina). Redoslijed uvođenja pojedinih interventnih metoda naveden je u tablici 1.

Broj interventnih kateterizacija prema vrsti i njihov relativni odnos tijekom zadanog razdoblja prikazani su u tablici 2. Učinjeno je ukupno 140 balonskih atrioseptostomija (26,4%), dilatirano je 80 pulmonalnih stenozā (15,1%), 36 aortnih zalistaka adultnog tipa (6,8%), 9 dilatacija u djece s kritičnom aortnom stenozom (1,7%), dilatirano je 58 koarktacija (10,9%) od čega 32 nativne i 26 rekoarktacija, transkateterski je zatvoren Botallov dukus u 133-je djece (25,1%) (od toga 4 PMF spiralom, 68 spiralom tipa Cook i 65 Amplatzerovim okluderom), zatvoreno je 37 atrijskih septalnih defekata tipa ostium secundum (7%) (od toga 14 Cardio-seal-STARflex sustavom, a 61 Amplatzerovim kišobranom) i učinjena je biopsija miokarda u 37 bolesnika (7%).

Tablica 1. *Kronologija uvođenja intervencijskih vještina u hrvatsku pedijatrijsku kardiologiju*

Table 1. *Chronology of installation of interventional skills in Croatian pediatric cardiology*

Prije 1996. godine: Before 2006	Balonska atrioseptostomija / Balloon atrioseptostomy Balonska dilatacija pulmonalne valvule / Balloon dilatation of pulmonary valve Biopsija miokarda / Myocardial biopsy
1996. godine:	Transkateterska dilatacija kritične aortne stenozе u novorođenčeta te dilatacija aortne stenozе poslije novorođenačke dobi. / Balloon valvuloplasty of critical aortic stenosis in newborn and balloon dilatation of aortic valve after newborn age
1997. godine:	Transkatetersko zatvaranje Botallova duktusa / Transcatheter closure of ductus Botalli
2000. godine:	Transkatetersko zatvaranje defekta interatrijskog septuma / Transcatheter closure of atrial septal defect
2003. godine:	Dilatacija balonom nativne koarktacije i rekoarktacije / Balloon dilatation of native coarctation and reoarctation

Tablica 2. *Vrste interventne kateterizacije u apsolutnim brojevima i relativnom odnosu*

Table 2. *Types of interventional catheterisations in absolute numbers and relative rate*

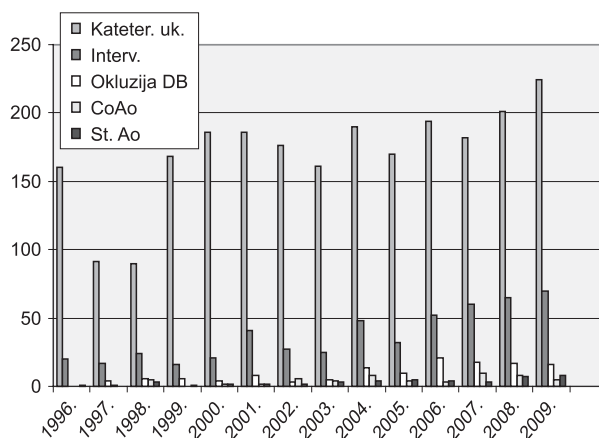
Naziv interventnog zahvata / Interventional procedure	N	%
BAS (balonska atrioseptostomija) BAS (balloon atrioseptostomy)	140	26,4
Dilatacija pulmonalne valvule Pulmonary valve dilatation	80	15,1
Dilatacija aortne valvule (adultna) Aortic valve dilatation (adults)	36	6,8
Dilatacija kritične aortne stenozе Critical aortic stenosis dilatation	9	1,7
Dilatacija koarktacije Dilatation of coarctation	58 (32 nativnih i 26 rekoarktacija) / 58 (32 native, 26 reconstructions)	10,9
Zatvaranje Botallova duktusa Closure of ductus Botalli	133 (4 pfm, 68 Cook coil, 61 Amplatzerov okluder)	25,1
Zatvaranje ASD II Atrial septal defect closure	37 (14 Cardioseal, 23 Amplatzer)	7
Biopsija miokarda/Myocardial biopsy	37	7
Ukupno / Total	530	100

Tablica 3. Broj kateterizacija srca i broj interventnih kateterizacija te njihov relativni postotak u odnosu na očekivani broj intervencija na temelju broja intervencija u prethodnoj godini, a u razdoblju od 14 godina (1996–2009)

Table 3. Number of heart catheterisations and number of interventional catheterisations and their relative percentage based on an estimated number of interventions in the previous year, in the period of 14 years (1996–2009)

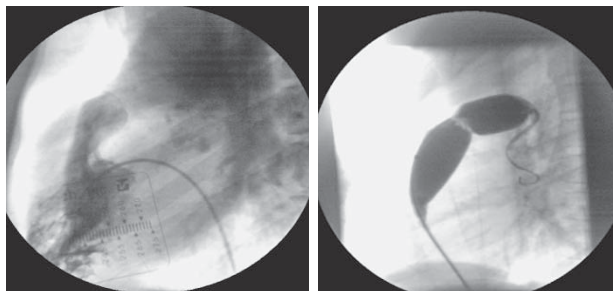
Godina Year	Broj kateterizacija srca/ Number of heart catheterisations	Broj intervencija/ Number of interventions	Postotni udio intervencija u broju izvršenih kateterizacija/ Percentage of interventions in the overall number of catheterisations	Očekivani broj intervencija na temelju broja intervencija u prethodnoj godini/ Estimated number of interventions based on the number of interventions in the previous year
1996.	160	20	12,50%	–
1997.	91	17	18,68%	11
1998.	90	24	26,67%	17
1999.	168	16	9,52%	45
2000.	186	21	11,29%	18
2001.	186	41	22,04%	21
2002.	176	27	15,34%	39
2003.	161	25	15,53%	25
2004.	190	48	25,26%	30
2005.	170	32	18,82%	43
2006.	194	52	26,80%	37
2007.	182	60	32,97%	49
2008.	201	65	32,34%	66
2009.	224	70	31,25%	72

Broj se interventnih kateterizacija povećavao od 20/160 (12,5%) 1996. godine do 70/224 (31,3%) 2009. godine. Relativno najveći broj učinjen je 2007. godine, 60/182 (32,97%) i 2008. godine, 65/201 (32,34%) (tablica 3, grafikon 1). U većine bolesnika učinjena je samo jedna intervencija (97%), a 12 bolesnika (3%) imalo je 2 intervencije tijekom iste kateterizacije; u dvoje istodobno zatvaranje Botallova duktusa i defekta interatrijskog septuma, u četvero istodobnu dilataciju koarktacije i aortne valvularne stenozе, u dvoje istodobna dilatacija aortne i pulmonalne valvule, u četvero istodobna dilatacija pulmonalne valvule i zatvaranje Botallova duktusa. Tablicu 3. i grafikon 1. uzeli smo kao polazište za statističku analizu. Broj atrioseptostomija i dilatacija pulmonalne valvule (slika 1) uglavnom se ustalio i ne varira značajno od godine do godine, ali se povećava broj okluzija Botallova duktusa transkateterskim putem te broj dilatacija aortne valvule i koarktacije (prikazano na grafikonu 1). Prvo zatvaranje Botallova duktusa učinili smo 1997. godine u četiri bolesnika PFM spiralom (slika 2). Poslije toga smo sve do 2003. godine imali relativno malen broj bolesnika u kojih smo Botallov duktus zatvorili Cookovom spiralom. Riječ je bila o duktusima uskog promjera koji su podlijegali kriterijima za zatvaranje spiralom, a duktuse široka promjera preporučili smo za kardiokirurško zatvaranje. Učestalije zatvaranje duktusa počelo je 2004. godine (14 bolesnika) kada smo u zatvaranje uveli Amplatzerov »kišobran«, a najveći broj duktusa zatvoren je 2006. godine (21 djeteta). Dalje je ukupan prosjek zatvaranja duktusa 15–20 na godinu. Zatvaraju se svi duktusi, osim kod nedonoščadi. Metoda je postala rutinska i komplikacija nije bilo, a u vrlo malom broju bolesnika nalaze se rezidualni pretoci koji se nakon nekog vremena zatvore. Duktus je uspješno zatvo-



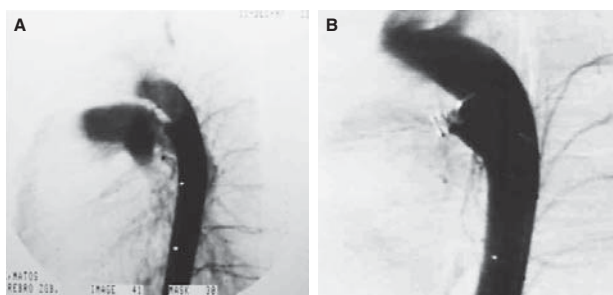
Grafikon 1. Grafički prikaz ukupnog broja kateterizacija u odnosu na broj interventnih kateterizacija te prikaz udjela okluzije Botallova duktusa, dilatacije koarktacije i dilatacije aortne valvule

Graph 1. Graphic display of overall number of catheterisations compared to the number of interventional catheterisations and a display of shares of ductus Botalli occlusion, coarctation dilatation and aortic valve dilatation



Slika 1. Angiografski prikaz kongenitalne stenozе pulmonalne valvule i trenutak dilatacije balonom. Jasno se vidi usjek u balonu na mjestu stenozе.

Figure 1. Angiographic display of congenital stenosis of pulmonary valve and the moment of balloon dilatation. Indentation in the balloon is clearly seen at the place of stenosis.



Slika 2. Prikaz okluzije Botallova duktusa PMF spiralom. A: Angiografski prikaz otvorenog Botallova duktusa injekcijom kontrasta u aortu. B: Stanje nakon umetanja PMF spirale. Spirala je okludirala duktus i smjestila se u ampuli Botallova duktusa.

Figure 2. Display of a ductus Botalli occlusion with a PMF spiral. A: Angiographic display of an open ductus Botalli with an injection of contrast into the aorta. B: Condition after the insertion of the PMF spiral. The spiral occluded the ductus and settled in the ampulla of the ductus Botalli.

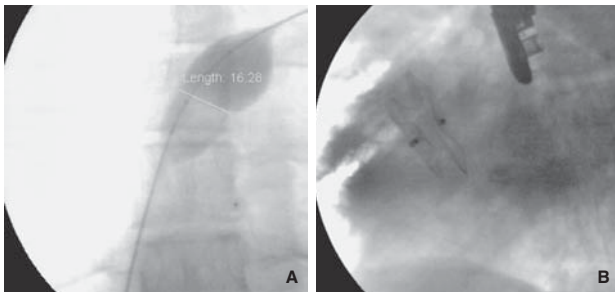
ren u 133 bolesnika (25,1%), PFM spiralom u 4, Cookovom spiralom u 68 i Amplatzerovim okluderom u 61 djeteta.

Prvu dilataciju kritične aortne stenozе uspješno smo učinili 1996. godine. Broj se dilatacija povećao poslije 2003.

godine i najviši je bio 2009. godine (osam). Aortnu valvulu dilatirali smo u 45 bolesnika, od čega kod 9 kritičnu aortnu stenozu (1,7%), a 36 aortnu stenozu kod veće djece (6,8%). S povećanim iskustvom i mogućnostima te s utvrđivanjem kriterija za dilataciju u literaturi postupno se i progresivno povećava broj bolesnika u kojih se nekirurškim putem prati razvoj aortne stenozе. Kod novorođenčadi s displazijom aortne valvule limitirani smo u postupku dilatacije zbog potrebe za ranom operacijom po Rossu u slučaju pretjeranog stupnja insuficijencije poslije dilatacije. Zato smo nekolicinu bolesnika uputili u inozemne centre koji imaju sposobljen kardiokirurški *stand by*.

Prvo zatvaranje defekta interatrijskog septuma učinili smo u veljači 2000. godine. U samom smo početku imali komplikaciju (migracija kišobrana u lijevi atrij), pa je taj incident usporio razvoj ove metode. Ipak, ona se dalje razvija zajedno s razvojem transezofagealne ehokardiografije. U opisanom razdoblju zatvorili smo defekt prema kriterijima ASD II u 37 bolesnika, u 14 Cardioseal-STARflex sustavom i u 23 Amplatzer kišobranom (slika 3). Danas se uvriježilo stanje po kojem svaka dva mjeseca zatvarano defekt u 6–7 bolesnika.

Dilatacija prve nativne koarktacije u novorođenčeta učinjena je 2003. godine (slika 4). Već sljedeće godine pristupili smo dilataciji u pet bolesnika s rekoarktacijom. Zbog kontroverznih izvješća iz literature i traženja kriterija zastali smo nekoliko godina, da bi se broj ipak stalno povećavao. Najveći broj koarktacija dilatiran je 2007. godine (10 pa-



Slika 3. Zatvaranje defekta interatrijskog septuma tipa ostium secundum Amplatzerovim kišobranom. A. Mjerenje defekta »sizing« balonom (16,28 mm). B. Amplatzerov kišobran zatvorio je defekt. Vidi se transezofagealna sonda.

Figure 3. Closing of the defect of interatrial septum type ostium secundum with an Amplatzer occluder. A: measuring of the defect with a »sizing« balloon (16.28 mm) B: Amplatzer occluder has closed the defect. A transezophageal probe is seen.

cijenata). Od ukupno 58 intervencija (10,9%), na nativnu koarktaciju otpadaju 32 (55,18%), a na rekoarktaciju 26 (44,82%) bolesnika.

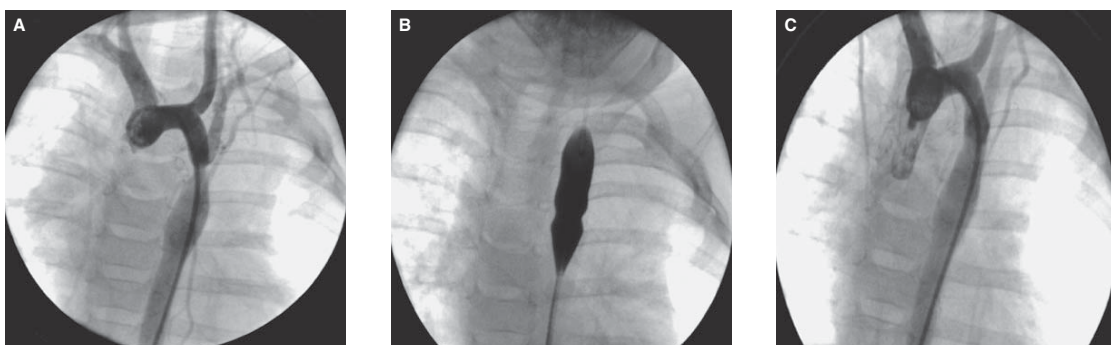
Biopsiju miokarda učinili smo u 37 bolesnika (7%). Kod svih je bila indikacija kardiomiopatija (dilatacijska ili restriktivna), a u 4 bolesnika aritmogena displazija desne klijetke. Pri svakoj su biopsiji uzeta najmanje 4 uzorka endomiokarda za daljnju analizu (svjetlosna mikroskopija, imunohistologija, imunohistokemija, elektronska mikroskopija). Rezultati biopsije miokarda dosada su u našoj literaturi opsežno prikazani.⁶⁶

Ako isključimo balonsku atrioseptostomiju i dilataciju pulmonalne valvule, metode koje su se uvriježile još prije 1996. godine i koje čine 41,5% intervencija, broj intervencija u studiranom razdoblju povećao se na račun zatvaranja Botalova duktusa (25%), dilatacije aortne valvule (8,5% (adultna 6,8%, kritična-neonatalna 1,7%)), i dilatacije koarktacije aorte 10,9%, što ukupno čini 44,5% intervencija. Na zatvaranje ASD II (7%) i biopsiju miokarda (7%) otpada 14% (vidi tablicu 2.). Prema grafikonu 2, broj kateterizacija, a tako i broj interventnih kateterizacija u razdoblju od 1996. do 2009. pokazuje trend porasta.

Trendove porasta ili pada kateterizacija ili interventnih kateterizacija te njihov međusobni odnos u razdoblju od 1996. do 2009. godine analizirali smo χ^2 -testom.

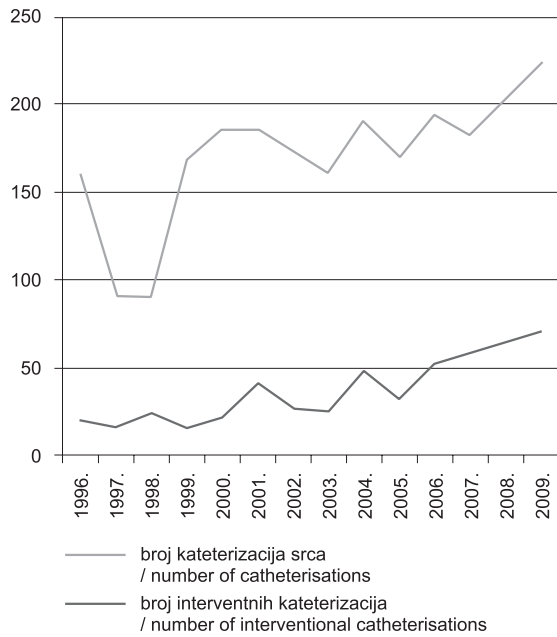
Kako bismo utvrdili je li opaženi trend promjena u broju kateterizacija u razdoblju od 1996. do 2009. statistički značajan, provjerili smo odstupa li broj kateterizacija po godinama značajno od prosječnog broja kateterizacija u navedenom razdoblju (grafikon 2). Test je pokazao da se broj kateterizacija po godinama statistički značajno razlikuje od prosječnog ($\chi^2=108,06$, d.f.=13, $p<0,005$). U 1997. ($\chi^2=36,71$, d.f.=1, $p<0,005$) i 1998. godini ($\chi^2=37,65$, d.f.=1, $p<0,005$) broj intervencija bio je značajno manji od prosjeka, dok je u 2008. ($\chi^2=5,65$, d.f.=1, $p<0,05$) i 2009. ($\chi^2=17,15$, d.f.=1, $p<0,005$) taj broj značajno veći. U ostalim godinama broj kateterizacija nije značajno odstupao od prosječnog (grafikon 3). Dakle, broj se dijagnostičkih kateterizacija u većini promatranih godina nije značajno mijenjao; značajni pad nalazimo u 1997. i 1998. godini, dok se trend porasta primjećuje nakon 2008. godine.

Provjerili smo i odstupa li broj interventnih kateterizacija po godinama značajno od prosječnog broja interventnih kateterizacija (grafikon 4). Test je pokazao statistički značajno odstupanje u navedenom razdoblju ($\chi^2=124$, d.f.=13, $p<0,005$). Na grafikonu 4. jasno je vidljiv trend porasta broja interventnih kateterizacija u promatranom razdoblju.



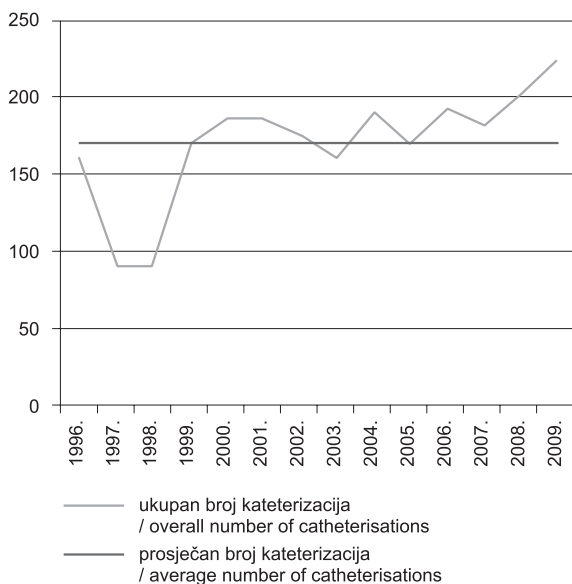
Slika 4. Angiografski prikaz teške nativne cirkumskriptne koarktacije u novorođenčeta (A), Trenutak dilatacije balonom (B) i stanje neposredno nakon dilatacije (C). Jasno se vidi uspjeh dilatacije. Postdilatacijski se gradijent na istmusu ne mjeri.

Figure 4. Angiographic display of severe native circumscript coarctation in a newborn (A), the moment of balloon dilatation (B) and the condition immediately after dilatation (C). Dilatation success is clearly seen. Postdilatation gradient on isthmus is not measured.



Grafikon 2. Trend porasta broja kateterizacija i broja interventnih kateterizacija u razdoblju od 1996. do 2009. godine

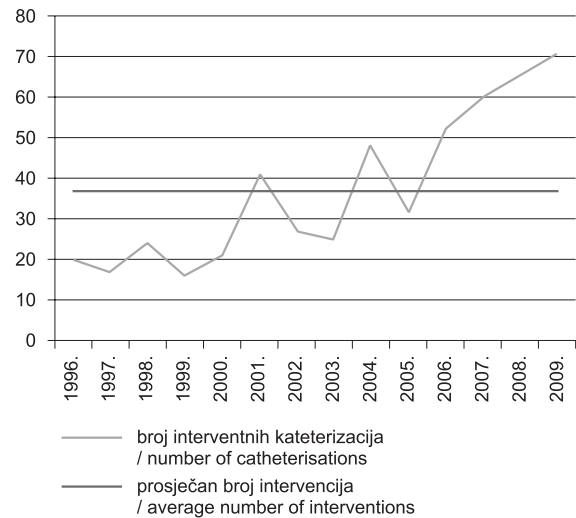
Graph 2. An increase in the number of catheterisations and number of interventional catheterisations from 1996 to 2009



Grafikon 3. Odnos ukupnog broja kateterizacija srca u odnosu na prosječni broj kateterizacija srca

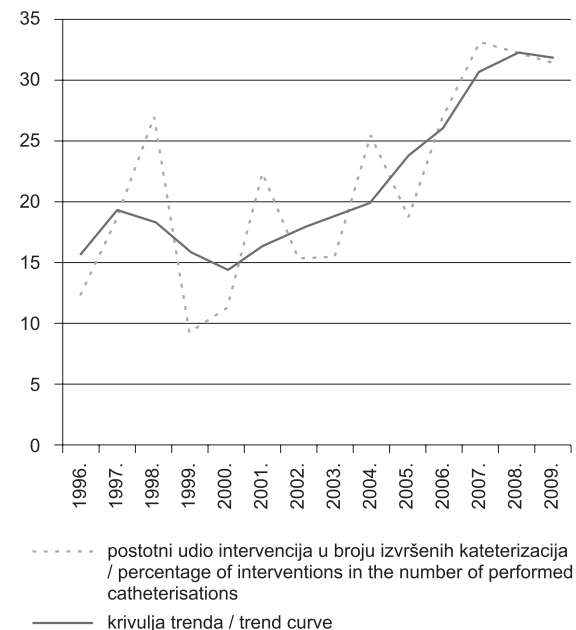
Graph 3. Relation between the overall number of heart catheterisations and the average number of heart catheterisations.

Kako bismo utvrdili je li opaženi porast broja interventnih kateterizacija u ispitivanom razdoblju od 2006. do 2009. ponajprije posljedica porasta ukupnog broja dijagnostičkih kateterizacija ili govori o realnom porastu, testirali smo mijenja li se udio interventnih kateterizacija u ukupnom broju dijagnostičkih kateterizacija, također primjenom hi^2 -testa. Teoretske frekvencije za pojedinu godinu izračunali smo na osnovi udjela intervencija u ukupnom broju kateterizacija u prethodnoj godini (tablica 3). Utvrđeno je da se udio interventnih kateterizacija u odnosu na dijagnostičke u



Grafikon 4. Odnos ukupnog broja interventnih kateterizacija srca u odnosu na prosječni broj interventnih kateterizacija u razdoblju od 1996. do 2009.

Graph 4. Relation between the overall number of interventional heart catheterisations and the average number of interventional heart catheterisations from 1996 to 2009.



Grafikon 5. Prikaz postotnog udjela intervencija u ukupnom broju izvršenih kateterizacija i ukupna krivulja trenda u postotku interventnih kateterizacija srca u razdoblju od 1996. do 2009.

Graph 5. Display of percentage of interventions in the overall number of performed catheterisations and the overall trend curve in the percentage of interventional catheterisations from 1996 to 2009

razdoblju od 1996. godine do 2009. godine statistički značajno mijenjao ($hi^2=87,15$, d.f.=25, $p<0,005$). Do statistički značajnog pada broja interventnih kateterizacija u odnosu na prethodnu godinu došlo je 1999. godine ($hi^2=18,69$, d.f.=1, $p<0,005$). Statistički značajan porast broja interventnih kateterizacija u odnosu na prethodnu godinu zabilježen je 2001. godine ($hi^2=19,05$, d.f.=1, $p<0,005$) i ponovno 2004. godine ($hi^2=10,8$, d.f.=1, $p<0,005$) te 2006. godine ($hi^2=6,08$, $p<0,01$). U ostalim godinama udio interventnih kateterizacija u dijagnostičkim kateterizacijama

nije se značajno mijenjao u odnosu na prethodnu godinu (grafikon 5).

Na kraju možemo zaključiti da je u promatranom razdoblju vidljiv blag porast broja dijagnostičkih kateterizacija te nešto intenzivniji porast broja interventnih kateterizacija. Udio interventnih kateterizacija u dijagnostičkim kateterizacijama pokazuje pad u 1999. godini, no nakon tog razdoblja pokazuje rastući trend.

Rasprava

Prva intrakardijalna, nekirurška intervencija učinjena je 1966. godine kada su Rashkind i Miller bez torakotomije, a s pomoću balonskog katetera učinili prvi palijativni zahvat kod transpozicije velikih krvnih žila formiranjem defekta interatrijskog septuma. Ova metoda poslije je poprimila globalni naziv balonska atrioseptostomija po Rashkindu (BAS), pa je i njezina kratica dio svakodnevice pedijatrijskih kardiologa u tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti diljem svijeta. Otvoren je put daljnjim razmišljanjima o interventnoj kateterizaciji jer ovaj interventni zahvat dramatično poboljšava konačan ishod brojnih drugih srčanih grješa.⁷

Iako prva sugestija za dilataciju pulmonalne valvule balonom dolazi još prije pedesetak godina,⁸ ova je metoda stvarno uvedena u uporabu za sve dobne skupine prije 25–30 godina.⁹ Već su prvi rezultati bili odlični i objavljuju se uspješni s vrlo malo morbiditeta i mortaliteta,¹⁰ a prema svim izvješćima iz literature ne razlikuju se od kardiokirurške valvulotomije.¹¹ Iako su prvi kriteriji za balonsku dilataciju pulmonalne valvule bili određeni hemodinamskim gradijentom koji je iznosio više od 50 mmHg, danas se dopušta primjena metode i u pacijenata s hemodinamskim gradijentom većim od 35 mmHg ako elektrokardiografski postoje i znakovi hipertrofije desne klijetke.¹² Kod veće djece cijeli je postupak moguće učiniti u lokalnoj anesteziji, a kod male djece s teškom ili kritičnom pulmonalnom stenozom radi se u općoj anesteziji.¹³ Kod teških stenoza nerijetko je potrebno koristiti tehniku dvostrukim balonima osobitih rubova i mogućnosti postizanja visokih tlakova^{14,15} i drugih tehnoloških poboljšanja, a osobito za perifernu dilataciju pulmonalnih arterija. Rijetke su komplikacije kao što je disrupcija pulmonalnog prstena, oštećenje stijenke pulmonalne arterije, oštećenje trikuspidalne valvule s konzekutivnom insuficijencijom, kao i kardiovaskularni kolaps zbog prolazne opstrukcije plućne arterije tijekom samog akta dilatacije.¹⁶ Neke rane rezultate dilatacije pulmonalne valvule objavili smo i u domaćoj literaturi¹⁷ poslije čega se metoda uvriježila kao najčešća poslije balonske atrioseptostomije.

Intenzivniji razvoj interventne dijagnostike u našoj pedijatrijskoj kardiologiji započeo je sredinom devedesetih godina. Prema prikazanim rezultatima postoji stalan porast broja kateterizacija i tek nešto intenzivniji porast broja interventnih kateterizacija u odnosu na ukupni broj kateterizacija srca. Uzimajući u obzir činjenicu da su uvjeti za razvoj ovih metoda u okviru naših mogućnosti bili uvijek limitirani neželjenim čimbenicima, od materijalnih ograničenja do kadrovskih teškoća, smatramo da nismo u značajnijem zaostatku za razvijenim svijetom, barem što se tiče mogućih spoznaja i težnja. Kako se u literaturi rijetko objavljuju metaanalize ovakvog tipa, to smo bili prisiljeni tražiti usmena izvješća iz drugih centara. Kada smo tražili samo aproksimativno mišljenje, dobivali smo izvješća o vrlo visokom postotku interventnih kateterizacija u odnosu na dijagnostičke (Berlin, Linz, Bonn, Varšava 60–65%, Budimpešta 45–50%), a kada smo zatražili egzaktna izvješća, onda se pokazalo da je 2009. godine u *Deutsches Herzzentrum*

Muenchen obavljeno 48% interventnih kateterizacija u odnosu na ukupan broj (A. Eicken). Detaljnom analizom vidimo da se samo unatrag dvije do tri godine i ondje broj intervencija kretao u odnosu na ukupni broj kateterizacija od 30 do 35%, upravo na razini koju smo i mi u svojem radu postigli od 2007. godine nadalje (tablica 3). Iz analize naših rezultata i spoznaja koje smo stekli u kontaktu s drugim centrima jasno je da se relativni broj kateterizacija srca može povećati tako da se smanji broj dijagnostičkih kateterizacija na osnovi povećane senzitivnosti u dijagnostici neinvazivnim metodama (ultrazvuk srca, doplerska analiza, radionuklidne metode, CT, MSCT). Takav se rezultat postiže uskom suradnjom s kardijalnim kirurzima, porastom njihova povjerenja i evaluacijom vrijednosti svih metoda adekvatnim analizama.^{18,19} Time se postiže tek jedan od glavnih ciljeva u našoj struci, racionalizacija dijagnostičkog postupka.²⁰

Prvo transkatetersko zatvaranje Botallova duktusa učinjeno je 1967. godine.²¹ Poslije toga nekoliko je autora razvilo vlastite sustave između 1980. do 90. godine,^{22–25} pa se publiciraju radovi koji opisuju primjenu različitih metoda zatvaranja Botallova duktusa i uspoređuju rezultati zatvaranja.²⁶ Nalazi se da je za zatvaranje srednje širokih i vrlo širokih duktusa najbolja transkateterska metoda primjena Amplatzerovih *duct occludera*, a za duktuse malog i srednjeg promjera preporučuje se primjena *PFM DuctOcclud* spirala koje se mogu unijeti u duktus aortalnim ili pulmonalnim pristupom.²⁷ Neki se autori zalažu za transpulmonalno zatvaranje *Gianturco coilom* kako se ne bi oštetila femoralna arterija.²⁸ Od komplikacija se spominje mogućnost nepravilne aplikacije i otplovljavanja okludera u descendentnu aortu, odnosno femoralnu arteriju, nemogućnost otpuštanja ili povećana brzina u descendentnoj aorti nakon okluzije.²⁹ Osim spomenutih neželjenih pojava opisuju se rijetko i ozbiljnije komplikacije, kao što je npr. moguća mehanička hemoliza poslije ugradnje Amplatzerova »kišobrana«. ³⁰ Mi smo se u svojem radu koristili trima vrstama pristupa. Prve smo duktuse zatvorili 1997. godine PFM spiralama (PFM AG, Koeln, Njemačka) jer su nam tada one bile najdostupnije. Poslije smo većinu malih duktusa zatvarali Cookovim spiralama, od 2004. godine smo za velike i srednje velike duktuse rabili Amplatzerov »kišobran«, a za male duktuse Cookove spirale. I naša su iskustva sa zatvaranjem pozitivna u više od 90% bolesnika, a u manjeg broja bolesnika odstajemo jer je duktus premalen ili prevelik i nalazimo rekanalizaciju. Prednost je metode i u tome što se zahvatu mogu podvrći i djeca koja teško podnose kardiokiruršku operaciju iz drugih razloga.

Povijest razvoja transkateterskog zatvaranja defekta interatrijskog septuma tipa ostium secundum seže u 1974. godinu kada su King i Mills pokušali razviti svoj sustav.³¹ Neovisno je 1977. godine Rashkind uz balon za atrioseptostomiju i čep za duktus razvio i disk za zatvaranje septuma secunduma, takozvani *Rashkind ASD Occluding Device*,³² ali zbog brojnih nedostataka nikada nije postao dio uobičajene prakse. Ipak ova su iskustva potaknula razvoj takozvanog *Chlamsell ASD Occlusion Device* (USCI Angiographics, Billerica, MA).³³ Ovo je prvi sustav koji je odobren od FDA upotrijebljen za zatvaranje strogo odabranih pacijenata s ASD II, ali bez većih uspjeha. No, zahvaljujući tom sustavu, nastali su noviji koji se razvijaju tijekom posljednjeg desetljeća 20. stoljeća i ostavljaju u literaturi brojna izvješća o velikim uspjesima transkateterskog zatvaranja defekta interatrijskog septuma. To su: *Cardioseal-STARflex* (NMT Medican Inc., Boston, MA), *Sideris Button* (Pediatric Cardiology Custom Medical Devices, Atena, Grčka),

Helix sustav (W. L. Gore & Associates, Flugstaff, AZ) i *Amplatzer ASD occlusion device* (AGA Medical Corp., Golden Valley, MN). Rabe se u mnogim zemljama i imaju dozvolu FDA (Federal Drug Agency, SAD) ili u Europi (CE, Certification Europe, EMEA).³⁴⁻³⁸ I početak 21. stoljeća donio je razvoj dodatnih sustava kao što je *Atrial Septal Defect Occluding System* (ASDOS, Sulzer Osypka, Rheinfelden, Njemačka,³⁹ *Angel Wings device* (Microvena Corp., White Bear Lake, MN), a najnoviji je sustav *Solysafe* (»Swissimplant«), razvijen na osnovi multicentrične studije Švicarske, Njemačke i Švedske.⁴⁰ I mi smo u dosadašnjem radu rabili dva od svih spomenutih sustava, a to su Cardioseal-STARflex i Amplatzerov. Počeli smo sa zatvaranjem defekata 2000. godine u veljači i već kod prvog zatvaranja smo imali dislokaciju sustava koja je završila kirurškom intervencijom. Ovaj nam je početni neuspjeh smanjio entuzijazam, ali smo intenzivnije zatvaranje počeli ponovno i do konca 2009. godine uspješno i bez rezidua ili komplikacija zatvorili defekt interatrijskog septuma u 37 bolesnika, od čega 14 sustavom Cardioseal-STARflex, a 23 Amplatzerovim sustavom. I dalje nastavljamo tempom koji uključuje 6 bolesnika svaka dva mjeseca, pa računamo da ćemo svake godine u budućnosti zatvoriti tridesetak defekata. Prema epidemiološkim studijama koje smo učinili⁴¹ godišnje se i ne očekuje veći broj defekata na razini ovalnog otvora koji imaju kriterije za zatvaranje. U isključne kriterije spadaju otvoreni *foramen ovale* kod odraslih, defekt sinus venosus, defekt ostium primum, ASD II koji zauzima više od 50% širine ukupnog interatrijskog septuma i mali defekti koje ne želimo zatvarati samo radi ekskluzivnosti. Sve defekte prije zatvaranja ispitujemo, mjerimo, procjenjujemo transezofagealnom ehokardiografijom, a veličinu L-D pretoka mjerimo radiokardiografski.⁴²

Tek dvadesetak godina nakon prve uspješne balonske dilatacije aortne valvule^{43,44} i kritične aortne stenozе⁴⁵ perkutana dilatacija aortne valvule prihvaćena je kao metoda izbora u liječenju aortne valvularne stenozе u svim dobnim skupinama, od novorođenačke dobi do mladenaštva, u prvom redu zahvaljujući brojnim studijama koje detaljno opisuju rezultate ove metode.⁴⁶⁻⁴⁸ Iako se u literaturi još uvijek raspravlja za metodu i protiv nje,⁴⁹ ona je postala uvriježena u svim tercijarnim kardiološkim pedijatrijskim centrima kao metoda izbora u palijativnom rješavanju teške aortne stenozе.⁵⁰ Vremenski slijed koji se već danas nalazi u literaturi iznosi čak 12–16 godina.^{51,52} Najveći problem u postavljanju indikacija i izvođenju samog zahvata jest takozvana kritična aortna stenozа kod male djece ili kod novorođenčadi. Za kritičnu aortnu stenozu treba ispuniti kliničke i ehokardiografske kriterije ili postojanje transvalvularnoga gradijenta iznad 70 mmHg. Gradijent nije jedini kriterij zato što zbog teške aortne valvularne stenozе miokard tako oslabi da svojom kontraktilnosti ne može uopće stvoriti dostatni gradijent.⁵³ Iako većina studija opisuje kritičnu aortnu stenozu samo u novorođenčadi (prvih 28 dana nakon rođenja), neki autori tu ubrajaju i malu dojenčad do tri mjeseca života.⁵⁴ Tehnika dilatacije kritične aortne stenozе i naši prvi rezultati opisani su u ref. 55. Smatramo da smo dobrim odabirom balona u odnosu na širinu aortnog prstena pridonijeli dobrom ishodu postupka. Naime, kvocijent balon/aortni prsten nikada nije iznosio više od 1, a prema našim nalazima 0,77 – 0,87. U većini novijih radova raspravlja se o važnosti točnog omjera aortne valvule i odabira balona.⁵⁶ Iako neoprezan odabir širokog balona može biti razlogom stečene teške aortne insuficijencije, on je opasniji zbog istodobnog oštećenja mitralnog prstena, što uzrokuje dodatnu insufi-

cijenciju i mitralne valvule. Prema našem mišljenju, za razvoj teške aortne insuficijencije ipak je odgovorna anatomija aortnog ušća (prolaps, avulzija, displazija), a ne samo preveliki balon. Čini se da oba čimbenika valja uzeti u razmatranje kod pripreme bolesnika za dilataciju. U svakom slučaju, oni centri koji se odluče za perkutanu dilataciju kritične aortne stenozе trebali bi imati mogućnosti rane kardiokirurške intervencije. Kod starije djece u koje je indikacija za dilataciju postavljena na osnovi drugih kriterija (klinički simptomi sa sinkopalnim krizama, teške elektrokardiografske i ehokardiografske promjene lijeve klijetke, visoki transvalvularni gradijent) u duljem vremenskom slijedu uzrokuju restenozu aortnog ušća, a ovisno i o mogućoj progresivnoj aortnoj insuficijenciji, obično stječu kriterije za operaciju po Rossu u dobi mladenaštva.^{57,58}

Biopsija miokarda uvedena je rano u odraslih radi dijagnoze miokarditisa, antraciklinske kardiomiopatije i odbacivanja transplantata, a izvješćuje se malen broj komplikacija. Na tisuću biopsija spominje se devet perforacija srca, aritmije poslije zahvata i jedna koronarna fistula, te po jedan pneumotoraks i hematotoraks.⁵⁹ Svi autori ističu da je biopsija smisljena samo ako je moguća dobra analiza biopta te ako se rabe dallaski kriteriji u svjetlosnoj mikroskopiji i molekularnogenetička analiza kod sumnje na miokarditis.⁶⁵ I mi smo opisali dijagnostičku vrijednost biopsije miokarda i suvremenu analizu biopta u dijagramu dijagnostičkog toka primarnih i drugih kardiomiopatija u djece. U istom smo radu opisali tehniku biopsije, važnost dallaskih kriterija i drugih metoda za analizu biopta, potrebu rebiopsije i dosege analize molekularnogenetičkim metodama.⁶⁰ Posebno smo opisali vrijednost i analizu biopta miokarda u dijagnosticanju i evaluaciji nekih aritmogenih kardiomiopatija.⁶¹

Perkutana transkateterska balonska angioplastika koarktacije aorte prvi je put kao alternativa kardiokirurškoj korekciji u djece objavljena ranih osamdesetih godina.⁶³ Ipak, ima tek nekoliko prospektivnih randomiziranih kontroliranih studija koje uspoređuju ishod bolesti kirurškom korekcijom ili balonskom dilatacijom nativne koarktacije.⁶⁴ Godine 2008 pojavila se velika studija koja daje prednost balonskoj dilataciji nativne koarktacije pred kardiokirurškim pristupom.⁶⁵ Autori su analizirali rezultate istraživanja čak 104-ju publiciranih članaka o ishodu koarktacije aorte pri čemu su 4 004 bolesnika bila podvrgnuta kardiokirurškoj operaciji, a 959-ero djece balonskoj angioplastici. Statističkim prikazom vjerojatnosti perioperativne smrtnosti, uspješnosti zahvata, malih i velikih komplikacija, rekoarktacije i pojave aneurizme kod balonske angioplastike i kirurške korekcije, posebno za neonatuse, djecu i adolescente, dolazi se do zaključka da balonska angioplastika aorte ima prednost pred kardiokirurškom korekcijom. Ipak, valja se osloniti na analizu odlučivanja zbog velike varijabilnosti morfologije koarktacije, tako da je isključivost pogrešan stav.⁶⁶ Mi smo u svojoj praksi počeli s dilatacijom nativne koarktacije aorte u dojenčadi i male djece do druge godine života 2003. godine. Do konca 2009. godine dilatirali smo ukupno 58 koarktacija (10,9% u odnosu na ukupni broj intervencija), od čega u trideset dvoje djece nativnu koarktaciju (novorođenčad i mala djeca do druge godine života), a u 26 bolesnika radili smo dilataciju rekoarktacije. Neposredni ishod postupka u svih je bolesnika završio uspješno i bez većih komplikacija, a analiza ishoda u vremenskom slijedu u tijeku je. Naše je mišljenje i iskustvo da se valja čuvati isključivosti i da se kod odlučivanja o postupku valja ravnati prema morfološkim nalazima, dobi, tehnološkim mogućnostima i iskustvu. Dopunu problemu koarktacije čini i moguće ugrađivanje endovaskularnih sten-

tova. Ova je metoda u našoj pedijatrijskoj kardiologiji u začetku.

Postoji niz drugih interventnih metoda za koje je potrebno ostvariti bolje tehničke i tehnološke mogućnosti te steći još dodatna znanja i vještine: ugradnja stentova, transkaterska implantacija zalistaka, zatvaranje fistula i fenestracija kod Fontanove operacije te intervencije u udaljenim dijelovima kardiovaskularnog sustava (v. Galeni).⁷⁴

Na osnovi gornje metaanalize može se zaključiti da je u Referentnom centru za pedijatrijsku kardiologiju RH u stalnom porastu broj dijagnostičkih i interventnih kateterizacija srca te da je taj omjer vrlo blizu razine u drugim razvijenim centrima za pedijatrijsku kardiologiju u Europi. U ukupnom broju terapijskih postupaka za djecu kardiopate danas otpada na interventnu dijagnostiku više od 30% bolesnika (150:70). Daljnji razvoj ove struke zamišljamo tako da smanjimo broj dijagnostičkih kateterizacija uzimajući u obzir visoku senzitivnost neinvazivnih dijagnostičkih metoda i veće povjerenje kardiokirurškog tima prema pedijatrijskim kardiolozima, a potom uvođenjem novih, već provjerenih metoda u interventnu kardiologiju. Krajnji nam je cilj dovesti omjer dijagnostičkih i interventnih kateterizacija na razinu od 50% jer smatramo da je to gornji realni broj u objektivnoj ocjeni stanja u našim uvjetima. Preduvjet za takav razvoj jest svakako potpora medicinskih vlasti koje u pedijatrijskoj kardiologiji moraju raspoznati javnozdravstveni problem, ostvarenjem laboratorija za kateterizaciju srca koji zadovoljava kriterije Europskog društva za pedijatrijsku kardiologiju te daljnji razvoj znanstvenog rada s metaanalizama i epidemiološkim studijama koje trebaju biti argumenti svim čimbenicima odgovornima za razvoj ove struke. Naime, uspješan razvoj pedijatrijske kardiologije nedvojbeno značajno utječe na pad perinatalnog i neonatalnog mortaliteta u našoj zemlji.

LITERATURA

- Sutherland JS, Hirsch R, Bekman RH. Pediatric interventional cardiology in the United States is dependent off-label use of medical devices. *Congenital Heart Dis* 2010;5:2-7.
- Ellis AR, Miulvihill D, Bradley SM, Hlavacek AM. Utility of computed tomographic angiography in the preoperative planning for initial and repeat congenital cardiovascular surgery. *Cardiol Young* 2010;29:1-7.
- Remadevi KS, Francis E, Kumar RK. Catheter closure of atrial septal defects with deficient vena cava under transesophageal echo guidance. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:90-6.
- Kpodonu J, Raney A. The cardiovascular hybrid room a key component for hybrid interventions and image guides surgery in the emerging speciality of cardiovascular hybrid surgery. *Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:688-92.
- Bergersen L, Gauvreau K, Jenkins KJ, Lock JE. Adverse event rates in congenital cardiac catheterisation: a new understanding of risks. *Congenital Heart Dis* 2008;3:90-105.
- Satomi G, Yasukochi S, Imai T i sur. Interventional treatment for fetus and newborn infant with congenital heart disease. *Pediatr Int* 2001;43:553-7.
- Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy; a palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA* 1966;196:991-2.
- Rubio-Alvarez V, Limon R, Soni J. Valvulotomias intracardias por medio de un cateter. *Arch Inst Cardiol Mex* 1953;23:183-92.
- Kan JS, White RI, Jr, Mitchell SE, Gardner TJ. Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary valve stenosis. *N Engl J Med* 1982;307:540-2.
- McCrimble BW. Independent predictors of long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty. Valvuloplasty and angioplasty of Congenital Anomalies (VACA) Registry Investigators. *Circulation* 1994;89:1751-9.
- O'Connor BK. Intermediate-term effectiveness of balloon valvuloplasty for congenital aortic stenosis. A prospective follow-up study. *Circulation* 1991;84:732-8.
- Frantz EG, Silverman NH. Doppler ultrasound evaluation of valvar pulmonary stenosis from multiple transducer positions in children requiring pulmonary valvuloplasty. *Am J Cardiol* 1988;61:844-9.
- Ali Khan MA, Al Yousef S, Huhta JC, Bricker JT, Mullins CE, Sawyer W. Critical pulmonary valve stenosis in patients less than 1 year of age: treatment with percutaneous gradational balloon pulmonary valvuloplasty. *Am Heart J* 1989;117:1008-14.
- Mullins CE, Nihill MR, Vick GW 3rd i sur. Double balloon technique for dilatation of valvular or vessel stenosis in congenital and acquired heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1987;10(1):107-14.
- Gentles TL, Lock JE, Perry SB. High pressure balloon angioplasty for branch pulmonary artery stenosis: early experience. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(3):867-72.
- Berger RM i sur. Tricuspid valve regurgitation as a complication of pulmonary balloon valvuloplasty or transcatheter closure of patent ductus arteriosus in children < or = 4 years of age. *Am J Cardiol* 1993;72:976:7.
- Marinović B, Šesto M. Nekirurško liječenje pulmonalne valvarne stenozе balonskom valvuloplastikom u djece. *Liječ Vjesn* 1987;109:334-7.
- Malčić I. Evaluacija dijagnostičkih testova i tokova; od suma do dijagnoze, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Osobitosti kliničkih medicinskih istraživanja, urednici: D. Ivančević, I. Bakran, Medicinska naklada, Zagreb, 2002, str. 20-24.
- Malčić I, Ivančević D. Databases and decision system for diagnosis of congenital heart disease. G. T. Meester and F. Pinciroli (eds), *Databases for Cardiology, Development in Cardiovascular Medicine*, Cluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London 1990;115:273-88.
- Malčić I. Racionalizacija dijagnostičkog postupka u djece s prirođenim greškama srca sa shuntom slijeva nadesno, doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1986.
- Portsmann W, Wierny L, Warneke H. Closure of the persistent ductus arteriosus without thoracotomy. *Gr Med Mon* 1967;12:259-61.
- Rashkind WJ, Mullins CE, Hellebrand WE, Tait MA. Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: clinical application of the Rashkind PDA occluder system. *Circulation* 1987;75:538-92.
- Rao PS, Sideris EB, Haddad J i sur. Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with adjustable buttoned device. Initial clinical experience. *Circulation* 1993;88:119-26.
- Hijazi ZM, Geggel RL. Transcatheter closure of large patent ductus arteriosus (>4 mm) with Gianturco coils: immediate and mid-term results. *Heart* 1996;76:269-73.
- Masura J, Walsh KP, Thanopoulos B i sur. Catheter closure of moderate to large-sized patent ductus arteriosus using the new Amplatzer Duct Occluder: immediate and short-term results. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:878-82.
- Godart F, Rey Ch, Devos P, Breviere GM, Francart Ch. Transcatheter occlusion of moderate to large patent arterial duct, having a diameter above 2,5 mm, with the Amplatzer Duct Occluder. Comparisons with the Rashkind, buttoned device, and coils in 116 consecutive patients. *Cardiol Young* 2003;13:413-9.
- Friedberg M, Khoury A, Schwartz Y, Braver Y, Lorber A. Percutaneous transcatheter occlusion of the patent arterial duct using the PFM Duct-Occlud Coil via trans-aortic and transpulmonary approach. *Cardiol Young* 2002;12:465-9.
- Anil SR, Sivakumar K, Kumar RK. Coil occlusion of small patent arterial duct without arterial access. *Cardiol Young* 2002;12:51-6.
- Al-Ata J, Arfi AM, Hussain A, Kouatli AA, Jalal MO. The efficacy and safety of the Amplatzer ductal occluder in young children and infants. *Cardiol Young* 2005;15:279-85.
- Godart F, Rodes J, Rey Ch. Severe haemolysis after transcatheter closure of a patent arterial duct with the new Amplatzer duct occluder. *Cardiol Young* 2000;10:265-7.
- King TD, Mills NL. Non operative closure of atrial septal defect. *Surgery* 1974;75:383-8.
- Rashkind WJ, Causo CC. Transcatheter closure of atrial septal defect in children. *Proc Assoc Pediatr Cardiol* 1977;13:49.
- Lock JE, Rome JJ, Davis R i sur. Transcatheter closure of atrial septal defects. Experimental studies. *Circulation* 1989;79:1091-9.
- Latson LA, Benson LN, Hellenbrand WE, Mullins CE, Lock JE. Transcatheter closure of ASD - early results of multicenter trial of the Bard Clamshell septal occluder. *Circulation (Suppl)* 1991;84:2161.
- Carminati M, Giusti S, Hausdorf G i sur. A European multicentric experience using the CardioSeal and Starflex double umbrella device to close interatrial communication holes within the oval fossa. *Cardiol Young* 2000;10:519-26.
- Hausdorf G, Kaulitz R, Paul T, Carminati M, Lock J. Transcatheter closure of atrial septal defect with a new flexible, self-centering device (the STARflex Occluder). *Am J Cardiol* 1999;84:1113-6, A10.
- Bjoernstad PG, Masura J, Thaulow E i sur. Interventional closure of atrial septal defects with the Amplatzer device: first clinical experience. *Cardiol Young* 1997;7:277-83.
- Rao PS, Berger F, Rey Ch i sur. Results of transvenous occlusion of secundum atrial septal defects with the fourth generation buttoned device: comparison with first, second and third generation device. International Buttoned Device Trial Group. *J Am Coll Cardiol* 2003;36:583-92.

39. Hausdorf G, Schneider M, Franzbach B, Kampmann C, Kargus K, Goeldner B. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with the atrial septal defect occlusion system (ASDOS): initial experience in children. *Heart* 1996;75:83–8.
40. Ewert P, Soederberg B, Daehnert I i sur. ASD and PFO Closure with the Solysafe Septal Occluder – Results of a Prospective Multicenter Pilot Study. *Catheterisation and cardiovascular interventions*. 2008;71:398–402.
41. Dilber D, Malčić I. Spectrum of congenital heart defects in Croatia. *Eur J Pediatr* 2010;169:543–50.
42. Malčić I, Senečić I, Težak S, Ivančević D, Kniewald H. Radioangioscintigraphy and Doppler Echocardiography in the Quantification of Left-to-Right Shunt. *Pediatr Cardiol* 21;240–3:2000.
43. Lababidi Z. Aortic balloon valvuloplasty. *Am Heart J* 1983;106–751–2.
44. Lababidi Z, Wu JR, Walls JT. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty results in 23 patients. *Am J Cardiol* 1984;53:194–7.
45. Lababidi Z, Weinhaus L. Successful balloon valvuloplasty for neonatal critical aortic stenosis. *Am Heart J* 1986;112:913–6.
46. Rocchini AP, Beekman RH, Ben Sachar G i sur. Balloon aortic valvuloplasty, results of the valvuloplasty and angioplasty congenital anomalies registry. *Am J Cardiol* 1990;65:784–9.
47. Moore P, Egito E, Mowrey H i sur. Midterm results of balloon dilatation congenital aortic stenosis: predictors of success. *Am J Cardiol* 1996;27:1257–63.
48. Jindal RC, Saxena A, Juneja R i sur. Long-term results of balloon aortic valvulotomy for congenital aortic stenosis in children and adolescents. *J Heart Valve Dis* 2000;9:623–8.
49. Thomson JDR. Management of valvar aortic stenosis in children. *Heart* 2004;90:5–6.
50. Balmer C, Beghetti M, Faschnacht M, Friedli B, Arbenz U. Balloon aortic valvoplasty in pediatric patients: progressive aortic regurgitation is common. *Heart* 2004;90:77–81.
51. Reich O, Tax P, Marek J i sur. Long term results of percutaneous balloon valvoplasty of congenital aortic stenosis: independent predictors of outcome. *Heart* 2004;90:70–6.
52. Borghi A, Agnoletti G, Valsecchi O, Carminati M. Aortic balloon dilatation for congenital aortic stenosis: report of 90 cases (1986–98). *Heart* 1999;82:e10.
53. Beekman RH, Rocchini AP, Andes A. Balloon valvuloplasty for critical aortic stenosis in the newborn: influence of the new catheter technology. *JACC* 1991;17:1172–76.
54. Bullock FA, Joffe HS, Jordan SC, Martin RP. Balloon dilatation (valvuloplasty) as first line treatment for severe stenosis of the aortic valve in early infancy: medium term results and determinants of survival. *Br Heart J* 1994;72:300–53.
55. Malčić I, Šarić D, Dasović-Buljević A, DiSessa Th, Uhlemann F. Transluminalna balonska valvuloplastika u novorođenčadi i dojenčadi s kritičnom aortnom stenozom. *Liječ Vjesn* 127;279–84:2005
56. McCrindle BW. For the valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies (VACA) Registry Investigators. Independent predictors of immediate results of percutaneous balloon aortic valvotomy in childhood. *Am J Cardiol* 1996;77:286–92.
57. Dalshaug GB, Caldroni ChA, Camp Ph. Aortic valve disease and the Ross operation. *eMed J* 2003;8:1–14.
58. Elkins RC, Magovern GJ, Buckley MJ, Cooley DA, Kouchoukos NT. Symposium: Ross Operation – history, indications, results, concerns. *Contempor Surg* 1999;54:306–18.
59. Pophal SG, Sigfusson G, Booth KL i sur. Complications of endomyocardial biopsy in children. *J Am Coll Cardiol* 1999;34/7: 2105–10.
60. Billingham ME. The safety and utility of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1990;1:443–4.
61. Malčić I, Jelašić D, Šarić D i sur. Dijagnostička vrijednost biopsije miokarda i suvremena analiza biopata u dijagramu dijagnostičkog toka primarnih i drugih kardiomiopatija u djece. *Liječ Vjesn* 2004;126:227–34.
62. Malčić I, Buljević B, Kaltebrunner W, Jelašić D, Mustapić Ž. Trajna spojna kružna tahikardija (PJRT) i dilatacijska kardiomiopatija. *Liječ Vjesn* 2007;129:66–9.
63. Singer MI, Dorsey TJ. Transluminal aortic balloon angioplasty for coarctation of the aorta in the newborn. *Am Heart J* 1982;103(1):131–2.
64. Hernandez-Gonzales M, Solorio S, Conde-Carmona I i sur. Intraluminal aortoplasty vs. Surgical aortic resection in congenital aortic coarctation. A clinical random study in pediatric patients. *Arch Med Res* 2003;34:305–10.
65. Wong D, Benson LN, Van Arsdell GS, Karamlou T, McCrindle BW. Balloon angioplasty is preferred to surgery for aortic coarctation. *Cardiol Young* 2008;18:79–88.
66. Detsky AS, Naglie G, Krahn MD, Naimark D, Redelmeier DA. Primer on medical decision analysis: Part 1 – Getting started. *Med Decis Making* 1997;17:123–5.
67. Giroud JM, Zahn EM, Ringewald J, Suh EJ. Innovation in Interventional Cardiology. *Cardiol Young* 2009;19,43–7.

**HRVATSKE SMJERNICE ZA PREHRANU OSOBA STARIJE DOBI,
DIO II – KLINIČKA PREHRANA***

**CROATIAN GUIDELINES FOR NUTRITION IN THE ELDERLY,
PART II – CLINICAL NUTRITION***

ŽELJKO KRZNARIĆ, DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, DINA LJUBAS KELEČIĆ,
ŽELJKO REINER, SPOMENKA TOMEK ROKSANDIĆ, DOMINA KEKEZ, TAJANA PAVIĆ**

Deskriptori: Osobe starije dobi – fiziologija; Malnutricija – etiologija, liječenje, prevencija; Sarkopenija – etiologija, liječenje, prevencija; Parenteralna prehrana – metode; Otopine za parenteralnu prehranu; Enteralna prehrana; Pripravci za enteralnu prehranu; Prehrambeni dodaci; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Malnutricija i sarkopenija često se javljaju u osoba starije dobi koje su hospitalizirane ili su smještene u institucijama. Takav loš nutritivni status povećava poboljšanje i smrtnost te negativno utječe na svakodnevne aktivnosti, funkcije i kvalitetu života. Uporaba enteralne i parenteralne prehrane opravdana je kod pothranjenih bolesnika starije dobi, i u bolnici i kod kuće. Bolesnici starije dobi dijele indikacije s bolesnicima ostalih dobnih skupina, iako se veće značenje kod ovih bolesnika daje kvaliteti života. U ovim Smjernicama predstavljamo indikacije i posebna razmatranja pri primjeni enteralne i parenteralne prehrane u osoba starije dobi te smjernice za kliničku prehranu kod tri česta patološka zbivanja u gerijatriji: dekubitalnih ulkusa, disfagije i demencije.

Descriptors: Aged – physiology; Malnutrition – etiology, therapy, prevention and control; Sarcopenia – etiology, therapy, prevention and control; Parenteral nutrition – methods; Parenteral nutrition solutions; Enteral nutrition; Food, formulated; Dietary supplements; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Malnutrition and sarcopenia are frequent in the hospitalized and institutionalized elderly. They have negative consequences on morbidity, mortality, function and quality of life. Enteral and parenteral nutrition are valid options in the malnourished elderly, both in the hospital and at home. Elderly patients share most indications and complications with adult patients, even though more focus needs to be put on function and quality of life than on mortality. In these guidelines we discuss the indications and special considerations of enteral and parenteral nutrition in geriatric patients as well as guidelines for clinical nutrition in three common pathologies in the elderly: decubital ulcers, dysphagia and dementia.

Liječ Vjesn 2011;133:299–307

Produljenjem ljudskog vijeka, iz godine u godinu, povećava se prosječna dob bolesnika kojima je potreban neki od oblika kliničke prehrane. Tako primjerice u Europi bolesnici stariji od 65 godina čine 34,5% pacijenata na kućnoj enteralnoj prehrani,¹ a stariji od 60 godina čine oko 28% pacijenata na kućnoj parenteralnoj prehrani.²

Većina aspekata kliničke prehrane (poput indikacija i komplikacija) ne razlikuje se od onih opisanih u bolesnika drugih dobnih skupina. Ipak, postoje neke ključne razlike kao što su metabolički odgovor na dohranu, posebne indikacije i kontraindikacije te ishod. Anoreksija u starijih pacijenata uzrokom je dugotrajnije potrebe za artifičijelnom prehranom, a to često vodi do dužeg boravka u bolnici.

Teška proteinsko-energetska malnutricija postoji u 4–10% starijih osoba koji žive kod kuće, 15–38% onih koji žive u domovima za starije te u 30–70% hospitaliziranih starijih pacijenata.³ Iz visoke stope malnutricije u gerijatrijskoj populaciji proizlazi i povećana potreba za osiguravanjem adekvatne nutritivne potpore putem kliničke prehrane.

Dok je u mlađih bolesnika cilj kliničke prehrane smanjenje mortaliteta i morbiditeta, u starijih je cilj poboljšanje funkcije i kvalitete života, uzimajući u obzir promjene u životnim okolnostima (kućno okruženje naspram bolničkoga), te poboljšanje ishoda i ubrzanje oporavka. Prednosti ovoga pristupa moraju nadvladati nedostatke, a ujedno treba poštovati integritet bolesnika i etička pitanja.⁴

Ciljevi rada

Brojne su fiziološke i metaboličke osobitosti te specifični zdravstveni problemi starije dobi koji se odražavaju na nutritivni status i prehranu osoba starije dobi. U Hrvatskoj ne postoje jedinstvene smjernice za kliničku prehranu koje bi bile usmjerene prema gerijatrijskoj populaciji. Svjesni navedenih činjenica i posljedične nužnosti da se definiraju smjernice za kliničku prehranu osoba starije dobi u Republici Hrvatskoj, autori su uz potporu stručnih društava (Hr-

* Smjernice Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskog društva za aterosklerozu Hrvatskoga liječničkog zbora / Guidelines of Croatian Society of Clinical Nutrition, Croatian Medical Association, Croatian Society of Gerontology and Geriatrics, Croatian Medical Association and Croatian Society of Atherosclerosis, Croatian Medical Association

* **Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora** (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing.; Dina Ljubas Kelečić, mag. pharm.; Domina Kekez, dr. med.; Tajana Pavić, dr. med.), **Hrvatsko društvo za aterosklerozu Hrvatskoga liječničkog zbora** (akademik Željko Reiner, dr. med.), **Hrvatsko društvo za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora** (prim. dr. sc. Spomenka Tomek Roksandić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ž. Krznarić, Centar za kliničku prehranu i Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr

Primljeno 28. rujna 2011., prihvaćeno 26. listopada 2011.

vatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Hrvatsko društvo za gerontologiju i gerijatriju (HDGG) HLZ-a, Hrvatsko društvo za aterosklerozu HLZ-a), organizirali izradu smjernica koje u ovom tekstu predstavljamo.

Smjernice su izrađene s ciljem da upozore na specifičnosti nutritivnog statusa, probira i indikacija za optimalnu primjenu adekvatne nutritivne potpore.

Radna verzija smjernica predstavljena je 14. 2. 2011. u Zagrebu. Konačni je tekst revidiran tijekom kolovoza i rujna 2011. uz prihvaćanje primjedbi članova radne skupine pristiglih s pomoću e-pošte.

Način rada

Tijekom 2010. i 2011. godine u organizaciji Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora održano je nekoliko stručnih sastanaka na kojima se raspravljalo o problemu prehrane i nutritivne potpore u osoba starije dobi. U završnoj otvorenoj i stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 14. 2. 2011. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za kliničku prehranu HLZ-a, Hrvatskog društva za gerontologiju i gerijatriju (HDGG) HLZ-a, Hrvatskog društva za aterosklerozu, kao i stručnjaci iz Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, Kliničkoga bolničkog centra Sestara milosrdnica te Zavoda za javno zdravstvo »Dr. A. Štampar«. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza, u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade smjernice za kliničku prehranu osoba starije dobi u Republici Hrvatskoj.

Tijekom srpnja 2011. godine, nakon što je izrađena radna verzija teksta, još jednom su ispitani svi članovi tima glede možebitnih nadopuna, a primjedbe dostavljene e-poštom uvrštene su u konačni tekst. Smjernice za kliničku prehranu osoba starije dobi nastavak su Smjernica za prehranu osoba starije dobi (dio I), objavljenih u Liječničkom vjesniku br. 7–8 (srpanj/kolovoz) 2011.⁵

Sličan model izrade smjernica primijenjen je i pri izradi Hrvatskih smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseline i megesterol-acetata u sindromu tumorske kaheksije⁶ te Hrvatskih smjernica za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti.⁷

Malnutricija, sarkopenija, krhkost i anoreksija starije dobi

U osoba starije dobi malnutricija, odnosno loš nutritivni status vodi krhkosti (engl. frailty) i ovisnosti pacijenta te povećava rizik od komorbiditeta. Također, povezana je s pogoršanjem prognoze osnovne bolesti te povećava rizik od smrti. Proteinsko-energetska malnutricija nastaje kao posljedica nedostatka ravnoteže između unosa i potrošnje, odnosno gubitaka. Ova neravnoteža uzrokuje gubitak tkiva, posebice mišićnoga, što može imati brojne štetne posljedice za gerijatrijske bolesnike.

Prevalencija proteinsko-energetske malnutricije raste s dobi. Prisutna je u 4–10% starijih osoba koje žive kod kuće, 15–38% onih koji žive u domovima za starije te 30–70% hospitaliziranih starijih bolesnika. Izolirana proteinska pothranjenost može se pojaviti i u starijih osoba koje se vizualno čine dobro uhranjenima.

Čimbenici rizika od malnutricije u starijih mogu biti nevezani za dob ili su pak povezani s dobi bolesnika. Rizični su čimbenici maligne bolesti, kronično i teško zatajenje or-

gana (srčano, respiratorno, bubrežno i jetreno zatajenje), gastrointestinalne bolesti koje su uzrok maldigestije i malapsorpcije, kronični alkoholizam, kronične infektivne i upalne bolesti, te bilo koji čimbenik koji bi mogao smanjiti unos hrane ili povećati energetske potrebe. Svaki od navedenih čimbenika može biti uzrokom ili pogoršati malnutriciju te bi trebao biti znak upozorenja zdravstvenim radnicima i obitelji bolesnika. Ovo posebno vrijedi istaknuti ako bolesnik ima više od jednog čimbenika rizika od razvika malnutricije. Štoviše, brojne bolesti u starijoj dobi kao jedan od glavnih simptoma uključuju anoreksiju, koja sama za sebe može biti uzrokom malnutricije. Uzroke anoreksije u starijih valja stoga sistematski istražiti.³ Predloženi alati za kliničku detekciju malnutricije prikazani su u Hrvatskim smjernicama za prehranu osoba starije dobi (dio I), a autori upućuju na upotrebu validiranih alata za procjenu nutritivnog statusa – NRS-2002, MNA i MUST.⁵

Starenje se povezuje s progresivnim gubitkom mišićne mase. Ovaj fenomen starenja, poznat pod nazivom sarkopenija, počinje oko 45. godine, a progredira do 50%-tnoga gubitka mišićne mase do devedesetih godina života i za sprečavanje toga ne postoji specifična preventivna strategija.^{8–11}

Gubitak mišićne mase stoga je obilježje starenja, ali postoje individualne varijacije između osoba. Sve ovo vodi do promjene sastava i oblika tijela, primjerice dolazi do gubitka perifernih mišića, a masno se tkivo povećava posebice oko struka kod muškaraca i na bokovima kod žena.

Europska radna skupina za sarkopeniju kod osoba starije dobi (EWGSOP) preporučuje upotrebu obaju termina: smanjena mišićna masa i smanjena mišićna funkcija (snaga i učinak) za dijagnozu sarkopenije.

Za dijagnozu je potrebno ispuniti kriterij pod rednim brojem 1. i jedan od dva pod rednim brojem 2. ili 3.:

1. smanjena mišićna masa,
2. smanjena mišićna snaga,
3. smanjena fizička sposobnost.

Europski konsenzus za definiciju i dijagnozu sarkopenije predlaže ovu klasifikaciju sarkopenije prema stupnjevima, a koji mogu pomoći liječniku da odabere najbolju terapijsku opciju i postavi prikladne ciljeve za oporavak bolesnika (tablica 1):

Tablica 1. Koncept podjele sarkopenije EWGSOP
Table 1. EWGSOP conceptual stages of sarcopenia

Stupanj Stage	Mišićna masa Muscle mass	Mišićna snaga Muscle strength	Tjelesna sposobnost Performance
Presarkopenija Presarcopenia	↓		
Sarkopenija Sarcopenia	↓	↓ ili/or	↓
Teška sarkopenija Severe sarcopenia	↓	↓	↓

Europski konsenzus o definiciji i dijagnozi sarkopenije upozorava na upotrebu dijagnostičkih postupaka kako bi se dokumentirala prisutnost smanjenja mišićne mase, mišićne snage i tjelesne sposobnosti i u kliničkoj praksi i u kliničkim istraživanjima.

Patofiziologija sarkopenije tek je djelomično razjašnjena. Fiziološke promjene ovisne o dobi (smanjenje lučenja hormona rasta, IGF-1, menopauza/andropauza) objašnjavaju smanjenu sintezu bjelanjčevina, gubitak mišićne mase, snage i gustoće kostiju. Ovaj model zove se »model deficit« u sarkopeniji.¹²

Štetne posljedice sarkopenije jesu gubitak mišićne snage (što uzrokuje smanjenje pokretljivosti) i oštećenja neuromuskularnih veza, a što sve pridonosi zatajenju homeostatskih mehanizama te gubitku ravnoteže i promjenama držanja. Posljedice toga su padovi, što dovodi do imobilizacije, a to dodatno potiče sarkopeniju, odnosno stvara se »začarani krug« (*circulus vitiosus*) koji nije lako prekinuti. Gubitak mišićne snage također je jedna od važnijih sastavnica krhkosti starijih ljudi, i muškaraca i žena.¹³⁻¹⁵ Krhkost je jedna od najvažnijih komponenata rada sa starijim osobama, tako da su se čak javili pokušaji mjerenja krhkosti kao dio gerijatrijske procjene. Patofiziologija sastavnica sarkopenije i krhkosti dijeli neke zajedničke odrednice. Učestali scenarij za oba zbivanja jest klinički (sub)inflatatorno stanje, koje se može mjeriti određivanjem povišenih koncentracija interleukina i TNF-alfa. Također, CRP (CRP ili visoko osjetljivi CRP – hCRP) često je povišen.^{16,17} Ovaj odnos između povišenih upalnih pokazatelja i gubitka mišićne mase i snage dokazan je u prospektivnim populacijskim istraživanjima i u muškaraca i u žena.¹⁸ Te promjene dio su »modela viška« u sarkopeniji.

Štoviše, u sarkopeničnome mišiću zamjena izgubljenih mišićnih stanica masnim stanicama može sama po sebi biti upalni odgovor, koji uključuje i inzulinsku rezistenciju. BMI nije najbolji pokazatelj sarkopenije, jer postoji velik broj starijih osoba s normalnim BMI koje su pothranjene. Postoji pojam »sarkopenije pretilih« s prevalencijom od 20% u bolesnika starijih od 80 godina.^{19,20}

Kada starije osobe izgube na tjelesnoj masi zbog bolesti, teže vraćaju izgubljenu masu nakon oporavka od bolesti. Štoviše, dokazano je da kod onih koji uspiju u tome povećanje tjelesne mase postignuto je na račun masnog tkiva, a ne mišićnoga, što je daljnji promotivni čimbenik razvitka sarkopenije. Citokini (IL-6, TNF-alfa) i neki hormoni (kortizol) također potiču brz gubitak mišićnog tkiva.

Krhkost i sarkopenija usko su povezane i nazivaju se zajedničkim imenom »nutritivna krhkost«. Oba patofiziološka modela, »model deficita« i »model viška« mogu postojati zajedno, ali se čini da je »model viška« s izrazitom upalnom aktivnošću izraženiji.¹²

Kao što je ranije spomenuto, (sup)klinička upala ima bitnu ulogu u razvitku pothranjenosti kod starijih osoba. Čini se da je starenje samo po sebi izazvano upalnim procesom i povišenim oksidacijskim stresom koji se nakupljaju tijekom cijeloga života. Stoga se malnutricija u starijih ne veže samo s anoreksijom koja dovodi do smanjenog unosa hrane, nego i s upalnim procesima koji vode do kaheksije. Anoreksija, sarkopenija i kaheksija imaju djelomično zajedničku pozadinu. No anoreksija uglavnom znači deficit kalorijskog unosa koji vodi do gubitka mišićne mase, dok se za razliku od toga u sarkopeniji gubi mišićno tkivo, što dovodi do smanjenja funkcionalnosti. Kaheksija sumira oba ova učinka, što u konačnici dovodi do gubitka i masnog i mišićnog tkiva, kao što se vidi u bolesnika u terminalnim stupnjevima maligne bolesti.

Ni ova podjela katkad nije jednostavna i često postoji više čimbenika istodobno, no važno je razlikovati ih jer se terapijski pristupi razlikuju. Potrebno je bolje razumijevanje kahektičnih i humoralnih čimbenika koji su dio sarkopenije da bi se ona mogla prevenirati i liječiti i kod bolesnog i kod normalnog procesa starenja.

Specifičnosti kliničke prehrane u osoba starije dobi

Izbor strategije prehrane temelji se na bolesnikovu nutritivnom statusu te uobičajenom i trenutačnom uzimanju hra-

ne (posebice bjelančevina i energije). Također je potrebno uzeti u obzir prirodu i težinu osnovne i popratne bolesti te njihov mogući ishod (npr. probleme gutanja). U obzir svakako treba uzeti i mišljenje bolesnika i njegove rodbine, kao i etički kodeks.

Osim situacija u kojima je oralna prehrana kontraindicirana, nutritivnu potporu treba početi dijetetskim savjetovanjem ili obogaćivanjem hrane (vidi Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi),⁵ ako je ikako moguće, u suradnji s kliničkim nutricionistom ili dijetetičarom. Oralni nutritivni nadomjesci mogu se propisati ako prethodne mjere nisu dovoljne ili ako je bolesnik teško pothranjen.

Artificijelna prehrana treba se razmotriti kada nije postignut uspjeh primjenom oralnih nadomjestaka (zbog nedovoljnog unosa), ili kod jako pothranjenih bolesnika kod kojih je potrebna brza nadoknada izgubljene tjelesne mase. Kod bolesnika s funkcionalnim probavnim sustavom potrebno je prvo razmotriti enteralnu prehranu, a parenteralnu prehranu treba uvesti tek kada se enteralna prehrana ne podnosi ili postoje kontraindikacije za njezinu primjenu.²¹ Točnije, parenteralna prehrana daje se u ovim trima situacijama: teška malapsorpcija kao posljedica anatomske ili funkcionalne uzroka, akutna ili kronična opstrukcija crijeva te nepodnošenje enteralne prehrane. Parenteralna prehrana mora se provoditi u za to specijaliziranim centrima u skladu s dobro razrađenim planom uz educirano osoblje.³

Nema dokaza o boljoj prikladnosti pojedinih standardnih enteralnih ili parenteralnih pripravaka. Ipak, dokazano je da pripravci bogati energijom i bjelančevinama mogu brže postići pozitivnu ravnotežu dušika, što je korisno u starijih bolesnika koji su u akutnom stresu. Također, posljednjih godina razvijaju se specijalni pripravci namijenjeni specifičnim tegobama starije dobi, poput pripravaka koji se primjenjuju kod sarkopenije, dekubitalnih ulkusa ili pripravaka za disfagiju zgnusute konzistencije. Također, mnogim gerijatrijskim bolesnicima može koristiti propisivanje enteralnih pripravaka obogaćenih neprobavljivim vlaknima. Enteralni pripravci obogaćeni mješavinom netopljivih i topljivih vlakana imaju važno mjesto u nutritivnoj terapiji brojnih bolesnika. Primijenjeni oralnim putem ili s pomoću sonde, osiguravaju dragocjen dodatni unos vlakana koja podupiru funkciju probavnog sustava.²²

Enteralna prehrana

Enteralna prehrana uvijek je prvi izbor kada je riječ o artificijelnoj prehrani, budući da je njezina primjena fiziološki prihvatljivija, ima manje komplikacija i u pravilu je jeftinija od parenteralne prehrane. Zbog učestalih tegoba koje prate gerijatrijske bolesnike – dugotrajne anoreksije i disfagije – perkutana endoskopska gastrostomija često je prvi izbor za primjenu enteralne prehrane u starijih osoba.

Postoje tri skupine bolesnika koji su kandidati za enteralnu prehranu; prva su skupina oni koji će trebati dugotrajnu enteralnu prehranu kod kuće zbog perzistentne disfagije nakon oporavka od akutne bolesti. U ovakvih bolesnika dugotrajna nutritivna potpora može produžiti život. Druga su skupina oni kojima je to samo prijelazna faza do započinjanja normalne oralne prehrane, kao što je to u bolesnika sa sekundarnom anoreksijom nakon stresa. Treća su skupina bolesnici u kojih se enteralna prehrana razmatra kao palijativna skrb s ciljem podizanja kvalitete očekivanog trajanja života u završnim razdobljima bolesti, u prvom redu malignih.²¹

Indikacije za enteralnu prehranu

Kako bi primjena enteralne prehrane bila moguća, potreban je funkcionalan probavni sustav te najmanje 100 cm preostalog tankog crijeva. Spektar indikacija za enteralnu prehranu kreće se od svih oblika malnutricije koja je posljedica bolesti, prehrane bolesnika s restrikcijama unosa hrane, a koji su skloni nastanku poremećaja stanja uhranjenosti (npr. gerijatrijska populacija), gubitka apetita i gubitka tjelesne mase pa do gastroenteroloških zbivanja kao što su opstrukcije proksimalnih dijelova probavnog sustava, celijakija, kronične upalne crijevne bolesti, malignih kaheksija, imunodeficijencije (HIV/AIDS), u kroničnim jetrenim bolestima te u perioperativnoj pripremi pothranjenih bolesnika.^{23–29}

Bolesnici koji mogu normalno jesti, ali ne jedu (zbog smanjenog apetita ili anoreksije) te bolesnici koji ne jedu iz drugih razloga (nemogućnost ingestije hrane, opstrukcija ili dismotilitet gornjeg dijela probavnog sustava) moraju se razmatrati kao potencijalni kandidati za enteralnu nutritivnu intervenciju.

Put primjene enteralne prehrane

Pet istraživanja (četiri prospektivna i tri randomizirana) koja su uspoređivala primjenu perkutane endoskopske gastrostome (PEG) s nazogastričnom sondom (NGS) upozorilo je na superiornost PEG-a jer omogućuje osiguravanje većih količina energije i nutrijenata u duljem razdoblju, što rezultira boljim nutritivnim statusom bolesnika.³⁰ Upotreba nazogastrične sonde povezana je s većim brojem komplikacija i većom potrebom za ponovnim umetanjem sonde.^{31–33} Prigodom uporabe PEG-a u svim je istraživanjima zabilježeno manje terapijskih neuspjeha. Nadalje, PEG jamči jednostavniju njegu – i za bolesnika i za medicinsko osoblje.

Kada se procjenjuje da će hranjenje enteralnim putem trajati dulje od četiri tjedna, primjenjuje se perkutana endoskopska gastrostoma (PEG). Enteralnom prehranom počinje se tri sata nakon postavljanja PEG-a.²⁵

Pripravci za enteralnu prehranu

Vrlo je širok spektar pripravaka za enteralnu primjenu, no osnovno je da danas komercijalni pripravci imaju brojne prednosti pred pripravcima koji se pripremaju u bolničkim kuhinjama ili kod kuće, jer se njima ne može sa sigurnošću odrediti vrsta niti količina pojedinih sastojaka, češće su izloženi bakterijskoj kontaminaciji, češće uzrokuju grčeve i proljeve, a katkad ih je teško unijeti kroz nazoenteralne sonde.

Prigodom odabira pripravka, u prvom je redu na raspolaganju nekoliko standardnih polimernih pripravaka koji sadržavaju od 1 do 1,5 kcal/mL. Takvi pripravci sadržavaju makronutrijente u obliku koji je najbliži uobičajenoj prehrani. Sadržavaju i sve vitamine i mineralne tvari u preporučenim količinama. Takvi pripravci zadovoljavaju potrebe najvećeg broja bolesnika.

Kada postoji određena gastrointestinalna disfunkcija, preporučuju se pripravci koji su lako probavljivi i lako se apsorbiraju. To su oligomerne, predigestirane formule, najčešće s dodatkom glutamina, prehrambenih vlakana i probiotika. Ovi pripravci posebno su indicirani u bolesnika s alergijama na hranu, kod maldigestije, egzokrine insuficijencije gušterače, sindroma kratkog crijeva, upalnih bolesti crijeva i intestinalnih fistula.

Brojni polimerni pripravci prilagođeni su potrebama u posebnim patološkim stanjima kao što su specifične bolesti

koje uključuju disfunkciju pojedinog organa, poput portalne encefalopatije, akutne i kronične bubrežne insuficijencije, kronične opstruktivske bolesti pluća, dekubitalnih ulkusa i kroničnih rana, neurološke disfagije te nepodnošenja glukoze.³⁴

Za gerijatrijsku su populaciju posebno zanimljivi pripravci prilagođeni primjeni u bolesnika s intolerancijom glukoze i šećernom bolesti, pripravci obogaćeni vlaknima te visokoproteinski i visokokalorični pripravci, pripravci za primjenu kod dekubitalnih ulkusa te pripravci namijenjeni bolesnicima sa disfagijom. Svi oni imaju neke svoje specifičnosti koje ukratko opisujemo u ovim Smjernicama.

Visokoproteinski pripravci sadržavaju približno 15–20% energije iz proteina, a posebno su korisni u situacijama teške proteinsko-energetske malnutricije, sarkopenije i krhkosti koje prate stariju populaciju. Takvi pripravci još su prikladniji i učinkovitiji kod osoba starije dobi sa sarkopenijom kada su obogaćeni mikronutrijentima – posebice vitaminom D te farmakološki aktivnom supstancijom beta-hidroksi-beta-metil butiratom (HMB) koji se upleće u mehanizme sinteze i razgradnje mišića. Pritom učinkovita doza HMB-a potvrđena studijama iznosi 3 g na dan kod različitih populacijskih skupina.³⁵

Visokokalorični pripravci koji sadržavaju 2 kcal/mL pogodni su za primjenu u bolesnika koji zahtijevaju restrikciju tekućine, poput onih s izraženim nakupljanjem tekućine, kongestivnim zatajenjem srca, zatajenjem bubrega, ascitom. Mogu biti korisni i u bolesnika s visokim energetske potrebama, kod cikličkog i prekonocnog hranjenja ili za hranjenje metodom bolusa. Takvi pripravci primjenjuju se i kod kritično bolesnih, kirurških ili traumatiziranih bolesnika. Pritom treba osigurati i odgovarajuću hidraciju bolesnika koju valja upotpuniti davanjem vode.

Pripravci s visokim udjelom vlakana rabe se radi održavanja odgovarajućeg ritma probave, posebice u svrhu prevencije konstipacije u bolesnika na dugotrajnoj enteralnoj prehrani te prevencije proljeva u bolesnika na kratkotrajnoj enteralnoj prehrani. Pripravci s vlaknima obično sadržavaju 5–20 g/L vlakana pa potpuna enteralna prehrana može zadovoljiti preporučeni unos od 25 do 38 g/dan. Enteralni pripravci obogaćeni mješavinom netopljivih i topljivih vlakana imaju važno mjesto u nutritivnoj terapiji brojnih bolesnika. Primjenjeni oralnim putem ili s pomoću sonde, enteralni pripravci osiguravaju dragocjen dodatni unos vlakana koja podupiru funkciju probavnog sustava i imaju dodatne povoljne učinke na regulaciju glikemije, lipidnog profila i imunosnu funkciju.²²

Pripravci koji se primjenjuju kod nepodnošenja glukoze i u šećernoj bolesti usmjereni su na postizanje kontrole razine glukoze u krvi. Odlikuju se visokim udjelom složenih ugljikohidrata i prehrambenih vlakana koji pridonose nižemu glikemijskom indeksu pripravka. Sadržavaju više masti (posebice jednostruko nezasićenih masnih kiselina) i manje ugljikohidrata.

Metaanaliza objavljena 2005. godine obuhvatila je 23 istraživanja koja su uspoređivala pripravke specijalno formilirane za dijabetičare sa standardnim pripravcima. Rezultati metaanalize upozorili su na bolji glikemijski odgovor kada su upotrijebljeni specijalni enteralni pripravci za dijabetičare.³⁶

Pripravci koji se primjenjuju kod dekubitalnih ulkusa i kroničnih rana obično imaju visok sadržaj bjelancevina, a dodatno su obogaćeni vitaminima i mineralima, posebice vitaminom C, cinkom i drugim antioksidantima te glutaminom i argininom. Također, postoje i pripravci koji se ne pri-

mjenjuju kao enteralne formule, nego se daju kao dodatni terapijski pripravci kod kroničnih rana i dekubitalnih ulkusa, a sadržavaju beta-hidroksi-beta-metil butirat (HMB), kao i glutamin i arginin u terapijskim dozama. Istraživanja u kojima je primjenjivan dodatak HMB-a, kod tjelesno aktivnih i neaktivnih osoba starije dobi, pokazala su pozitivni učinak na snagu i funkcionalnost. HMB postiže svoj učinak putem zaštitnog, antikataboličnog mehanizma i dokazano izravno utječe na sintezu bjelancevine.³⁵

Pripravci promijenjene teksture, poput onih namijenjenih za neurološku disfagiju, potpomažu sigurno i potpuno gutanje. Hrana u obliku pudinga, visoke viskoznosti i glatke konzistencije, rjeđe dovodi do aspiracije nego rijetke tekućine. Viskoznost zgusnute hrane pozitivno utječe na više čimbenika složenog procesa gutanja, poglavito povećava otvaranje jednjaka.³⁷

Primjena oralnih nadomjestaka

Metaanalize sustavno upućuju na smanjenu stopu smrtnosti pri oralnoj uporabi enteralnih pripravaka u usporedbi s rutinskom njegom kod akutno bolesnih pacijenata i bolesnika starije dobi s raznim dijagnozama. Blagodati se u prvom redu odnose na pothranjene bolesnike, međutim povoljno djelovanje nije isključivo usmjereno na bolesnika s malnutricijom. Također, sustavno se javlja manje komplikacija, uključujući infekcije i dekubitalne ulkuse, kada se primjenjuju oralni nutritivni dodatci.³⁸

Pripravci za enteralnu prehranu primijenjeni oralnim putem spomenuti su kao korisna mjera prevencije i terapije malnutricije i u Smjernicama za prehranu osoba starije dobi – dio I.⁵ Naime, primjena oralnih nadomjestaka ima svoje mjesto i u hospitaliziranoj i institucionaliziranoj gerijatrijskoj populaciji i u starijih osoba kod kuće i u zajednici.

Oralni nadomjesci prehrani propisuju se kao međuobrok, zamjena za obrok ili uz glavni obrok. Ako se propisuju kao međuobrok, onda se moraju konzumirati 2 sata prije ili poslije glavnog obroka kako ne bi narušili tek bolesnika. Ovim nadomjescima obično je potrebno osigurati dodatnih 400 kcal/dan ili 30 g proteina/dan, a to najčešće zahtijeva primjenu nadomjestaka 2 puta na dan. Kao realan cilj za unos energije enteralnim pripravcima valja postaviti postizanje dodatnog unosa 400–600 kcal.³⁹

Bolesnicima treba objasniti da se na ovaj način sprječava pothranjenost i poticati ih da konzumiraju nadomjeske. Okus nadomjestaka može se prilagođavati bolesnikovim željama. Okus se može mijenjati dodavanjem okusa u osnovnu smjesu (voćni okus, karamela, kava, čokolada). Sve ove mjere mogu pridonijeti boljoj suradljivosti bolesnika.

Nadomjeske treba prilagoditi stanju bolesnika (primjerice kod problema s gutanjem). Tekstura napitka može se promijeniti dodavanjem specijalnog komercijalnog nutritivnog zgušnjivača na bazi škroba.

Također, posluživanje ovih nadomjestaka na određenoj temperaturi može poboljšati odgovor bolesnika, primjerice, slatki su napitci ukusniji hladni. Nakon što se otvori, napitak se na sobnoj temperaturi može držati 2 sata, a nakon toga 24 sata u hladnjaku.

Oralne nutritivne pripravke propisuju liječnici obiteljske medicine po preporuci specijalista, bilo kod detektirane ili prijetće malnutricije ili kod bilo kojeg kliničkog stanja kod kojega može koristiti takav oblik nutritivne potpore.

Nuspojave i kontraindikacije enteralne prehrane

Najčešća nuspojava enteralnog hranjenja jest proljev, čiju etiologiju nije moguće sa sigurnošću utvrditi, te treba isklju-

čiti niz čimbenika prije nego što se donese odluka o promjeni režima ili prekidu hranjenja na sondu. Mogući razlozi proljeva jesu primjena lijekova, osobito ako sadržavaju sorbitol ili magnezij, postojeća bolest gastrointestinalnog sustava, atrofija gastrointestinalnog sustava uzrokovana pothranjenošću i nedostatkom enteralne stimulacije, promijenjena gastrointestinalna flora zbog antibiotske terapije ili neprilagođena brzina administracije samog enteralnog pripravka. Većina proljeva (više od 80%) nije uzrokovana enteralnom prehranom.

Teška komplikacija enteralne prehrane može biti aspiracija želučanog sadržaja.²³

U nekim stanjima i kliničkim situacijama uporaba enteralne prehrane dopuštena je samo uz osobit oprez te strog liječnički nadzor:

- kod bolesnika s narušenom funkcijom gastrointestinalnog sustava, primjerice, upalne bolesti crijeva, malapsorpcija,
 - kod djelomične intestinalne opstrukcije,
 - kod bolesnika koji dobivaju lijekove koji koče funkciju intestinalnog sustava, primjerice, pankuronij, diazepam, morfij,
 - kod bolesnika s prijetećim ileusom,
 - kao priprema crijeva za pretrage ili operaciju crijeva.
- Apsolutne kontraindikacije za enteralnu prehranu jesu:
- zatajenje funkcije gastrointestinalnog sustava,
 - kompletna intestinalna opstrukcija,
 - teška intra-abdominalna sepsa.²³

Parenteralna prehrana

Parenteralna ili intravenska prehrana podrazumijeva unos vode, glukoze, aminokiselina i lipida (makronutrijenata) te elektrolita, vitamina i elemenata u tragovima (mikronutrijenata) krvožilnim pristupom. Parenteralna je prehrana siguran i učinkovit način artifičijelne nutritivne potpore kod većine bolesnika starije životne dobi,^{40,41} međutim za razliku od enteralne prehrane ona je invazivna i skupa metoda s mogućim brojnim komplikacijama te ju je potrebno primjenjivati samo kod jasnih indikacija.^{42,43}

Indikacije

Najčešće indikacije za primjenu parenteralne prehrane kod starije populacije prije svega su nemogućnost odgovarajućega nutritivnog i energetskeg unosa enteralnim putem (dulje od 7 do 10 dana), kod gladovanja duljeg od 3 dana, kada su peroralni i/ili enteralni unos hrane nemogući ili kontraindicirani, odnosno kada procijenimo da je predviđena korist veća od potencijalnog rizika.⁴³ Ciljevi parenteralne prehrane su ponajprije prevencija ili korekcija nutritivnih deficita i sindroma malnutricije u slučajevima neadekvatne funkcije probavnog sustava. Mentalna i kognitivna oštećenja kod velikog broja starije populacije koja su već prisutna ili nastaju postoperativno⁴⁴ otežavaju i peroralno i NGS hranjenje. Nadalje, zbog fizioloških promjena gastrointestinalnog sustava dolazi i do smanjenja učinkovitosti apsorpcije nutrijenata osobito tijekom kritične bolesti.⁴⁵ Deficiti mikronutrijenata češći su u ljudi starije životne dobi i njihova korekcija često indicira primjenu parenteralnog nadomještanja.

Uz aktivnu fizikalnu rehabilitaciju parenteralna prehrana kod starije populacije može povoljno utjecati na nutritivni status, ali utjecaj na poboljšanje funkcionalnog statusa nije tako izražen kao u mlađih ljudi.

Važno je naglasiti da starija dob nije kontraindikacija za primjenu parenteralne prehrane, već je ovisno o kliničkoj situaciji poželjna terapijska opcija.

Put primjene

Parenteralnu prehranu provodimo ili putem perifernoga venskog pristupa uvođenjem perifernoga venskog katetera ili putem jedne od centralnih vena uvođenjem centralnoga venskog katetera. U ljudi starije životne dobi zbog prisutnih komorbiditeta koje generiraju dulji boravak u hospitalnim uvjetima češće se odlučujemo za primjenu centralnoga venskog puta. Ovisno o spektru i količini hranidbenih tvari koje se dostavljaju u organizam parenteralna prehrana može biti parcijalna ili totalna odnosno potpuna.

Periferna parenteralna prehrana

Periferna parenteralna prehrana u starijih bolesnika osigurava unos volumena i energenata perifernim krvožilnim putem (površinske vene uglavnom gornjih udova), u kraćem razdoblju (najduže do 2 tjedna, ali u praksi znatno kraće) ili do procjene o potrebi uvođenja centralnoga venskog katetera. Najčešće komplikacije periferne parenteralne prehrane, flebitis i tromboflebitis, nastaju zbog hiperosmolarnosti otopina i neodgovarajuće brzine infuzije. Općenito, osmolarnost parenteralnih otopina koje se primjenjuju perifernim putem ne smije biti veća od 850 mOsmol/L, a ona se smanjuje dodavanjem masnih emulzija, koje su izotonične, te povećanjem volumena.⁴⁶

Centralna parenteralna prehrana

Parenteralna prehrana putem centralnoga venskog katetera obično podrazumijeva kateterizaciju potključne, unutarne ili vanjske jugularne vene, kako bi se osigurao volumen otopine s većom osmolalnošću, tijekom duljeg razdoblja, a u cilju održanja nutritivne i metaboličke ravnoteže. Femoralnu venu rabimo izuzetno rijetko zbog čestih komplikacija koje su vezane uz infekcije, trombozu i otežano kretanje bolesnika.⁴⁷

Otopine i supstrati za parenteralnu prehranu

Otopine za parenteralnu prehranu mogu nadomjestiti sve osnovne hranidbene zahtjeve, od tekućine, bjelanjčevina, ugljikohidrata, masti, minerala, elemenata u tragovima do vitamina. Danas se najčešće rabe standardizirane otopine po principu »all in one bag« (AIO), a zadovoljavaju potrebe više od 90% bolesnika. Prednost je principa AIO u manjem broju manipulacija tijekom terapije, a time i manjoj učestalosti infekcija, kao i brojnih komplikacija davanja pojedinih energenata izdvojeno. I kod primjene AIO potrebna je procjena nutritivnih potreba. Manja je šteta baciti nepotrebnu količinu otopine negoli opteretiti organizam nepotrebним volumenom ili energetskim unosom.

Metaboličke i fiziološke osobine gerijatrijskih bolesnika kao što su inzulinska rezistencija,⁴⁸ oslabljena srčana i bubrežna funkcija⁴⁹ te manjak mikronutrijenata potrebno je uzeti u obzir prilikom propisivanja parenteralne prehrane kako bi se osigurao odgovarajući nutritivni i energetski unos te izbjegle metaboličke komplikacije.⁵⁰

Unos aminokiselina važan je zbog sinteze bjelanjčevina, a ne za zadovoljavanje energetskih potreba, stoga je potrebno osigurati adekvatan unos neproteinskih izvora energije u obliku glukoze i lipida. Iako je u starijih bolesnika teško točno odrediti potrebe za bjelanjčevinama, u većine bolesnika, kako bi se održala dušična ravnoteža, kao i mišićna

masa, zahtjevi za nadomještanjem bjelanjčevina kreću se od 0,8 do 1,5 g na kg tjelesne težine po danu liječenja, a nakon velikih stresova to može porasti do 2 g/kg/dan.⁴

Uobičajena količina glukoze u parenteralnoj je prehrani 200–400 g. Brzina infundiranja glukoze tijekom parenteralne prehrane osobito je važna u starijih bolesnika s obzirom na to da je oksidacija glukoze tijekom potpune parenteralne prehrane znatno smanjena u odnosu prema oksidaciji lipida⁵¹ i ne bi smjela prijeći 4–5 mg/kg/min. Kod bolesnika s dijabetesom ovisno o količini glukoze koja se nalazi u parenteralnoj prehrani možemo dodati 2/3 od ukupne dnevne potrebe inzulina u samu otopinu, a 1/3 davati prema potrebi, supkutano.

Lipidi su najbogatiji izvor energije jer 1 gram osigurava oko 9 kcal. Uobičajeno lipidima osiguravamo više od 30% potrebne energije, ali taj postotak u starijih bolesnika može ići i do 50% dnevnog unosa. Udio lipida kao izvora energije treba povisiti u bolesnika s inzulinskom rezistencijom i u bolesnika s kroničnim plućnim bolestima. Valja istaknuti da lipidne otopine ovisno o vrstama masnih kiselina koje se nalaze u pojedinim emulzijama mogu pokazivati farmakološke učinke. Oleinska kiselina (omega 9) ponaša se imunoneutralno te ne potiče upalna zbivanja, omega-3 masne kiseline imaju protuupalne učinke, ali se mogu ponašati i imunosupresivno, dok omega 6 masne kiseline mogu poticati upalu.

Potreba za vodom iznosi 1 mL/kcal ili 30 mL/kg tjelesne težine. Povećava se kod povećanoga fizičkog rada, povišene temperature okolišnog zraka, povišene tjelesne temperature, proljeva, fistula, nazogastrične sonde i nedostatka ADH, dok je smanjena u bolesnika s kroničnom srčanom i bubrežnom insuficijencijom, cirozom, edemima i ascitesom drugog uzroka te kod izmijenjenog lučenja ADH. Kod starijih bolesnika s blagom do umjerenom dehidracijom moguća je i supkutana primjena (hipodermokliza) infuzijskih otopina koja se pokazala podjednako prihvaćenom, učinkovitom i sigurnom kao intravenska primjena. Hipodermokliza je korisna alternativa, osobito kod bolesnika kod kojih je periferni venski put nemoguć ili kada je bolesnik nemiran.⁵²

Mikronutrijenti

Manjak vitamina i elemenata u tragovima češći je kod starije nego kod mlađe populacije. Velik broj starijih bolesnika, do 40%, iznad 65 godina ima niže serumske koncentracije askorbinske i folne kiseline, zatim vitamina B12, tiamina, riboflavina, magnezija, željeza i cinka.⁵³ Unos vitamina i elemenata u tragovima integralni je dio svih oblika nutritivne potpore, odnosno i enteralne i parenteralne prehrane. Prije uporabe pripravaka za parenteralnu prehranu potrebno je dodati standardizirane pripravke mikronutrijenata koji sadržavaju količine sukladne smjernicama i preporukama, a u skladu su s dnevnim potrebama bolesnika.

Komplikacije

U bolesnika starije dobi komplikacije parenteralne prehrane centralnim venskim putem bilo mehaničke (nastaju prigodom postavljanja CVK), infektivne, metaboličke ili gastrointestinalne (vezane uz dugotrajnu primjenu parenteralne prehrane) podjednako su zastupljene kao kod mlađe populacije. Ipak, zbog komorbiditeta svaka komplikacija može biti znatan rizik u ovoj skupini bolesnika te zahtjeva žurno zbrinjavanje.

Metabolički poremećaji kreću se od preopterećenja volumenom unesene tekućine, hiperglikemije, hiperosmolarne

kome, hipoglikemije, hiperamonemije, azotemije, hipertrigliceridemije, hiperkalcemije i brojnih drugih elektrolitskih i vitaminskih poremećaja.

Prekomjerni energetska unos, kod starije populacije osobito pothranjenih bolesnika, može dovesti do nastanka »re-feeding sindroma« koji se očituje poremećajem elektrolita (sniženje koncentracije serumskih fosfata, magnezija i kalija) s posljedičnim srčanim zatajenjem, tahikardijom, edemom te plućnom insuficijencijom. Tada parenteralnu i/ili enteralnu prehranu uvodimo postupno, ovisno o prethodnom unosu hrane, gubitku tjelesne težine te općenito cjelokupnoj nutritivnoj anamnezi bolesnika. Obično se počinje s unosom od 5 do 10 ili 15 kcal/kg/24 h tijekom nekoliko dana, uz obvezno praćenje biokemijskih pokazatelja, pa sve do postizanja željenog unosa.⁵⁴

Infektivne komplikacije vezane ponajprije uz centralni venski kateter teška su i za život opasna komplikacija, osobito u bolesnika kod kojih su postavljeni višeluminalni kateteri koji zahtijevaju veći broj manipulacija. CVK se kod sumnje na sepsu izazvanu kateterom obično odmah mijenja iako taj pristup ne podupire novija literatura.

Incidencija komplikacija smanjuje se pažljivim postavljanjem katetera, održavanjem i nadzorom procesa parenteralne prehrane, s posebnim naglaskom na njegu centralnoga venskog katetera te provođenjem parenteralne prehrane pomoću infuzijske pumpe čime se omogućava stalan i siguran protok.⁴⁷

Kućna parenteralna prehrana

Parenteralna prehrana u kući indicirana je u bolesnika koji ne mogu unositi hranu oralnim putem zbog funkcionalnih ili strukturalnih promjena. Uglavnom se radi o postoperativnim stanjima sa sindromom kratkog crijeva ili onkološkim i drugim teško mutilirajućim bolestima.

Parenteralnu prehranu treba smatrati medicinskim tretmanom, a ne osnovnom njegom. U bolesnika u kojih je smrt neizbježna (unutar sljedeća 4 tjedna), u bolesnika s uznapredovalom Alzheimerovom bolešću ili vaskularnom demencijom, provođenje parenteralne prehrane i/ili hidratacije treba biti rezultat pažljivog, interdisciplinarnog promišljanja. Etička pitanja u ovakvim situacijama izuzetno su značajna. Kvaliteta života najviši je prioritet za bolesnika, a prehrana treba biti u skladu s drugim palijativnim tretmanima.⁴³

Smjernice za kliničku prehranu kod specifičnih problema starije dobi

Iako se tijekom cijeloga životnog vijeka susrećemo s različitim bolestima koje zahtijevaju nutritivnu potporu, postoje razlike u indikacijama za osobe starije dobi. Također, neke se bolesti najčešće javljaju u bolesnika starije dobi – poput frakture bedrene kosti, neurološke disfagije, šećerne bolesti, dekubitalnih ulkusa, demencije i malignih bolesti. Ishodi bolesti i uspješnost nutritivne potpore mogu biti različiti, a najvažniji čimbenik uspješnosti jest dob bolesnika.²¹

Dekubitalni ulkusi

Prevalencija i incidencija dekubitalnih ulkusa u gerijatrijskim jedinicama za dugotrajnu skrb dosegla je značajne proporcije diljem svijeta, pri tome se 3–30% pacijenata u institucije prima s već postojećim dekubitusom.^{55–57} Slična je situacija u nas. Posljedice porasta broja pacijenata s dekubitalnim ulkusima značajne su, a očituju se povezanošću s porastom morbiditeta, mortaliteta, duljinom bolničkog liječenja i ukupnih bolničkih troškova.^{56,58,59}

Provedena je sistematska revizija i meta-analiza istraživanja provedenih s ciljem utvrđivanja utjecaja enteralne prehrane na incidenciju i liječenje dekubitusa. U reviziju je uključeno 15 istraživanja, uključujući 9 randomiziranih kontroliranih istraživanja (RTC) o oralnoj nutritivnoj suplementaciji (ONS) ili enteralnom hranjenju sondom (ETF).

Metaanaliza je pokazala da je ONS (250–500 kcal/dan, 2–26 tjedana) povezana sa značajno nižom incidencijom razvoja dekubitusa u rizičnih bolesnika u usporedbi s rutinskom njegom. Slične rezultate postigla je i kombinirana metaanaliza ONS (4RTC) i ETF (1RTC) studija. Pojedinačna istraživanja pokazala su trend poboljšanja liječenja postojećeg dekubitusa uporabom posebnih formula (uključujući visokoproteinske) u odnosu prema standardnim formulama.

Ova sistematska revizija pokazala je da enteralna nutritivna potpora, posebice pripravcima s visokim sadržajem bjelancevina, može značajno sniziti rizik od nastanka dekubitusa (za 25%). Istraživanja pokazuju da bi oralna nutritivna suplementacija kao i enteralno hranjenje sondom mogli poboljšati liječenje dekubitusa.⁵⁶

Istraživanja u kojima je primjenjivan dodatak HMB-a, kod tjelesno aktivnih i neaktivnih osoba starije dobi, pokazala su pozitivni učinak na snagu i funkcionalnost. HMB postiže svoj učinak putem zaštitnog, antikataboličnog mehanizma i dokazano izravno utječe na sintezu bjelancevina.³⁵

Neurološka disfagija

Uzroci disfagije mogu biti neurološkog ili strukturalnog podrijetla. Razne neurološke bolesti i ozljede mogu utjecati na neurološku kontrolu gutanja, kao primjerice moždani udar. Orofaringalna disfagija javlja se kao glavna teškoća u 50% bolesnika koji su imali moždani udar, 44% bolesnika s multiplom sklerozom (MS), 50% onih s amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALS), 50% bolesnika s ozljedom mozga te 84% onih sa ostalim neurodegenerativnim bolestima.^{60,61}

Nutritivna terapija, koja bi trebala biti dio cjelovitoga terapijskog pristupa prevenciji pothranjenosti i aspiracije, uglavnom se sastoji od primjene zgusnute hrane i hrane u obliku pirea.⁶² Optimalnu teksturu i viskoznost za pojedinog bolesnika u idealnim uvjetima određuje tim koji skrbi o terapiji disfagije. Postoje jasne smjernice o dijeti s promijenjenom teksturom ovisno o stanju bolesnika. Primjerice bolesnicima koji svoje nutritivne potrebe mogu podmiriti unosom uobičajene hrane preporučuje se dodatak instantnih nutritivnih zgušnjivača u hranu, a onima koji svoje potrebe ne mogu podmiriti konvencionalnom hranom preporučuju se komercijalni zgusnuti enteralni pripravci. Kada je riječ o viskoznosti, većina pacijenata pokazuje teškoće pri kontroli gutanja tekućina.³⁷

U Cochraneovoj analizi intervencija u disfagiji nakon akutnoga moždanog udara uočen je izraženiji utjecaj na poboljšanje nutritivnog statusa kada se enteralna prehrana primjenjivala putem PEG-a nego putem nazogastrične sonde.⁶³ Sanders i sur. opisali su poboljšanje u dnevnim životnim aktivnostima kod 25 bolesnika s preboljelim moždanim udarom (prosječne dobi 80 godina) na enteralnoj prehrani koja se primjenjivala putem PEG-a, a PEG se postavljao prosječno 14 dana nakon moždanog udara.⁶⁴ Budući da se stanje disfagije rijetko popravlja nakon dva tjedna, ako teška disfagija perzistira dulje od 14 dana nakon akutnog događaja, PEG treba postaviti odmah.²¹

U gerijatrijskih bolesnika s teškom neurološkom disfagijom preporučuje se provođenje i što ranije uvođenje enteralne prehrane kako bi se osigurao unos energije i nutrijena-

ta te poboljšao nutritivni status. Pritom se kod dugotrajne nutritivne potpore daje prednost PEG-u pred nazogastričnom sondom jer se povezuje s nižom stopom neuspjeha i boljim nutritivnim statusom bolesnika. Oralno primijenjena dijeta i specijalni pripravci promijenjene teksture nutritivna su terapija izbora u pacijenata s neurološkom disfagijom kojima nije indicirana enteralna prehrana putem sonde.

Demencija i depresija

Neadekvatan unos energije i nutrijenata čest je problem u dementnih bolesnika. Pothranjenost može biti izazvana različitim čimbenicima, primjerice anoreksijom nastalom zbog polifarmakoterapije, neadekvatnim oralnim unosom (bolesnici zaboravljaju jesti), depresijom, apraksijom hranjenja, ili, rjeđe, povišenjem energetske potreba zbog hiperaktivnosti. Kod uznapredovalih stupnjeva demencije moguća je pojava disfagije, što može biti indikacija za enteralno hranjenje. Većina istraživanja pokazala je da su ishodi lošiji u enteralno hranjenih dementnih bolesnika i/ili dementnih bolesnika s PEG-om, kada su uspoređivani s bolesnicima bez intervencije.^{65,66} Enteralna prehrana može se preporučiti u ranim razdobljima bolesti ili nakon akutnoga gubitka tjelesne mase u bolesnika s Alzheimerovom bolesti.⁶⁷ Ipak, u bolesnika s terminalnom demencijom koji su nepokretni, nekomunikabilni, potpuno ovisni, enteralna se prehrana ne preporučuje.²¹

U gerijatrijskih bolesnika s demencijom oralno primijenjeni enteralni pripravci i hranjenje putem sonde mogu voditi poboljšanju nutritivnog statusa, dok se u bolesnika s terminalnom demencijom ne preporučuje hranjenje putem sonde. U gerijatrijskih bolesnika s depresijom enteralna prehrana može koristiti tijekom prevladavanja faze teške anoreksije i nedostatka motivacije.²⁵

Zaključci

1. Populacija gerijatrijskih bolesnika posebno je sklona razvoju malnutricije, sarkopenije i nastanku krhkosti, osobito u svezi s učestalim komorbidnim stanjima. Hospitaliziranim gerijatrijskim bolesnicima treba rutinski procjenjivati nutritivni status s pomoću preporučenih validiranih metoda (NRS 2002, MNA, MUST). Temeljem uvida u nutritivni status i anamnestičke podatke nutritivni tim propisuje nutritivnu potporu.

2. U bolesnika koji su pothranjeni ili imaju rizik od nastanka malnutricije i sarkopenije upotreba oralno primijenjenih enteralnih pripravaka povećava unos energije, bjelancevina i mikronutrijenata, održava i poboljšava nutritivni status te poboljšava preživljenje. U osoba starije dobi sa sarkopenijom poželjni su visokoproteinski pripravci, a dodatnu korist osigurava i dodatak beta-hidroksi-beta-metil butirata (HMB), mineralnih tvari i vitamina, posebice vitamina D.

3. Unos neprobavljivih vlakana uobičajenom prehranom, oralnim enteralnim pripravcima i enteralnom prehranom može pridonijeti normalizaciji funkcije probavnog sustava.

4. Enteralna prehrana uvijek se razmatra kao prvi oblik hranjenja u gerijatrijskih bolesnika koji ne mogu uzimati uobičajenu hranu ili dijetne modifikacije, a imaju očuvanu funkciju probavnog sustava. Kada se procjenjuje da će hranjenje enteralnim putem trajati više od 4 tjedna, primjenjuje se perkutana endoskopska gastrostoma (PEG). Enteralna prehrana počinje se 3 sata nakon postavljanja PEG-a.

5. Oralno primijenjeni enteralni pripravci, posebice s visokim sadržajem bjelancevina (ili dodatni terapijski pripravci

koji sadržavaju beta-hidroksi-beta-metil-butirat (HMB), kao i glutamin i arginin u terapijskim dozama) mogu smanjiti rizik od nastanka dekubitalnih ulkusa, a preporučuju se i radi olakšavanja cijeljenja dekubitusa.

6. U gerijatrijskih bolesnika s teškom neurološkom disfagijom preporučuje se provođenje i što ranije uvođenje enteralne prehrane kako bi se osigurao unos energije i nutrijenata te poboljšao nutritivni status. Pritom se kod dugotrajne nutritivne potpore daje prednost PEG-u pred nazogastričnom sondom jer se povezuje s nižom stopom neuspjeha i boljim nutritivnim statusom bolesnika. Oralno primijenjena dijeta i specijalni pripravci promijenjene teksture nutritivna su terapija izbora u bolesnika s neurološkom disfagijom kojima nije indicirana enteralna prehrana putem sonde.

7. U gerijatrijskih bolesnika s demencijom oralno primijenjeni enteralni pripravci i hranjenje putem sonde mogu voditi poboljšanju nutritivnog statusa, dok se u bolesnika s terminalnom demencijom ne preporučuje hranjenje putem sonde. U gerijatrijskih bolesnika s depresijom enteralna prehrana može koristiti tijekom prevladavanja razdoblja teške anoreksije i nedostatka motivacije.

8. Najčešće indikacije za primjenu parenteralne prehrane kod starije populacije jesu prije svega nemogućnost odgovarajućega nutritivnog i energetskeg unosa peroralnim ili enteralnim putem, kod gladovanja duljeg od 3 dana, kada su peroralni i/ili enteralni unos hrane nemogući ili kontraindicirani, odnosno kada procijenimo da je predviđena korist veća od potencijalnog rizika. Parenteralnu prehranu treba smatrati medicinskim tretmanom, a ne osnovnom njegovom.

9. U skrbi bolesnika za starije životne dobi osobitu pozornost potrebno je posvetiti etičkim pitanjima, poštujući u punoj mjeri autonomiju bolesnika, omogućujući dobrobit i izbjegavajući štetu primjenom različitih oblika nutritivnog liječenja.

LITERATURA

- Hébuterne X, Bozzetti F, Moreno Villares JM i sur. Home enteral nutrition in adults: a European multicentre survey. *Clin Nutr* 2003;22:261–6.
- Van Gossum A, Bakker H, Bozzetti F i sur. Home parenteral nutrition in adults: a European multicentre survey in 1997. *Clin Nutr* 1999;18:135–40.
- Raynaud-Simon A, Revel-Delhom C, Hébuterne X. Clinical practice guidelines from the French health high authority: Nutritional support strategy in protein-energy malnutrition in the elderly. *Clin Nutr* 2011;30:312–9.
- Stanga Z, Allison S, Vandewoude M, Schneider SM. Nutrition in the elderly. U: Sobotka L, ur. *Basics in Clinical Nutrition Galen* 2011;540–63.
- Vranešić Bender D, Krznarić Ž, Reiner Ž i sur. Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi. *Liječ Vjesn* 2011;133:231–40.
- Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M i sur. Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kakeksije. *Liječ Vjesn* 2007;129:381–6.
- Krznarić Ž, Kolaček S, Bender Vranešić D i sur. Hrvatske smjernice za enteralnu prehranu u Crohnovoj bolesti. *Liječ Vjesn* 2010;132:1–7.
- Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Can J Appl Physiol* 2001;26:78–89.
- Bales CW, Ritchie CS. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr* 2002;22:309–23.
- Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve* 2002;25:17–25.
- Evans W. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J Nutr* 1997;127(5 Suppl.):998S–1003S.
- Sieber CC. *Virtual Clinical Nutrition University*. Nutrition in the elderly, pathophysiology – sarcopenia. e-SPEN Eur J Clin Nutr Metabol 2009;4:e77–e80.
- Vanitallie TB. Frailty in the elderly: contributions of sarcopenia and visceral protein depletion. *Metabolism* 2003;52(10 Suppl. 2):22–6.
- Morley JE, Kim MJ, Haren MT, Kevorkian R, Banks WA. Frailty and the aging male. *Aging Male* 2005;8:135–40.
- Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal mineral density. *Osteoporos Int* 2006;17:61–7.

16. *Walston J, McBurnie MA, Newman A i sur. Cardiovascular Health Study.* Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:2333–41.
17. *Dirks AJ, Leeuwenburgh C.* Tumor necrosis factor alpha signaling in skeletal muscle: effects of age and caloric restriction. *J Nutr Biochem* 2006;17(8):501–8.
18. *Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M.* Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006;119:9–17.
19. *Janssen I, Ross R.* Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J Nutr Health Aging* 2005;9:408–15.
20. *Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ.* Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 1999;107:123–36.
21. *Schneider SM.* Virtual Clinical Nutrition University: Nutrition in the elderly-artificial nutrition. *e-SPEN Eur J Clin Nutr Metabol* 2009;4:e81–e85.
22. *Anderson JW, Baird P, Davis Jr RH i sur.* Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev* 2009;67(4):188–205.
23. *Krznarić Ž.* Klinička prehrana u gastroenterologiji. *Interna medicina. Izabrana poglavlja iz gastroenterologije i kardiologije.* U: Hadžić N i Goldner V, ur. Zagreb: Art studio Azinović; 1999, str. 135–59.
24. *Enteralna prehrana.* Farmakoterapijski priručnik. U: Francetić I i sur, ur. Zagreb: Medicinska naklada; 2010, str. 710–4.
25. *Volkert D i sur; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition).* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Geriatrics. *Clin Nutr* 2006;25(2):330–60.
26. *Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F i sur.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2006;25:260–74.
27. *Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP i sur. ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition).* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006;25(2):210–23.
28. *Meier R, Ockenga J, Perikiewicz M i sur.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2006;25:275–84.
29. *Ockenga J, Grimble R, Jonkers-Schuitema C i sur.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Wasting in HIV and other chronic infectious diseases. *Clin Nutr* 2006;25:319–29.
30. *Dwolatzy T, Berezovsky S, Friedmann R i sur.* A prospective comparison of the use of nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy tubes for long-term enteral feeding in older people. *Clin Nutr* 2001;20:535–40.
31. *Park RH, Allison MC, Lang J i sur.* Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. *Br Med J* 1992;304:1406–9.
32. *Baeten C, Hoefnagels J.* Feeding via nasogastric tube or percutaneous endoscopic gastrostomy. A comparison. *Scand J Gastroenterol* 1992;194:95–8.
33. *Fay DE, Poplasky M, Gruber M, Lance P.* Long-term enteral feeding: a retrospective comparison of delivery via percutaneous endoscopic gastrostomy and nasoenteric tubes. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1604–9.
34. *Chen Y, Peterson SJ.* Enteral Nutrition Formulas: Which Formula Is Right for Your Adult Patient? *Nutr Clin Pract* 2009;24(3):344–55.
35. *Wilson GJ, Wilson JM, and Manninen AH.* Effects of beta-hydroxy-5. beta-methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: a review. *Nutr Metab* 2008;5:1.
36. *Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ.* Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005;28:2267–79.
37. *Ickenstein GW.* Diagnosis and treatment of neurogenic dysphagia. *Bremen. Uni-MedScience* 2011; str. 69–77.
38. *Stratton RJ, Elia M.* A review of reviews: A new look at the evidence for oral nutritional supplements in clinical practice. *Clin Nutr Suppl* 2007;2:5–23.
39. *Bauer JM.* Nutrition in the elderly, nutritional screening and assessment – Oral refeeding. *e-SPEN. Eur J Clin Nutr Metabol* 2009;4:e72–e76.
40. *Weimann A, Braga M, Harsanyi L i sur.* ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25:224–44.
41. *Coletti C, Paolini M, Scavone L i sur.* Predicting the outcome of artificial nutrition by clinical and functional indices. *Nutrition* 2009;25:11–9.
42. *Volkert D, Berner YN, Berry E i sur.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Geriatrics. *Clin Nutr* 2006;25:330–59.
43. *Sobotka L, Schneider SM, Berner YN i sur.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Geriatrics. *Clin Nutr* 2009;28:461–6.
44. *Ramaiah R, Lam AM.* Postoperative cognitive dysfunction in the elderly. *Anesthesiol Clin* 2009;27(3):485–96.
45. *Drozdzowski L, Thomson AB.* Aging and the intestine. *World J Gastroenterol* 2006;12:7578–84.
46. *Culebras JM, Martin-Pena G, Garcia-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Rodriguez-Montes JA.* Practical aspects of peripheral parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:303–7.
47. *Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M; ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters.* *Clin Nutr* 2009;28:365–77.
48. *Scheen AJ.* Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metabol* 2005;31:5S27–5S34.
49. *Allison SP, Lobo DN.* Fluid and electrolytes in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:27–33.
50. *Nardo P, Dupertuis YM, Jetzer J, Kossovsky MP, Darmon P, Pichard C.* Clinical relevance of parenteral nutrition prescription and administration in 200 hospitalized patients: a quality control study. *Clin Nutr* 2008;27:858–64.
51. *Al-Jaouni R, Schneider SM, Rampal P, Hébuterne X.* Effect of age on substrate oxidation during total parenteral nutrition. *Nutrition* 2002;18(1):20–5.
52. *Slesak G, Schnürle JW, Kinzel E i sur.* Comparison of subcutaneous and intravenous rehydration in geriatric patients: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:155–60.
53. *Lee JS, Frongillo EA.* Nutritional and health consequences are associated with food insecurity among U.S. elderly persons. *J Nutr* 2001;131:1503–9.
54. *Kagansky N, Levy S, Koren-Morag N, Berger D, Knobler H.* Hypophosphataemia in old patients is associated with the refeeding syndrome and reduced survival. *J Intern Med* 2005;257:461–8.
55. *Horn SD, Bender SA, Ferguson ML i sur.* The National Pressure Ulcer Long-Term Care Study: Pressure ulcer development in long-term care residents. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:359–67.
56. *Stratton RJ, Ek AC, Engfer M i sur.* Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2005;4:422–50.
57. *EPUAP (European Pressure Ulcer Advisory Panel), Volume 7, Issue 2, 2006.* Pressure Ulcer Prevention in all hospital and home-care settings [on-line]. Available at www.epuap.org/review7_2/page8.html. Pristupljeno 20. 3. 2008.
58. *Bergstrom N, Horn SD, Smout RJ i sur.* The National Pressure Ulcer Long-Term Care Study: Outcomes of pressure ulcer treatments in long-term care. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1721–9.
59. *Berlowitz DR, Brandeis GH, Anderson J i sur.* Effect of pressure ulcers on the survival of long-term care residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997;52A:M106–M110.
60. *Cook LJ, Kahrilas PJ.* AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999;116:455–78.
61. *Clave P, Terre R, de Kraa M i sur.* Approaching oropharyngeal dysphagia. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:119–31.
62. *Crary MA, Groher ME.* Reinstating oral feeding in tube-fed adult patients with Dysphagia. *Nutr Clin Pract* 2006;21:576–586.
63. *Bath PM, Bath FJ, Smithard DG.* Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*; 2000:CD000323.
64. *Sanders H, Newall S, Norton B, Holmes GT.* Gastrostomy feeding in the elderly after acute dysphagic stroke. *J Nutr Health Aging* 2000;4:58–60.
65. *Shah PM, Sen S, Perlmutter LC, Feller A.* Survival after percutaneous endoscopic gastrostomy: the role of dementia. *J Nutr Health Aging* 2005;9:255–9.
66. *Mitchell SL, Kiely DK, Lipsitz LA.* The risk factors and impact on survival of feeding tube placement in nursing home residents with severe cognitive impairment. *Arch Intern Med* 1997;157:327–32.
67. *Guerin O, Andrieu S, Schneider SM i sur.* Different modes of weight loss in Alzheimer disease: a prospective study of 395 patients. *Am J Clin Nutr* 2005;82:435–41.



HRVATSKE SMJERNICE ZA PRIMJENU ENTERALNE PREHRANE U CROHNOVOJ BOLESTI
ŽELJKO KRZNARIĆ, SANJA KOLAČEK, DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, DINA LJUBAS KELEČIĆ,
SILVIJA ČUKOVIĆ-ČAVKA, BRANKICA MIJANDRUŠIĆ SINČIĆ, MARKO BANIĆ, VLADIMIR BORZAN,
MIROSLAV ŠIMUNIĆ, MLADEN PERŠIĆ, DAVOR ŠTIMAC, BORIS VUCELIĆ

**POSTUPNIK ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE
OBOLJELIH OD NEUROENDOKRINIH TUMORA GUŠTERAČE**
NADAN RUSTEMOVIĆ, MAJA CIGROVSKI BERKOVIĆ, VANJA ZJAČIĆ-ROTKVIĆ, RAJKO OSTOJIĆ,
DAVOR HRABAR, JADRANKA SERTIĆ, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ, BOŽO KRUŠLIN,
RANKA ŠTERN-PADOVAN, STANKO TEŽAK, KSENIJA KOVAČIĆ, DAMIR VRBANEC,
BORISLAV BELEV, MATE ŠKEGRO

**SMJERNICE ISKRA ZA ANTIMIKROBNU PROFILAKSU U KIRURGIJI
– HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE**
IGOR FRANCETIĆ, SANDA SARDELIĆ, SUZANA BUKOVSKI-SIMONOSKI, MARIJA SANTINI,
LJILJANA BETICA-RADIĆ, DRAŽEN BELINA, IVAN DOBRIĆ, TOMISLAV ĐAPIĆ, LIDIJA ERDELEZ,
ŽIVKO GNJIDIĆ, MIRKO IVKIĆ, MLADEN PERIĆ, JASENKA ŠKRLIN, VESNA TRIPKOVIĆ

4. SMJERNICE O DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU DEBLJINE
JOZO JELČIĆ, MAJA BARETIĆ, MIRKO KORŠIĆ

DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI PRISTUP U BOLESNIKA S ESENCIJALNOM TROMBOCITEMIJOM
Smjernice Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti – KROHEM
BORIS LABAR, RAJKO KUŠEC, BRANIMIR JAKŠIĆ, LJUBICA ŠKARE-LIBRENJAK,
ANTICA NAČINOVIĆ-DULETIĆ, JASMINKA PETRIČEVIĆ-SINČIĆ, DUBRAVKA ČARŽAVEC,
BOŽENA COHA, VELKA GVERIĆ-KREČAK, ELIZABETA ČOROVIĆ, NADA LANG,
ZLATA LOJEN-NEMET, RENATA BABOK-FLEGARIĆ

**SMJERNICE ZA PREVENCIJU, KONTROLU I LIJEČENJE INFEKCIJA
KOJE UZROKUJE METICILIN-REZISTENTNI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)**
Izmjena i dopuna poglavlja 7.0.: Liječenje bolesnika s MRSA – infekcijom
SMILJA KALENIĆ, MARINA PAYERL PAL, VERA VLAHOVIĆ PALČEVSKI, JASMINKA HORVATIĆ,
TOMISLAV MEŠTROVIĆ, BRUNO BARŠIĆ, VALERIJA STAMENIĆ, IVAN BURCAR, ANĐELKO KORUŠIĆ,
MARINKO VUČIĆ, ROK ČIVLJAK, MARIN STANČIĆ, ANA BUDIMIR

**HRVATSKE SMJERNICE
ZA PRIMJENU ENTERALNE PREHRANE U CROHNOVOJ BOLESTI***

CROATIAN GUIDELINES FOR USE OF ENTERAL NUTRITION IN CROHN'S DISEASE*

ŽELJKO KRZNAŘIĆ, SANJA KOLAČEK, DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, DINA LJUBAS KELEČIĆ,
SILVIJA ČUKOVIĆ-ČAVKA, BRANKICA MIJANDRUŠIĆ SINČIĆ, MARKO BANIĆ, VLADIMIR BORZAN,
MIROSLAV ŠIMUNIĆ, MLADEN PERŠIĆ, DAVOR ŠTIMAC, BORIS VUCELIĆ**

Deskriptori: Crohnova bolest – liječenje; Enteralna prehrana; Enteralni pripravci; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Prehrana ima važnu višeznačnu ulogu u liječenju upalnih bolesti crijeva, poglavito u bolesnika koji boluju od Crohnove bolesti. U prvom redu adekvatna nutritivna potpora nužna je u prevenciji i liječenju malnutricije, kao i u prevenciji osteoporozе te u promicanju dobi primjerenog rasta u pedijatrijskih bolesnika. S druge strane, u aktivnoj fazi Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika enteralna je prehrana terapija izbora za uvođenje bolesnika u remisiju. Glede vrste enteralnih pripravaka istraživanja upućuju na jednaku učinkovitost elementarnih, oligomernih i polimernih enteralnih pripravaka. Uporaba standardnih polimernih enteralnih pripravaka danas se preporučuje i zbog boljeg okusa, lakšeg prihvatanja od bolesnika, manje komplikacija te značajno nižih troškova u usporedbi s troškovima primjene ostalih enteralnih pripravaka. Najnovije spoznaje upućuju i na to da neki nutrijenti poput transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF-β2), koji se nalaze u modificiranim polimernim enteralnim pripravcima, imaju farmakološki terapijski potencijal u liječenju upalnih bolesti crijeva, potvrđen u nekoliko kliničkih ispitivanja. Radna skupina koju su činili internisti gastroenterolozi i pedijatrijski gastroenterolozi, posebno upućeni u liječenje bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva izradila je Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u Crohnoj bolesti. Izrada smjernica temeljena je na dokazima iz relevantne medicinske literature te kliničkim iskustvima članova radne skupine.

Descriptors: Crohn disease – therapy; Enteral nutrition; Food, formulated; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Nutrition has an important role in the management of inflammatory bowel disease (IBD), especially in patients with Crohn's disease (CD). This role includes the prevention and correction of malnutrition, the prevention of osteoporosis and the promotion of optimal growth and development in children. In active Crohn's disease, nutritional therapy (in the form of enteral feeding) is an effective primary therapy for pediatric patients. Studies have shown that there is no difference in the efficacy of elemental, oligomeric and polymeric enteral formulas. Therefore, the use of polymeric formula is recommended because of higher palatability, better acceptance by patients, lower rate of complications and lower cost when compared with other enteral formulas. Today we have knowledge that some nutrients which are added to modified special enteral formulas have almost pharmacological therapeutic potential in the management of inflammatory bowel disease. Novel nutritional therapeutic strategies for inflammatory bowel disease, such as transforming growth factor-beta-enriched (TGF-β2) enteral feeding, showed beneficial effects in several clinical studies. Croatian guidelines for enteral nutrition in Crohn's disease have been developed by interdisciplinary expert group of Croatian clinicians involved with inflammatory bowel disease. The guidelines are based on evidence from relevant medical literature and clinical experience of working group.

Liječ Vjesn 2010;132:1–7

Crohnova bolest je kronična upalna bolest crijeva koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava, od usne šupljine do analnog kanala. Simptomi bolesti značajno utječu na tjelesne i psihosocijalne funkcije oboljelih, a često uključuju bol u trbuhu, gubitak tjelesne mase, pothranjenost i umor te proljev. Kliničkoj slici Crohnove bolesti svojstvene su česte izmjene remisije i relapsa bolesti.¹

Posebno učestala pojava u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva, poglavito onih sa Crohnom bole-

sti, jest proteinsko-energetska malnutricija čija se prevalencija kreće od 20% do 85%. Posljedica je to raznovrsnih čimbenika kao što su gubitak teka, izbjegavanje hrane zbog

**** Hrvatsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora** (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing.; Dina Ljubas Kelečić, mr. pharm.), **Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Hrvatskoga liječničkog zbora** (prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.; prof. dr. sc. Mladen Peršić, dr. med.), **Hrvatsko gastroenterološko društvo** (dr. sc. Silvija Čuković-Čavka, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Vučelić, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.; doc. dr. sc. Brankica Mijandrušić Sinčić, dr. med.; prof. dr. sc. Marko Banić, dr. med.; dr. sc. Vladimir Borzan, dr. med.; doc. dr. sc. Miroslav Šimunić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ž. Krznarić, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Centar za kliničku prehranu, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr

Primljeno 17. studenoga 2009., prihvaćeno 25. studenoga 2009.

* Smjernice Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora te Hrvatskoga gastroenterološkog društva / Guidelines of Croatian Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Croatian Medical Association, Croatian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Croatian Medical Association and Croatian Society of Gastroenterology

provociranja periumbilikalnih boli i proljeva, malapsorpcije i maldigestije, interakcija s lijekovima te drugih, u prvom redu poslijeoperacijskih komplikacija.²⁻⁴

Incidencija Crohnove bolesti u Hrvatskoj u razdoblju od 1984. do 1994. iznosila je 2,4/10⁵. Novi podaci zabilježeni u razdoblju od 2000. do 2004. pokazuju da je incidencija Crohnove bolesti u sjevernim priobalnim područjima trenutno usporediva s vrijednostima za Sjevernu Europu. Godišnja, dobnostandardizirana incidencija iznosi 7,0/10⁵. Najveća incidencija Crohnove bolesti bilježi se u dobnj skupini od 25 do 34 godine, a općenito je učestalost upalnih bolesti crijeva veća u urbanoj nego u ruralnoj populaciji.⁵

I u djece je tijekom proteklih nekoliko desetljeća učestalost Crohnove bolesti u porastu te iznosi oko 3/10⁵.^{6,7} Štoviše, od novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika s upalnim bolestima crijeva više od 60% ima dijagnozu Crohnove bolesti, oko 30% ulcerozni kolitis, a 10% je bolesnika s nedeterminiranim oblikom bolesti.⁸ U približno 25% bolesnika bolest se klinički očituje prije 18. godine, a sve se češće opisuje i u djece mlade od 2 godine.

Mortalitet kod Crohnove bolesti približno je dvostruko veći nego u općoj populaciji. Oboljeli najčešće umiru od septičkih komplikacija, plućne embolije, komplikacija kirurškog zahvata te katkad u svezi s primjenom različitih oblika imunosupresivne terapije.⁹

Evaluacija kvalitete života oboljelih od Crohnove bolesti sve se više razmatra kao dio medicinske skrbi. U tu su svrhu razvijeni i validirani upitnici poput HR-QoL (*The health related quality of life*) i IBDQ (*The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) te specifični dječji upitnik IMPACT – III¹⁰ čija je validacija upravo završila u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Radi se o procjeni stupnja adaptacije bolesnika na bolest i mjerenju subjektivnoga zdravstvenog statusa te utjecaja bolesti na svakodnevne aktivnosti.^{11,12} Istraživanja su pokazala da postoji korelacija između indeksa aktivnosti Crohnove bolesti (CDAI) i snižene kvalitete života mjerene upitnikom HR-QoL.

Najčešće primjenjivanu terapiju aktivne Crohnove bolesti čine aminosalicilati i glukokortikoidi te antibiotici kod septičkih komplikacija i ciprofloksacin/metronidazol kod fistulirajućeg fenotipa bolesti. Za održanje remisije rabe se imunosupresivi (azatioprin i metotreksat). Anticitikinika, u prvom redu anti-TNF terapija (infliksimab, adalimumab) sve se češće primjenjuje u bolesnika s teškim oblicima bolesti rezistentnim na standardnu terapiju. Dosadašnji rezultati još uvijek prihvaćene strategije liječenja, tzv. *step-up* pristupa, gdje se postepeno uvode djelotvorniji lijekovi, rezultira često nekontroliranom progresijom bolesti s potrebom za česte kirurške intervencije. Terapija glukokortikoidima koja se, nažalost, često provodi prolongirano, rezultira brojnim nuspojavama, od kojih spominjemo poremećaj rasta u djece te bolest kostiju (osteopenija, osteoporoza). Ranije uvođenje biološke terapije, tzv. *top-down* pristup, ograničeno je nedostatkom kliničkih parametara kojima bi se rano identificirali fenotipovi Crohnove bolesti te agresivne forme bolesti, a potreban je oprez i zbog mogućih komplikacija biološke terapije (oportunističke infekcije, maligne bolesti).

Ciljevi rada

Kao što je iz gornjeg teksta razvidno, terapija Crohnove bolesti vrlo je često nedovoljno uspješna i bremenita brojnim nuspojavama. S druge strane, sve se više naglašava važnost primarne terapijske i sekundarne potporne uloge enteralne prehrane u liječenju Crohnove bolesti, koja je u

našoj zemlji nedovoljno poznata te premalo i nekonzistentno provođena. Svjesni navedenih činjenica i posljedične nužnosti za definiranje smjernica o uporabi enteralne prehrane u liječenju odraslih i pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolesti u Republici Hrvatskoj, autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatsko gastroenterološko društvo) organizirali izradu smjernica koje u ovom tekstu predstavljamo.

Smjernice su izrađene s ciljem da razrade probir bolesnika s nutritivnim rizikom, definiraju specifične nutritivne potrebe pacijenata s Crohnovom bolesti i usmjere prema odabiru najprimjerenije nutritivne potpore. Također, uloga je smjernica definirati ulogu enteralne prehrane kao terapijskog modaliteta za uvođenje u remisiju bolesnika s Crohnovom bolesti. Konačno, budući da se tijekom proteklih nekoliko godina opisuju iskustva i s nutrijentima čija je farmakodinamska aktivnost usmjerena prema smanjenju upalne aktivnosti bolesti, ovim se smjernicama namjerava također propitati uloga transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF-β) u liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva.

Radna verzija smjernica predstavljena je 15. srpnja 2009. u Zagrebu. Konačni tekst je revidiran tijekom rujna 2009. godine, uz prihvaćanje primjedbi članova radne skupine pristiglih e-poštom.

Način rada

Tijekom 2009. godine u organizaciji Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora održano je nekoliko stručnih sastanaka na kojima se raspravljalo o problemu enteralne nutritivne potpore u oboljelih od upalnih bolesti crijeva. U završnoj otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 16. rujna 2009. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga gastroenterološkog društva te stručnjaci iz KBC-a Zagreb, Klinike za dječje bolesti Zagreb, KBC-a Rijeka, KB-a Dubrava, KB-a Osijek i KBC-a Split. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza, u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade smjernice za enteralnu nutritivnu potporu bolesnika s upalnim bolestima crijeva u Republici Hrvatskoj.

Tijekom rujna 2009. godine, nakon što je izrađena radna verzija teksta, još jednom su kontaktirani svi članovi tima glede možebitnih nadopuna, a primjedbe dostavljene e-poštom uvrštene su u konačni tekst.

Sličan model izrade smjernica primijenjen je i pri izradi Hrvatskih smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseline i megesterol-acetata u sindromu tumorske kaheksije.¹³

Malnutricija u oboljelih od Crohnove bolesti

Gubitak tjelesne mase te posljedična malnutricija (pothranjenost) i suboptimalni nutritivni status mogu biti prisutni u bilo kojoj fazi Crohnove bolesti, a često prethode postavljanju dijagnoze.¹⁴ Procjenjuje se da oko 85% hospitaliziranih bolesnika s Crohnovom bolešću ima proteinsko-energetsku malnutriciju, temeljeno na odstupanjima

Tablica 1. Smjernice za primjenu enteralne prehrane u djece
Table 1. Guidelines on enteral nutrition in children

1. Enteralna je prehrana terapija izbora za indukciju remisije u djece s Crohnom bolešću, bez obzira na lokalizaciju i težinu bolesti. Jednako je učinkovita kao i glukokortikoidi, štoviše, djelotvornija je u izlječenju upalnih promjena na razini same crijevne sluznice, ima pozitivni učinak na rast oboljelog djeteta i nema nuspojava svojstvenih steroidnoj terapiji. /Enteral nutrition is the therapy of choice for induction of remission in children with Crohn's disease, regardless of localization and severity of the disease. It has the same efficacy as glucocorticoids, moreover, it is more efficient in curing inflammatory changes at the level of intestinal mucosa, it has positive effect on the diseased child's growth, and it has no side effects inherent to steroid therapy.
2. Uspješnost enteralne prehrane najbolja je u novodijagnosticiranih bolesnika te ako su upalne promjene ograničene na tanko crijevo ili su ileokolonske lokalizacije. Ako se enteralna prehrana primjenjuje kao primarna terapija, valja je davati tijekom 6 do 8 tjedana kao jedinu hranu (isključivo), a zatim postupno prijeći na normalnu prehranu. /Success of enteral nutrition is best in newly diagnosed patients, and when inflammatory changes are limited to small intestine or localized in ileocolonic region. If enteral therapy is administered as the primary therapy, it should be given during 6 to 8 weeks as the only food (solely), and then gradually proceed to normal nutrition.
3. Od velikog broja dostupnih enteralnih pripravaka prednost valja dati polimernim pripravcima budući da su boljeg okusa, niže cijene, a jednako učinkoviti kao i predigestirani pripravci (elementarni i ekstenzivno hidrolizirani pripravci). /Out of a great number of available enteral formulas, advantage should be given to polymeric formulas (elemental and extensively hydrolyzed formulas).
4. Dodatak enteralnih pripravaka svakodnevnoj prehrani u obliku »nutritivne potpore« ubrzava postizanje remisije inducirane drugim oblicima terapije (medikamentne), odgađa nastanak relapsa u djece, ubrzava njihov rast i promiče korekciju nutritivnih deficita. /Addition of enteral formulas to everyday nutrition as »nutritional support« speeds up remission induced by other aspects of treatment (medical), delays the occurrence of relapse in children, accelerates their growth and promotes correction of nutritional deficiencies.
5. Zastoj u rastu i spolnoj maturaciji učestala je komplikacija Crohnove bolesti u djece i pokazatelj je nedovoljno učinkovitog liječenja, čak i u odsutnosti drugih simptoma bolesti. Praćenje rasta mora stoga biti sastavni dio liječničkog pregleda svakog djeteta s Crohnom bolešću, a njegovo podupiranje neodvojiv dio terapijskog zbrinjavanja. /Arrest in growth and sexual maturation is a frequent complication of Crohn's disease in children, and is an indicator of insufficient efficacy of the treatment, even in the absence of other symptoms of the disease. Growth follow-up should therefore be a constituent part of the medical examination of every child with Crohn's disease, and its support is inseparable part of the therapeutic management.

antropometrijskih i biokemijskih parametara.^{3,4} Štoviše, nanožnost malnutricije nije ograničena samo na akutne relapse – recentna su istraživanja dokumentirala promjene u masnom i mišićnom tkivu, u mišićnoj snazi te u koštanoj masi i u bolesnika koji su prema vrijednostima upalnih parametara bili u kliničkoj remisiji.¹³

Ne postoji specifičan pokazatelj malnutricije za oboljele od Crohnove bolesti, a procjena nutritivnog statusa trebala bi ujediniti procjenu prehrambenog unosa, klinički pregled, mjerenje objektivnih antropometrijskih i laboratorijskih parametara te kliničku prosudbu.¹⁴⁻¹⁶ Subjektivna općenita procjena nutritivnog statusa (SGA) u literaturi se spominje kao koristan instrument za procjenu nutritivnog statusa oboljelih od upalnih bolesti crijeva.² U svrhu brze, kratkotrajne procjene nutritivnog rizika, a sukladno preporuci ESPEN-a može poslužiti i validirana metoda NRS-2002, koja ujedinjuje pitanja o promjenama tjelesne mase i prehrambenog unosa.¹⁷

U velikog broja bolesnika bilježe se razni nutritivni deficiti već u vrijeme postavljanja dijagnoze, a značajno se pogoršavaju tijekom napredovanja bolesti.¹⁸ Nedostaju i makronutrijenti i mikronutrijenti, a bolesnici često imaju smanjenu mišićnu masu te manjak vitamina topljivih u vodi

Tablica 2. Smjernice za primjenu enteralne prehrane u odraslih bolesnika
Table 2. Guidelines on enteral nutrition in adults

1. Prvi korak u definiranju nutritivne potpore je procjena nutritivnog statusa bolesnika i težine kliničke slike osnovne bolesti. /The first step in defining nutritional support is the assessment of nutritional status of a patient and severity of clinical picture of the underlying disease.
2. Enteralna se prehrana primjenjuje u Crohnoj bolesti, na sondu ili peroralno, kao jedina terapija (i tada kao jedina hrana), ili u svojstvu suportivne terapije uz istodobnu primjenu medikamentnog liječenja. /Enteral nutrition is administered in Crohn's disease, via feeding tube or orally, as the sole therapy (and as only food), or as supportive therapy with concomitant medical treatment.
3. Enteralna prehrana poželjna je i potrebna potporna terapija u bolesnika koji dio nutritivnih potreba zadovoljavaju usom uobičajene prehrane. Stoga je važno podupirati koncept primjene enteralnih pripravaka i u izvanbolničkim uvjetima. /Enteral nutrition is advisable and required supportive therapy also in patients who partly satisfy their nutritional needs with usual food intake. It is therefore important to support the concept of administration of enteral formulas in out-of-hospital settings.
4. Primjena elementarnih odnosno oligomernih enteralnih pripravaka nema prednosti pred primjenom polimernih pripravaka. Stoga savjetujemo primjenu polimernih enteralnih pripravaka. /Administration of elemental or oligomeric enteral formulas has no advantage over polymeric formulas. Therefore we advise polymeric enteral formulas.
5. Enteralna nutritivna potpora peroralnim putem (500 – 1000 kcal na dan) ili prekončno hranjenje putem sonde preporučuje se kao potporna terapija kod svih pothranjenih bolesnika i u svih bolesnika s povišenim rizikom od nastanka malnutricije. /Oral enteral nutritional support (500–1000 kcal daily) or night feeding via tube is recommended as supportive therapy in all malnourished patients and in all patients with increased risk for malnutrition.
6. Uvođenje polimernog enteralnog pripravka obogaćenog s TGF-β2 treba razmotriti kao opciju pri odabiru enteralnog pripravka za pacijente oboljele od Crohnove bolesti. /Introduction of TGF-β2 enriched polymeric enteral formula should be considered as an option in the choice of enteral formula for patients with Crohn's disease.

i mastima (B₁₂, B₆, folat, vitamini D, E, A, K) i neadekvatan mineralni status (željezo, cink). Nedostatak željeza osobito je česta pojava. Oralni dodatak željeza treba uvesti u svakog bolesnika s hemoglobinom ispod 100 gL⁻¹, ako je ikako moguće, u fazama remisije, tj. nakon što se aktivna faza bolesti smiri. Pokazalo se da dodavanje željeza poboljšava kvalitete života u bolesnika s upalnim bolestima crijeva.¹⁹⁻²¹

U situacijama teške pothranjenosti poseban problem može biti manjak tiamina, magnezija, kalija i fosfata, i to u svezi s nastankom *refeeding* sindroma. Valja upozoriti da je riječ o teškoj posljedici preneglog uvođenja hrane, koja može rezultirati smrtnim ishodom budući da se klinički očituje kardio-respiratornom insuficijencijom. Aktivnoj bolesti svojstveni su povećanje bazalnog metabolizma (REE) te razgradnja masnog i mišićnog tkiva.²²⁻²⁴ Stupanj malnutricije obično korelira s aktivnošću bolesti te stoga dobra kontrola aktivnosti Crohnove bolesti pridonosi poboljšanju nutritivnog statusa oboljelih.²⁵⁻²⁷ Dodavanje vitamina B₁₂ može isto tako biti potrebno u bolesnika s bolešću ili resekcijom terminalnog ileuma.²⁸

Bolesnicima na terapiji metotreksatom ili sulfasalazinom propisuje se dodatno uzimanje folne kiseline. Metotreksat je antagonist folata, a sulfasalazin ometa apsorpciju folata te su stoga potrebe za ovim vitaminom B-skupine povišene.² Napominje se i da nedostatak folne kiseline može biti jedan od čimbenika rizika od pojave karcinoma debelog crijeva, a nedostatak vitamina B₁₂, folne kiseline i vitamina B₆ vodi ka hiperhomocisteinemiji – čimbeniku rizika od kardiovaskularnih bolesti. Istraživanja su pokazala da je hiperhomocisteinemija značajno učestalija u oboljelih od upalnih bolesti

crijeva u usporedbi sa zdravim osobama.²⁹ U oboljelih od Crohnove bolesti s pojačanim crijevnim gubitcima, posebice putem fistula, valja dodati i cink.³⁰

Glede pedijatrijskih bolesnika, u kliničkom očitovanju Crohnove bolesti nekoliko je specifičnosti inherentno dječjoj dobi. U prvom se to redu odnosi na poremećaj rasta jer se gubitak tjelesne mase javlja u oko 85% djece, od čega je više od 90% vezano na gubitak mišićne mase, a ne masnog tkiva.³¹ Štoviše, u trenutku postavljanja dijagnoze 20% do 40% djece zaostaje u rastu, a svako drugo iz te skupine usporilo je rast čak i prije negoli su opaženi gastrointestinalni simptomi.^{32,33} Upravo odsutnost tipičnih simptoma poput proljeva i kliničko očitovanje nespecifičnim znakovima poput anoreksije, umora i periumbilikalnih postprandijalnih boli, jedan su od uzroka kasnom postavljanju dijagnoze, usporanju rasta te zakasneloj spolnoj maturaciji.^{31,34}

Enteralna prehrana kod Crohnove bolesti

Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN) objavilo je 2006. godine smjernice za uporabu enteralne prehrane u gastroenterologiji. Prema tim smjernicama, enteralna prehrana u Crohnovoj bolesti trebala bi se primjenjivati u sljedećim slučajevima: kod izražene malnutricije, kod prijeteće malnutricije, kod intolerancije steroida, kada bolesnik odbija steroide, u kombinaciji sa steroidima kod pothranjenih bolesnika te u bolesnika s upalnom stenozom tankog crijeva.³⁵ Recentno publicirane ESPEN-ove smjernice za primjenu parenteralne prehrane u gastroenterologiji definiraju situacije u Crohnovoj bolesti kada je nužna istodobna primjena enteralne i parenteralne prehrane. Posebna pažnja posvećena je parenteralnoj nutritivnoj potpori u bolesnika sa sindromom kratkog crijeva u Crohnovoj bolesti.¹⁶ Budući da se enteralna prehrana u liječenju Crohnove bolesti u nas malo i nekonzistentno rabi, u nastavku teksta razjašnjavaju se najčešća pitanja i nedoumice.

Postoji li razlika u terapijskoj učinkovitosti enteralnih pripravaka?

Na početku valja podsjetiti na sve vrste enteralnih pripravaka. Enteralni pripravci dostupni za primjenu oralnim putem i putem sonde prema kemijskom sastavu dijele se na elementarne, oligomerne i polimerne pripravke.

Polimerni pripravci (Ensure plus Abbott Laboratories, Fresubin Energy Drink Fresenius Kabi, Fresubin HP Energy Fresenius Kabi, Nutren Optimum Nestle, Nutricomp B Braun, Nutrison Standard Nutricia, Frebini Energy Drink Fresenius Kabi, Nutrini Nutricia, Nutren Fibre, Nutren junior Nestle, Pediasure Abbott Laboratories, Tentrini Nutricia) nutritivno su kompletni, sadržavaju dušik u obliku inaktivnih proteina, ugljikohidrate u obliku polimera glukoze, a lipide kao LCT (dugolančane trigliceride) ili LCT i MCT (srednjolančane trigliceride). Primjenjuju se kao osnovni komercijalni, enteralni pripravak u bolnicama, ali i za kućnu enteralnu prehranu. Osmolarnost polimernih pripravaka prihvatljivo je niska (oko 300 mOsmol/l), a najčešće su prihvatljiva okusa pa se mogu primjenjivati i peroralno. Većina polimernih pripravaka ima 1 kcal/ml i koncentraciju dušika od 5 do 7 g/1000 ml, no ima i onih s većim unosom kcal ili dušika po jedinici volumena. Polimerne dijete imaju vrlo malo nuspojava, dobro su prihvaćene od bolesnika, a cijena opravdava svakodnevnu upotrebu u indiciranim situacijama i kliničkim entitetima.

Oligomerni ili semielementarni pripravci (Nutricomp Peptide B Braun, Peptamen Nestle, Peptamen junior Nestle,

Alfare Nestle, Allernova Novalac, Aptamil Allergy Digestive Care Milupa) sadržavaju proteine u hidroliziranom obliku (dipeptidi i tripeptidi, slobodne aminokiseline), ugljikohidrate u obliku parcijalno hidroliziranih maltodekstrina škroba, jednostavnih šećera, polimera glukoze ili škroba i mast u obliku LCT-a (dugolančanih triglicerida) ili kombinacije LCT-a i MCT-a (dugolančani i srednjolančani trigliceridi). Zastupljenost masti kao izvora energije u ovim se pripravcima kreće od 5 do 30 % kalorija. U bolesnika s Crohnovom bolesti ovi pripravci nemaju značajnijih prednosti u odnosu na polimerne dijete i pripravke, koji su pak znatno jeftiniji. Indicirani su u bolesnika s alergijama na hranu, kod maldigestije, egzokrine pankreatične insuficijencije, sindroma kratkog crijeva i u bolesnika sa crijevnim fistulama.

Monomerni ili elementarni pripravci (Alitraq Abbott Laboratories, Neocate Nutricia, Neocate Advance Nutricia) sadržavaju aminokiseline, monosaharide, disaharide, minimalne količine masti (MCT i esencijalne masne kiseline), koje su odgovorne za manje od 3% ukupnog unosa kalorija te neznatne količine natrija i kalija. Teorijski za resorpciju elementarnih pripravaka nisu potrebni probavni enzimi, što bi ih činilo idealnom hranom u teškim malapsorpcijama, sindromu kratkog crijeva, kroničnom pankreatitisu i drugim sličnim stanjima. Izrazito loša organoleptička svojstva (zbog slobodnih aminokiselina) i česte nuspojave, od kojih dominira proljev zbog hiperosmolarnosti (500 – 900 mOsmol/l), razlog su čestim prekidima liječenja i vrlo lošoj prihvatljivosti kod bolesnika (čak do 40% bolesnika napušta tretman). Istodobno monomerni su pripravci značajno skuplji od polimernih istog kalorijskog unosa.^{36–38}

Na tržištu su se u posljednje vrijeme pojavili i *posebni pripravci* (Modulen IBD Nestle), dizajnirani upravo za oboljele od Crohnove bolesti, obogaćeni farmakološki aktivnim spojevima, koji mogu smanjiti intenzitet upale sluznice crijeva. Riječ je o polimernim pripravcima obogaćenim omega-3 masnim kiselinama te regulatornim peptidom, transformirajućim čimbenikom rasta beta 2, TGF- β 2. Glede uporabe pripravaka obogaćenih omega-3 masnim kiselinama, njihova učinkovitost u produljenju remisije u usporedbi sa standardnim polimernim enteralnim pripravcima nije potvrđena recentno publiciranim studijama.^{39,40} A što se tiče transformirajućeg faktora rasta beta (TGF- β) riječ je o multifunkcionalnome regulatornom peptidu koji djeluje na različite vrste stanica domaćina. TGF- β je najpoznatiji po učinku na rast i diferencijaciju stanica te imunoregulaciju. Poput mnogih citokina u crijevnoj sluznici, može imati autokrini i parakrini učinak i kontrolirati diferencijaciju, proliferaciju i aktivaciju limfocita, makrofaga i dendritičkih stanica te tako igrati ključnu ulogu u mehanizmima tolerancije, prevencije i autoimunosti i protuupalnih procesa.⁴¹

Konačno, potrebno je odgovoriti na pitanje postavljeno u naslovu – postoji li razlika u terapijskoj uspješnosti među dostupnim enteralnim pripravcima. Prospektivna istraživanja^{42,43} i Cochraneovi pregledi^{44,45} nisu potvrdili bolju učinkovitost monomernih i oligomernih pripravaka u odnosu na jeftinije i po okusu prihvatljivije polimerne proizvode. Nadalje, tri su kohortne studije potvrdile djelotvornost nedavno dostupne polimerne enteralne hrane obogaćene TGF- β u indukciji remisije u pedijatrijskih bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti, što je mjereno normalizacijom endoskopskog nalaza i smanjenjem upalnih markera.^{46–49}

U posljednjoj objavljenj studiji iz godine 2008. o terapijskoj djelotvornosti polimernog pripravka obogaćenog s TGF- β 2, u svih pedijatrijskih bolesnika endoskopski je ve-

rificirano poboljšanje nalaza sluznice.⁵⁰ Kada je riječ o adultnoj populaciji, prospektivna studija Triantafillidisa i suradnika pokazala je da je specijalna polimerna formula koja sadržava TGF- β učinkovita u indukciji remisije u odraslih bolesnika s blago do umjereno aktivnom Crohnovom bolešću.⁵¹

Uloga enteralne prehrane u indukciji remisije Crohrove bolesti

Liječenje aktivne bolesti prvi je i temeljni zadatak u terapiji Crohrove bolesti i tu su kortikosteroidi još uvijek najčešće rabljeni lijek. Stoga je logično da je enteralna prehrana prvo uspoređena upravo s tom vrstom terapije i u toj ulozi. Tri su metaanalize⁵²⁻⁵⁴ i jedan recentni Cochraneov pregled⁴⁴ potvrdili terapijsku vrijednost enteralne prehrane u indukciji remisije u odraslih bolesnika, ali njezina je učinkovitost ipak značajno manja od one kortikosteroida. Tomu nasuprot, u djece s aktivnom Crohnovom bolešću, prema rezultatima dviju metaanaliza, oba su terapijska modaliteta podjednako učinkovita, pri čemu enteralna prehrana ima dodatnih, za dijete velikih prednosti, jer ubrzava rast i nema težih nuspojava.^{55,56} Mogući razlozi za različitu učinkovitost enteralne prehrane u odraslih bolesnika naspram djece jesu slabije pridržavanje strogog režima isključive enteralne prehrane tijekom 6 do 8 tjedana (*compliance*) u odraslih te činjenice da se u odraslih bolesnika enteralna prehrana rabi u terapijske svrhe prekasno, najčešće tek nakon nedjelotvornosti standardne medikamentne terapije i posljedičnog razvoja komplikacija uz narušeni nutritivni status. Nasuprot tomu, u djece se nutritivna terapija uvodi rano, odmah nakon postavljanja dijagnoze.

Isključiva enteralna prehrana – da ili ne? Prvo je pitanje mora li se bolesnik za postizanje remisije uistinu hraniti samo tekućim enteralnim pripravkom ili je dovoljno dodati ga u postojeću normalnu prehranu. Nažalost, enteralna je prehrana djelotvorna samo ako se daje kao jedina namirnica, uz vodu, u duljem vremenskom intervalu – najčešće tijekom 6 do 8 tjedana.⁵⁷ Nadalje, pokazalo se da je djelotvornija ako se rabi u ranim fazama bolesti⁵⁸ te ako upalne promjene zahvaćaju samo tanko crijevo ili su ileokolonske distribucije.^{59,60} U relapsu Crohrove bolesti ili kod primarno kolonske distribucije enteralna je prehrana manje učinkovita kao primarna terapija.

Davanjem enteralne prehrane tijekom 6 do 8 tjedana kao jedine namirnice postiže se remisija u oko 80% pedijatrijskih bolesnika, što je identično učinku glukokortikoida.^{55,56} Međutim, enteralna prehrana istodobno promiče rast, nema težih nuspojava kojima steroidna terapija obiluje,⁶¹ a neke studije upućuju i na dulje trajanje tako inducirane remisije.^{62,63} Ispitivana je i kombinacija medikamentne terapije i parcijalne enteralne prehrane. Pedijatrijski bolesnici koji su tijekom induksijske medikamentne terapije supstituirani dvama različitim polimernim pripravcima (600–800 ml/dan) imali su signifikantno niži konačni PCDAI (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) u usporedbi s djecom koja nisu primala enteralnu nutritivnu potporu. U toj se studiji ujedno pokazalo da je od dva pripravka učinkovitiji bio enteralni pripravak koji sadržava TGF- β , ne samo glede vrijednosti PCDAI već i što se tiče poboljšanja indeksa tjelesne mase (BMI).⁶⁴ Više je autora potvrdilo i neprijepornu vrijednost enteralne prehrane u sprječavanju relapsa. Djeca koja su uz normalnu dnevnu prehranu primala i potpurnu terapiju enteralnim pripravkom (600 ml do 1000 ml), ili su tijekom kraćih vremenskih intervala bila na isključivoj enteralnoj prehrani, bolje su rasla i imala dulju remisiju.^{58,65,66}

Na čemu se temelji terapijska djelotvornost enteralne prehrane? Potreba za endoskopskom i mikroskopskom normalizacijom upalnih promjena u sluznici crijeva (engl. *mucosal healing*) važan je terapijski koncept, jer se postizanjem cijeljenja sluznice (pod čime se kod Crohrove bolesti misli na cijeljenje upalnog procesa u čitavoj stijenci crijeva) mijenja prirodni tijek bolesti. Ono se rijetko i parcijalno postiže kortikosteroidnom terapijom usprkos indukcije kliničke remisije. Naspram tog razočaravajućeg učinka steroida, endoskopski nalaz sluznice u bolesnika uvedenih u remisiju enteralnom prehranom uredan je u njih gotovo 80% (vs. 33% na steroidima).^{67,68} Postizanje endoskopske uz kliničku remisiju enteralnom prehranom nije, kako se ranije smatralo upotrebom elementarne tekuće hrane, rezultat hipotalergenog djelovanja i »odmora crijeva« uz nutritivnu rehabilitaciju, nego je posljedica izravnoga protuupalnog djelovanja i promjena u crijevnoj flori.⁶¹

Enteralna prehrana kao potporna terapija

Potporna enteralna prehrana kod Crohrove bolesti u prvom redu ima za cilj korekciju malnutricije i deficita makronutrijenata i mikronutrijenata te reverziju nepoželjnih metaboličkih procesa odnosno patoloških posljedica malnutricije.⁶⁹ Ne treba zanemariti ulogu enteralne prehrane i u prevenciji nastanka malnutricije.

U odraslih s aktivnom Crohnovom bolešću enteralna prehrana pokazuje pozitivne učinke na kliničku aktivnost bolesti u brojnim provedenim studijama te u nedavno objavljenom Cochraneovu pregledu.⁴⁴ Iako je enteralna prehrana u odraslih bolesnika manje učinkovita od terapije glukokortikoidima, neke od nedavno objavljenih smjernica navode enteralnu prehranu kao terapijsku alternativu.⁷⁰

Iako je malo kvalitetnih informacija o učinku enteralne prehrane u održavanju remisije, nekoliko je prospektivnih studija potvrdilo značajno manju učestalost relapsa u bolesnika koji su primali potpurnu enteralnu prehranu, bez obzira na to je li riječ o pacijentima u remisiji nakon kirurškog zahvata ili o remisiji induciranoj medikamentnom terapijom.⁷¹⁻⁷⁵ Rezultati tih studija pridonijeli su pozitivnoj evaluaciji u Cochraneovim pregledima, iako su se autori kritički osvrnuli na ograničen broj prospektivnih studija.⁷⁶ Još je značajnija spoznaja da se ne radi tek o simptomatskom učinku, budući da je i endoskopska aktivnost bolesti također bila značajno manja u odnosu na kontrolnu skupinu. Identično pedijatrijskim bolesnicima, i u odraslih je bolesnika nekoliko studija potvrdilo da primjena enteralne prehrane inducira cijeljenje sluznice u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću puno bolje od učinka standardne, poglavito glukokortikoidne, medikamentne terapije.⁶⁸ Učinak sličan onom kod primjene enteralne prehrane u pogledu cijeljenja crijevne sluznice opisan je za anti-TNF lijekove.

Yamamoto i sur. prikazali su rezultate uporabe dugotrajne enteralne prehrane u bolesnika s Crohnovom bolešću u remisiji s ciljem produljenja remisije.⁷⁷ Bolesnici su primali prekoćnu enteralnu prehranu u kombinaciji s mesalazinom, dok je kontrolna skupina primala isključivo mesalazin. Bolesnici koji su uz terapiju mesalazinom dobivali i enteralnu prehranu imali su značajno manje kliničkih pogoršanja i ujedno manju endoskopsku aktivnost bolesti te manju razinu proinflatornih citokina u sluznici crijeva. I ove je godine objavljen pregledni rad koji je razmatrao uspješnost uvođenja u endoskopsku remisiju kod Crohrove bolesti provođenjem medikamentne terapije i enteralne prehrane. Enteralna prehrana u kombinaciji s infliksimabom bila je povezana sa 61 i 70%-tnim smanjenjem endoskop-

skog indeksa, što je značajno bolje u usporedbi s glukokortikoidima i placebo. ⁷⁸

U svim spomenutim studijama bolesnici nisu bili isključivo na enteralnoj prehrani, nego je enteralna prehrana provedena kao suplement ili je primjenjivana kao preko-noćno hranjenje putem sonde u kombinaciji s normalnim unosom hrane. Obično je minimalno 50% unosa energije osiguravano uobičajenim oralnim hranjenjem te se stoga može zaključiti kako unos standardne hrane nema negativan učinak. Imajući na umu da dugotrajna enteralna prehrana nije ni u jednoj od studija rabljena kao jedinstven izvor hrane, teško je pretpostaviti da smanjenje razine antigena u crijevnom lumenu može imati važnu ulogu.

Jedina konzistentna razlika u prehrambenom unosu između skupina na enteralnoj prehrani i kontrolnih skupina bio je povišen unos energije i proteina u skupinama na enteralnoj prehrani. Stoga je moguće da relativna količina energije i proteina ima važnu ulogu. ⁷⁹ Esaki i sur. ⁷³ u nekoliko su studija pokazali da su bolesnici koji su dobivali više od 1200 kcal na dan putem enteralne prehrane bilježili bolje rezultate od onih koji su uzimali manje. U tim studijama bolesnicima je bilo dopušteno uz enteralnu potporu uzimati i uobičajenu dijetu. Studija koju su proveli Harries i sur. ⁷⁵ pokazala je da se prehrambeni unos bolesnika može značajno povećati primjenom enteralnih pripravaka putem oralnih suplemenata. U tih bolesnika zabilježeno je smanjenje aktivnosti bolesti i poboljšanje nutritivnog statusa. Stoga je realno pretpostaviti da osiguravanje veće količine supstrata koji se lako apsorbiraju ima ključnu ulogu u održavanju remisije u Crohnovoj bolesti, a potporna enteralna prehrana može biti učinkovita terapija održavanja remisije. Mehanizam djelovanja još nije jasan, kao što nije jasno koji je modalitet enteralnog hranjenja (oralni nutritivni suplementi ili hranjenje putem sonde tijekom noći) optimalan. ⁷⁹

Posebnu pažnju privlače recentne studije koje se provode polimernim pripravcima obogaćenim s TGF- β 2. Prospektivna studija Triantafillidisa i suradnika pokazala je da je specijalna polimerna formula koja sadržava TGF- β 2 učinkovita u indukciji remisije u odraslih bolesnika s blago do umjereno aktivnom Crohnovom bolešću. Bolesnici su primili spomenutu formulu kao jedini izvor prehrane uz uobičajenu terapiju lijekovima tijekom 4 tjedna. Uz indukciju remisije (70%), u skupini koja je primala enteralnu prehranu zabilježene su niže vrijednosti nekih upalnih parametara kao što je CRP. Nadalje, svi nutritivni parametri, poput antropometrijskih parametara i razine albumina, pokazali su bolje vrijednosti. ⁵¹

Smjernice

Kao što je u početku članka već navedeno, Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti izradila je radna skupina koju su činili internisti gastroenterolozi i pedijatrijski gastroenterolozi iz Republike Hrvatske, koji se intenzivno bave problemima upalnih bolesti crijeva. Izrada smjernica temeljena je na dokazima iz relevantne medicinske literature te kliničkim iskustvima članova radne skupine. Smjernice su prikazane tablično te zasebno za pedijatrijske i za internističke bolesnike s Crohnovom bolesti.

LITERATURA

1. Travis SP, Stange EF, Lemann M i sur. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. *Gut* 2006; 55(Suppl. 1):16–35.
2. Eiden KA. Nutritional considerations in inflammatory bowel disease. *Nutr Iss Gastroenterol* 2003;5:33–54
3. Graham TO, Kandil HM. Nutritional factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:203–218.
4. Han PD, Burke A, Baldassano N, Rombeau JL, Lichtensein GR. Nutrition and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1999; 28:423–43.
5. Sincic BM, Vucelic B, Persic M i sur. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000–2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(4):437–44.
6. Urne FU, Paerregaard A. Chronic inflammatory bowel disease in children. An epidemiological study from eastern Denmark 1998–2000. *Ugeskr Laeger* 2002;164:5810–14.
7. Hildebrandt H, Finkel Y, Grahnquist L i sur. Changing pattern of inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990–2001. *Gut* 2003; 52:1432–4.
8. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995–1000.
9. Rampton DS, Shanahan, F. Fast Facts: Inflammatory bowel disease, 3. izd. Oxford: Health Press Limited; 2008, str. 3–10.
10. Abđović S, Kolacek S. Health-related quality of life assessment in patients with chronic disorders, with the emphasis on children with chronic inflammatory bowel disease. *Paed Croat* 2009; (upućeno u tisak).
11. Verissimo R. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: Psychometric Evaluation of an IBDQ Cross-Culturally Adapted Version. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008;17(4):439–44.
12. Stjernman H, Grännö C, Järnerot G i sur. Short Health Scale: A Valid, Reliable, and Responsive Instrument for Subjective Health Assessment in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(1):47–52.
13. Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M i sur. Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kakeksije. *Liječ Vjesn* 2007;129:381–6.
14. O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(3):561–73.
15. Vranešić D. Procjena nutritivnog statusa bolesnika na odjelu gastroenterologije (dissertacija). Zagreb: Prehrambeno-biotehnoški fakultet; 2005;211:44–7.
16. Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X i sur. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2009 Aug;28(4):415–27.
17. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415–21.
18. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:514–21.
19. Imes S, Pinchbeck BR, Dinwoodie A, Walker K, Thomson AB. Iron, folate, vitamin B-12, zinc, and copper status in outpatients with Crohn's disease: effect of diet counseling. *J Am Diet Assoc* 1987; 87:928–30.
20. Oldenburg B, Koningsberger JC, Berghé Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;15:429–38.
21. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004 Aug;53(8):1190–7.
22. Schneeweiss B, Lochs H, Zauner C i sur. Energy and substrate metabolism in patients with active Crohn's disease. *J Nutr* 1999;129:844–8.
23. Al-Jaouni R, Hébuterne X, Pouget I, Rampal P. Energy metabolism and substrate oxidation in patients with Crohn's disease. *Nutrition* 2000; 16:173–78.
24. Kushner RF, Schoeller DA. Resting and total energy expenditure in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 1991;53: 161–5.
25. Kuroki F, Iida M, Tominaga M i sur. Multiple vitamin status in Crohn's disease. Correlation with disease activity. *Dig Dis Sci* 1993;38:1614–8.
26. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. *Am J Clin Nutr* 1998;67:919–26.
27. Lanfranchi GA, Brignola C, Campieri M i sur. Assessment of nutritional status in Crohn's disease in remission or low activity. *Hepato-gastroenterology* 1984;31:129–132.
28. Kuzminski AM i sur. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92(4):1191–8.
29. Chowder Y, Sela BA, Holland R, Fidder H, Simoni FB, Bar-Meir S. Increased levels of homocysteine in patients with Crohn's disease are related to folate levels. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3498–502.
30. Jeejeebhoy KN. Clinical nutrition: 6. Management of nutritional problems of patients with Crohn's disease. *Can Med Assoc J* 2002;166: 913–8.
31. Seidman E, LeLeiko N, Ament M i sur. Nutritional issues in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12: 424–38.
32. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L i sur. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993;105:681–91.
33. Gokhale R, Favus MJ, Karrison T i sur. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;114:902–11.

34. Shamir R, Moshe P, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's Disease: pathogenesis and interventions. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13: 620–8.
35. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F i sur. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2006;25:260–74.
36. Peršić M, Krznarić Ž. Enteralna prehrana nekad i sad. *Medicina* 2003; 42(4):225–8.
37. Krznarić Ž, Vranešić D. Praktična upotreba enteralne prehrane u primarnoj zaštiti. *Medicina* 2003;42(4):265–8.
38. Krznarić Ž, Vranešić D. Pripravci u enteralnoj prehrani danas (praktične smjernice). *Medicina* 2003;42(4):269–73.
39. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006320.
40. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2008;299(14):1690–7.
41. Schmidt-Weber CB, Blaser K. Regulation and role of transforming growth factor-beta in immune tolerance induction and inflammation. *Curr Opin Immunol* 2004;16:709–16.
42. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L i sur. Elemental versus polymeric enteral nutrition in pediatric Crohn's disease: a multicenter randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004;93:327–35.
43. Verma S, Brown S, Kirkwood B i sur. Polymeric versus elemental diets as primary treatment in active Crohn's disease: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2000;95:735–9.
44. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000542.
45. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutrition therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD000542.
46. Beattie RM, Schiffirin EJ, Donnet-Hughes A i sur. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:609–15.
47. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F i sur. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:281–9.
48. Afzal NA, Van Der Zaag-Loonen HJ i sur. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:167–72.
49. Lionetti P, Pazzaglia A, Moriondo M. Differing patterns of transforming growth factor-beta expression in normal intestinal mucosa and in active celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 Sep;29(3):308–13.
50. Lionetti P, Brondello C, Mangiantini F, Lorusso M, Pozzi E. Exclusive Enteral Nutrition Induces Small Intestine Mucosal Healing Assessed by Capsule Endoscopy. Proceedings of the third world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition 2008, str. 16.
51. Triantafyllidis JK, Stamataki A, Gikas A. Beneficial effect of a polymeric feed, rich in TGF- β , on adult patients with active Crohn's disease: a pilot study. *Ann Gastroenterol* 2006;19(1):66–71.
52. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;108:1056–67.
53. Fernandez-Banares F, Cabre E, Esteve-Comas M, Gassull MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease. *J Parenter Enter Nutr* 1995;19:356–64.
54. Messori A, Trallori G, D'Albasio G i sur. Defined-formula diet versus steroids in the treatment of active Crohn's disease; a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:267–72.
55. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT i sur. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:8–15.
56. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:795–806.
57. Johnson T, MacDonald S, Hill SM i sur. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formulas: a randomized controlled trial. *Gut* 2006;66:356–61.
58. Day AS, Whitten KE, Lemberg DA i sur. Exclusive enteral nutrition as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:1609–14.
59. Afzal NA, Davies S, Paintin M i sur. Colonic Crohn's disease does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci* 2005;50:1471–5.
60. Hojsak I, Mišak Z, Abdovic S i sur. Factors associated with failing of enteral nutrition in treatment of active paediatric Crohn's disease. *J Crohn Col* 2009;3:S54.
61. Day AS, Whitten KE, Sidler M i sur. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:293–307.
62. Shamir R, Moshe P, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's Disease: pathogenesis and interventions. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13: 620–8.
63. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG i sur. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003;143:525–31.
64. Gryboski JD. Crohn's Disease in children 10 years old and younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:174–82.
65. Kolaček S, Mišak Z. Special features of inflammatory bowel disease in children. *Paediatr Croat* 2004;48:107–111.
66. IBD Working Group of ESPGHAN. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis – The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:1–7.
67. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M i sur. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomised controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:744–53.
68. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S i sur. Impact of elemental diet on mucosal inflammation in patients with active Crohn's disease: cytokine production and endoscopic and histological findings. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:580–8.
69. Goh J, O'Morrain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:307–20.
70. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F i sur. ESPEN guidelines on enteral nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2006;25:260–74.
71. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S i sur. Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: A prospective, non-randomized, parallel, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:67–72.
72. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S i sur. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1333–40.
73. Esaki M, Matsumoto T, Hizawa K i sur. Preventive effect of nutritional therapy against postoperative recurrence of Crohn disease, with reference to findings determined by intra-operative enteroscopy. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1431–7.
74. Verma S, Kirkwood B, Brown S, Gjaffer MH. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2000;32:769–74.
75. Harries AD, Jones LA, Danis V i sur. Controlled trial of supplemented oral nutrition in Crohn's disease. *Lancet* 1983;1:887–90.
76. Akobeng A, Thomas A. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005984.
77. Yamamoto T, Nakahigashi M, Abbi R i sur. Impact of long term enteral nutrition on clinical and endoscopic disease activities and mucosal cytokines during remission in patients with Crohn's disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2007;14:93–501.
78. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Magro F. Systematic review on drug and diet-induced endoscopic remission in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(5):491–503.
79. Lochs H. Enteral Nutrition – the New Maintenance Therapy in Crohn's Disease? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(12):1581–2.

Smjernice i preporuke

Guidelines and recommendations

POSTUPNIK ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE OBOLJELIH OD NEUROENDOKRINIH TUMORA GUŠTERAČE

CONSENSUS GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

NADAN RUSTEMOVIĆ, MAJA CIGROVSKI BERKOVIĆ, VANJA ZJAČIĆ-ROTKVIĆ,
RAJKO OSTOJIĆ, DAVOR HRABAR, JADRANKA SERTIĆ, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ,
BOŽO KRUSLIN, RANKA ŠTERN-PADOVAN, STANKO TEŽAK, KSENIJA KOVAČIĆ,
DAMIR VRBANEC, BORISLAV BELEV, MATE ŠKEGRO*

Deskriptori: Neuroendokrini tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumori gušterače – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Neuroendokrini tumori gušterače sve se češće dijagnosticiraju. S ciljem da se osiguraju jedinstvene preporuke za liječenje te predlože racionalni i efikasni dijagnostički postupnici organiziran je sastanak na kojem su sudjelovali specijalisti različitih supspecijalnosti. Želja nam je bila predložiti standardizirani pristup, koji bi u konačnici pomogao i u stratifikaciji oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače. Rezultati sastanaka prikazani su u tekstu koji slijedi.

Descriptors: Neuroendocrine tumors – diagnosis, pathology, therapy; Pancreatic neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Pancreatic neuroendocrine tumors (PETs) are increasingly recognized. In order to assure an optimal treatment of patients and to propose an efficient diagnostic algorithm we were prompted to organize meetings, with participating experts, specialists in different fields of expertise. The idea for the meetings was to try to give a standardized approach, which would in future help in stratification of PET patients. Results of meetings are given in a form of Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic neuroendocrine tumors.

Liječ Vjesn 2010;132:127–133

Neuroendokrini tumori gušterače čine 2–10% svih tumora gušterače. S obzirom na razvoj dijagnostičkih metoda incidencija im je u stalnom porastu, uza sve češće otkrivanje malih, klinički nijemih tumora, tzv. incidentaloma. Prema kliničkim podacima, neuroendokrini tumori gušterače javljaju se s učestalošću 3,4–4/milijun ljudi na godinu, dok je učestalost na autopsijama znatno veća (1,6–10% na godinu).¹ Prema hormonskoj aktivnosti neuroendokrini tumori gušterače mogu biti funkcionalni, udruženi s prepoznatljivim kliničkim sindromom zbog hipersekrecije hormona poput inzulina (inzulinomi), gastrina (gastrinomi), VIP-a (vipomi), glukagona (glukagonomi), odnosno, znatno češće neuroendokrini tumori gušterače su bez prepoznatljiva hormonskog produkta te stoga i klinički nijemi.² Udio ovih posljednjih prema podacima većih monocentričnih i multicentričnih studija kreće se između 68–80%.^{3,4} Tumori se najčešće javljaju u 5., odnosno 6. desetljeću, no ako su dio sindroma multiple endokrine neoplazije tipa 1 (udruženi s adenomima hipofize, paratiroidnih žlijezda ili pak neuroendokrinim tumorima probavnog sustava), nasljeđuju se automno dominantno te se mogu prezentirati i u mladoj životnoj dobi.

Ciljevi rada

S obzirom na sve češće otkrivanje neuroendokrinih tumora gušterače te njihove biološke osobitosti koje uvjetuju i specifičan dijagnostički i terapijski algoritam, autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatsko endokrinološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatsko gastroentero-

loško društvo, Hrvatsko društvo za patologiju i sudsku medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatsko društvo za internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatsko društvo radiologa Hrvatskoga liječničkog zbora, Hr-

* **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr.med.; prof. dr. sc. Rajko Ostojić, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice** (dr. sc. Maja Cigrovski Berković, dr. med.; prof. dr. sc. Vanja Zjačić-Rotkvić, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice** (prim. Davor Hrabar, dr. med.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Jadranka Sertić, dipl. ing. med. biokem.), **Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.), **Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. Stanko Težak, dr. med.), **Klinika za nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Ksenija Kovačić, dr. med.), **Zavod za internističku onkologiju Klinike za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.; mr. sc. Borislav Belev, dr. med.), **Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mate Škegro, dr. med.)
Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. N. Rustemović, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: nadan.rustemovic@zg.t-com.hr

Primljeno 27. travnja 2010., prihvaćeno 28. travnja 2010.

vatsko društvo za digestivnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatsko društvo za nuklearnu medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora) organizirali raspravu o smjernicama koje u ovom tekstu predstavljamo, a imaju za cilj olakšati pristup novodijagnosticiranim bolesnicima, odnosno pomoći u terapijskom pristupu i praćenju oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače. Također, namjera nam je bila pružiti informaciju o dostupnosti specifičnih metoda, koje su zlatni standard u dijagnostici, ali i praćenju oboljelih.

Način rada

Radna skupina sastavljena od predstavnika endokrinologa, gastroenterologa, patologa, radiologa, specijalista nuklearne medicine, kirurga, onkologa te predstavnika zavoda za laboratorijsku dijagnostiku održala je nekoliko sastanaka na kojima se raspravljalo o problemu pristupa bolesniku s neuroendokrinim tumorom gušterače, prije svega o neujednačenom i često nepotpunom dijagnostičkom postupku. Odlučeno je da se u skladu s postojećim smjernicama Europskog društva za neuroendokrine tumore izradi jasniji postupnik za sve one koji sudjeluju u dijagnostici i liječenju oboljelih.

Laboratorijska dijagnostika

Osnovni biljeg stanica neuroendokrinih tumora gušterače, bez obzira na sekretornu aktivnost, jest kromogranin A (CgA). To je kiseli protein koji potječe iz intracelularnih granula velike gustoće i izlučuje se kosekrecijom uz ostale biogene amine i hormone. Koncentracija CgA u serumu oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače često ovisi o tipu tumora (najveće su vrijednosti u oboljelih od gastrinoma te pojedinih nefunkcionalnih tumora), a dodatno su i odraz stupnja diferenciranosti stanica. Visoke vrijednosti CgA gotovo uvijek su posljedica tumorske sekrecije, dok određeni stupanj prekrivanja postoji u bolesnika na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe (IPP), odnosno u pacijenata s hipergastrinemijom. Također, lažno povišene vrijednosti CgA moguće su u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, trudnica, u bolesnika na terapiji glukokortikoidima ili u onih s loše reguliranom arterijskom hipertenzijom. Kromogranin A je senzitivniji u dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače od neuron-specifične enolaze (NSE), a preporučljivo ga je odrediti iz uzorka krvi uzetog natašte.⁵

Uz CgA, u oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače preporučamo i određivanje ostalih hormona, ovisno o kliničkoj slici. Primjerice, u pacijenata s hipoglikemijama potrebno je odrediti inzulin i c-peptid (inzulinom), u pacijenata koji se prezentiraju krvarenjem iz probavnog sustava, uz CgA važno je odrediti i gastrin (gastrinom). Oboljelima s kliničkom slikom karcinoidnog sindroma (rijetko uz neuroendokrine tumore gušterače) preporučamo i određivanje metabolita serotonina u 24-satnom urinu, 5-hidroksiindol-octene kiseline (5-HIAA).⁶ Općenito, osjetljivost i specifičnost 5-HIAA (u pacijenata s karcinoidnim sindromom) kreće se između 70 i 90%, a niža je u oboljelih od malih neuroendokrinih tumora koji secerniraju serotonin bez karcinoidnog sindroma. Vrlo rijetko, vrijednosti 5-HIAA mogu biti i uredne čak i u prisutnosti karcinoidnog sindroma, što je karakteristično za bolesnike bez dijareje. Također, lažno niske vrijednosti 5-HIAA mogu se naći u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom, posebno onih na hemodijalizi. Lažno povišene vrijednosti karakteristične su za oboljele s malapsorpcijom. Povišene vrijednosti serotonina u serumu, a rjeđe njegovih metabolita u urinu moguće su i u

oboljelih od iritabilnog kolona. S obzirom na povišene koncentracije triptofana u određenim prehranbenim namirnicama (orašasto voće, banana, rajčica, ananas, patlidžan), pacijente je potrebno savjetovati o izostavljanju navedene hrane iz jelovnika barem 3 dana prije skupljanja uzorka. Također potrebno je voditi računa da i određeni lijekovi (citostatici poput 5-FU ili cisplatine podižu vrijednosti 5-HIAA, a MAO-inhibitori, levodopa, oktreatid, heparin snižuju) mogu utjecati na koncentraciju 5-HIAA.⁷

Upute za prikupljanje mokraće za 5-HIAA

Ujutro isprazniti mjehur i doći u laboratorij od 7 do 9 sati. U laboratoriju mokriti drugu jutarnju mokraću u spremnik za skupljanje 24-satne mokraće. Nakon toga laboratorijski tehničar u spremnik treba dodati otopinu za čuvanje (10 ml 25%-tne HCl) i lagano promiješati. Dati spremnik bolesniku da nastavi skupljati mokraću, uključujući i prvi jutarnji uzorak sljedećeg dana. Tijekom skupljanja mokraću držati na hladnome mjestu i izvan dohvata djece. Cjelokupnu količinu 24-satne mokraće donijeti u laboratorij. Izbjegavati određene vrste hrane (orahe, banane, rajčice, ananas) 3 dana prije prikupljanja mokraće, te navesti lijekove koje pacijent dodatno uzima radi interpretacije nalaza.

Kromogranin A (CgA)

CgA je osnovni biljeg neuroendokrinih tumora gušterače.

Povišene vrijednosti mogu se naći u zdravih pojedinaca, ali su općenito niže nego u pacijenata s NET gušterače.

Lažno pozitivni nalazi mogući su u pacijenata s hipergastrinemijom, posebno u pacijenata na IPP, ili s kroničnim atrofičnim gastritisom, oprezna interpretacija također je potrebna u pacijenata s autoimunskim bolestima ili onih senzitiviziranih na monoklonska antitijela. Ako je moguće, savjetuje se izostaviti IPP (barem tijekom tri dužine poluzivota) prije određivanja CgA.

Napomena: određivanje kromogranina A moguće je u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb metodom ELISA, Zavodu za nuklearnu medicinu KB Sestre milosrdnice, te u KBC-u Osijek, KBC-u Split, KBC-u Rijeka.

Određivanje 5-HIAA moguće je u KBC-u Zagreb, KBC-u Rijeka, KBC-u Osijek, KBC-u Split, KB-u Dubrava, KB-u Merkur te u Endokrinološkom laboratoriju KB-a Sestre milosrdnice, gdje se mogu odrediti i inzulin, gastrin i ostali hormoni endokrinih žlijezda u slučaju sumnje na MEN-sindrom ili funkcionalno aktivne PET.

Posebni testovi izvode se u slučaju sumnje na postojanje inzulinoma (72-satni test gladovanja) te u slučaju sumnje na gastrinom, ako su vrijednosti serumskoga gastrina natašte <1000 pg/ml (između 200–1000 pg/ml), potrebno je učiniti sekretinski test, te ako je on negativan, a postoji opravdana sumnja na postojanje gastrinoma, stimulacijski test kalcijem. Važno je naglasiti da se navedeni testovi ne izvode rutinski, a ako su potrebni, onda se izvode u kontroliranim, bolničkim uvjetima. Sekretinski test izvodi se nakon izostavljanja IPP-a tijekom barem 14 dana, odnosno H2-antagonista 48 h prije testa. Test se izvodi nakon 12–14 sati gladovanja. Daju se 2 j/kg TT sekretina, a uzorci krvi određuju se prije aplikacije te zatim 2, 5, 10, 15 i 30 minuta nakon

aplikacije. Uzorke je potrebno u ledu dostaviti u laboratorij. Nalaz je pozitivan ako se tijekom bilo kojeg mjerenja zabilježi porast gastrina >200 pg/ml (odnosno prema nekim autorima >120 pg/ml).⁸

U praćenju oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače savjetujemo određivanje CgA u 6-mjesečnim intervalima. Potrebno je imati na umu da nefunkcionalni tumori gušterače mogu postati sekretorno aktivni, odnosno da se tijekom trajanja bolesti može i promijeniti sekrecija vodećeg hormona. Također valja voditi računa da neuroendokrini tumori gušterače mogu biti i dio sindroma multiplih tumora endokrinih žlijezda pa je, ovisno o kliničkoj slici, potrebno i određivanje kalcemije, PTH, ili hormona hipofize, odnosno ciljnih žlijezda.

Slikovna dijagnostika

Neuroendokrini tumori gušterače čine heterogenu grupu tumora. O kliničkom statusu i veličini tumora ovisi i dijagnostičke metode koje se primjenjuju u lokalizaciji primarnog tumora, odnosno u procjeni njegove proširenosti. Slikovne metode rabe se i u praćenju bolesnika.

Ultrazvučna dijagnostika

U dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače kao najosjetljivija metoda izdvaja se endoskopski ultrazvuk (EUZ). Senzitivnost metode kreće se između 90 i 93%, a specifičnost joj je 95%. Ultrazvuk se može primijeniti i intraoperativno, kada osjetljivost doseže i 96%. Vrijedna je metoda u dijagnostici i evaluaciji patoloških procesa koji zahvaćaju probavnu cijev i okolne organe, što ju promovira u odlučujuću pretragu u procjeni proširenosti gastrointestinalnih tumora. Elastografija vođena endoskopskim ultrazvukom nova je metoda u ispitivanju mehaničkih svojstava ispitivanih tkiva. EUZ elastografija omogućava kvalitativnu analizu tumora gušterače na osnovi ranije utvrđenih »elasto-scorea«. Pored toga ima bitnu ulogu u probiru suspektnog tkiva za tankoigleni biopsiju. Kvantitativna analiza je pouzdanija, najčešće se rabe »strain ratio« i histogrami.^{9,10}

U neuroendokrinih tumorima gušterače važnu ulogu ima i intraduktalni ultrazvuk, radi otkrivanja tumora <5 mm s mogućnošću »brush« citologije i doplerske analize te svakako intraoperacijski ultrazvuk. Općenito tankoiglena biopsija pod kontrolom EUZ-a povećava pouzdanost metode kod tumora gušterače, no kod neuroendokrinih tumora gušterače je visok broj lažno negativnih nalaza. Zauzet je generalni stav: kada se otkrije fokalna lezija koja je po kliničkim znakovima i elastografski temeljito sumnjiva na PET, ide se na kirurški zahvat, jer negativna biopsija ne isključuje postojanje tumora, a postoji realna opasnost od rasapa tumora prilikom biopsije.

U dijagnostici je moguće koristiti i kontrastopoboljšan ultrazvuk (CEUZ), koji pospješuje osjetljivost otkrivanja jetrenih sekundarizama, veličine i nekoliko (2–3) mm u promjeru.

Neuroendokrini tumori gušterače na ultrazvuku se tipično prikazuju kao hipoehogene, hipervaskularizirane lezije. Važnost ultrazvučnih metoda je u lokalizaciji primarnog tumora te proširenosti bolesti u limfne čvorove odnosno jetru, uz mogućnost biopsije tumorskih promjena. Manju važnost ultrazvučne metode imaju u praćenju terapijskog uspjeha, primarno s obzirom na nedostatak preciznosti određivanja dimenzija tumora u odnosu na točnu anatomsku lokalizaciju.¹¹

Napomena: EUZ s punkcijom može se učiniti u Zavodu za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb, Zavodu za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB-a Sestre milosrdnice, KB-u Dubrava, KBC-u Rijeka.

Elastografija s EUZ-om može se učiniti u Zavodu za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb

Radiološka dijagnostika

U radiološkoj dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače rabe se transabdominalni UZ, višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) i pregledi magnetskom rezonancijom (MR). Preporuka je da se MR i MSCT pregledi izvode u dijagnostičkom algoritmu nakon postavljanja kliničke sumnje na postojanje neuroendokrinih tumora gušterače, odnosno nakon učinjenih ultrazvučnih dijagnostičkih pregleda i nakon učinjene scintigrafije. Naime, nativnim CT-om ovi tumori ne razlikuju se od ostalih tumora gušterače prema slikovnim karakteristikama ili lokalizaciji, a niti negativan nalaz ne isključuje njihovo postojanje. Radi se o heterogenoj skupini tumora, s različitim karakteristikama pri CT i MR snimanjima, ali sa zajedničkom osobitosti: hipervaskulariziranosti. Zbog navedenoga potrebno je primijeniti CT snimanje i nakon intravenske primjene kontrasta, odnosno potrebna je analiza tumora tijekom CT angiografije, u arterijskoj i venskoj fazi (nativno i bifazično snimanje). Kod sumnje na neuroendokrini tumor gušterače poželjno je snimanje gušterače tankim slojevima od 1 do 2 mm. Samo takvim CT snimanjem moguće je otkriti i karakterizirati tumor, precizno odrediti anatomsku lokalizaciju i odnos tumora prema gornjoj mezenteričnoj i lijenalnoj arteriji i veni te pankreatičnim i žučnim vodovima. Ne manje važno je utvrditi povećanje limfnih čvorova, najčešće u okolini gušterače, i postojanje sekundarnih žarišta u jetri. Tijekom kontrastnog CT snimanja, osobito u portalnoj venskoj fazi, metastaze se najčešće prikazuju kao hipervaskularne, hiperdenzne žarišne lezije. Sličnog hiperdenznog izgleda su i karakteristike metastaza neuroendokrinih tumora gušterače u limfne čvorove.¹²

CT je metoda koja se također rabi u praćenju uspjeha liječenja oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače, a važno je napomenuti da tijekom liječenja može doći do promjena CT karakteristika sekundarnih lezija pod utjecajem terapije te se stoga u praćenju također preporuča, uz nativni CT, obaviti i bifazično CT snimanje za analizu parenhima gušterače i jetre.

Osobitosti funkcionalnih neuroendokrinih tumora gušterače su da se nerijetko radi o multiplim, malim tumorima (posebno ako se javljaju u sklopu MEN 1-sindroma), koji se, kao i sekundarizmi u jetri i limfnim čvorovima, najbolje prikazuju tijekom portalne faze snimanja, kao lezije ravnomjerno prožete kontrastom, obično hiperdenzne u odnosu na okolni parenhim gušterače. Za razliku od funkcionalnih, nefunkcionalni neuroendokrini tumori gušterače često su veći, a na njih treba pomisliti već nakon nativnog CT-a ako postoje mikrokalcifikati. S obzirom na dimenzije, kod velikih tumora nalaze se i područja nekroze kao i cistični dijelovi tumora, zbog čega se pri CT angiografiji neravnomjerno prožimaju kontrastom. Diferencijalnodijagnostički važno ih je razlikovati od intraduktalnog karcinoma gušterače. S obzirom na to da su ovi tumori sporijeg rasta od intraduktalnog karcinoma, izazivaju opstrukciju pankreatičnog voda s dilatacijom i atrofijom okolnog tkiva gušterače.¹³

U preoperacijskoj pripremi bolesnika precizni anatomske podaci o proširenosti tumora od posebnog su značenja. CT je važan i za prikaz odnosa tumora gušterače prema okolnom tkivu, pankreatičnom vodu i žučovodu te vaskularnim strukturama, a pridonosi i »stagingu« procjenom zahvaćenosti limfnih čvorova odnosno jetre. S obzirom na to da neuroendokrini tumori gušterače mogu metastazirati i u kosti, najčešće su metastaze osteoplastične, a CT se može rabiti i u procjeni njihove lokalizacije, ali se preporuča u praćenju bolesnika učiniti MR kralježnice s obzirom na to da se oko 30% sekundarnih lezija nalazi u kralješcima. U uporabi CT-a u praćenju uspjeha liječenja oboljelih od neuroendokrinih tumora od značenja je primjenjivati kriterije RECIST.¹⁴

MR pregledi imaju također važno mjesto u dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače. Potrebno je rabiti uređaje jačine magnetskog polja 1.5 T ili više, uz mogućnost primjene MRCP-a (MR kolangiopankreatografija), radi procjene odnosa tumora i pankreatičnih te žučnih vodova. MR metoda pregleda komplementarna je drugim slikovnim metodama i prije svega bi je trebalo rabiti kao »problem-solving« metodu, kada su rezultati dobiveni CT-om ili ultrazvučno dvoznačni, odnosno kada se ne uspiju prikazati mali primarni neuroendokrini tumori, odnosno male metastaze. Snimanje je nužno u T1 i T2-sekvencama, a nužna su i snimanja u T1 sa saturacijom masti i postkontrastnim T1-sekvencama, kao i odgođene serije nakon intravenske primjene kontrasta. Karakteristične su hipointenzivne lezije s prstenastim odgođenim prožimanjem kontrasta primijenjenog intravenski. Neuroendokrini se tumori u T1-mjerenju slici prikazuju kao lezije niskog, a u T2-mjerenju slici kao lezije visokog intenziteta signala. MR uz uporabu kontrasta posebno je važan u razlikovanju metastaza neuroendokrinih tumora od hemangioma (obje su lezije pojačanog intenziteta signala u T2-mjerenju slici), gdje se metastaze u arterijskoj fazi prikazuju kao heterogene lezije. MR-om je također moguće procijeniti postojanje koštanih i moždanih metastaza. U uporabi MR-a za praćenje uspjeha liječenja oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače rabe se standardizirani kriteriji za praćenje oboljelih od kolorektalnog karcinoma.¹⁵

Nuklearnomedicinska dijagnostika

U dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače rabi se scintigrafija oktretida obilježenog indijem ili tehnecijem (¹¹¹In-pentetreotid, tzv. oktroskan). Metoda se bazira na osobitosti stanica neuroendokrinih tumora da na svojoj membrani ekspimiraju receptore za somatostatin, hormon široko rasprostranjen u tijelu (probavni sustav, endokrine žlijezde, središnji i periferni živčani sustav, imunostav). Posebni afinitet za oktretid imaju suptipovi receptora 2 i 5 te u manjoj mjeri 3. Važno je napomenuti, da se receptori za somatostatin nalaze i na drugim stanicama i tkivima, pa je tako netumorsko nakupljanje radiofarmaka moguće i u sarkoidozi, granulomatozama ili pak sinoviji zglobova zahvaćenih aktivnim reumatoidnim artritisom. Također, mogući su i lažno negativni nalazi oktroskana, posebno u pacijenata na terapiji depo-preparatima somatostatina.¹⁶

Indikacije za oktroskan su dokaz i lokalizacija neuroendokrinih tumora gušterače (poseban afinitet za oktretid imaju nefunkcionalni tumori gušterače, dok je afinitet manji u inzulinomima), zatim »staging« i praćenje uspjeha liječenja, a u novije vrijeme oktroskan je i metoda probira pa-

cijenata koji su kandidati za radionuklidnu terapiju (u Hrvatskoj nije odobrena). U svrhu peptidne radionuklidne terapije rabe se analozi somatostatina obilježeni itrijem-90 i lutecijem-177 (dotanoc i dotatoc).

Pacijente koji su na terapiji kratkodjelujućim preparatom somatostatina potrebno je upozoriti da terapiju prekinu 24 sata prije snimanja, a mogu ju nastaviti dan nakon aplikacije radiofarmaka. Bolesnici koji su na depo-pripravcima somatostatina, bez terapije bi trebali biti 5–6 tjedana (odnosno oktroskan je u tih bolesnika potrebno planirati prije aplikacije nove doze – terapija se aplicira 1× na mjesec). Ako je riječ o simptomatskim bolesnicima, nakon ukidanja depo-preparata moguće je prijeći na supkutane pripravke kratkodjelujućeg somatostatina, a zatim je postupak isti kao u bolesnika koji su na navedenoj terapiji i inicijalno.¹⁷ U pacijenta sa sumnjom na neuroendokrini tumor gušterače poželjna je aplikacija laksativa dan prije snimanja (naravno, oprez je potreban u simptomatskih bolesnika s dijarejom). Obično se u dijagnostičke svrhe aplicira 10 µg pentetreotida (navedena doza obično nema farmakološki učinak). Radiofarmak se gotovo u cijelosti eliminira bubrezima, dok se hepatobilijarnim traktom izluči tek 2% injicirane doze. Snimanje se obavlja nakon 4, 24 te 48 sati, preporučljivo je jednofotonskom emisijskom tomografijom (SPECT) i po mogućnosti uz neuniformnu korekciju atenuacije. U poslijeoperativnom praćenju bolesnika oktroskan ne preporučamo učiniti barem 3 mjeseca nakon kirurškog zahvata.

Senzitivnost oktroskana

Visoka (stupanj detekcije >75%)

Tumorska: gastrinomi, nefunkcionalni neuroendokrini tumori gušterače (osim inzulinoma), adenomi hipofize, karcinoid, paragangliomi, ganglioneuromi, rak pluća malih stanica, meningeomi

Netumorska: granulomi u aktivnoj sarkoidozi, Gravesova (Basedowljeva) bolest

Umjerena (stupanj detekcije 40–75%)

Inzulinom, medularni karcinom štitnjače, karcinom dojke, limfom, feokromocitom

Potencijalno lažno pozitivni nalaz (netumorska akumulacija RP)

Radijacijski pneumonitis, skibala, akcesorna slezena, kirurški rez, nodularna struma, ventralna hernija, upala pluća, infekcija gornjega respiratornog trakta, CVI, granulomatoza, fiziološko nakupljanje u žučnom mjehuru, difuzno simetrično nakupljanje u dojka žena, nakupljanje u nadbubrežnim žlijezdama, kontaminacija urinom, pridruženi drugi primarni tumor

Potencijalno lažno negativni nalaz

Odsutnost receptora suptipa 2 i 5

Tumorska produkcija somatostatina (somatostatinom), terapija somatostatinom

Metastaze neuroendokrinih tumora u jetri mogu imati isti intenzitet nakupljanja radiofarmaka kao i normalno tkivo jetre.

Napomena: oktroskan je moguće napraviti u Zavodu za nuklearnu medicinu KB-a Sestre milosrdnice, KBC-u Zagreb i KBC-u Rijeka

Patohistološka dijagnostika

Patohistološka dijagnoza neuroendokrinih tumora različitih sijela temeljena je na analizi uzoraka tkiva dobivenih iglom u svrhu dijagnostike ili operativnog materijala (dijagnostika i liječenje). Dijagnoza se postavlja pregledom materijala uzetog s adekvatnih mjesta unutar tumora i u odnosu na okolno resecirano tkivo tako da se određuje status rubova operativnog uzorka radi procjene kompletne ekscizije. Rubovi uzorka s neuroendokrinim tumorom (gušterača) moraju biti obilježeni bojom i prikazani u histološkom preparatu (pozitivni ili negativni). Kod tumora smještenih u probavnoj cijevi u histološkom nalazu mora se osim veličine tumora opisati i smještaj tumora te dubina njegova prodora (sluznica, podsluznica, mišićni sloj ili adventicija). Osim toga analiziraju se i regionalni limfni čvorovi ako su izvađeni. Nakon pregleda tkiva u preparatima bojenim standardnom metodom hemalaun-eozinom nakon postavljanja dijagnoze dodatno se imunohistokemijskim bojenjem u uzorcima moraju odrediti prisutnost CgA (drugi neuroendokrini markeri rade se u dogovoru s kliničarima). Osim toga u tumoru se mora odrediti i proliferacijski indeks s Ki-67-protutijelom (brojiti pozitivne stanice na 10 tumorskih stanica i prikazati kao % pozitivnih stanica). U preparatima se još broje i mitoze i prikazuju kao broj mitozna na 10 vidnih polja velikog povećanja mikroskopa ($\times 400$). Tumori se klasificiraju prema WHO na: a) dobro diferencirane neuroendokrine neoplazme (funkcionalne i nefunkcionalne), b) dobro diferencirani neuroendokrini karcinom, c) slabo diferencirani neuroendokrini karcinom i d) lezije slične tumorima (hiperplazija neuroendokrinih stanica), e) miješane egzokrine-endokrine neoplazme (gušterača). Patološki prognostički čimbenici su: veličina tumora, dubina prodora u stijenku šupljeg organa, angioinvazija, broj mitozna, proliferacijski indeks mjeren s Ki-67 i svi se moraju nalaziti u patohistološkom nalazu.¹⁸

Što se mora naći u histološkom nalazu

- Dijagnoza prema WHO (imunohistokemijski potvrđena neuroendokrinim markerom kromogranin A i ev. sinaptofizin)
- Veličina tumora
- Smještaj (sluznica, podsluznica, mišićni sloj, izvan mišićnog sloja ako se radi o probavnom sustavu)
- Angioinvazija
- Broj mitozna na 10/VVP
- Proliferacijski indeks (Ki-67 izražen u %)
- Status rubova (gušterača)
- Status limfnih čvorova

Napomena: Fakultativno može se imunohistokemijski odrediti prisutnost inzulina, gastrina, glukagona, PP, serotonin, VIP-a itd. u tumorskom tkivu (nije obavezno)

Histološke značajke zloćudnosti

	Broj mitozna	Proliferacijski indeks (Ki-67)
G1	<2	<2
G2	2–5	2–20
G3	>5	>20

Napomena: Sve navedeno može se napraviti u većini patohistoloških laboratorija u Hrvatskoj. U slučaju nemogućnosti imunohistokemijske obrade može se revizija učiniti u Kliničkom zavodu za patologiju KBC-a Zagreb ili u Zavodu za patologiju KB-a Sestre milosrdnice.

Liječenje neuroendokrinih tumora gušterače

Bioterapija neuroendokrinih tumora gušterače uključuje liječenje analogima somatostatina i interferonom α . Interferon (IFN) α registriran je za liječenje neuroendokrinih tumora u većini zemalja EU (nije u Hrvatskoj pa ga nismo u ovim smjernicama detaljnije razmatrali). Preporučena je primjena u dozi od 3 do 5 MU sc. svaki drugi dan za IFN- α_{2A} i IFN- α_{2B} .¹⁹

Biolška terapija – analozi somatostatina

Glavna indikacija za primjenu analoga somatostatina je liječenje funkcionalnih neuroendokrinih tumora gušterače, koji imaju kliničke simptome vezane za stvaranje i izlučivanje hormona (karcinoidni sindrom, gastrinom, glukagonom i sl.). Analози somatostatina mogu zaokčiti oslobađanje različitih aktivnih spojeva koji su uzrok kliničkog sindroma i time smanjuju simptome bolesti i poboljšavaju kvalitetu života. Primjena u nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora nije još u cijelosti prihvaćena, iako nove kliničke studije III. faze govore u prilog antitumorskom učinku oktreotida (PROMID).²⁰

Oktreotid je sintetski, dugodjelujući analog somatostatina, inhibitora sekrecije hormona iz neuroendokrinih stanica. Može se primijeniti supkutano u dozi od 50 – 600 mikrograma na dan u 2 do 4 doze (to se preporučuje u početku liječenja tijekom više dana), a potom se apliciraju pripravci duljeg djelovanja (lanreotid koji nije registriran u RH), odnosno oktreotid LAR 10–30 mg svaka 3–4 tjedna im. duboko intraglutealno.

Najčešće nuspojave su kolelitijaza, hipokalcemija i intolerancija glukoze. Preporuča se praćenje učinka svaka tri mjeseca (biokemija, CgA, ev. 5-HIAA ili drugi specifični biomarkeri te UZ abdomena svaka 3 mjeseca, odnosno CT ili MR svakih 6 mjeseci).²¹

Velik broj inhibitora tirozin kinaze, angiogeneze i mTOR-inhibitora u posljednje se vrijeme u nizu kliničkih studija pretežno II. faze, ali neki i III. faze pokazao učinkovitim u liječenju uznapredovalih/metastatskih tumora gušterače. Još se ne primjenjuju rutinski u standardnom liječenju, a potrebno je spomenuti sunitinib (multikinazni tirozin kinazni inhibitor koji spada u skupinu tzv. malih molekula i koči PDGFR-beta, VEGF-receptore, Flt-3 i c-kit), mTOR-inhibitore temsirolimus i everolimus, bevacizumab (humanizirano monoklonsko protutijelo koje blokira VEGF) te oralni imunomodulator talidomid.^{22,23}

Kemoterapija

Kemoterapija je indicirana u liječenju uznapredovalih/metastatskih neuroendokrinih tumora gušterače, a temelji se na prognostičkim karakteristikama ponajprije stupnju diferenciranosti i proliferacijskom indeksu. Tako se u dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora primjena kemoterapije može razmatrati nakon rane progresije tumora (<6 mjeseci), dok je u slabo diferenciranih karcinoma visokog stupnja proliferacije inicijalna kemoterapija terapijska opcija prve linije liječenja. Može se primijeniti monoterapija ili kombinirana kemoterapija. Više kemoterapeutika se danas rabi u liječenju neuroendokrinih tumora. To su ponajprije streptozotocin (nije registriran u RH), doksorubicin (Adriamycin®), spojevi platine (cisplatina i karboplatina), dakarbazin i etopozid. Noviji kemoterapeutici poput temozolamida, oksaliplatine, kapecitabina i taksana pokazali su također određenu učinkovitost u kliničkim studijama, ali ne postoje

još standardni protokoli za njihovu primjenu, te neće biti prikazani u ovim smjernicama.²⁴

Kemoterapijski protokoli u bolesnika s neuroendokrinim tumorima gušterače

Uznapredovali slabo diferencirani neuroendokrini tumori/karcinomi:

Etopozid+cisplatin / ponajprije u prvoj liniji

Etopozid 130 mg/m²/dan iv. tijekom 3 dana kao jednosatna infuzija / ili kontinuirana infuzija/

Cisplatin 45 mg/m²/dan iv. 2. i 3. dan

Ciklus se ponavlja svaka 4 tjedna

Uznapredovali neuroendokrini tumori gušterače s niskom ili umjerenom proliferacijom, nakon primjene bioterapije / somatostatina/

1. Streptozotocin+5-fluorouracil (5-FU)

5-FU 400 mg/m²/dan iv. 1–5. dan

Streptozotocin 500 mg/m²/dan iv. 1–5. dan

Ciklus se ponavlja svakih 6 tjedana

5-FU može se aplicirati kao infuzija s folnom kiselinom

1. Doksorubicin+streptozotocin

Adriamicin 50 mg/m² 1. i 22. dan

Streptozotocin 500 mg/m²/dan iv. 1–5. dan

Ciklus se ponavlja svakih 6 tjedana

Doksorubicin se može primijentiti i kao monoterapija u navedenoj dozi svaka 3 tjedna.

2. 5-FU+dakarbazin+epirubicin

5-FU 500 mg/m²/dan iv. 1–3. dan

Dakarbazin 200 mg/m² iv. /30-minutna infuzija/ 1–3. dan

Epirubicin 30 mg/m² iv. 1–3. dan

Ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna.

Terapijski odgovor u navedenim kemoterapijskim protokolima kreće se od 7 do 66% ovisno o stupnju diferencijacije (niži je u dobro diferenciranih tumora niskoga stupnja proliferacije). Bolesnici se prate u tromjesečnim intervalima tijekom terapije. Praćenje uključuje specifične i nespecifične biokemijske markere (standardne biokemijske pretrage, CgA, drugi specifični markeri) te slikovne radiološke pretrage (UZ svaka tri mjeseca, a CT ili MR svakih 6 mjeseci). Treba napomenuti da se kemoterapija treba provoditi samo u ustanovama koje imaju iskustvo u liječenju neuroendokrinih tumora.

Kirurško liječenje

Definitivna terapija za inzulinom gušterače je kirurška resekcija. Manje tumore koji ne zahvaćaju gušteračni vod moguće je enukleirati, dok je kod većih tumora potrebno učiniti cefaličnu duodenopankreatektomiju po Whippleu. Druge su opcije resekcija glave gušterače po Begeru uz očuvanje duodenuma ako je tumor smješten u glavi gušterače. Centralna resekcija gušterače ili distalna pankreatektomija uz očuvanje slezene moguće su opcije kada se radi o tumorima trupa i repa. Intraoperativni ultrazvuk pomaže u lociranju manjih i multilokularnih tumora gušterače. Danas su, uz uporabu intraoperativnog ultrazvuka²⁵ moguće i laparoskopske resekcije gušterače. Postupak je isti i kod ostalih sekretornih (glukagonoma, somatostatina, vipoma) i nesekretornih neuroendokrinih tumora gušterače, kod kojih uvijek trebamo inzistirati na radikalnom operativnom pristupu.

Klasični kirurški postupak kod Zollinger-Ellisonova sindroma je totalna gastrektomija kojom se uklanja acidosekretorno tkivo želuca. Nakon uvođenja u terapiju potentne an-

tisekretorne terapije (inhibitori protonske pumpe), rijetko je indicirana totalna gastrektomija kao kontrola želučane hipersekrecije.^{26,27}

Radikalna kirurška resekcija gušterače (uz obaveznu limfadenektomiju) jedina je šansa za kompletno izlječenje bolesnika s gastrinomom. Resekcijom manjih tumora gušterače kod bolesnika koji nemaju metastaze eliminira se potreba za antisekretornom terapijom i prevenira se metastaziranje tumora.²⁸ Kod metastaza u jetri indicirana je kirurška resekcija primarnog tumora gušterače i resekcija jetre (desna ili lijeva hepatektomija, segmentektomije, metastazektomije) s ciljem odstranjenja >90% tumorske mase. Uvjet za resekciju jetre ostatak je najmanje 30% zdravoga jetrenog parenhima. Moguće su i opetovane resekcije jetre nakon regeneracije ili nakon ligiranja (embolizacije) portalne vene, kojom se izaziva atrofija jetre na strani ligiranja i hipertrofija jetrenog parenhima na drugoj strani. Kod difuznih metastaza u jetri koje zauzimaju >50% volumena jetre indicirana je transplantacija jetre, ako nema recidiva primarnog tumora gušterače ili ekstrahepatičnih metastaza.

U bolesnika s neuroendokrinim tumorima gušterače potrebna je priprema prije invazivnih dijagnostičkih i terapijskih zahvata. U oboljelih od gastrinoma potrebno je liječenje visokim dozama IPP-e, a u oboljelih od inzulinoma potrebna je stroga kontrola glikemije. Perioperativna primjena diazoksida se izbjegava, s obzirom na moguću retenciju tekućine, a ako je potrebno, u takvih se pacijenata glikemija dan pred kirurški zahvat održava u normalnim vrijednostima uz primjenu glukoze. Tijekom kirurškog zahvata poželjno je infuziju glukoze isključiti, s obzirom na to da je porast glikemije indikator uspješnosti zahvata. Ako je riječ o pacijentima s glukagonomom, važno je liječenje analogima somatostatina te adekvatnom nutritivnom potporom preoperativno (uz dodatak aminokiselina i antibiotika po potrebi), odnosno antikoagulantima postoperativno kako bi se spriječili tromboembolijski incidenti. Slično je i s oboljelim od vipoma, u kojih je uz somatostatinske analoge, važna i primjena rehidracijskih otopina, uz kontrolu elektrolita, posebno kalijemije. Važnost primjene somatostatinskih analoga pokazala se prije svega u redukciji broja fistula nakon pankreatektomija, kao i kod primjene lokalne ablacijske terapije metastaza u jetri (perkutana etanolna injekcijska terapija). U tu svrhu primjenjuje se supkutani somatostatatin u dozi od 300 do 800 µg na dan tijekom 6–8 dana prije kirurškog zahvata. Važno je imati na umu da su nakon prestanka aplikacija somatostatina moguće tzv. »rebound« reakcije te je preporuka da se doza postepeno snižava do potpunog prestanka.

Smjernice

Hrvatski postupnik za dijagnostiku, liječenje i praćenje oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače izradila je radna skupina liječnika, različitih specijalnosti, involviranih u ovu problematiku, uz potporu svojih društava Hrvatskoga liječničkog zbora. Preporuke su donesene na osnovi suvremenih znanstvenih spoznaja i velikoga kliničkog iskustva članova radne skupine, s idejom djelotvornijeg i bržeg dijagnosticiranja PET u svim dijelovima Republike Hrvatske i šire regije.

LITERATURA

1. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:1–18.
2. Zjačić-Rotkvić V, Vrbanec D, Cigrovski Berković M i sur. Smjernice za dijagnostiku i liječenje neuroendokrinih tumora probavnog sustava i

- gušterače. Klinika za unutrašnje bolesti KB Sestre milosrdnice, Zagreb, 2009.
3. Pape UF, Bohmig M, Berndt U i sur. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a German referral center. *Ann NY Acad Sci* 2004;1014:222–33.
 4. Corleto VD, Panzuto F, Falconi M i sur. Digestive neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment in Italy. A survey by the Oncology Study Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 2001;33:217–21.
 5. Peracchi M, Conte D, Gebbia C i sur. Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Endocrinol* 2003;148:39–43.
 6. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62(Suppl 1):33–8.
 7. Cigrovski Berković M, Altabas V, Herman D i sur. A Single-Centre Experience with Octreotide in the Treatment of Different Hypersecretory Syndromes in Patients with Functional Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Coll Anthropol* 2007;31:531–4.
 8. Frucht H, Howard JM, Slaff JI i sur. Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1989;111:713–22.
 9. Rustemović N, Opačić M, Čuković Čavka S. Endoscopic ultrasonography elastography in gastroenterology. *Acta Med Croat* 2009;63(Supl. 3): 49–50.
 10. Rustemovic N, Hrstic I, Opacic M i sur. EUS elastography in the diagnosis of focal liver lesions. *Gastrointest Endosc* 2007;66(4):823–4; discussion 824.
 11. De Angelis C, Carucci P, Repici A, Rizzetto M. Endosonography in decision-making and management of gastrointestinal endocrine tumors. *Eur J Ultrasound* 1999;10:139–50.
 12. Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, Deveney CW. CT of pancreatic islet cell tumors. *Radiology* 1984;150:491–4.
 13. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC i sur. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *Am J Roentgenol* 2003;181:775–80.
 14. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plockinger U. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Radiological Examinations. *Neuroendocrinology* 2009;90:167–83.
 15. Semelka RC, Custodio CM, Cern Balci N, Woosley JT. Neuroendocrine tumors of the pancreas: spectrum of appearances on MRI. *J Magn Reson Imag* 2000;11:141–8.
 16. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K i sur. Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):184–9.
 17. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP i sur. 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2003;30(12):BP140–7.
 18. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours, 2. izd. Berlin: Springer; 2000.
 19. Oberg K, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):iv150–iv153.
 20. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C i sur. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656–63.
 21. Oberg K, Ferone D, Kaltsas G i sur. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of care in Neuroendocrine Tumors: Biotherapy. *Neuroendocrinology* 2009;90:209–13.
 22. Ebehalt F, Saeger HD, Schmidt i sur. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Oncologist* 2009;14:456–67.
 23. Raymond E, Niccoli-Sire P, Bang Y i sur. Updated results of the phase III trial of sunitinib versus placebo for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *ASCO gastrointestinal Cancer Symposium* 2010, Abstract 127.
 24. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E i sur. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of care in Neuroendocrine Tumors: Chemotherapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009;90: 214–9.
 25. Jaroszewski DE, Schlinkert RT, Thompson GB, Schlinkert DK. Laparoscopic localisation and resection of insulinomas. *Arch Surg* 2004; 139:270–274.
 26. Corleto VD, Annibale B, Gibril F i sur. Does the widespread use of proton pump mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1555–61.
 27. Ellison EC, Sparks J. Zollinger-Ellison syndrome in the era of effective acid suppression: are we unknowingly growing tumors? *Am J Surg* 2003; 186:245–248.
 28. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR i sur. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999;341:635–44.

Smjernice i preporuke

Guidelines and recommendations

SMJERNICE ISKRA ZA ANTIMIKROBNU PROFILAKSU U KIRURGIJI – HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE

ISKRA GUIDELINES FOR ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS IN SURGERY – CROATIAN NATIONAL GUIDELINES

IGOR FRANČEVIĆ, SANDA SARDELIĆ, SUZANA BUKOVSKI-SIMONOSKI, MARIJA SANTINI,
LJILJANA BETICA-RADIĆ, DRAŽEN BELINA, IVAN DOBRIĆ, TOMISLAV ĐAPIĆ, LIDIJA ERDELEZ,
ŽIVKO GNJIDIĆ, MIRKO IVKIĆ, MLADEN PERIĆ, JASENKA ŠKRLIN, VESNA TRIPKOVIĆ*

Deskriptori: Antibiotička profilaksa – standardi; Antimikrobni lijekovi – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Infekcija kirurške rane – mikrobiologija, prevencija; Operativne struke – standardi; Kirurški zahvati – standardi; Perioperacijska skrb – standardi; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Smjernice za perioperativnu profilaktičku primjenu antimikrobnih lijekova (u nastavku teksta Smjernice) sastavljene su na inicijativu Interdisciplinarnе sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH. Pri sastavljanju Smjernica primijenjena je tzv. metodologija AGREE (engl. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation), što podrazumijeva konsenzus svih zainteresiranih stručnih društava. Izradi Smjernica pristupilo se kako bi se unaprijedila primjena antimikrobnih lijekova u kirurškim strukama. Podaci opservacijskih studija pokazuju da upravo u kirurškim strukama primjena antimikrobnih lijekova ne zadovoljava, a kako oko 50% propisanih lijekova u kirurškim strukama otpada na perioperativnu profilaksu, ovakve smjernice značajno bi mogle popraviti trenutačno nezadovoljavajući trend i smanjiti infekcije u kirurških bolesnika te usporiti selekciju rezistentnih bakterija. U uvodnom dijelu Smjernica prikazani su principi perioperativne profilakse. Navode se prednosti i rizici profilakse te čimbenici koji određuju učinkovitost profilakse. U svrhu lakšeg snalaženja kirurške su struke podijeljene na osnovna operativna područja. U svakom je području prvo navedena specifičnost područja, a zatim slijede tablice koje su jednoobrazno strukturirane i uz svaki navedeni kirurški zahvat stoji najvjerojatniji uzročnik infekcije, prvi izbor profilaktičkog lijeka, alternativa, napomena za pojedini kirurški zahvat i na kraju razina preporuke. Smjernice ne obuhvaćaju perioperativnu profilaksu u imunokompromitiranih bolesnika niti perioperativnu profilaksu u djece. Smjernice ne obuhvaćaju sve moguće kirurške zahvate i procedure, ali mogu služiti kao osnova za postupak za većinu takvih zahvata koji se izvode u našim bolnicama. Na kraju Smjernica opsežan popis literaturnih referenci omogućava zainteresiranima da se orijentiraju i o detaljima koji zbog ograničenog prostora nisu mogli biti navedeni u tekstu Smjernica. Predviđeno je da se Smjernice revidiraju za 3 godine.

Descriptors: Antibiotic prophylaxis – standards; Anti-bacterial agents – therapeutic use, administration and dosage; Surgical wound infection – microbiology, prevention and control; Specialties, surgical – standards; Surgical procedures, operative – standards; Perioperative care – standards; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. The development of the Guidelines for perioperative prophylactic use of antimicrobial agents (further on Guidelines) was initiated by the Interdisciplinary Section for Antibiotic Resistance Control (ISKRA) of the Croatian Ministry of Health and Social Welfare in accordance with the principles of AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) methodology which means that the guidelines are the result of a consensus between all involved professional societies. Guidelines were composed in order to improve antibiotic use in surgical professions. Data obtained from observational studies have shown that the use of antimicrobials in surgical professions is unsatisfactory, and since around 50% of all prescribed drugs in surgical professions refer to perioperative prophylaxis, such guidelines could significantly improve current negative trend and reduce the occurrence of infections in surgical patients as well as slow down the selection of resistant bacteria. In the introductory part of the guidelines, principles of perioperative prophylaxis are presented. The advantages and risks of prophylaxis are listed as well as factors that determine prophylaxis effectiveness. For easier orientation, surgical professions have been divided into basic surgical fields. In each field, the specificity of the field has been described followed by uniform structured tables and with every listed surgical procedure there is the most probable cause of infection, the drug of choice for prophylaxis, alternative drug, remark for particular surgical procedure and finally the grade of recommendation. The Guidelines do not cover perioperative prophylaxis in immunocompromised patients nor perioperative prophylaxis in children. The Guidelines do not cover all possible surgical interventions, but can be used as a basis for most

* **Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Igor Francetić, dr. med.; dr. sc. Dražen Belina, dr. med.; Ivan Dobrić, dr. med.; dr. sc. Tomislav Đapić, dr. med.; prim. mr. sc. Vesna Tripković, dr. med.), **Klinički bolnički centar Split** (mr. sc. Sanda Sardelić, dr. med.), **Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«**, Zagreb (doc. dr. sc. Suzana Bukovski-Simonoski, dr. med.; mr. sc. Marija Santini, dr. med.), **Opća bolnica Dubrovnik** (prim. mr. sc. Ljiljana Betica-Radić, dr. med.), **Klinička bolnica »Merkur«**, Zagreb (Lidija Erdelez, dr. med.), **Klinička bolnica »Sestre milosrd-**

nice«, Zagreb (doc. dr. sc. Živko Gnjidić, dr. med.; doc. dr. sc. Mirko Ivkić, dr. med.; prof. dr. sc. Mladen Perić, dr. med.), **Klinička bolnica »Dubrava«**, Zagreb (doc. dr. sc. Jasenka Škrilin, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Francetić, Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 17. prosinca 2009., prihvaćeno 30. prosinca 2009.

surgical procedures performed in our hospitals. At the very end of these Guidelines, a comprehensive list of references enables all those interested to find further information and details about this topic. The revision of the Guidelines is planned in three years' time.

Liječ Vjesn 2010;132:203–217

Uvod

Infekcije kirurških rana (IKR), tj. incidirane kože i mekih tkiva, najčešće su komplikacije u kirurškoj praksi. Procjenjuje se da 2–5% bolesnika dobije infekciju operativnog područja nakon čistih izvanabdominalnih zahvata, a čak 20% nakon abdominalnih zahvata.^{1–3} Istodobno, oko 30% ukupne potrošnje antibiotika u bolničkim ustanovama čine antibiotici propisani u profilaksi, od čega ih se 40% daje dulje nego što je potrebno.^{4,5}

Nerazumna potrošnja antimikrobnih lijekova štetno djeluje na zdravlje bolesnika (moguće nuspojave, toksične reakcije i interakcije s drugim lijekovima), dovodi do porasta otpornosti mikroorganizama na antibiotike, a ima i izrazito negativan gospodarski učinak.⁶

Razvoj smjernica

Potreba za nacionalnim smjernicama – projekt ISKRA

Uz potporu Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske 2006. godine započeo je s radom projekt ISKRA (Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike) u okviru kojeg se pristupilo izradi nacionalnih smjernica za više područja medicine u kojima antimikrobna terapija ima važnu ulogu. Ovaj je projekt dio projekta MATRA koji se bavi praćenjem rezistencije mikroorganizama na antimikrobne lijekove u humanoj medicini. Projekt MATRA financira Ministarstvo vanjskih poslova Nizozemske, a realizira se suradnjom Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Republike Hrvatske i konzultanata iz Nizozemske i Slovačke. Cilj ovog projekta jest izraditi smjernice te njihovom provedbom omogućiti razumnu uporabu antibiotika, prevenciju infekcija i smanjenje širenja rezistencije bakterija na antibiotike. Smjernice su u skladu s Hrvatskom strategijom za kontrolu rezistencije bakterija na antibiotike, koju je postavilo Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH te Vijeće Europske Unije (2002/77/EC).

Na sastanku sudionika projekta MATRA u studenome 2006. godine dogovorena je izrada nacionalnih smjernica za antimikrobnu kiruršku profilaksu te je osnovana radna grupa u kojoj se nalaze stručnjaci iz kirurških i nekirurških medicinskih područja. Ova je grupa izradila nacionalne smjernice za perioperacijsku i periproceduralnu profilaksu u elektivnoj kirurgiji u skladu s metodologijom AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation).⁷

Svrha smjernica za kiruršku profilaksu

Smjernice za kiruršku profilaksu odnose se na antimikrobnu perioperacijsku i periproceduralnu profilaksu pri elektivnim kirurškim zahvatima u bolesnika odrasle dobi. Namijenjene su prije svega anesteziolozima i kirurzima.

Naglašavamo da je antimikrobna perioperativna profilaksa samo nadopuna kvalitetnoj pripremi bolesnika za zahvat, odgovarajućim mjerama asepsa i antisepsa te dobroj kirurškoj tehnici.

Ciljevi izrade nacionalnih smjernica

Ciljevi izrade nacionalnih smjernica za kiruršku profilaksu jesu:

- smanjiti broj infekcija na mjestu kirurškog zahvata,
- smanjiti potrošnju antibiotika koji se rabe u kirurškoj profilaksi,
- uvesti u rutinsku praksu antimikrobni lijek za koji se dokazano zna da je učinkovit uz minimalan učinak na bolesnikovu mikrobiološku floru i s minimalnim nuspojavama.

Pitanja na koja bi trebale odgovoriti smjernice

1. U kojim zahvatima treba primijeniti antimikrobnu profilaksu?
2. Na koje su bakterijske uzročnike usmjereni lijekovi za profilaksu?
3. Koji lijek primijeniti u profilaksi kao lijek prvog izbora, odnosno koji se alternativni lijek može dati (u slučaju alergije na penicilin ili nedostupnosti lijeka prvog izbora)?
4. Kada, na koji način (doza, kojim putem) i koliko dugo primjenjivati profilaktički lijek?
5. Koje su prednosti, a koji rizici profilakse?
6. Koji čimbenici odlučuju o učinkovitosti profilakse?
7. Kako provesti profilaksu i kako kontrolirati provedbu profilakse?

Pitanja na koja smjernice ne odgovaraju

1. Antimikrobna profilaksa u transplantacijskoj medicini.
2. Antimikrobna profilaksa (prilagodba doze) u dječjoj kirurgiji.
3. Prilagodba doze lijeka za antimikrobnu profilaksu u bubrežnom zatajenju.
4. Terapijska primjena antibiotika u urgentnim kontaminiranim ili prljavim zahvatima.
5. Preoperativni postupci koji imaju za cilj smanjiti rizik od infekcije kirurške rane, a nisu povezani s davanjem antibiotika (npr. probir MRSA).
6. Ekonomska pitanja i »cost-benefit« analize učinkovitosti profilakse.

Radna grupa za izradu smjernica

Članovi radne grupe za izradu smjernica za antimikrobnu profilaksu u kirurgiji i stručna društva koja zastupaju jesu (abecednim redom):

- dr. sc. Dražen Belina, dr. med., specijalist kardiokirurg, Hrvatsko kirurško društvo
- prim. mr. sc. Ljiljana Betica-Radić, dr. med., specijalist infektolog, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
- doc. dr. sc. Suzana Bukovski-Simonoski, dr. med., specijalist mikrobiolog, Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike RH, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju
- Ivan Dobrić, dr. med., specijalist kirurg, Hrvatsko kirurško društvo
- dr. sc. Tomislav Đapić, dr. med., specijalist ortoped, Hrvatsko ortopedsko društvo
- Lidija Erdelez, dr. med., vaskularni kirurg, Hrvatsko društvo za vaskularnu kirurgiju
- prof. dr. sc. Igor Francetić, dr. med., specijalist interne medicine i kliničke farmakologije, predsjednik radne

- grupe, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju i toksikologiju
- doc. dr. sc. Živko Gnjidić, dr. med., specijalist neurokirurg, Hrvatsko društvo za neurokirurgiju
 - doc. dr. sc. Mirko Ivkić, dr. med., specijalist otorinolaringolog, Hrvatsko društvo za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata
 - prof. dr. sc. Mladen Perić, dr. med., specijalist anesteziolog, Hrvatsko društvo za anesteziologiju i intenzivno liječenje
 - mr. sc. Marija Santini, dr. med., specijalist infektolog, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
 - mr. sc. Sanda Sardelić, dr. med., specijalist mikrobiolog, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike RH, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju
 - doc. dr. sc. Jasenka Škrilin, dr. med., specijalist mikrobiolog, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju
 - prim. mr. sc. Vesna Tripković, dr. med., specijalist mikrobiolog, Referentni centar za bolničke infekcije RH, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju.

Pretraživanje literature, snaga dokaza i razina preporuke

Pretraživanje literature

Smjernice su nastale nakon sustavnog pretraživanja literature dostupne na internetu po pretraživačima Medline, Cochrane, Embase te OVID do 2008. godine.

Kako su radovi o epidemiologiji infekcija kirurškog područja i uzročnicima tih infekcija na području Republike Hrvatske vrlo rijetki, pisanje smjernica se poglavito temeljilo na postojećim međunarodno priznatim smjernicama, metaanalizama, kontroliranim kliničkim studijama i preglednim člancima. U izradi ovih smjernica rabljene su sljedeće publicirane smjernice:

1. *ASHP (American Society of Health System Pharmacists): ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery*,⁸
2. *CDC (Centers for Disease Control and Prevention): Guideline for prevention of surgical site infection*,⁹
3. *ISDA (Infectious Disease Society of America): Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures*,¹⁰
4. *Medical Letter: Antimicrobial prophylaxis in surgery*,¹¹
5. *Sanford Guide: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*,¹²
6. *SIS (Surgical Infection Society): Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds*,¹³
7. *SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network): Antibiotic prophylaxis in surgery*,¹⁴
8. *SIP (Surgical Infection Prevention project): Antimicrobial Prophylaxis for Surgery*,¹⁵
9. *Antibiotics version 13. Prophylaxis: surgical* (smjernice neprofitne organizacije Therapeutic Guidelines Limited, Australija),¹⁶
10. *Sistema nazionale linee guida – SNLG17. Perioperative prophylaxis in adults. Guidelines, 2008*.¹⁷

Snaga dokaza i razina preporuke

Definicije snage dokaza (statement of evidence) i stupnja preporuke (grade of recommendation) koje će se rabiti u

Tablica 1. Definicije snage dokaza, modificirane prema US Agency for Health Care Policy and Research¹⁸

Table 1. Definitions of statements of evidence, modified according to US Agency for Health Care Policy and Research¹⁸

Snaga dokaza / Level of evidence	Snaga dokaza / Statement of evidence
Ia	Dokaz na temelju metaanaliza randomiziranih kliničkih studija / Evidence obtained from meta-analysis of randomized clinical trials
Ib	Dokaz na temelju barem jedne randomizirane studije / Evidence obtained from at least one randomized trial
IIa	Dokaz na temelju barem jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije / Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization
IIb	Dokaz na temelju barem jedne dobro dizajnirane kvazi-eksperimentalne studije / Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao što su komparativne, korelacijske ili prikazi slučajeva / Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
IV	Dokaz na temelju izvješća sastanaka eksperata ili na temelju kliničkog iskustva priznatih autoriteta / Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

Tablica 2. Definicije razina preporuka, modificirane prema US Agency for Health Care Policy and Research¹⁸

Table 2. Definitions of levels of recommendation, modified according to US Agency for Health Care Policy and Research¹⁸

Stupanj preporuke / Grade of recommendation	Razina preporuke / Level of recommendation
A	Zahtijeva makar jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obrađuje određeno područje. (Snaga dokaza Ia, Ib) / Based on at least one randomized controlled trial as part of the good quality literature addressing a specific field (Statement of evidence Ia, Ib)
B	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja. (Snaga dokaza IIa, IIb, III) / Based on well-conducted clinical studies, not necessarily randomized, in a particular field (Statement of evidence IIa, IIb, III)
C	Zahtijeva dokaz na temelju izvješća sastanaka eksperata ili na temelju kliničkog iskustva priznatih autoriteta. Pokazuje nedostatak izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete. (Snaga dokaza IV) / Based on evidence obtained from expert committee report or clinical expertise of recognized authorities. Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality (Statement of evidence IV)

ovim smjernicama preuzete su iz US Agency for Health Care Policy and Research i navedene na tablicama 1. i 2.¹⁸

Definicije perioperativne i periproceduralne profilakse

Perioperativna profilaksa znači primjenu antibiotika prilikom elektivnoga kirurškog zahvata u bolesnika u kojih prethodno nema znakova infekcije u cilju sprječavanja nastanka infekcije na mjestu kirurškog zahvata (infekcije kirurškog mjesta; IKM).

Periproceduralna profilaksa znači primjenu antibiotika u cilju sprječavanja infekcije nakon invazivnih dijagnostičko-

-terapijskih postupaka u kirurgiji i drugim nekirurškim medicinskim područjima (npr. endoskopski zahvati).

Glavni je cilj antimikrobne profilakse smanjiti mikrobnu kontaminaciju u području kirurškog zahvata kako bi se spriječio nastanak infekcije. Perioperativna i periproceduralna profilaksa namijenjene su prije svega sprječavanju nastanka infekcije na mjestu kirurškog zahvata, ali ne i drugih infekcija koje mogu nastati kao posljedica hospitalizacije (npr. hospitalne pneumonije).

Klasifikacija kirurških zahvata

Ove su smjernice namijenjene profilaksi u čistim-kontaminiranim i čistim zahvatima s ugradnjom protetskih materijala. Perioperativna antimikrobna profilaksa indicirana je svakako kod čistih zahvata kod kojih bi pojava infekcije imala teške posljedice, kao npr. u kardiovaskularnoj kirurgiji i u zahvatima s ugradnjom protetskog materijala. Primjena antibiotika u kontaminiranim i septičkim zahvatima smatra se ranom terapijom.¹⁹

- Čisti kirurški zahvat je onaj u kojem nema upale i gdje ne dolazi do otvaranja respiratornog, probavnog ili genitourinarnog trakta. Tehnika ostaje aseptična do kraja postupka. Kod ovih operacija učestalost postoperacijskih infekcija ne prelazi 1,5%.
- Čisti-kontaminirani kirurški zahvat je onaj u kojem dolazi do otvaranja respiratornog, probavnog ili genitourinarnog trakta bez značajnog istjecanja sadržaja iz organa (koloniziranih mikroorganizmima). Učestalost nastanka infekcija kod ovih zahvata je 7,7%.
- Kontaminirani zahvat je onaj u kojem dolazi do veće kontaminacije zbog otvaranja probavnog, bilijarnog ili genitourinarnog sustava te kod kojeg je došlo do izmjenne aseptičkog postupka zbog pogreške ili tehničke potrebe. Učestalost postoperacijskih infekcija kod ovih zahvata iznosi oko 15%.
- Septički ili »prljavi« zahvat jest onaj kod kojeg postoji perforacija probavne cijevi ili postoji apsces. Učestalost postoperacijskih infekcija doseže do 40%.

Rizični čimbenici za nastanak infekcije kirurške rane

Opći i lokalni rizični čimbenici

Antimikrobnu profilaksu treba primijeniti u bolesnika s povećanim rizikom od infekcije zbog općih ili lokalnih čimbenika koji su prikazani na tablici 3.²⁰

Rizik povezan s komorbiditetom (klasifikacija ASA)

Prema smjericama Američkog anesteziološkog društva (American Society of Anaesthesiologists, ASA), rizik od nastanka infekcije rane povezan je s procjenom općeg stanja bolesnika i postojećih bolesti.²¹

Klasifikacija ASA fizikalnog stanja bolesnika:

- 1 – zdrav pacijent,
- 2 – bolesnik s blagom sustavnom bolešću,
- 3 – bolesnik s teškom sustavnom bolešću, ograničenih aktivnosti,
- 4 – bolesnik s teškom sustavnom bolešću, ozbiljno ugroženog života,
- 5 – moribundni bolesnik s malom šansom za preživljavanje unutar 24 sata od operacije.

Ako je stupanj ASA veći od 2, rizik od nastanka infekcije kirurškog mjesta je povećan.

Tablica 3. Čimbenici povezani s povećanim rizikom od infekcije kirurške rane

Table 3. Factors associated with an increased risk of surgical site infection

Opći čimbenici Systemic factors	Lokalni čimbenici Local factors
Šećerna bolest / Diabetes	Strano tijelo / Foreign body
Uporaba glukokortikoida / Glucocorticoid use	Elektrokauterizacija / Electrocauterization
Pretilost / Obesity	Injekcija adrenalina / Injection with epinephrine
Ekstremi dobi / Extremes of age	Brijanje britvicom / Hair removal with razor
Pothranjenost / Malnutrition	Prethodno zračenje kirurškog područja / Previous irradiation of surgical site
Nedavni kirurški zahvat / Recent surgery	
Masivna transfuzija / Massive transfusion	
Multipli (3 ili više) preoperativni komorbiditet / Multiple (3 or more) preoperative comorbid medical diagnoses	
Klasifikacija ASA* 3, 4 ili 5 / ASA* class 3, 4 or 5	

*ASA – American Society of Anaesthesiologists

Tablica 4. Najčešći uzročnici infekcija kirurške rane (prema podacima NNIS za razdoblje 1990–1996)²⁶

Table 4. The most common bacterial pathogens causing surgical site infections (according to the NNIS data for period 1990–1996)²⁶

Uzročnik / Pathogen
1. <i>Staphylococcus aureus</i>
2. Koagulaza-negativni stafilocoki (KoNS) / Coagulase-negative staphylococci (CoNS)
3. <i>Enterococcus</i> spp.
4. <i>Escherichia coli</i>
5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
6. <i>Enterobacter</i> spp.
7. <i>Proteus mirabilis</i>
8. <i>Klebsiella pneumoniae</i>
9. <i>Streptococcus</i> spp.
10. <i>Candida albicans</i>

NNIS – National Nosocomial Infections Surveillance

Rizik povezan s vrstom kirurškog zahvata

Rastući rizik od nastanka infekcije kirurške rane opisan je u poglavlju Klasifikacija kirurških zahvata (vidi točku 4).

Rizik povezan s umetanjem protetskog materijala

Umetanje bilo kakvog protetskog implantata povećava rizik od infekcije.²²

Rizik povezan s trajanjem kirurškog zahvata

Rizik od infekcije kirurške rane izravno je proporcionalan trajanju kirurškog zahvata.^{8,11,16}

Rizik povezan s hipotermijom

U kolorektalnim operacijama hipotermija povećava rizik od nastanka infekcija operativnog polja.²³

Rizik povezan s hiperglikemijom

Kontrola glikemije u kardiokirurških bolesnika dio je standardne brige za bolesnika koja ima za posljedicu sma-

njenje učestalosti infekcija kirurškog mjesta i možda izravno utječe na ishod bolesnika. Intraoperativna kontrola glikemije povezuje se sa smanjenjem smrtnosti i komplikacija sternalnih rana u dijabetičara.^{24,25}

Bakterijski uzročnici infekcija kirurške rane

Većina infekcija kirurške rane uzrokovana je bakterijama kojima je bolesnik koloniziran i koje su dio njegove fiziološke flore. Iznimno, u duže hospitaliziranih mogu se očekivati multiplo rezistentni bolnički patogeni. Na tablici 4. prikazani su najčešći izolati u infekcijama kirurškog mjesta.

Dalje u tekstu, ovisno o vrsti kirurškog zahvata, navedeni su očekivani uzročnici infekcija na koje se usmjerava profilaksa.

Klasifikacija infekcija kirurške rane^{23,27,28}

- *Površinska incizijska infekcija* – javlja se unutar 30 dana od operacije, zahvaća samo kožu i potkožno tkivo na mjestu incizije i najmanje jedno od navedenoga:
 1. purulentni iscjedak,
 2. mikroorganizam izoliran iz aseptično uzetog uzorka,
 3. najmanje jedan od sljedećih simptoma:
 - bol ili bolna osjetljivost,
 - oteklina,
 - crvenilo,
 - toplina.
 4. dijagnozu površinske infekcije koju je postavio kirurg ili nadležni liječnik.
- *Duboka incizijska infekcija* – javlja se unutar 30 dana od operacije (do godine dana uz implantat), zahvaća i duboko incidirano tkivo uz najmanje jedno od navedenoga:
 1. purulentni iscjedak iz dubine incizije (ali ne organa ili međuorganskog prostora)
 2. dehiscencija nastala spontano ili otvaranjem sutura, a bolesnik ima jedan od sljedećih simptoma:
 - vrućicu
 - lokaliziranu bol
 - crvenilo
 - toplinu.
 3. apsces pri izravnoj inspekciji, reoperaciji ili prema radiološkom/histološkom nalazu
 4. dijagnozu duboke incizijske infekcije koju je postavio kirurg ili nadležni liječnik.
- *Infekcija organa/međuorganskih prostora* – javlja se unutar 30 dana od operacije (do godine dana uz implantat), zahvaća organe ili međuorganske prostore koji su bili izloženi operaciji (otvarani, manipulirani) uz najmanje jedno od navedenoga:
 1. purulentni iscjedak iz drena postavljenog u organ/prostor
 2. mikroorganizam izoliran iz aseptično uzetog uzorka tkiva ili tekućine organa/prostora
 3. apsces pri izravnoj inspekciji, reoperaciji ili prema radiološkom/histološkom nalazu
 4. dijagnozu infekcije organa/međuorganskog prostora koju je postavio kirurg ili nadležni liječnik.

Ako infekcija zahvaća i površinski i duboki dio incizije, tretira se kao duboka incizijska.

Ako se infekcija organa ili organskog prostora drenira kroz inciziju, tretira se kao duboka incizijska.

Antibiotici u kirurškoj profilaksi

Učinkovitost antimikrobne profilakse u kirurgiji

Antimikrobna profilaksa u kirurgiji smanjuje incidenciju infekcija kirurške rane. Na taj način se istodobno smanjuje postoperativni morbiditet i mortalitet.⁶

Izbor antibiotika

Antibiotik izabran za profilaksu trebao bi djelovati na najčešće uzročnike infekcija kirurškog mjesta, ali ne mora nužno djelovati na sve moguće uzročnike. Izbor antimikrobnog lijeka najviše ovisi o anatomskom smještaju kirurškog zahvata. Osim toga, lijek koji se rabi u profilaksi treba se razlikovati od lijekova koji se rabe u terapiji u istom anatomskom području kako bi se spriječio nastanak rezistencije i sačuvali lijekovi koji su učinkoviti u liječenju infekcija pojedinog anatomskog područja.

Nekoliko publiciranih smjernica¹⁴⁻¹⁷ navodi da je za sve čiste i većinu čistih-kontaminiranih zahvata (u kojima je glavni problem bakterijska kontaminacija s kože) *cefazolin* lijek prvog izbora zbog izvrsnog djelovanja na gram-pozitivne koke koji uglavnom čine kontaminaciju s kože. Međutim, kada je moguća i kontaminacija aerobnim gram-negativnim uzročnicima (npr. za vrijeme zahvata na želucu i na žučnom sustavu, pri urološkim zahvatima), preporučuju se i cefalosporini II. generacije (cefuroksim). Ako je moguća kontaminacija anaerobnim uzročnicima, npr. tijekom kolorektalnih, ginekoloških zahvata i zahvata u području glave i vrata, preporučuje se primjena antibiotika s djelovanjem na anaerobne bakterije.²⁹

Cefalosporini III. generacije ne preporučuju se u perioperativnoj profilaksi jer njihov široki spektar uključuje i one uzročnike koji su rijetko odgovorni za kirurške infekcije, induciraju rezistenciju u nekih enterobakterija, dokazano djeluju i na veću učestalost postantibiotskog kolitisa, a osim toga su i skuplji od cefalosporina I. i II. generacije.^{30,31}

Ako bolesnik već prima antibiotik koji djeluje na ciljane mikroorganizme za taj kirurški zahvat, profilaksa nije potrebna.

Glikopeptidi (vankomicin) u profilaksi

Kako bi se izbjegla selekcija vankomicin-rezistentnog enterokoka i stafilokoka umjereno osjetljivog na vankomicin *ne preporučuje se rutinska primjena vankomicina* u perioperativnoj profilaksi. Međutim, vankomicin ipak ima svoje mjesto u sljedećim okolnostima:^{9,16,32,33}

- ako bolesnik dolazi iz bolnice ili staračkog doma u kojima je udio izolata MRSA >30%,
- ako je iz anamneze poznato da je bolesnik inficiran/koloniziran ili je bio inficiran/koloniziran s MRSA,
- ako bolesnik ide na veći kirurški zahvat (zahvat koji traje >3 h), a postoji rizik od infekcije s MRSA (bolesnici hospitalizirani duže od 5 dana),
- bolesnici alergični na peniciline i cefalosporine (anafilaktički šok ili urtikarija),
- hospitalizirani unutar godinu dana uz prethodnu infekciju s MRSA ili kolonizaciju.

Alergija na penicilin

U bolesnika s dokazanom alergijom na penicilin (anafilaksija, urtikarija ili osip neposredno nakon penicilinskog pripravka) ne smije se dati β-laktamski antibiotik.^{34,35} Osip koji se javio 72 sata nakon primanja penicilina vjerojatno ne

Tablica 5. Otorinolaringologija i kirurgija glave i vrata – antimikrobna profilaksa
Table 5. Otorhinolaryngology and head and neck surgery – antimicrobial prophylaxis

Zahvat/postupak Operation/procedure	Vjerojatni uzročnici Likely pathogens	Lijek izbora Drug of choice	Alternativna terapija Alternative therapy	Napomena Remark	Razina preporuke Grade of recommendation
Velike operacije glave i vrata, kontaminirane: (transmukozne) glosektomije, maksilektomije, laringektomije, faringektomije, kompozitne resekcije, složene plastično-rekonstruktivne tehnike / Major head and neck surgery, contaminated: (transmucosal) Glossectomy, maxillectomy, laryngectomy, pharyngectomy, composite resections, complex reconstructive plastic surgery	Gram-poz. koki (stafilokoki, streptokoki), gram-neg. bacili (enterobakterije), anaerobi / Gram-pos. cocci (staphylococci, streptococci), gram-neg. bacilli (enterobacteria), anaerobes	cefazolin 1 g iv. + metronidazol 500 mg iv. / cefazolin 1 g IV + metronidazole 500 mg IV	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv. / clindamycin 600 mg IV + gentamycin 120 mg IV		A
Operacije glave i vrata, čiste: disekcije vrata, tiroidektomije, parotidektomije, operacije submandibularnih žlijezda / Head and neck surgery, clean: Neck dissection, thyroidectomy, parotidectomy, submandibular gland surgery				rutinska profilaksa nepotrebna / routine prophylaxis not required	C
Operacije baze lubanje / Surgery of the skull base	Gram-poz. koki (stafilokoki, streptokoki), gram-neg. bacili (enterobakterije), anaerobi / Gram-pos. cocci (staphylococci, streptococci), gram-neg. bacilli (enterobacteria), anaerobes	cefazolin 1 g iv. + metronidazol 500 mg iv. / cefazolin 1 g IV + metronidazole 500 mg IV	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv. / clindamycin 600 mg IV + gentamycin 120 mg IV		
Operacije nosa i paranazalnih sinusa / Surgery of the nose and paranasal sinuses	Stafilokoki, difteroidi, enterobakterije / Staphylococci, diptheroides, enterobacteria	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv. / clindamycin 600 mg IV + gentamycin 120 mg IV	profilaksa kod tamponade nosa smanjuje rizik od nastanka sinusitisa / prophylaxis in nasal package decreases the risk of sinusitis development	A
Rinoplastika / septorinoplastika / Rhinoplasty / septorhinoplasty				nije dokazana učinkovitost profilakse / prophylaxis effectiveness is not confirmed	C
Frakture mandibule i kostiju lica / Fractures of the mandible and facial bones	Stafilokoki, streptokoki, gram-neg. bacili (enterobakterije), anaerobi / staphylococci, streptococci, gram-neg. bacilli (enterobacteria), anaerobes	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv. / clindamycin 600 mg IV + gentamycin 120 mg IV	rizik od infekcija sličan kod otvorenih i zatvorenih redukcija / the risk of infection equals the risk in open and closed reductions	A
Operacije kože i površnih mekih tkiva glave i vrata, rascjepi usana i nepca / Surgery of the skin and superficial soft tissues of the head and neck, cleft lip and palate				rutinska profilaksa nepotrebna / routine prophylaxis not required	A
Tonzilektomija i adenoidektomija / Tonsillectomy and adenoidectomy				rutinska profilaksa nepotrebna / routine prophylaxis not required	C
Operacije uha (čiste) / Surgery of the ear (clean)				rutinska profilaksa nepotrebna / routine prophylaxis not required	A

upućuje na alergiju. Smjernice navode lijek izbora u ovih bolesnika (alternativni lijek u tablicama).

Razina preporuke: B
Snaga dokaza: IIb

Način davanja antibiotika

Preporučuje se intravenska primjena antibiotika. Ovaj način davanja antibiotika može pouzdano osigurati odgovarajuću koncentraciju lijeka u krvi i tkivima tijekom

kirurškog zahvata. Apsorpcija lijeka nakon peroralne ili intramuskularne primjene je individualno različita.

Iznimno se u nekim urološkim zahvatima antibiotska profilaksa daje peroralno.
Razina preporuke: C
Snaga dokaza: IV

Vrijeme davanja antibiotika^{16,36}

Antibiotik se optimalno daje 30 minuta prije incizije. Iznimke među lijekovima preporučenima u ovim smjernica-

Tablica 6. Neurokirurgija – antimikrobna profilaksa
Table 6. Neurosurgery – antimicrobial prophylaxis

Zahvat/postupak Operation/procedure	Vjerojatni uzročnici Likely pathogens	Lijek izbora Drug of choice	Alternativna terapija Alternative therapy	Napomena Remark	Razina preporuke Grade of recommendation
Kraniotomija / Craniotomy	Staphylococcus aureus, koagulaza-negativni stafilokoki / Staphylococcus aureus, coagulase-negative staphylococci	cefazolin 1 g iv. (zanim svaka 3 h dok traje operacija + 3 h nakon) / 24 h / cefazolin 1 g IV (then every 3 h during surgery + 3 h after) / 24 h	klindamicin 600 mg iv. + 1 doza nakon 3 sata ili vankomicin 1 g iv. u sporoj infuziji tijekom 60 min. / clindamycin 600 mg IV + 1 dose after 3 hours or vancomycin 1 g IV in slow infusion for 60 min.	Cefazolin ne prolazi hematoencefalnu barijeru, ali su infekcije uglavnom u mekim čestim glavom / Cefazolin does not penetrate through hematoencephalic barrier, but infections mostly occur in the soft tissues of the head	A
Postavljanje CSF shunta / CSF shunt implantation	Staphylococcus aureus, koagulaza-negativni stafilokoki / Staphylococcus aureus, coagulase-negative staphylococci	cefazolin* 1 g iv. / cefazolin* 1 g IV		Rutinska profilaksa nepotrebna * samo u slučajevima gdje je rizik od infekcije visok (~15%) / Routine prophylaxis is unnecessary * only in cases where the risk for infection is high (~15%)	A
Monitoring intrakranijalnog tlaka / Intracranial pressure monitoring		cefuroksim 1,5 mg iv. svakih 8 sati (maks. 3 doze) / cefuroxime 1.5 mg IV every 8 hours (max. 3 doses)		Učinkovitost profilakse je dvojbena / The effectiveness of prophylaxis is questionable	
Zahvati koji uključuju prolaz kroz oralnu ili faringealnu sluznicu / Procedures that include approach through oral or pharyngeal mucosa	fiziološka flora usne šupljine / physiological flora of the mouth cavity	cefazolin 1 g iv. + klindamicin 300 mg iv. prije op. + 8 h nakon op., a unutar 24 h / cefazolin 1 g IV + clindamycin 300 mg IV before surgery + 8 h after surgery but within 24 h	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv / clindamycin 600 mg IV + gentamicin 120 mg IV		
Spinalna kirurgija / Spinal surgery	Staphylococcus aureus, koagulaza-negativni stafilokoki / Staphylococcus aureus, coagulase-negative staphylococci	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV		Učinkovitost profilakse je dvojbena / The effectiveness of prophylaxis is questionable	
Laminektomija / Laminectomy	Staphylococcus aureus, koagulaza-negativni stafilokoki / Staphylococcus aureus, coagulase-negative staphylococci			Učinkovitost profilakse je dvojbena / The effectiveness of prophylaxis is questionable	
Diskektomija / Discectomy	Staphylococcus aureus, koagulaza-negativni stafilokoki / Staphylococcus aureus, coagulase-negative staphylococci	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV			C
Implantacija stranih tijela / Foreign body implant	Staphylococcus aureus, koagulaza-negativni stafilokoki / Staphylococcus aureus, coagulase-negative staphylococci	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV	vankomicin 1 g iv. u sporoj infuziji / vancomycin 1 g IV in slow infusion		
Penetrantna trauma / Penetrating trauma	Stafilokoki, streptokoki, gram-negativni bacili, anaerobi / Staphylococci, streptococci, gram-negative bacilli, anaerobes	ceftriakson 2 g iv. + klindamicin 600 mg iv. / ceftriaxone 2 g IV + clindamycin 600 mg IV			

ma su vankomicin, koji treba dati u sporoj infuziji koju treba završiti jedan sat prije incizije, odnosno s infuzijom treba započeti unutar 3 sata od incizije te ciprofloksacin koji treba dati u sporoj infuziji koju treba završiti 2 sata prije incizije.

Razina preporuke: A

Snaga dokaza: Ia

Trajanje profilakse^{36,37}

Kritično vrijeme za nastanak infekcije na mjestu kirurškog zahvata jesu 4 sata od ulaska bakterija u ranu. Perioperativna antimikrobna profilaksa ima za cilj osigurati optimalnu koncentraciju lijeka u plazmi i izvanstaničnoj tekućini po-

Tablica 7. Zahvati u kardiotorakalnoj kirurgiji kod kojih je antimikrobna profilaksa učinkovita

Table 7. Procedures in cardiothoracic surgery for which antibiotic prophylaxis proved to be beneficial

Kardijalna kirurgija Cardiac surgery	Torakalna kirurgija Thoracic surgery
Zamjena/ugradnja umjetnih zalistaka / Prosthetic valve replacement/implantation	Lobektomija, pulmektomija / Lobectomy, pulmectomy
Ugradnja srčanih prenosnica / Heart bypass surgery	
Ugradnja trajnog stimulatora srca / Permanent cardiac pacemaker implantation	

tencijalno kontaminiranih tkiva za vrijeme trajanja zahvata i nekoliko sati nakon zatvaranja rane. Stoga se smatra da je jedna doza antibiotika dovoljna. Davanje još jedne doze antibiotika treba razmotriti kada zahvat traje dulje od dvostrukog poluvremena eliminacije ($T_{1/2}$) antibiotika (npr. ako se daje cefazolin u prolongiranim zahvatima, treba dati drugu dozu nakon 3 sata).

Razina preporuke: B
Snaga dokaza: IIb

Doza antimikrobnog lijeka

Doza antimikrobnog lijeka koji se daje u profilaksi uobičajena je terapijska doza lijeka.⁹

Antibiotik treba dati u dozi koja je proporcionalna bolesnikovu indeksu tjelesne mase, odnosno težini. Studije u bolesnika iznad 85 kg upućuju na potrebu dvostruke doze cefazolina (2 g) u perioperativnoj profilaksi kako bi koncentracija lijeka u krvi i tkivima bila iznad minimalne inhibicijske koncentracije.³⁸

Razina preporuke: B
Snaga dokaza: IIb

Gubitak krvi, tekućine i odnos s profilaksom³⁹⁻⁴¹

U odraslih je bolesnika utjecaj gubitka krvi ili nadoknade tekućine na serumsku koncentraciju lijeka koji se daje u profilaksi zanemariv. Ipak, ako je gubitak krvi veći od 1500 ml ili postoji hemodilucija do 15 ml/kg, potrebno je dati dodatnu dozu profilaktičkog antibiotika.

Razina preporuke: B
Snaga dokaza: IIb

Rizici profilakse

I pravilna upotreba antibiotika u perioperativnoj profilaksi može utjecati na pojavu kolitisa uzrokovanog s *Clostridium difficile*.²⁹ Antibiotička profilaksa u kirurgiji može utjecati na rezistenciju bakterija na antibiotike.⁴² Uvijek postoji rizik povezan s alergijom na antibiotik u profilaksi.³⁴

Provedba smjernica

Praktični aspekti provedbe nacionalnih smjernica

Budući da će se smjernice provoditi na kirurškim odjelima, kirurzi i anesteziolozi moraju se dogovoriti o izboru lijeka za pojedinog bolesnika. Preporuka je da se, ovisno o običaju ustanove, lijek odabere dan prije operacije kako bi bio na raspolaganju anesteziologu prije kirurškog zahvata. U slučaju infuzije vankomicina trebalo bi je započeti još dok je bolesnik na odjelu budući da infuzija mora završiti jedan sat prije incizije.

Bilo bi preporučljivo i korisno da bolnica ima internu kontrolu provedbe profilakse koja će utvrditi:

- kada se daje profilaksa,
- koji antibiotik, u kojoj dozi i koliko dugo,
- nastale infekcije kirurškog mjesta.

Za provjeru implementacije smjernica preporučuje se u suradnji s timom za kontrolu bolničkih infekcija izraditi:

Tablica 8. Kardiotorakalna kirurgija – antimikrobna profilaksa
Table 8. Cardiothoracic surgery – antimicrobial prophylaxis

Zahvat/postupak Operation/procedure	Vjerojatni uzročnici Likely pathogens	Lijek izbora Drug of choice	Alternativna terapija Alternative therapy	Napomena Remark	Razina preporuke Grade of recommendation
Zamjena/ugradnja umjetnih zalistaka Ugradnja srčanih prenosnica Kardiovaskularni zahvati / Prosthetic valve replacement/ implantation Heart bypass surgery Cardiovascular procedures	S. aureus, koagulaza-negativni stafilokoki / S. aureus, coagulase-negative staphylococci	cefazolin 1 g iv., ponoviti dozu ako operacija traje duže od 3 sata* / cefazolin 1 g IV, repeat dosage if operation lasts longer than 3 hours*	Vankomicin 1 g u sporoj infuziji (60 min); infuziju završiti 1 h prije incizije / Vancomycin 1g in slow infusion (60 min.); infusion should end 1h before incision	Indikacije za primjenu vankomicina vidjeti u Poglavlju 8.2.1 / Indications for vancomycin are listed in Chapter 8.2.1	B
Ugradnja trajnog stimulatora srca / Permanent cardiac pacemaker implantation	S. aureus, koagulaza-negativni stafilokoki / S. aureus, coagulase- negative staphylococci	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV	Vankomicin 1 g u sporoj infuziji (60 min); infuziju završiti 1 h prije incizije / Vancomycin 1g in slow infusion (60 min.); infusion should end 1h before incision		A
Lobektomija, pulmektomija / Lobectomy, pulmectomy	S. aureus, koagulaza-negativni stafilokoki, streptokoki / S. aureus, coagulase- negative staphylococci, streptococci	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV	Vankomicin 1 g u sporoj infuziji (60 min); infuziju završiti 1 h prije incizije ili klindamicin 600 mg iv. / Vancomycin 1g in slow infusion (60 min.); infusion should end 1h before incision or clindamycin 600 mg IV		A

* Upotreba jedne ili više doza antibiotika još je predmet rasprave s obzirom na nastanak infekcija kirurškog mjesta zbog pomanjkanja dobro postavljenih studija koje bi to opovrgle ili postavile. Nijedna postojeća međunarodna preporuka ne preporučuje decidirano jednu dozu u profilaksi niti striktno vremenski ograničava profilaksu. / The use of one or more doses of antibiotic, with regard to the occurrence of surgical site infections, is still a matter of discussion due to lack of well designed trials that would support or dismiss such policy. Not one currently adopted international guideline recommends decisively one prophylactic dose, nor strictly limits the duration of prophylaxis

Tablica 9. Kirurgija gastrointestinalnog (GI) sustava – antimikrobna profilaksa
Table 9. Gastrointestinal (GI) tract surgery – antimicrobial prophylaxis

Zahvat/postupak Operation/procedure	Vjerojatni uzročnici Likely pathogens	Lijek izbora Drug of choice	Alternativna terapija Alternative therapy	Napomena Remark	Razina preporuke Grade of recommendation
Dilatacija ezofagusa ili skleroterapija / Esophageal dilatation or sclerotherapy	Enterobakterije, gram-pozitivni koki, ponekad anaerobi / Enterobacteria, gram-positive cocci, sometimes anaerobes	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv. / clindamycin 600 mg IV + gentamicin 120 mg IV	Klindamicin se može primijeniti u bolesnika s dokumentiranom alergijom na penicilin ili cefalosporine / Clindamycin may be used in patients with documented penicillin or cephalosporin allergy.	C
Zahvati na želucu / Abdominal surgical procedures	Enterobakterije, gram-pozitivni koki, ponekad anaerobi / Enterobacteria, gram-positive cocci, sometimes anaerobes	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv. / clindamycin 600 mg IV + gentamicin 120 mg IV	Samo za bolesnike s rizikom: anacidni želučani sok, primjena antacida; opsežno krvarenje u želudac, >65 godina, neoplazma želuca, ekstremna debljina / Only for high-risk patients: gastric acidity, antacid use; excessive intra-abdominal bleeding, age > 65 years, gastric neoplasm, morbid obesity	A
Zahvati na bilijarnom traktu / Biliary tract procedures	Enterobakterije, gram-pozitivni koki, anaerobi / Enterobacteria, gram-positive cocci, anaerobes	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv. / clindamycin 600 mg IV + gentamicin 120 mg IV	Samo za bolesnike s rizikom: akutni kolecistitis, opstruktivni ikterus, koledoholitijaza, >65 godina, disfunkcionalni žučni mjehur / Only for high-risk patients: acute cholecystitis, obstructive jaundice, choledocholithiasis, age > 65 years, dysfunctional gallbladder	A
Kolorektalni kirurški zahvati / Colorectal surgical procedures	Enterobakterije, gram-pozitivni koki, anaerobi / Enterobacteria, gram-positive cocci, anaerobes	cefazolin 1 g iv. + metronidazol 500 mg iv. / cefazolin 1 g IV + metronidazole 500 mg IV	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv. / clindamycin 600 mg IV + gentamicin 120 mg IV	Obavezno mehaničko čišćenje / Obligatory mechanical cleaning	A
Apendektomija / Appendectomy	Anaerobi, enterobakterije, gram-poz. koki / Anaerobes, enterobacteria, gram-pos. cocci	cefazolin 1 g iv. + metronidazol 500 mg iv. / cefazolin 1 g IV + metronidazole 500 mg IV	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv. / clindamycin 600 mg IV + gentamicin 120 mg IV	Bez perforacije / Without perforation	A
Laparotomija, adhezioliza, splenektomija (zahvati bez otvaranja GI trakta) / Laparotomy, adhesiolysis, splenectomy (procedures without entry into the GI tract)				Profilaksa nije opravdana / Prophylaxis is not justified	
Laparoskopska kolecistektomija / Laparoscopic cholecystectomy				Profilaksa nije opravdana / Prophylaxis is not justified	C
Endoskopska retrogradna koledokopankreatografija (ERCP) / Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)		ciprofloksacin po 750 mg 60–90 min prije postupka / ciprofloxacin po 750 mg 60–90 min before procedure		Upitna rutinska uporaba antibiotske profilakse Samo za bolesnike s kolestazom / Routine use of antibiotic prophylaxis is questionable Only for patients with cholestasis	C
Herniotomija bez protetskog materijala / Herniotomy without prosthetic material				Profilaksa nije opravdana / Prophylaxis is not justified	A
Herniotomija s protetskim materijalom / Herniotomy with prosthetic material	Gram-poz. koki, enterobakterije / Gram-positive cocci, enterobacteria	cefazolin 1 g iv. + metronidazol 500 mg iv. / cefazolin 1 g IV + metronidazole 500 mg IV			A

Tablica 10. *Vaskularna kirurgija – antimikrobna profilaksa*
Table 10. *Vascular surgery – antimicrobial prophylaxis*

Zahvat/postupak Operation/procedure	Vjerojatni uzročnici Likely pathogens	Lijek izbora Drug of choice	Alternativna terapija Alternative therapy	Napomena Remark	Razina preporuke Grade of recommendation
Zahvati na krvnim žilama s ugradnjom sintetske proteze / Procedures on blood vessels with prosthetic device implantation	Gram-poz. koki, enterobakterije / Gram-pos. cocci, enterobacteria	cefazolin 1 g iv. (1 g do 75 kg; 2 g > 75 kg tjelesne težine) ili klindamicin 600 mg iv. – ako operacija traje > 3 h, primijeniti još 1 g cefazolina / cefazolin 1 g IV (1 g up to 75 kg; 2 g > 75kg body weight) or clindamycin 600 mg IV – if surgery lasts > 3 h additional 1 g cefazolin should be administered	vankomicin 1 g iv. u sporoj infuziji (60 min.), završiti 1 h prije incizije / vancomycin 1 g IV in slow infusion (60 min), end 1 h before incision	Indikacije za davanje vankomicina vidjeti u uvodnom dijelu (Poglavlje 8.2.1) / Indications for vancomycin use see in the introductory part (Chapter 8.2.1)	A
Ugradnja endoluminalne proteze (torako-abdominalna aorta i zdjelčne arterije) / Endoluminal prosthesis implantation (thoracoabdominal aorta and pelvic artery)	Gram-poz. koki, enterobakterije / Gram-pos. cocci, enterobacteria	cefazolin 1 g iv. (1 g do 75 kg; 2 g > 75 kg tjelesne težine) ili klindamicin 600 mg iv. – ako operacija traje > 3 h, još 1 g cefazolina / cefazolin 1 g IV (1 g up to 75 kg; 2 g > 75kg body weight) or clindamycin 600 mg IV – if surgery lasts > 3 h additional 1 g cefazolin should be administered	vankomicin 1 g iv. u sporoj infuziji (60 min), završiti 1 h prije incizije / vancomycin 1 g IV in slow infusion (60 min), end 1 h before incision		A
Ugradnja »covered« stenta u periferne arterije / Covered stent implantation into peripheral arteries	S. aureus, S. epidermidis	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV	vankomicin 1 g iv. u sporoj infuziji (60 min), završiti 1 h prije incizije / vancomycin 1 g IV in slow infusion (60 min), end 1 h before incision		A

- obrazac narudžbe antibiotika za profilaksu
- obrazac perioperativnog i postoperativnog praćenja – antimikrobne profilakse i infekcije kirurškog mjesta.

*Infekcija kirurškog mjesta je bolnička infekcija pa kao takva podliježe zakonskoj obvezi prijavljivanja.*⁴³

Prva revizija smjernica predviđena je 2011. godine.

Pilot-provedba smjernica

Za pilot-provedbu smjernica određena je Opća bolnica Dubrovnik, gdje su smjernice praktično primijenjene u dvo-mjesečnom razdoblju tijekom 2008. godine.

Smjernice za perioperativnu i periproceduralnu profilaksu po anatomskim područjima

Otorinolaringologija i kirurgija glave i vrata^{44–49}

Kod čistih kirurških postupaka na glavi i vratu (disekcije vrata, parotidektomije, tiroidektomije i sl.) rizik od nastanka postoperativnih infekcija rane u uobičajenim je uvjetima od 1 do 5%. Zbog toga se rutinska antimikrobna profilaksa ne preporučuje.

Većina operacija u otorinolaringologiji i kirurgiji glave i vrata spada u kategoriju čistih-kontaminiranih operacija kod kojih se pod kontroliranim uvjetima pristupa kroz sluznicu usne šupljine, ždrijela, respiratornog ili probavnog puta. Učestalost infekcija kod ovih operacija je od 8 do 11%, a kod velikih, opsežnih zahvata na glavi i vratu čak 28–87%. Zbog toga je za ovu skupinu operacija svakako indicirana rutinska antimikrobna profilaksa (tablica 5).

Neurokirurgija^{50–53}

Pri implantaciji stranog tijela (shunt ili presađak), najčešći uzročnici infekcija kirurškog mjesta su *Staphylococcus au-*

reus i koagulaza-negativni stafilokoki. Iako je 2/3 koagula-za-negativnih stafilokoka meticilin-rezistentno, profilaksa β-laktamskim antibioticima još se smatra prikladnom.

Profilaksa je uobičajena kod *kraniotomija* samo u prol-on-giranim operacijama, reeksploacijama i mikrokirurgiji ili *inserciji protetskog materijala* npr. akrilne pločice.

Antimikrobna profilaksa nije indicirana kod likvoreje zbog traume.

Nema konsenzusa za profilaktičko davanje antibiotika kod *ICP monitoringa* (kolonizacija shunta je mnogo češća nego klinički signifikantna infekcija, npr. ventrikulitis ili meningitis) (tablica 6.).

Kardiorakalna kirurgija

Na tablici 7. navedeni su zahvati u kardiorakalnoj kirurgiji u kojima je vrijednost antimikrobne profilakse nedvojbeno dokazana.

Profilaksa nije potrebna pri dijagnostičkim kateterizacijama srca.

Trajanje profilakse u kardijalnoj kirurgiji još je uvijek dvojbeno.^{54,55} Danas je uobičajeno da profilaksa traje do 48 h dok se ne izvade torakalni drenovi i centralni kateteri.⁵⁵ *Society of Thoracic Surgeons* na temelju analize postojeće literature preporučuje da se antimikrobna profilaksa nastavi 24–48 sati⁵⁶ (tablica 8).

Preoperativna eliminacija stafilokoknoga nosnog kliconoštva

Rutinska profilaksa mupirocinom preporučuje se za sve bolesnike koji se podvrgavaju kardiokirurškim zahvatima u nedostatku dokumentiranoga negativnoga nalaza za kolonizaciju s MRSA.³³

Tablica – Table 11. *Urologija – antimikrobna profilaksa / Urology – antimicrobial prophylaxis*

Zahvat/postupak Operation/procedure	Vjerojatni uzročnici Likely pathogens	Lijek izbora Drug of choice	Alternativna terapija Alternative therapy	Napomena Remark	Razina preporuke Grade of recommendation
Transuretralna resekcija prostate / Transurethral resection of the prostate	<i>E. coli</i>	ciprofloksacin 500 mg po. ili 200 mg iv. 2 h prije zahvata / ciprofloxacin 500 mg PO or 200 mg IV 2 h before procedure	cefazolin 1 g iv. ili koamoksiklav 1 g po. / cefazolin 1 g IV or co-amoxiclav 1 g po	U bolesnika s povećanim rizikom od infekcije (dob >65 g., dijabetes, opetovani urinarni infekti) prije operacije obavezno napraviti mikrobiološku pretragu urina. Uzorak mora biti sterilan. Ako je urinokultura pozitivna, treba dati terapiju prema antibiogramu i pokušati sterilizirati urin. / In patients with increased risk for infection (age >65 years, diabetes, repeated urinary tract infections) microbiological urine analysis should be performed before surgery. Urine sample must be sterile. If urine culture is positive, therapy should be administered according to antibiogram in order to render the urine sterile.	A
Transvezikalna resekcija prostate (sterilna mokraća) / Transvesical resection of the prostate (sterile urine)	<i>S. aureus</i>	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV		Za bolesnike s dijabetesom i anamnezom prostatitisa profilaksu započeti 24 h prije biopsije i završiti dan nakon biopsije (ukupno 3 dana). / In patients with diabetes and a history of prostatitis, prophylaxis should start 24 h before biopsy and end one day after biopsy (altogether 3 days).	A
Transrektalna biopsija prostate / Transrectal prostate biopsy	Enterobakterije / Eneobacteria	ciprofloksacin 500 mg po. 2 h prije zahvata / ciprofloxacin 500 mg PO 2 h before procedure		U rizičnih bolesnika. / In risk patients.	A
Cistouretroskopska manipulacija Ekstrakorporalna šok valna litotripsija (ESLW) Ureteroskopska manipulacija / Cystourethrosocopy with manipulation Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESLW) Urethrosocopy	Enterobakterije, enterokoki / Eneobacteria, enterococci	ciprofloksacin 500 mg po. 2 h prije zahvata / ciprofloxacin 500 mg PO 2 h before procedure	cefazolin 1 g iv. ili koamoksiklav 1 g po. / cefazolin 1 g IV or co-amoxiclav 1 g po		C
Otvorena ili laparoscopska kirurgija urotrakta Open or laparoscopic urinary tract surgery					
Bez prodora u urotrakt / Without urinary tract penetration	<i>S. aureus</i>	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV		Samo kod bolesnika s povećanim rizikom. Vidjeti gore. / Only in patients with increased risk. See above.	C
S prodorom u urotrakt / With urinary tract penetration	Enterobakterije, enterokoki, <i>S. aureus</i> / Eneobacteria, enterococci, <i>S. aureus</i>	cefuroksim 750 mg iv. / cefuroxime 750 mg IV	ciprofloksacin 200 mg iv. / ciprofloxacin 200 mg IV		C
Urološki zahvati prilikom kojih su zahvaćena crijeva / Urinary tract surgery with intestinal involvement	Enterobakterije, enterokoki, <i>S. aureus</i> , anaerobi / Eneobacteria, enterococci, <i>S. aureus</i> , anaerobes	cefuroksim 750 mg iv. / cefuroxime 750 mg IV	ciprofloksacin 200 mg iv. ili piperacilin/tazobaktam 4,5 g iv. / ciprofloxacin 200 mg IV or piperacillin/tazobactam 4,5 g IV	Podrazumijeva: transuretralna resekcija mjehura ili biopsija, resekcija prostate, fulguracija, uklanjanje stranog tijela, dilatacija uretre, uretrotomija ili instrumentacija uretera uključujući kateterizaciju ili postavljanje odnosno uklanjanje stenta. / Implies: transurethral resection of the bladder or biopsy, prostate resection, fulguration, foreign body removal, urethral dilatation, urethrotomy or ureteric instrumentation including catheterization or insertion or removal of the stent.	C

Kirurgija gastrointestinalnog sustava

Procjenjuje se da je 2 do 5% ekstraabdominalne kirurgije i do 20% intraabdominalne kirurgije komplicirano infekcijom rane kirurškog mjesta.

Pristup perioperativnoj antimikrobnoj kirurškoj profilaksi pri kirurškim zahvatima na gastrointestinalnom traktu ovisit će o dijelu gastrointestinalnog sustava na kojem se izvodi kirurški zahvat.

Tablica 12. *Ginekologija i opstetricija – antimikrobna profilaksa*
 Table 12. *Gynecology and obstetrics – antimicrobial prophylaxis*

Zahvat/postupak Operation/procedure	Vjerojatni uzročnici Likely pathogens	Lijek izbora Drug of choice	Alternativna terapija Alternative therapy	Napomena Remark	Razina preporuke Grade of recommendation
Histerektomija – vaginalna ili abdominalna / Hysterectomy – vaginal or abdominal	Streptokoki, enterokoki, stafilokoki, E. coli, anaerobi / streptococci, enterococci, staphylococci, E. coli, anaerobes	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 1,5 mg/kg iv. ili ciprofloksacin 400 mg iv. / clindamicin 600 mg IV + gentamicin 1.5 mg/kg IV or ciprofloxacin 400 mg IV		A
Carski rez (rano prsnuće vodenjaka) / Caesarean section (early rupture of the membrane)	Endometritis: flora vagine; aerobni i anaerobni streptokoki, enterokoki, stafilokoki, crijevni gram-negativni bacili, gram-negativni anaerobi. Infekcija rane: stafilokoki / Endometritis: vaginal flora; aerobic and anaerobic streptococci, enterococci, staphylococci, enteric gram-neg. bacilli, gram-neg. anaerobes. Wound infection: staphylococci	cefazolin 2 g iv. nakon podvezivanja pupkovine / cefazolin 2 g IV after clamping of the cord	klindamicin 600 mg iv. ili metronidazol 500 mg iv. nakon podvezivanja pupkovine / clindamicin 600 mg IV or metronidazole 500 mg IV after clamping of the cord		A za visoki rizik / for high risk B za niski rizik / for low risk
Pobačaj / Abortion					
prvi trimestar / first trimester	Streptokoki, C. trachomatis, U. urealyticum, enterokoki, E. coli, anaerobi / Streptococci, C. trachomatis, U. urealyticum, enterococci, E. coli, anaerobes	doksiciklin 100 mg po. prije zahvata i 200 mg po. 30 min nakon zahvata ili cefazolin 1 g iv. prije zahvata / doxycycline 100 mg PO before procedure and 200 mg PO 30 min. after procedure or cefazolin 1 g IV before procedure	metronidazol 500 mg iv. preoperativno, a zatim 500 mg svakih 8 h (do 24 h) / metronidazole 500 mg IV preoperative, and then 500 mg every 8 h (up to 24 h)	U žena s posebnim rizikom: više seksualnih partnara, upalna bolest zdjelice u anamnezi, intrauterini uložak / In women with special risk: more sexual partners, inflammatory pelvic disease in history, intrauterine device	
drugi trimestar / second trimester dilatacija cerviksa i kiretaža / dilatation of the cervix and curettage		cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV			

U slučaju opažanja peritonitisa za vrijeme operacije ili nastanka većega peritonealnog zasijavanja, kod pacijenta se prelazi na antibiotsku terapiju.^{8,9,14-16}

Kirurgija gornjega gastrointestinalnog trakta, kirurgija bilijarnog trakta, kolorektalna kirurgija, apendektomija, laparoskopjska kirurgija

Gornji dio gastrointestinalnog trakta – jednjak, želudac, dvanaesnik

Budući da niska pH-vrijednost sadržaja želuca djelotvorno sprječava bakterijsku kolonizaciju, uporaba preparata koji podižu vrijednost pH (primjerice inhibitora protonске pumpe) može u želuca bolesnika povećati broj mikroorganizama te tako posljedično povećati učestalost postoperativnih infekcija.^{8,57}

Bilijarni trakt – žučni mjehur, resekcija jetre

Rizik od infekcije pri kirurškom zahvatu na bilijarnom traktu relativno je nizak budući da je bilijarni trakt uobičajeno sterilan. Povećani rizik od IKM za vrijeme kirurškog zahvata na bilijarnom traktu moguć je ako su u žuči prisutne bakterije zbog, primjerice, opstrukcije u žučnom mjehuru. Me-

taanaliza 42-iju randomiziranih kontrolnih studija pokazala je da primjena perioperativne antimikrobne kirurške profilakse pri kirurškom zahvatu na bilijarnom traktu značajno smanjuje broj infekcija kirurškog mjesta (15% IKM u kontrolnoj skupini prema 6% IKM u grupi s primijenjenom profilaksom).⁵⁸

Donji dio gastrointestinalnog trakta – kolorektalni kirurški zahvati – debelo crijevo i završno crijevo

Infekcije kirurškog mjesta nakon kirurškog zahvata na kolorektalnom dijelu gastrointestinalnog trakta vrlo su česte (visoki rizik) zbog velikog broja mikroorganizama prisutnih u debelom crijevu i rektumu, a praćene su i visokom smrtnošću zbog posljedičnih apscesa i sepse.

Stoga je, uz obveznu perioperativnu antibiotsku profilaksu, potrebno 1 dan prije kirurškog zahvata mehanički isprazniti crijevo primjenom mehaničkog čišćenja.^{8,59-62}

Apendektomija

Perioperativnu antimikrobnu kiruršku profilaksu treba provesti kod nekomplikirane upale crvuljka (kada nema perforacije ili gangrene, odnosno eventualno peritonitisa ili

Tablica 13. *Ortopedija – antimikrobna profilaksa*
Table 13. *Orthopedics – antimicrobial prophylaxis*

Zahvat/postupak Operation/procedure	Vjerojatni uzročnici Likely pathogens	Lijek izbora Drug of choice	Alternativna terapija Alternative therapy	Napomena Remark	Razina preporuke Grade of recommendation
Implantacija umjetnih zglobova / Artificial joint replacement	<i>S. aureus</i> , koagulaza-negativni stafilokoki / <i>S. aureus</i> , coagulase negative staphylococci	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV	vankomicin 1 g iv. ili klindamicin 600–900 mg iv. / vancomycin 1 g IV or clindamycin 600–900 mg IV		A
Zatvorena fraktura i otvorena fraktura I. stupnja / Closed fracture and open fracture I. degree	<i>S. aureus</i> , koagulaza-negativni stafilokoki / <i>S. aureus</i> , coagulase negative staphylococci	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV			
Otvorena fraktura II. stupnja i unutarnja fiksacija / Open fracture II. degree and internal fixation	<i>S. aureus</i> , koagulaza-negativni stafilokoki, enterobakterije, streptokoki / <i>S. aureus</i> , coagulase negative staphylococci, enterobacteria, streptococci			Nema profilakse (kontaminirana rana). Potrebno primijeniti ranu terapiju. / No prophylaxis (wound contamination). Early therapy should be applied.	A
Artroskopski zahvati / Arthroscopic procedures				Profilaksa nepotrebna / Prophylaxis is unnecessary	C
Amputacija ekstremiteta / Extremity amputation	<i>S. aureus</i> , koagulaza-negativni stafilokoki, enterobakterije, <i>Clostridium</i> spp. / <i>S. aureus</i> , coagulase negative staphylococci, enterobacteria, <i>Clostridium</i> spp.	cefazolin 1 g iv. / cefazolin 1 g IV	klindamicin 600–900 mg iv. + gentamicin 120 mg iv. / clindamycin 600–900 mg IV + gentamicin 120 mg IV		A

stvaranja apscesa) unatoč tome što je rizik od infekcije kirurškog mjesta kod ovakvog zahvata nizak. Razlog preporuke PAKP pri ovom zahvatu je nepoznato preoperativno stanje crvuljka.⁶²

Endoskopski postupci

Nema dokaza koji govore da pacijenti koji idu na rutinsku gornju ili donju gastrointestinalnu endoskopsku operaciju trebaju antibiotsku profilaksu. Međutim, pacijenti koji idu na zahvate/procedure koji imaju višu incidenciju bakteriemijske (npr. oni koji uključuju bilijarni trakt, skleroterapiju, ezofagealnu dilataciju ili endoskopsku retrogradnu kolangiopankreatografiju (ERCP)) mogu imati korist od perioperativne antibiotske profilakse, premda je pitanje još uvijek predmet rasprave.^{63, 64}

Reparacije hernije

Antibiotska profilaksa indicirana je samo kod operacije hernije s mrežicom^{65–68} (tablica 9).

Vaskularna kirurgija^{69–77}

Infekcije kirurškog mjesta koje nastanu nakon kirurškog zahvata na kardiovaskularnom sustavu (KVS) praćene su visokom smrtnošću. Visoki rizik vezan je posebice uz ugradnju implantata. Infekcija implantata javlja se u 1–6% slučajeva i dovodi do smrti u visokom postotku (npr. infekcije aortalnog presatka i do 80%) ili do gubitka ekstremiteta. Stoga primjena perioperativne antimikrobne profilakse značajno smanjuje učestalost infekcija nakon kirurških zahvata na KVS-u. Faktori rizika od postoperativne infekcije kirurškog mjesta nakon kirurškog zahvata na kradiovaskularnom sustavu jesu:

- kirurški zahvat na donjim ekstremitetima
 - odgođeni kirurški zahvat nakon hospitalizacije.
- Rizik od infekcije raste u vaskularnoj kirurgiji još i s:
- prijašnjim kirurškim zahvatom na KVS-u
 - dužinom boravka u bolnici
 - prilikom hitnih zahvata
 - »re do« procedurama
 - drugim (udaljenim) infekcijama na tijelu (npr. rane na stopalu)
 - pridruženim bolestima i stanjima (malnutricija, životna dob >80 godina, dijabetes, maligna bolest, imunodeficijencija) (tablica 10).

Urologija^{8,9,14–16,78}

Svi su transuretralni zahvati (transuretralna resekcija prostate, dilatacija uretre, ekstrakcija kamenca) opterećeni istim mikroorganizmima. To su *E. coli* i drugi gram-negativni bacili, rjeđe enterokoki. Kod suprapubične (transvezikalne) resekcije prostate najčešći uzročnik infekcije kirurškog mjesta je *S. aureus*.

Najčešća komplikacija uroloških zahvata je bakterijurijska koja se javlja u 0–54% slučajeva, dok je sepsa vrlo rijetka.

Rizični čimbenici za nastanak infekcija nakon uroloških zahvata su: dob >65 godina, dug preoperativni boravak u bolnici, bakteriurijska prije zahvata, dužina preoperativne i postoperativne kateterizacije uretre te način irigacije. Rizik je jednak kod operacija benignih i malignih bolesti prostate.

Glavni ciljevi antimikrobne profilakse su: prevencija infekcije operativne rane, prevencija postoperativne bakteriurije te prevencija sepse (tablica 11).

Ginekologija i opstetricija^{8,9,14-16,79-81}

Učestalost infekcija nakon transvaginalne ili transabdominalne histerektomije ovisi o dužini kirurškog zahvata, dijabetesu, debljini, anemiji, pothranjenosti, a kreće se od 14 do 57% ovisno o faktorima rizika. Uz perioperativnu profilaksu učestalost infekcija nakon histerektomije manja je od 10%.

Učestalost postpartalnih infekcija nakon carskog reza kreće se od 5 do 15%. U žena s faktorima rizika (neuhranjenost, produženi porod, ruptura membrana, mnogobrojne vaginalne inspekcije) učestalost je veća (i do 85%), a glavni faktor rizika je ruptura plodnih ovoja koja traje dulje od 6 sati.

Vrijednost profilaktičke primjene antimikrobnih lijekova u artifičijelnom pobačaju to je veća što je više faktora rizika od infekcije (više spolnih partnera, upalna bolest zdjelice, pozitivan obrisak na klamidiju, intrauterini uložak) (tablica 12).

Ortopedija^{8,9,82-87}

Antibiotska profilaksa indicirana je kod svih zahvata koji uključuju ugradnju stranog materijala te kod zahvata kod kojih bi eventualna postoperativna infekcija imala vrlo teške posljedice za samog bolesnika. To su: ugradnja proteze i osteosintetskog materijala, osteotomija i artrodeza dugih kostiju i velikih zglobova, operacije kuka, spondilodeze te operacije koje traju duže od dva sata.

Bolesnici koji idu na tzv. čiste ortopedске zahvate (operacije koljena, šake i stopala i laminektomije s fuzijom ili bez nje) i koji ne uključuju ugradnju implantata, ne trebaju primati antimikrobnu profilaksu. Niska incidencija infekcija i postoperativnih komplikacija ne opravdava trošak i moguće nuspojave primjene antimikrobne profilakse u navedenim slučajevima (tablica 13).

LITERATURA

1. Delgado-Rodriguez M, Sillero-Arenas M, Medina-Cuadros M, Martinez-Gallego G. Nosocomial Infections in Surgical Patients: Comparison of Two Measures of Intrinsic Patient Risk. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:19-23.
2. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, Reid CR. Nosocomial Infections in Surgical Patients in the United States, January 1986-June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:73-80.
3. Wallace WC, Cinat M, Gornick WB, Lekawa ME, Wilson SE. Nosocomial Infections in the Surgical Intensive Care Unit: A Difference Between Trauma and Surgical Patients. *Am Surg* 1999;65:987-90.
4. Gorecki P, Schein M, Rucinski JC, Wise L. Antibiotic Administration in Patients Undergoing Common Surgical Procedures in a Community Teaching Hospital: the Chaos Continues. *World J Surg* 1999;23:429-33.
5. Silver A, Eichorn A, Kral J i sur. Timeliness and Use of Antibiotic Prophylaxis in Selected Inpatient Surgical Procedures. The Antibiotic Prophylaxis Study Group. *Am J Surg* 1996;171:548-52.
6. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The Impact of Surgical-Site Infections in the 1990s: Attributable Mortality, Excess Length of Hospitalization, and Extra Costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:725-30.
7. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument, 2001. Dostupno na <http://www.agree-collaboration.org>.
8. American Society of Health System Pharmacists. ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1839-88.
9. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:250-78.
10. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL i sur. Infectious Diseases Society of America. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Infect Dis* 1994;18:422-7.
11. Bez autora. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Med Lett Drugs Ther* 1999;41:75-9.
12. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2006. Vermont: Antimicrobial Therapy Inc; 2006.
13. Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993;128:79-88.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic Prophylaxis in Surgery. A National Clinical Guideline, 2008. Dostupno na <http://www.sign.ac.uk>.
15. Bratzler DW, Houck PM. *Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup*. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004;38:1706-15.
16. *Therapeutic Guidelines Antibiotic Expert Group*. Prophylaxis: surgical. U: *Therapeutic Guidelines: Antibiotic v13*. Melbourne: Therapeutic Guidelines Ltd.; 2006.
17. SNLGI17. Perioperative prophylaxis in adults: guidelines (draft), 2008. Dostupno na http://http://www.snlgi-iss.it/cms/files/antibiotic_guideline.pdf
18. US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Acute Pain Management: operative or medical procedures and trauma. Clinical Practice Guideline No 1. AHCPR Publication No 92-0023. Rockville (MD): AHCPR; 1993.
19. Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62 939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980;60:27-40.
20. Woods RK, Dellinger EP. Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds. *Am Fam Phys* 1998;57:2731-40.
21. American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963;24:111.
22. Trampuz A, Zimmerli W. Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: prophylaxis and treatment. *Drugs* 2006; 66:1089-105.
23. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606-8.
24. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Tight blood glucose control: what is the evidence? *Crit Care Med* 2007;35:S496-502.
25. D'Alessandro C, Leprince P, Gormard JL i sur. Strict glycemic control reduces EuroSCORE expected mortality in diabetic patients undergoing myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:29-37.
26. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1996;24:380-8.
27. Berard F, Gandon J. Postoperative wound infections: the influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. *Ann Surg* 1964;160(Suppl 2):1-192.
28. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP i sur. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedures and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91(3B):152S-78S.
29. Pea F, Viale P, Furlanut MI. Antimicrobial agents in elective surgery: prophylaxis or «early therapy»? *J Chemother* 2003;15:3-11.
30. De Lalla F, Privitera G, Ortisi G i sur. Third generation cephalosporins as a risk factor for Clostridium difficile-associated disease: a four-year survey in a general hospital. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:623-31.
31. Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G, Nicastrò G, Nicolini R, de Lalla F. Prospective study of Clostridium difficile intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:208-10.
32. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE i sur. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of Staphylococcus aureus and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-86.
33. Kalenić S, Payerl P, Palčevski VV i sur. Smjernice za prevenciju, kontrolu i liječenje infekcija koje uzrokuje meticilin-rezistentni Staphylococcus aureus (MRSA). *Liječ Vjesn* 2008;130(Suppl 1):7-32.
34. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities form anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968;38:159-88.
35. Martin C. Antimicrobial prophylaxis in surgery: general concepts and clinical guidelines. French Study Group on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery, French Society of Anesthesia and Intensive Care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:463-71.
36. Scher KS. Studies on the duration of antibiotic administration for surgical prophylaxis. *Am Surg* 1997;63:59-62.
37. McDonald M, Grabsch E, Marshall C, Forbes A. Single-versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. *Aust N Z J Surg* 1998;68:388-96.

38. *Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV.* Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 1989;106:750–6.
39. *Sue D, Salazar TA, Turley K, Guglielmo BJ.* Effect of surgical blood loss and volume replacement on antibiotic pharmacokinetics. *Ann Thorac Surg* 1989;47:857–9.
40. *Markantonis SL, Kostopanagiotou G, Panidis D, Smirmiotis V, Voros D.* Effects of blood loss and fluid volume replacement on serum and tissue gentamicin concentrations during colorectal surgery. *Clin Ther* 2004;26:271–81.
41. *Swoboda SM, Merz C, Kostuik J, Trentler B, Lipsett PA.* Does intraoperative blood loss affect antibiotic serum and tissue concentrations? *Arch Surg* 1996;131:1165–71.
42. *Austin DJ, Kakehashi M, Anderson RM.* The transmission dynamics of antibiotic-resistant bacteria: the relationship between resistance in commensal organisms and antibiotic consumption. *Proc Biol Sci* 1997;264:1629–38.
43. Pravilnik o uvjetima i načinu obavljanja mjera za sprječavanje i suzbijanje bolničkih infekcija. Narodne novine 2002:93.
44. *Johnson JT, Myers EN, Thearle PB, Sigler BA, Schramm VL Jr.* Antimicrobial prophylaxis for contaminated head and neck surgery. *Laryngoscope* 1984;94:46–51.
45. *Johnson JT, Yu VL, Myers EN, Wagner RL.* An assessment of the need for Gram-negative bacterial coverage in antibiotic prophylaxis for oncological head and neck surgery. *J Infect Dis* 1987;155:331–3.
46. *Bratzler DW, Houck PM, Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup.* Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg* 2005;189:395–404.
47. *Becker GD, Parell J, Busch DF, Finegold SM, Acquarelli MJ.* Anaerobic and aerobic bacteriology in head and neck cancer surgery. *Arch Otolaryngol* 1978;104:591–4.
48. *Robbins KT, Byers RM, Cole R i sur.* Wound prophylaxis with metronidazole in head and neck surgical oncology. *Laryngoscope* 1988;98:803–6.
49. *Hollenbeak CS, Lave JR, Zeddies T, Pei Y, Roland CE, Sun EF.* Factors associated with risk of surgical wound infections. *Am J Med Qual* 2006;21:29S–34S.
50. *Guidelines Medical Letter Consultants.* Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Med Lett Drugs Ther* 1992;34:5–8.
51. *Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH.* Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993;128:79–88.
52. *Prophylactic antibiotics.* U: Greenberg MS, ur. *Handbook of Neurosurgery*, 6. izd. New York: Thieme Medical Publishers: 2006.
53. *Kujath P, Bouchard R, Scheele J, Esnaashari H.* Current perioperative antibiotic prophylaxis. *Chirurg* 2006;77:490, 492–8.
54. *Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP.* The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281–6.
55. *STS Practice Guidelines Series.* Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, 2005. Dostupno na <http://www.sts.org/sections/resources/practiceguidelines/antibioticguideline/>
56. *Engelman R, Shahian D, Shemin R i sur.* The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1569–76.
57. Antibacterial prophylaxis in surgery: gastrointestinal and biliary surgery. *DTB* 2003;41:83–6.
58. *EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews.* Song F, Glenn AM. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery (Protocol). Cochrane Colorectal Cancer Group Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 4, 2006.
59. *EBM Reviews-Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects Centre for Reviews and Dissemination.* Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomised controlled trials (Structured abstract). (Miscellaneous) Database of Abstracts of Reviews of Effects. Issue 1, 2007.
60. *EBM Reviews-Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects Centre for Reviews and Dissemination.* Single-versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review (Structured abstract). (Miscellaneous) Database of Abstracts of Reviews of Effects. Issue 1, 2007.
61. *Bucher P, Mermillod B, Gervaz P, Morel P.* Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a meta-analysis. *Arch Surg* 2004;139:1359–64.
62. *EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews.* Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. (Systematic Review) Cochrane Colorectal Cancer Group Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 4, 2006.
63. *British Society of Gastroenterology.* Antibiotic Prophylaxis in Gastrointestinal Endoscopy. 2001. Dostupno na: <http://www.bsg.org.uk>
64. *Harris A, Chan AC, Torres-Viera C, Hammett R, Carr-Locke D.* Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1999;31:718–24.
65. *EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews.* Sanchez-Manuel FJ, Seco-Gil JL. Antibiotic prophylaxis for hernia repair. (Systematic Review) Cochrane Colorectal Cancer Group Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 4, 2006.
66. *Sanabria A, Dominguez LC, Valdívieso E, Gómez G.* Prophylactic antibiotics for mesh inguinal hernioplasty: a meta-analysis. *Ann Surg* 2007;245:392–6.
67. *Tzavaras G, Delikoukos S, Christodoulides G i sur.* The role of antibiotic prophylaxis in elective tension-free mesh inguinal hernia repair: results of a single-centre prospective randomised trial. *Int J Clin Pract* 2007;61:236–9.
68. *Celdrán A, Frieyro O, de la Pinta JC i sur.* The role of antibiotic prophylaxis on wound infection after mesh hernia repair under local anesthesia on an ambulatory basis. *Hernia* 2004;8:20–2.
69. *Kaiser A, Clayton KR, Mulherin JL i sur.* Antibiotic prophylaxis in vascular surgery. *Ann Surg* 1978;188:283–9.
70. *Edwards WH Jr, Kaiser AB, Kernodle DS i sur.* Cefuroxime versus cefazolin as prophylaxis in vascular surgery. *J Vasc Surg* 1992;15:35–42.
71. *Edwards WH Jr, Kaiser AB, Tapper S i sur.* Cefamandole versus cefazolin in vascular surgical wound infection prophylaxis: cost-effectiveness and risk factors. *J Vasc Surg* 1993;18:470–5.
72. *Hall MC.* Surgical Care Improvement Project (SCIP) Module 1: Infection Prevention Update. Medscape CME/CE 2007. Dostupno na: <http://cme.medscape.com/viewarticle/557689>
73. *Froedtert & Medical College Antibiotic Subcommittee.* MCW & FMLH Antibiotic Guide: suggested recommendations and guidelines for surgical prophylaxis, 1997. Dostupno na http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/p14-surgical_prophylaxis.pdf
74. *Marroni M, Cao P, Fiorio M i sur.* Prospective, randomized, double-blind trial comparing teicoplanin and cefazolin as antibiotic prophylaxis in prosthetic vascular surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:175–8.
75. *Stewart A, Evers PS, Earnshaw JJ.* Prevention of infection in arterial reconstruction. *Cochrane Database Syst Rev.* Issue 3, 2006.
76. *Paget DS, Bukhari RH, Zayyat EJ, Lohr JM, Roberts WH, Welling RE.* Infectibility of endovascular stents following antibiotic prophylaxis or after arterial wall incorporation. *Am J Surg* 1999;178:219–24.
77. *Dravid VS, Gupta A, Zegel HG, Morales AV, Rabinowitz B, Freiman DB.* Investigation of antibiotic prophylaxis usage for vascular and nonvascular interventional procedures. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:401–6.
78. *Schaeffer AJ, Montorsi F, Scattoni V i sur.* Comparison of a 3-day with a 1-day regimen of an extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal needle biopsy of the prostate. *Brit J Urol Int* 2007;100:51–7.
79. *Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA.* Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylactic based on a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996;87:884–90.
80. *Bratzler DW, Hunt DR.* The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis* 2006;43:322–30.
81. *ACOG Committee on Practice Bulletins.* ACOG Practice Bulletin No. 74. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2006;108:225–34.
82. *Lew DP, Pittet D, Waldvogel FA.* Infections that complicate the insertion of prosthetic devices. U: Mayhall CG, ur. *Hospital Epidemiology and Infections Control.* 2. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999, str. 731–48.
83. *Platt R.* Guidelines for Perioperative Antibiotic Prophylaxis. U: Abrutyn E, Goldmann DA, Scheckler WE, ur. *Infection Control Reference Service.* 2. izd. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company, 2001, str. 229–81.
84. *Gillespie WJ, Walenkamp G.* Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane Database Syst Rev.* Issue 1, 2001.
85. *Health Protection Agency.* Surveillance of Surgical Site Infection in England: October 1997 – September 2005. London: Health Protection Agency; 2006.
86. *Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP i sur.* Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:589–608.
87. *Van Kasteren ME, Manniën J, Ott A, Kullberg BJ, de Boer AS, Gyssens IC.* Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor. *Clin Infect Dis* 2007;44:921–7.

4. SMJERNICE O DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU DEBLJINE

4th GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OBESITY

JOZO JELČIĆ, MAJA BARETIĆ, MIRKO KORŠIĆ*

Deskriptori: Debljina – dijagnoza, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Debljina je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema današnjeg svijeta. Situacija nije ništa bolja ni u našoj zemlji. Republika Hrvatska je pri vrhu po učestalosti debljine u svijetu. Svi pokušaji zaustavljanja progresije pandemije debljine do sada nisu dali zadovoljavajuće rezultate. S druge strane, liječenje debljine je dugotrajan, iscrpljujući i vrlo složen proces čiji su rezultati skromni. U cilju boljeg upoznavanja s epidemiologijom, etiopatogenezom, komplikacijama i liječenjem debljine i razmjene mišljenja i iskustava liječnika koji se bave liječenjem debljine i bolesnika koji boluju od debljine u Umagu je od 15. do 18. travnja 2010. održan 4. hrvatski kongres o debljini s međunarodnim sudjelovanjem. Kongresu je prisustvovalo oko 200 liječnika. Na kongresu su prihvaćene nove Smjernice o dijagnostici i liječenju debljine koje bi trebale pomoći u praktičnom radu s bolesnicima koji boluju od debljine.

Descriptors: Obesity – diagnosis, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Obesity is one of the leading public health problems in today's world. The situation is not significantly better in our country. The Republic of Croatia is among the countries with highest prevalence of obesity in the world. All attempts to stop the progression of obesity pandemic have not given satisfactory results up to date. On the other hand, the treatment of obesity is a long-term, exhausting and very complicated process with modest results. From 15th to 18th April 2010 the 4th Croatian Congress on Obesity with international participation was held in Umag with the aim of furthering knowledge about epidemiology, etiopathogenesis, complications and obesity treatment and to provide doctors who treat obesity with opportunity to share insights and experience. The Congress was attended by 200 doctors. At the Congress the Guidelines on Obesity Diagnostics and Treatment were adopted, which will provide practical help to doctors treating patients with obesity.

Liječ Vjesn 2010;132:269–271

U Umagu je od 15. do 18. travnja 2010. održan 4. hrvatski kongres o debljini s međunarodnim sudjelovanjem. Kongresu je prisustvovalo oko 200 liječnika različitih specijalnosti i liječnika obiteljske medicine. Na kongresu se raspravljalo o široku rasponu tema, od epidemiologije, patofiziologije i komplikacija (kardiovaskularnih, bubrežnih, koštanih, gastrointestinalnih, reproduktivnih, psiholoških, imunskih, poremećaja disanja, dijabetesa, malignih bolesti) do liječenja debljine. Dok je obilježje prvog, pa i kasnijih kongresa bilo upoznavanje s osnovnim patofiziološkim mehanizmima i komplikacijama debljine, na ovom su kongresu rasprave o zadanim temama bile znatno iscrpnije i detaljnije. Na kraju kongresa prihvaćene su nove, 4. smjernice za dijagnostiku i liječenje debljine. U odnosu na prethodne smjernice ove su praktičnije i detaljnije, što bi trebalo koristiti svima koji sudjeluju u liječenju debljine ili liječe bolesnike koji boluju od nje. U smjernicama su jasno razgraničena učinkovita sredstva i metode liječenja debljine od onih nedokazane učinkovitosti. Također, zbog tendencije da se liječenjem debljine bave i osobe koje nisu za to kvalificirane, naglašeno je da liječenje debljine vodi samo liječnik, a može se provoditi samo unutar zdravstvenog sustava RH. Primjena sibutramina koji je bio preporučan za liječenje debljine u ranijim smjernicama za sada je obustavljena do konačne odluke Agencije za lijekove. Za sada se preporučuje samo primjena orlistata u liječenju debljine. Idući, 5. kongres o debljini trebao bi se održati 2012. godine.

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE DEBLJINE

*4. hrvatski kongres o debljini
Umag, 15–18. 4. 2010.*

Radna skupina za izradu nacionalnog konsenzusa: Izet Aganović, Maja Baretić, Velimir Božikov, Miroslav Bekavac-Bešlin, Željka Crnčević Orlić, Jozo Jelčić, Slaven Kokić, Mirko Koršić, Dragutin Košuta, Željko Metelko, Diana Muačević-Katanec, Ivana Prpić Križevac, Željko Reiner, Davor Štimac, Vanja Zjačić.

Prihvaćanju konsenzusa prisustvovali su: Sonja Jaur Vranešić, Ljerkica Zamboni, Bruno Zamboni, Samir Bucić, Daniela Fabris Vitković, Mariza Babarović Jurišić, Branimir Jurišić, Rosana Troskot, Miroslav Bekavac Bešlin, Marko Nikolić, Ivica Cindrić, Simeon Grazio, Marina Bolanča Pavešić, Danijela Grizelj, Diana Muačević Katanec, Vlatka Pandžić Jakšić, Anka Jurković, Renata Kutnjak Kiš, Biserka Hranilović, Nela Pivac, Darija Vranešić Bender, Irena

* **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Jozo Jelčić, dr. med.; mr. sc. Maja Baretić, dr. med.; prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.)
Adresa za dopisivanje: Dr. sc. J. Jelčić, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: jozo.jelcic@zg.htnet.hr
Primljeno 19. svibnja 2010., prihvaćeno 28. lipnja 2010.

Švenda, Slaven Kokić, Velimir Božikov, Željka Crnčević Orlić, Mirko Koršić, Maja Baretić i Krešimir Jergović.

Debljina

– bolest i javnozdravstveni problem

- Debljina je kronična endokrino-metabolička bolest karakterizirana prekomjernim nakupljanjem suvišne energije u masnom tkivu što uzrokuje njegovu disfunkciju s posljedičnim komplikacijama od strane drugih organa.
- Debljina je kronična bolest koja je od Svjetske zdravstvene organizacije prepoznata kao jedan od vodećih javnozdravstvenih problema koji se mora prevenirati i liječiti.
- Liječenje debljine može se provoditi samo unutar zdravstvenog sustava RH, a vodi ga liječnik.

Definicija debljine

ITM = težina/visina² (kg/m²)

- normalna težina: 18,5–24,9 kg/m²
- prekomjerna težina: 25–29,90 kg/m²
- debljina: >30 kg/m²
 - I^o 30–34,9
 - II^o 35–39,9
 - III^o ≥40 (morbidna debljina)

Opseg struka

kao mjera visceralne debljine

- mjerenje opsega struka: na sredini udaljenosti između donjeg ruba rebrenog luka i cristae iliace superior
- kriteriji IDF za normalan opseg struka (za bijelce, Europljane):
 - m < 94 cm
 - ž < 80 cm
- Posebno je opasan trbušni oblik debljine praćen jačim poremećajem izlučivanja hormona masnog tkiva i metaboličkim promjenama, pa je povećan opseg struka indikacija za liječenje debljine neovisno o ITM-u

Preporuke za dijagnostiku (klinički pregled)

Pri prvom pregledu bolesnika liječnik je obavezan izmjeriti:

- tjelesnu težinu (TT),
- tjelesnu visinu (TV),
- odrediti indeks tjelesne mase (ITM)=TT (kg)/TV² (m²),
- opseg struka (mjeri se na polovini udaljenosti između donjeg ruba rebrenog luka i cristae iliace bočno, na mjestu gdje su najbliži, u ekspiriju),
- arterijski tlak.

Preporuke za dijagnostiku (laboratorijski nalazi)

U osoba s ITM-om >30 kg/m² ili s opsegom struka >80 cm u žena i >94 cm u muškaraca treba odrediti:

- ukupni kolesterol,
- HDL (engl. high-density lipoprotein = lipoproteine visoke gustoće),
- trigliceride,
- glikemiju, 2 h OGTT,
- AST, ALT, GGT.

Kronične komplikacije debljine

- dijabetes tipa 2
- arterijska hipertenzija
- dislipoproteinemija
- kardiovaskularne bolesti
- cerebrovaskularne bolesti
- gastrointestinalne bolesti
- degenerativne bolesti zglobova
- ginekološki problemi
- endokrinološki poremećaji
- maligni tumori
- poremećaj disanja u snu
- psihološki problemi

Liječenje

- Smanjenje tjelesne težine od samo 5% do 10% od početne težine smanjuje rizik od obolijevanja od niza bolesti povezanih s debljinom.
- Cilj ne treba biti veliki gubitak tjelesne težine u kratkom razdoblju, nego postupno tijekom duljeg razdoblja.
- Metode i cilj smanjenja prekomjerne tjelesne težine moraju biti prilagođeni svakom bolesniku individualno nakon pažljive analize rizičnih čimbenika i općega zdravstvenog stanja bolesnika.

Multidisciplinarni pristup liječenju debljine

Timski rad:

- liječnik obiteljske medicine,
- endokrinolog (internist ili pedijatar),
- medicinska sestra,
- psiholog i/ili psihijatar,
- nutricionist-dijetetičar,
- kineziolog,
- fizijatar i fizioterapeut,
- kirurg,
- ostale specijalnosti prema potrebi, zbog komorbiditeta.

U prevenciju i liječenje debljine potrebno je uključiti:

1. zdravstveni sustav,
2. obitelj,
3. užu okolinu,
4. širu društvenu zajednicu.

Plan liječenja

1. faza: mršavljenje brzinom od 2 do 4 kg/mjesec (oko 10% TT / prvih pola godine)
2. faza: održavanje postignute niže tjelesne težine

Cilj je postići dugotrajnu stabilnost u održavanju postignute niže tjelesne težine, prije ponovnog mršavljenja. Prije-vremeno ponovno mršavljenje je kontraproduktivno!

Liječenje debljine

1. Promjene stila života i pogrešnih navika
2. Redovita uravnotežena prehrana s umjerenim smanjenjem unosa energije
3. Pojačana tjelesna aktivnost
4. Farmakoterapija
5. Psihoterapija
6. Kirurška terapija

Specifične dijete – sve su dugoročno neučinkovite!

»Medicina zasnovana na znanstvenim dokazima« – nema kvalitetnih studija koje bi potvrdile dugotrajnu učinkovitost:

- dodataka prehrani,
- akupunktura,
- hipnoze.

Liječenje debljine u trudnoći – za sada nema istraživanja koja bi pokazala učinkovito i sigurno liječenje debljine u trudnoći.

Niskokalorijska prehrana i pojačana tjelesna aktivnost

Smanjivanje prekomjerne tjelesne težine i održavanje tako smanjene težine temelji se na kombinaciji:

- promjena u ponašanju (stil života),
- prehrane s energijskom vrijednošću za 500 kcal manjom od dnevnih energijskih potreba (engl. kcal.: kilo calory = kilo kalorija),
- redovite tjelesne aktivnosti (brzi hod, vožnja bicikla i sl.) najmanje pola sata svakoga dana, po mogućnosti 1–1,5 sat).
- tjedna kontrola tjelesne težine i aktivnosti.

Sve navedene mjere provoditi uz pomoć liječnika obiteljske medicine.

Ovakav pristup treba nastaviti trajno, čak i ako se osim dijete i promjene načina života bolesniku propiše i eventualna dodatna terapija.

Farmakoterapija

U bolesnika u kojih promjena načina života, prehrane i pojačana tjelesna aktivnost nisu dale zadovoljavajuće rezultate indicirana je primjena farmakoterapije. Daje se:

- orlistat,
- primjena sibutramina za sada je obustavljena do konačne odluke Agencije za lijekove.

Indikacije za farmakoterapiju

Uzimanje lijekova za smanjenje tjelesne težine opravdano je u odraslih:

- debelih bolesnika ($ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- prekomjerno teških bolesnika koji imaju i neke druge bolesti ($ITM \geq 27 \text{ kg/m}^2$)

Lijekovi se primjenjuju ako promjena prehrane, pojačanje tjelesne aktivnosti i promjene životnih navika nisu dali zadovoljavajuće rezultate, tj. ako nije postignuto smanjenje tjelesne težine za najmanje:

- 5% nakon 3 mjeseca,
- 10% nakon 6 mjeseci.

Uzimanje lijekova za smanjenje tjelesne težine

Uzimanje lijekova za smanjenje tjelesne težine treba započeti odmah u bolesnika:

- s $ITM \geq 35 \text{ kg/m}^2$,
- u bolesnika sa smanjenom pokretljivošću (gubitak vida, teške bolesti lokomotornog sustava, stanje nakon moždane kapi i druge teške neurološke bolesti i sl.),
- ako su raniji pokušaji bili:
 - neuspješni
 - tek djelomično i kratkotrajno uspješni (gubitak TT manji od 10% ili ponovno debljanje u periodu od pola godine).

Praćenje bolesnika na farmakoterapiji

- Lijekovi za smanjenje tjelesne težine ne bi se trebali propisivati duže od 12 tjedana bez procjene učinkovitosti.
- Uzimanje lijeka treba biti obustavljeno u onih debelih bolesnika koji nisu postigli smanjenje tjelesne težine od barem 5% tijekom 12 tjedana.
- Ako je postignuto smanjenje tjelesne težine od barem 5%, uzimanje lijeka može biti nastavljeno uz trajno pridržavanje dijete i redovito kontroliranje tjelesne težine.
- Uzimanje lijekova za smanjenje tjelesne težine ne smije biti duže od vremena preporučenog u uputama proizvođača lijeka.
- Medikamentno liječenje debljine treba provoditi interdisciplinarnom suradnjom liječnika primarne i sekundarne zdravstvene zaštite i drugih suradnika (liječnici obiteljske medicine, endokrinolozi, endokrinolozi-dijabetolozi, pedijatri, psiholozi, psihijatri, nutricionisti-dijetetičari, fizijatri, ortopedi, kineziolozi, ginekolozi, dermatolozi i dr.).

Postavljanje intragastričnog balona

U odluci prije kirurškog liječenja razmotriti stavljanje intragastričnog balona kao privremene pomoćne metode, do 6 mjeseci.

Kirurško liječenje

Ako se svim do sada navedenim načinima liječenja tijekom duljeg razdoblja ne uspije postići $BMI < 35 \text{ kg/m}^2$, valja razmotriti mogućnost primjene kirurškog liječenja debljine.

Debljina u djece

Posebnu pozornost treba posvetiti prevenciji, dijagnostičiranju i liječenju debljine u djece i adolescenata.

Najčešći uzroci neuspjeha liječenja debljine

1. psihički (depresija)
2. socijalni
3. navike i stil života
4. prežestoke promjene i samo u jednom segmentu života
5. »potrošački mentalitet« i dostupnost velikog izbora ukusne visokokalorične hrane

Nakon neuspjeha preporučene terapije neće se postići uspjeh primjenom »čudotvornih« sredstava i dodataka prehrani ili dijeta.

Potrebno je identificirati uzroke neuspjeha terapije i učiniti potrebne realno provedive korekcije u liječenju.

LITERATURA

1. Jelčić J, Koršić M. Debljina medicinski i javnozdravstveni problem. Liječ Vjesn 2009;131:279–85.
2. Jelčić J, Koršić M, Hrvatsko društvo za debljinu. Hrvatski nacionalni konsenzus o dijagnostici i liječenju debljine. Liječ Vjesn 2007;129:51–3.
3. Jelčić J, Baretić M, Koršić M. Osvrt na Hrvatski nacionalni konsenzus o dijagnostici i liječenju debljine. Liječ Vjesn 2008;130:273–5.

**DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI PRISTUP U BOLESNIKA
S ESENCIJALNOM TROMBOCITEMIJOM**
Smjernice Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti – KROHEM

DIAGNOSIS AND THERAPY FOR PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA
Guidelines of Croatian Cooperative Group for hematologic disorders – KROHEM

BORIS LABAR, RAJKO KUŠEC, BRANIMIR JAKŠIĆ, LJUBICA ŠKARE-LIBRENJAK,
ANTICA NAČINOVIĆ-DULETIĆ, JASMINKA PETRIČEVIĆ-SINČIĆ, DUBRAVKA ČARŽAVEC,
BOŽENA COHA, VELKA GVERIĆ-KREČAK, ELIZABETA ČOROVIĆ, NADA LANG,
ZLATA LOJEN-NEMET, RENATA BABOK-FLEGARIĆ*

Deskriptori: Esencijalna trombocitemija – dijagnoza, farmakoterapija; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Esencijalna trombocitopenija (ET) klonski je mijeloproliferativni zloćudni tumor. Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti, KROHEM, predlaže smjernice dijagnostičkog i terapijskog pristupa. Dijagnoza ET temelji se na kriterijima dijagnostike i podjele mijeloidnih zloćudnih tumora Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Razina terapijskih preporuka polazi od pokazatelja predloženih od elektronskog izvora medicinskih informacija, *UpToDate*[®]. Za dijagnozu ET potrebno je dokazati trajan porast broja trombocita ($>450 \times 10^9/L$), uz tipičnu histološku sliku megakariocitopoeze u koštanoj srži te isključiti postojanje sekundarne trombocitoze ili drugih kroničnih mijeloproliferativnih zloćudnih tumora. Liječenje se temelji na pokazateljima rizika od bolesti koji je određen brojem trombocita, dobi bolesnika te prisutnošću rizika ili znakova tromboze i krvarenja. Bolesnike niskog rizika (dob <60 godina i trombociti $<1000 \times 10^9/L$) ne treba liječiti već samo pratiti. U iste dobne skupine bolesnika ovisno o broju trombocita predlaže se liječenje anagrelidom (kada su trombociti $1000-1500 \times 10^9/L$) ili hidroksiurejom (kada su trombociti $>1500 \times 10^9/L$). U bolesnika visokog rizika (dob >60 godina) prva linija terapije je hidroksiureja, a anagrelid se primjenjuje u bolesnika s nepotpunim odgovorom na hidroksiureju. U trudnoći, kada je potrebno liječenje, preporučuje se alfa-interferon.

Descriptors: Thrombocythemia, essential – diagnosis, drug therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Essential thrombocythemia (ET) is a clonal myeloproliferative neoplasm. Croatian Cooperative Group for hematologic disorders, KROHEM proposes the diagnostic and treatment guidelines for ET. Diagnosis of ET is based on the criteria and classification of World Health Organization (WHO). The level of treatment recommendation is based on the *UpToDate*[®] (web based medical community database) criteria. For ET diagnosis it is mandatory to show sustained increased number of platelets with typical histomorphological changes of megakaryopoiesis in bone marrow. Secondary thrombocytosis and other chronic myeloproliferative neoplasms have to be excluded. Therapy is based on risk factors for ET. The risk factors are number of platelets, patient's age, and the risk levels for thrombosis and bleeding. Patients with low risk (age <60 years and platelets $<1000 \times 10^9/L$) are not candidates for therapy. In younger group of patients with platelets between 1000 and $1500 \times 10^9/L$ or more than $1500 \times 10^9/L$ treatment with anagrelide or hydroxyurea is recommended respectively. In high risk patients hydroxyurea is the first line treatment. Anagrelide is indicated in these patients in the absence of treatment response. Alpha-interferon is recommended for pregnant women with ET and high platelet counts.

Liječ Vjesn 2010;132:333–339

1. Uvod

Esencijalna trombocitemija (ET) klonski je zloćudni tumor krvotvornih matičnih stanica i prema podjeli Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) ubraja se u Philadelphia-

-kromosom (Ph^1)-negativne mijeloproliferativne zloćudne tumore (MPN).¹ ET se obično pojavljuje u starijoj dobi i ponajprije ju treba razlikovati od relativno čestih stanja sa sekundarnom, reaktivnom trombocitozom kao npr. pri kro-

* Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.), Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Zagreb (prof. dr. sc. Rajko Kušec, dr. med.), Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur, Zagreb (prof. dr. sc. Branimir Jakšić, dr. med.), Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (Ljubica Škare-Librenjak, dr. med.), Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (doc. dr. sc. Antica Načinović-Duletić, dr. med.), Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek (Jasminka Petričević-Sinčić, dr. med.), Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice (Dubravka Čaržavec, dr. med.),

Internistički odjel, OB Josip Benčević, Slavonski Brod (Božena Coha, dr. med.), Internistički odjel, OB Šibenik (Velka Gverić-Krečak, dr. med.), Internistički odjel, OB Dubrovnik (Elizabeta Čorović, dr. med.), Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Sveti Duh (doc. dr. sc. Nada Lang, dr. med.), Internistički odjel, OB Koprivnica (Zlata Lojen-Nemet, dr. med.), Internistički odjel, OB Varaždin (Renata Babok-Flegarić, dr. med.)

Svi liječnici – autori aktivni su članovi Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti – KROHEM, koja djeluje unutar Društva za hematologiju i transfuziju Hrvatskoga liječničkog zbora.

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. B. Labar, Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: boris.labar@inet.hr.

Primljeno 28. ožujka 2010., prihvaćeno 3. rujna 2010.

ničnom gubitku krvi, hemolitičkoj anemiji, u kroničnim upalnim stanjima, infekcijama i različitim zloćudnim tumorima.

U ovom su radu prikazane smjernice dijagnostičkog i terapijskog pristupa esencijalnoj trombocitemiji Hrvatske kooperativne grupe za liječenje hematoloških bolesti, KRO-HEM.

2. Metode

2.1. Esencijalna trombocitemija – dijagnostički kriteriji

Dijagnoza esencijalne trombocitemije temelji se na kriterijima dignostike i podjele mijeloidnih zloćudnih tumora

Tablica 1. Preporuke dijagnostičkog postupka u mijeloidnih zloćudnih tumora prema SZO⁴
Table 1. Guidelines for using the revised WHO classification of myeloid neoplasms

Uzorak / Specimen
<ul style="list-style-type: none"> Uzorak perifernog krvi i koštane srži treba uzeti prije početka liječenja / Peripheral blood and bone marrow specimens should be collected before beginning of therapy; Uzorak perifernog krvi ili razmaz aspirata koštane srži i/ili «touch» preparat treba obojiti MGG ili sličnim bojenjem / Peripheral blood specimen or bone marrow aspirate smears and/or touch preparations should be stained with MMG or similar stain; Uzorak koštane srži dobiven biopsijom mora biti najmanje 1,5 cm dugačak. Biopsiju treba napraviti kad god je to moguće pod desnim kutom prema kortikalnoj kosti / Bone marrow specimen obtained with biopsy must be at least 1.5 cm long. Biopsy should be done at right angle to the cortical bone whenever possible; Istodobno se uzima uzorak koštane srži za citogenetsko ispitivanje i za protočni razvrstač stanica te dodatni uzorak koji se smrzava za molekularna ispitivanja. Molekularno testiranje se provodi temeljem nalaza kariograma, kliničkih i morfoloških nalaza te imunofenotipizacije / Bone marrow specimen for cytogenetic analysis and for flow cytometry are taken at the same time, with an additional specimen cryopreserved for molecular studies. Molecular studies are performed based on karyogram, clinical and morphologic findings and immunophenotyping.
<p>Blasti / Blasts</p> <ul style="list-style-type: none"> Postotak blasta u perifernom krvi i u koštanoj srži treba određivati ručnom metodom / Blast percentage in peripheral blood and bone marrow should be determined by manual count; Mijeloblasti. Monoblasti, promonociti, megakarioblasti (ne i displastični megakariociti) ubrajaju se u blaste i njihov zbroj predstavlja broj (%) blasta u dijagnostici AML ili blastične transformacije; patološki promijelociti također se ubrajaju u blaste u slučaju dijagnoze akutne promijelocitne leukemije (AML-M3) / Myeloblasts, monoblasts, promonocytes, megakaryoblasts (but not dysplastic megakaryocytes) are counted as blasts and their sum represents the number (%) of blasts in diagnosis of AML or blast transformation; abnormal promyelocytes are also counted as blasts in diagnosis of acute promyelocytic leukemia (AML-M3); Proeritroblasti se ne ubrajaju u blaste osim u slučaju čiste eritroleukemije / Proerythroblasts are not counted as blasts except in instances of pure erythroleukemia; Određivanje CD34+ stanica protočnim razvrstačem stanica ne može zamijeniti pregled razmaza, jer svi blasti ne izražavaju CD34-biljeg. U slučaju nedostatnog uzorka dobivenog punkcijom ili ako je prisutna fibroza koštane srži, moguće je u biopsijskom materijalu imunohistokemijskim bojenjem na CD-34-stanice odrediti broj blasta / Flow cytometric assessment of CD34+ cells cannot substitute visual inspection, because not all blasts express CD34. If the specimen is insufficient or marrow fibrosis is present, immunohistochemical staining on biopsy sections for CD34 cells can determine blasts number.
<p>Određivanje tipa blasta (lozi kojoj pripadaju) / Assessment of blast type (lineage)</p> <ul style="list-style-type: none"> Preporučuje se primjena multiparametrijskog protočnog razvrstača stanica s više od 3 boje; panel protutijela mora biti dostatan da odredi lozu, kao i aberantne antigene zloćudne tumorske populacije / Multiparameter flow cytometry with more than 3 colors is recommended; antibody panel should be sufficient to determine lineage as well as aberrant antigens of malignant tumor population; Citokemija također može biti od pomoći, ponajprije određivanje mijeloperoksidaze ili nespecifičnih esteraza u AML, u slučajevima nejasne dijagnoze, iako u većine bolesnika s akutnom leukemijom nije od posebne vrijednosti / Cytochemistry may be helpful, particularly determination of myeloperoxidase or nonspecific esterase in AML, in case of undefined diagnosis, although in majority of patients with acute leukemia it is not essential; Zbog postojanja velikog broja antitijela sve se više rabi imunohistokemija; ova je metoda od koristi u razlikovanju mijeloidnih i limfoidnih antigena / Because of great number of antibodies immunohistochemistry is being increasingly used; this method is helpful for differentiation of myeloid and lymphoid antigens.
<p>Određivanje genskih promjena / Assessment of genetic features</p> <ul style="list-style-type: none"> Kad god je to moguće, treba provesti standardnu citogenetiku stanica koštane srži pri dijagnozi / Whenever possible, standard cytogenetic analysis of bone marrow cells at diagnosis should be performed; Ostala ispitivanja kao FISH, RT-PCR, određivanje mutacija ovisno o procjeni kliničkih, laboratorijskih i morfoloških pokazatelja / Additional studies, such as FISH, RT-PCR, mutational status, depend on clinical, laboratory, and morphologic indicators; Preporučuje se određivanje mutacija NPM1, CEBPA i FLT3 u svih bolesnika s AML i normalnom citogenetikom; JAK2 treba određivati u BCR-ABL1-negativnih mijeloproliferativnih zloćudnih tumora, a mutacije KIT, NRAS, PTNP11 itd. primjenjuju se u slučajevima kliničke indikacije / Determinations of mutated NPM1, CEBPA, and FLT3 are recommended in all patients with cytogenetically normal AML; JAK2 should be determined in BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms, and mutational analysis for KIT, NRAS, PTNP11, etc, should be performed as clinically indicated.
<p>Usporedba/Prikaz nalaza / Correlation/Reporting of data</p> <ul style="list-style-type: none"> Sve je nalaze potrebno prikupiti i prikazati kao zajedničko izvješće temeljem podjele SZO / All data should be collected and presented as one report according to WHO classification
<p>NPM1 – nukleofosmin 1 je gen koji kontrolira sintezu bjelančevina jezgrice (mutacija gena važan je prognostički pokazatelj u AML) / Nucleophosmin 1 is a gene controlling nucleolar proteins synthesis (gene mutation is an important prognostic indicator in AML)</p> <p>CEBPA – (CCAAT/enhancer binding protein alpha) – transkripcijski faktor mijeloidne diferencijacije (mutacija gena za CEBPA važan prognostički pokazatelj u AML) / (CCAAT/enhancer binding protein alpha) – transcription factor of myeloid differentiation (gene mutation for CEBPA is an important prognostic indicator in AML)</p> <p>FLT3 – (FMS – like tyrosin kinase 3) stimulator stanične aktivacije – (mutacija ili duplikacija FLT3 – loš prognostički pokazatelj u AML). (FMS-like tyrosin kinase 3) stimulator of cell activation – (FLT3 mutation or duplication – poor prognostic indicator in AML)</p> <p>JAK2 – Janus kinaza 2 (mutacija JAK2 dovodi do zamjene fenilalanina valinom i dokaz je mijeloproliferativnoga zloćudnog tumora), / janus kinase 2 (JAK2 mutation causes replacement of phenylalanine with valine and is a proof of myeloproliferative neoplasm)</p> <p>KIT – KIT receptor tirozin kinaza (mutacija gena – loš prognostički pokazatelj u AML) / KIT receptor tyrosine kinase (gene mutation – poor prognostic indicator in AML)</p> <p>NRAS – onkogen porodice RAS koji regulira prijenos signala staničnog rasta (mutacija gena – loš prognostički pokazatelj u AML), PTNP11 / RAS family oncogene which regulates transmission of cell growth signal (gene mutation – poor prognostic indicator in AML), PTNP11</p> <p>FISH – fluorescentna <i>in situ</i> hibridizacija / fluorescence <i>in situ</i> hybridization;</p> <p>RT-PCR – lančana polimerazna reakcija s obrnutom transkriptazom / reverse transcriptase – polymerase chain reaction</p>

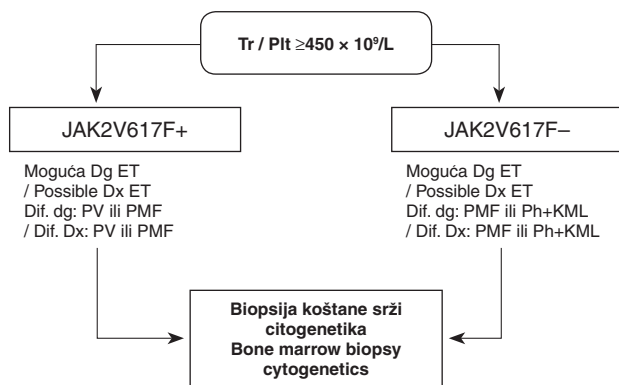
Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).¹ Pri dijagnostičkom pristupu svakako treba provoditi preporuke SZO, ponajprije kako i kada uzimati uzorak za analizu, na kojim uzorcima provoditi koje analize, kako se određuje broj, postotak ili tip blasta te na koji se način određuju genske promjene (tablica 1.).

2.2. Razina terapijske preporuke

Razina terapijske preporuke temelji se na kriterijima koje su predložili urednici elektronskog izvora medicinskih informacija poznatog pod imenom *UpToDate*[®], a dostupan je preko internetske stranice.² Razina preporuka dijeli se te-

Tablica – Table 2. Razina preporuke prema *UpToDate*² / The level of recommendation according to *UpToDate*²

Razina preporuke Grade of recommendation	Jasnoća međuodnosa prednost/rizik Clarity of benefit /risk interrelation	Kakvoća dokaza Quality of evidence	Implikacije Implications
1A. Jaka preporuka, velika razina dokaza / Strong recommendation, high level of evidence	Prednosti se jasno razlikuju i znatno su veće od rizika i izdataka ili obrnuto / Benefits are clearly discerned and are much higher than risk and burdens, or vice versa	Čvrsti dokazi temeljem dobro provedenih randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja ili čvrsti dokazi drugog načina ispitivanja. Ne valja očekivati da bi buduća istraživanja mijenjala naš stav u procjeni prednosti i rizika / Strong evidence from well performed randomized, controlled clinical trials, or strong evidence of some other form of study. Further research is unlikely to change our stand in the estimate of benefit and risk	Jaka preporuka može se bez ikakvih rezervi primijeniti u većine bolesnika i u većine stanja. Kliničar treba slijediti ove preporuke osim ako nije prisutan vrlo jasan i čvrst racional za drugačiji pristup / Strong recommendations can apply to most patients and most conditions without reservation. Clinician should follow these recommendations unless a clear and compelling rationale for a different approach is present
1B. Jaka preporuka, umjerena razina dokaza / Strong recommendation, moderate level of evidence	Prednosti se jasno razlikuju od rizika; mogu biti znatno veće od rizika ili obrnuto / Benefits are clearly discerned from risk; they can be much higher than risk or vice versa	Dokazi temeljem randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja s ograničenjima (nedosljedni rezultati, metodološke pogreške, nedovoljno precizne studije) ili čvrsti dokazi drugog načina ispitivanja. Valja očekivati da bi buduća istraživanja mogla utjecati na stav u procjeni prednosti i rizika i stoga mogla dovesti do promjene procjene preporuke / Evidence from randomized, controlled clinical trials with limitations (inconsistent results, methodologic flaws, insufficiently precise studies), or strong evidence of some other form of study. Further research is likely to have an impact on the stand in the estimate of benefits and risk and might therefore change the estimate of recommendation	Jaka preporuka koja se može primijeniti kod većine bolesnika. Kliničar treba slijediti ove preporuke osim ako nije prisutan vrlo jasan i čvrst racional za drugačiji pristup / Strong recommendation which can apply to most patients. Clinician should follow these recommendations unless a clear and strong rationale for a different approach is present
1C. Jaka preporuka, mala razina dokaza / Strong recommendation, low level of evidence	Prednosti se ne razlikuju jasno od rizika / Benefits are not clearly discerned from risk	Dokazi temeljem opservacijskih kliničkih ispitivanja, nesustavnoga kliničkog iskustva ili temeljem randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja s ozbiljnom pogreškom. Bilo koja procjena učinka nije sigurna / Evidence from observational clinical studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled clinical trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain	Jaka preporuka koja se može primijeniti kod većine bolesnika. Dokazi na kojima se temelji preporuka male su razine kvalitete / Strong recommendation which can apply to most patients. Evidence supporting the recommendation is of low quality
2A. Slaba preporuka, velika razina dokaza / Weak recommendation, high level of evidence	Prednosti se ne razlikuju jasno od rizika i izdataka / Benefits are not clearly discerned from risk and burdens	Čvrsti dokazi temeljem dobro provedenih randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja ili čvrsti dokazi drugog načina ispitivanja. Ne valja očekivati da bi buduća istraživanja mijenjala naš stav u procjeni prednosti i rizika / Strong evidence from well performed randomized, controlled clinical trials or strong evidence of some other form of study. Further research is unlikely to change our stand in the estimate of benefit and risk	Slaba preporuka, primjena se može razlikovati ovisno o mogućnostima, stavu bolesnika ili socijalnim pokazateljima / Weak recommendation, it can be applied differently depending on circumstances, patient's attitude or societal indicators
2B. Slaba preporuka, umjerena razina dokaza / Weak recommendation, moderate level of evidence	Prednosti se ne razlikuju jasno od rizika i izdataka; nejasnoće u procjeni prednosti, rizika i izdataka / Benefits are not clearly discerned from risks and burdens; uncertainties in the estimate of benefits, risks and burdens	Dokazi temeljem randomiziranih, kontroliranih studija s ozbiljnim ograničenjima (nedosljedni rezultati, metodološke pogreške, nedovoljno precizne studije) ili čvrsti dokazi drugog načina ispitivanja. Valja očekivati da bi buduća istraživanja mogla utjecati na stav u procjeni prednosti i rizika i stoga mogla dovesti do promjene procjene preporuke / Evidence from randomized, controlled trials with serious limitations (inconsistent results, methodologic flaws, insufficiently precise studies), or very strong evidence of some other form of study. Further research is likely to have an impact on the stand in the estimate of benefits and risk and might therefore change the estimate of recommendation	Slaba preporuka s pristupom prema procjeni što je u određenim situacijama bolje za neke bolesnike / Weak recommendation, with approach according to the estimate what is in particular circumstances better for some patients
2C. Slaba preporuka, mala razina dokaza / Weak recommendation, low level of evidence	Nije moguća procjena prednosti, rizika i izdataka. Prednosti se ne razlikuju jasno od rizika i izdataka / Estimate of benefits, risks, and burdens is not possible. Benefits are not clearly discerned from risks and burdens	Dokazi temeljem opservacijskih kliničkih ispitivanja, nesustavnoga kliničkog iskustva ili temeljem randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja s ozbiljnom pogreškom. Bilo koja procjena učinka nije sigurna / Evidence from observational clinical studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled clinical trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain	Vrlo slaba preporuka. Bilo koji drugi pristup čini se da je jednako prihvatljiv / Very weak recommendation. Any other approach seems equally acceptable

Slika 1. Dijagnostički postupnik u ET²Figure 1. Diagnostic approach in ET²Tablica 3. Kriteriji za dijagnozu esencijalne trombocitemije (ET) prema SZO¹Table 3. Criteria for ET diagnosis according to WHO¹

Za dijagnozu ET potrebna su 4. kriterija / Diagnosis of ET requires meeting 4 criteria	
1. Trajno povećan broj trombocita $\geq 450 \times 10^9/L$ / Sustained increased platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$	
2. U biopsiji koštane srži nalaz proliferacije ponajprije megakariocitne loze s povećanim brojem velikih, zrelih megakariocita, a bez značajnog porasta ili pomaka ulijevo neutrofilne granulocitopoeze i eritrocitopoeze / Bone marrow biopsy specimen showing proliferation mainly of the megakaryocytic lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes, and without significant increase or left-shift of neutrophil granulocytopenia or erythropoiesis	
3. Nepostojanje kriterija za policitemiju veru, ^a primarnu mijelofibrozu, ^b BCR-ABL-pozitivnu KML ^c ili mijelodisplastični sindrom, ^d ili drugi mijeloidni zloćudni tumor / Not meeting criteria for polycythemia vera, ^a primary myelofibrosis, ^b BCR-ABL-positive KML ^c or myelodysplastic syndrome, ^d or other myeloid neoplasm	
4. Dokaz JAK2V617F ili drugoga klonskog bilješka, ili u slučaju negativnog nalaza JAK2V617F nepostojanje pokazatelja za reaktivnu trombocitozu ^e / Demonstration of JAK2V617F or other clonal marker, or in the absence of JAK2V617F, no evidence for reactive thrombocytosis. ^e	

^a Potreban je i kriterij koji pokazuje da se primjenom željeza ne može povećati razina hemoglobina do razine PV u slučaju snižene vrijednosti feritina. PV se može isključiti temeljem vrijednosti hemoglobina i hematokrita, i nije potrebno određivanje mase eritrocita / Requires also a criterion showing that administration of iron cannot increase hemoglobin level to the PV level in the presence of decreased ferritin. PV can be excluded based on hemoglobin and hematocrit levels, and red cell mass measurement is not required

^b Nepostojanje značajne retikulinske fibroze, kolagenske fibroze, leukoeritroblastoze u perifernoj krvi, ili izrazito hipercelularne koštane srži uz megakariocitnu morfoloiju koja je tipična za primarnu mijelofibrozu (mali do veliki megakariociti s poremećenim omjerom jezgre/citoplazme, hiperkromatske okrugle jezgre s katkad nepravilno uvučenim jezgrama te nalaz gustih nakupina megakariocita) / Absence of relevant reticulin fibrosis, collagen fibrosis, peripheral blood leukoerythroblastosis, or markedly hypercellular bone marrow accompanied by megakaryocyte morphology that is typical for primary myelofibrosis (small to large megakaryocytes with an aberrant nuclear/cytoplasmic ratio, hyperchromatic round nuclei with sometimes irregularly folded nuclei and finding of dense clustering of megakaryocytes).

^c Nužna je odsutnost BCR-ABL1 prijepisa / Requires the absence of BCR-ABL1 transcript

^d Nužno je dokazati nepostojanje diseritrocitopoeze i disgranulocitopoeze / It is necessary to prove the absence of dyserythrocytopenia and dysgranulocytopenia

^e Uzroci reaktivne trombocitoze su manjak željeza, splenektomija, kirurški zahvat, infekcije, upale, bolesti vezivnog tkiva, metastatski karcinom i limfoproliferativne bolesti. Međutim, prisutnost bilo koje od navedenih bolesti i stanja s reaktivnom trombocitozom ne isključuje mogućnost ET ako su zadovoljeni ostali kriteriji / Causes of reactive thrombocytosis include iron deficiency, splenectomy, surgery, infection, inflammation, connective tissue disease, metastatic cancer, and lymphoproliferative disorders. However, the presence of any of the listed diseases and conditions with reactive thrombocytosis does not exclude the possibility of ET if other criteria are met.

Tablica 4. Diferencijalna dijagnoza ET i reaktivne ili sekundarne trombocitoze

Table 4. Differential diagnosis of ET and reactive or secondary thrombocytosis

Nalaz Finding	Esencijalna trombocitemija Essential thrombocytopenia	Trombocitoza sekundarna (reaktivna) Secondary thrombocytopenia (reactive)
Osnovna sistemska bolest / Underlying systemic disease	Ne/No	Često klinički vidljiva / Often clinically evident
Ishemija prstiju i cerebrovaskularna ishemija / Ischemia of fingers and cerebrovascular ischemia	Karakteristično / Characteristic	Ne/No
Arterijska ili venska tromboza velikih krvnih žila / Arterial or venous throm- bosis of great blood vessels	Povećan rizik / Increased risk	Ne/No
Krvarenje / Bleeding	Povećan rizik / Increased risk	Ne/No
Splenomegalija / Splenomegaly	Da u oko 40% / Yes in around 40%	Ne/No
Razmaz periferne krvi / Peripheral blood smear	Gigantski trombociti / Giant platelets	Normalni trom- bociti / Normal platelets
Megakariociti u koštanoj srži / Megakaryocytes in bone marrow Broj / Number Morfološke promjene / Morphologic changes	Povećan gigantski, displastični oblici s povećanjem ploidijske; velike mase ostataka trombocita / Increased Giant, dysplastic forms with increased ploidy; large masses of platelet remnants	Da Normalne / Yes Normal
Mutacija JAK2V617F / Mutation JAK2V617F	Prisutna u ~50% pacijenata / Present in ~50% of patients	Nema mutacije / No mutation

meljem njihove snage na tzv. jake i slabe, a temeljem međudodna prednosti i rizika te kakvoće dokaza određena je njihova klinička prihvatljivost odnosno određena je velika, umjerena i mala razina dokaza (tablica 2.).

2.3. Izrada i prihvaćanje smjernica

Radna skupina koja potpisuje ovaj rad izradila je prijedlog smjernica koji je predstavljen na sastanku Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM) dana 6. 11. 2009. u Osijeku. Nakon rasprave smjernice za dijagnostiku i liječenje esencijalne trombocitemije prihvaćene su od članova KROHEMA koji su prisustvovali redovitom godišnjem sastanku u Osijeku.

3. Smjernice – dijagnostički pristup

Dijagnostika ET započinje određivanjem broja trombocita (slika 1.).

Svaka potvrđena trombocitoza $>450 \times 10^9/L$ prvi je pokazatelj moguće ET. Drugi test u ovom algoritmu je određivanje mutacije JAK2V617F u perifernoj krvi. Ova točkasta mutacija opisana je u 95–97% bolesnika s policitemijom verom (PV), u 23 do 75% bolesnika s ET i u 43 do 57% bolesnika s primarnom mijelofibrozom (PMF).^{3–7} Gen za citoplazmatsku tirozin kinazu, tzv. Janus kinazu 2 (JAK2) nalazi se na kratkom kraku kromosoma 9 (9p). Mutacija eksona 14 JAK2

Tablica 5. Podjela bolesnika s ET temeljem rizika od pojavnosti tromboze i krvarenja⁴Table 5. Classification of patients according to risk for thrombosis and bleeding⁴

Mali rizik / Low risk
<ul style="list-style-type: none"> • Dob <60 godina / Age <60 years • Broj trombocita <1.000×10⁹/L / Platelet count <1.000×10⁹/L • Bez anamneze za trombozu/krvarenje / No history of thrombosis/bleeding
Veliki rizik / High risk
<ul style="list-style-type: none"> • Dob ≥60 godina / Age ≥60 years
i/ili
<ul style="list-style-type: none"> • Pozitivna anamneza za trombozu/krvarenje / History of thrombosis/bleeding

Tablica 6. Preporuke o liječenju u bolesnika s ET
Table 6. Treatment recommendation for patients with ET

Broj Tr (×10 ⁹ /L) Platelet count	<60 godina / years		≥60 godina years
	Mali rizik Bez simptoma, bez ranije tromboze/ trombofilije, JAK2 neg Low risk No symptoms, no previous thrombosis/ thrombophilia, negative JAK2	Veliki rizik Bolesnici sa simptomima, ranije tromboze/trombofilije, JAK2 poz High risk Patients with symptoms, previous thrombosis/ thrombophilia, positive JAK2	
450–1000	0 ili ASK/ASA	ANG ili IFN-α* + ASK/ASA	ASK/ASA + (HU**)
1000–1500	ANG ili IFN-α*	ANG ili IFN-α* + ASK/ASA	HU
1500–2000	HU → ili ANG ili IFN-α*	HU → ANG ili IFN-α	HU
>2000	HU (+/-TF) → IFN-α* ili ANG	HYU (+/-TF) → IFN-α ili ANG	TF + HU

ANG = anagrelid / anagrelide; ASK / ASA = aspirin; HU = hidroksiureja / hydroxyurea; IFN-α = interferon alfa / alpha-interferon, TF = trombocitofereza / thrombocytopheresis

* = u bolesnika trudnica i tijekom dojenja
/ in pregnant patients and during breast feeding;

** = u bolesnika s kliničkim simptomima tromboze
/ in patients with clinical symptoms of thrombosis

dovodi do zamjene fenilalanina valinom u položaju 617, što ima za posljedicu negativnu regulaciju aktivacije kinaze, tj. aktivacija JAK-STAT i drugih putova važnih u prijenosu signala potaknutog eritropoetinskim receptorom tom je mutacijom postala neovisna o citokinima pa autonomno i kontinuirano stimulira stvaranje hematopoetskih loza, ponajprije eritroidne loze.⁸ Pozitivan nalaz mutacije JAK2V617F u bolesnika s trombocitozom upućuje na to da se vrlo vjerojatno radi o ET, ali treba isključiti ostale mijeloproliferativne zloćudne tumore, tj. PV i PMF.⁹ Isto tako, negativan nalaz mutacije JAK2V617F ne isključuje dijagnozu ET. U slučaju negativnog nalaza moguća je dijagnoza PMF i Ph¹-pozitivne kronične mijeloidne leukemije (Ph¹+KML).⁹ Sljedeći postupci u dijagnostici su biopsija kosti i citogenetika. Citogenetskim pretragama treba isključiti Ph+KML. U oko 9% bolesnika s ET mogu se dokazati citogenetske promjene, koje nisu specifične za ET¹⁰ pa nemaju veću dijagnostičku vrijednost. Histološke značajke ET u bioptičkome materijalu koštane srži jesu nalaz proliferacije ponajprije megakariocitne loze s povećanim brojem velikih, zrelih megakariocita, a bez značajnog porasta ili pomaka ulijevo neutrofilne granulocitopoeze i eritrocitopoeze. Ako se pak nađu patuljasti megakariociti, opravdano je molekularnim

Tablica 7. Trombofilija – nasljedni i stečeni poremećaji
Table 7. Thrombophilia – hereditary and acquired disorders

Nasljedne trombofilije / Hereditary thrombophilia	Stečeni poremećaji Acquired disorders
<ul style="list-style-type: none"> • Mutacija faktora V Leiden / V Leiden factor mutation • Mutacija protrombinskoga gena / Prothrombin gene mutation • Manjak proteina S / Protein S deficiency • Manjak proteina C / Protein C deficiency • Manjak antitrombina / Antithrombin deficiency • Rijetki poremećaji disfibrinogenemija / Rare disorders dysfibrinogenemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Zloćudni tumori / Neoplasms • Centralni venski kateter / Central venous catheter • Kirurški zahvat (ponajprije ortopedski) / Surgery (notably orthopedic) • Trauma / Trauma • Trudnoća / Pregnancy • Oralni kontraceptivi / Oral contraceptives • Hormonska nadomjesna terapija Tamoksifen, Bevacizumab, Talidomid, Lenalidomid / Hormonal replacement therapy Tamoxifen, Bevacizumab, Talidomid, Lenalidomide • Imobilizacija / Immobilization • Dekompenzacija srca / Congestive heart failure • Antifosfolipidni sindrom / Antiphospholipid syndrome • Mijeloproliferativni zloćudni tumori / Myeloproliferative neoplasms • Policitemija vera / Polycythemia vera • Esencijalna trombocitemija / Essential thrombocythemia • Paroksizmalna noćna hemoglobinurija / Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria • Upalna bolest crijeva / Inflammatory bowel disease • Nefrotski sindrom / Nephrotic syndrome • Hiperviskoznost / Hyperviscosity • Waldenströмова makroglobulinemija / Waldenström macroglobulinemia • Multipli mijelom / Multiple myeloma • Izrazita leukocitoza u akutnih leukemija / Marked leukocytosis in acute leukemia • Anemija srpastih stanica / Sickle cell anemia • HIV/AIDS

tehnikama (RT-PCR) dokazati ili isključiti postojanje Ph+KML određivanjem *BCR-ABL* prijepisa, unatoč prethodno negativnom citogenetskom nalazu za Philadelphia kromosom odnosno t(9;22).⁹ Važno je napomenuti da se pri obradi i tumačenju nalaza treba što je moguće striktnije pridržavati preporuka SZO za obradu bolesnika koji boluju od zloćudnih mijeloidnih tumora.¹ Temeljni dijagnostički kriteriji za ET prema SZO¹ navedeni su na tablici 3. ET je potrebno razlikovati od sekundarne, reaktivne trombocitose. Značajke diferencijane dijagnoze između reaktivne trombocitose i ET prikazuje tablica 4.

4. Smjernice za terapijski postupnik

Terapijski pristup ima za cilj spriječiti pojavnost teških komplikacija ponajprije tromboze, embolije i krvarenja. Stoga se terapijski pristup u bolesnika s ET temelji na riziku od moguće pojave tromboze i krvarenja (tablica 5.). Temeljem rizika bolesnici se dijele u dvije skupine: one malog (niskog) i one velikog (visokog) rizika.¹¹

Iz ove jednostavne podjele vidljivo je da se bolesnici s obzirom na dob, broj trombocita, anamnestičke pokazatelje

Tablica – Table 8. *Neželjene reakcije na primjenu hidroksiureje i anagrelida / Side effects of hydroxyurea and anagrelide*

Hidroksiureja / Hydroxyurea	
1. Supresija koštane srži: Može se javiti, ponajprije u bolesnika s anamnezom liječenja kemoterapijom ili ozračenjem / Bone marrow suppression: it can occur, notably in patients with history of chemotherapy or radiation therapy	
2. Kožni vaskulitis (vaskulitis s ulceracijama i gangrenom): javlja se pogotovo uz istodobnu primjenu s interferonom; ako se razvije kožni vaskulitis, treba prekinuti liječenje hidroksiurejom / Cutaneous vasculitis (vasculitis with ulcerations and gangrene): it occurs particularly in concomitant use of interferon; if cutaneous vasculitis develops hydroxyurea treatment should be discontinued	
3. Sekundarna leukemija: hidroksiureja je mutageni i klastogeni lijek. Dugotrajno liječenje mijeloproliferativnih zloćudnih tumora (PV i ET) dovodi do pojave sekundarne leukemije; međutim, nije poznato koliko je pojava sekundarne leukemije posljedica lijeka, a koliko je znak transformacije mijeloproliferativnoga zloćudnog tumora / Secondary leukemia: hydroxyurea is mutagenic and clastogenic medication. Long term treatment of myeloproliferative neoplasms (PV and ET) results in secondary leukemia; however, it is not known in what extent is the occurrence of secondary leukemia consequence of medication, and in what extent a sign of transformation of myeloproliferative neoplasm	
4. Megaloblastična eritrocitopoeza: Opaža se u ranoj fazi liječenja; utilizacija željeza od strane prethodnih stanica eritrocitne loze je usporena / Megaloblastic erythropoiesis: observed in early treatment stage; iron utilization by preceding cells of erythrocyte lineage is slowed down	
5. Učestalost nuspojava $\geq 10\%$ / Side effects frequency $\geq 10\%$	
Neutropenija, anemija, ulkusi usne šupljine, hiperpigmentacije, osip, promjene nokata, ulkusi kože na nogama, promjene poput lihena planusa usta i kože, mučnina, proljevi / Neutropenia, anemia, oral cavity ulcer, hyperpigmentation, rash, nail changes, leg skin ulcers, disorders like lichen planus in mouth and skin, nausea, diarrhea	
Anagrelid / Anagrelide	
1. Učestalost nuspojava veća od 10% / Frequency of side effects over 10%	
1.1. Kardiovaskularne: palpitacije (26%), edem (21%) / Cardiovascular: palpitations (26%), edema (21%)	
1.2. Središnji živčani sustav: glavobolja (44%), vrtoglavica (15%), bol (15%) / Central nervous system: headache (44%), dizziness (15%), pain (15%)	
1.3. Gastrointestinalni sustav: proljev (26%), mučnina (17%), bol u trbuhu (16%) / Gastrointestinal system: diarrhea (26%), nausea (17%), abdominal pain (16%)	
1.4. Neuromuskularni sustav: mišićna slabost (23%) / Neuromuscular system: muscular weakness (23%)	
1.5. Respiratorni sustav: dispneja (12%) / Respiratory system: dyspnea (12%)	
2. Plućna toksičnost: s primjenom anagrelida se povezuje intersticijska bolest pluća (alergijski alveolitis, eozinofilna pneumonija i intersticijski pneumonitis). Pojava toksičnosti od jednog tjedna do nekoliko godina od početka primjene, a obično se očituje progresivnom dispnejom i plućnim infiltratom. Simptomi se značajno smanjuju nakon prekida liječenja / Lung toxicity: the use of anagrelide is associated with interstitial lung disease (allergic alveolitis, eosinophilic pneumonia and interstitial pneumonitis). Toxicity occurs from one week to several years after beginning of treatment, and is usually manifested with progressive dyspnea and lung infiltrate. Symptoms are considerably reduced after discontinuation of therapy	
3. Primjena uz oprez / Use with caution:	
3.1. U slučaju bolesti kardiovaskularnog sustava ponajprije tahikardije, ortostatske hipotenzije ili srčane dekompenzacije / In case of cardiovascular disease, notably tachycardia, orthostatic hypotension or congestive heart failure	
3.2. U slučaju povećanih vrijednosti jetrenih enzima. Ako su vrijednosti $>1,5$ puta od gornje referentne vrijednosti, preporuka je reducirati dozu kako bi se zadržao učinak i smanjila razina aktivnosti transferaza. U slučaju teške jetrene lezije primjena anagrelida je kontraindicirana / In case of elevated liver enzyme levels. If levels are >1.5 times upper reference value, recommendation is dose reduction to maintain effect and decrease transferase activity level. In case of severe hepatic lesion the use of anagrelide is contraindicated	
3.3. U bubrežnog oštećenja, ako je serumski kreatinin veći od 200 mg/L, striktno pratiti primjenu lijeka i pri porastu kreatinina prekinuti liječenje / In renal impairment, if serum creatinine is over 300 mg/L the drug use should be strictly monitored, and in case of creatinine elevation the therapy should be discontinued	

o tromboembolijskoj bolesti ili sklonosti za trombozu ili emboliju te dokaze prisutnosti ili odsutnosti *JAK2*-mutacije mogu svrstati u nekoliko terapijskih skupina. Temeljem tih kriterija tablica 6. prikazuje preporuke za liječenje ET.

4.1. Bolesnici s malim rizikom, tj. bolesnici bez simptoma, koji su mlađi od 60 godina, a trombociti su ispod $1000 \times 10^9/L$

U tih se bolesnika predlaže praćenje^{12,13} (razina preporuke 2b)*. Ako postoji bilo koji pokazatelj ili sumnja na trombofiliju, predlaže se provesti dijagnostičku obradu na trombofiliju (tablica 7.). Preporuka je svakih 8–12 tjedana kontrola broja trombocita i temeljem broja trombocita odnosno simptoma i znakova postupiti prema ovim smjernicama.

4.2. Bolesnici bez simptoma, koji su mlađi od 60 godina, a trombociti su iznad $1000 \times 10^9/L$

Predlaže se liječenje anagrelidom (razina preporuke 2c), ako broj trombocita ne prelazi $1500 \times 10^9/L$. Za veće vrijednosti trombocita ($>1500 \times 10^9/L$) preporučuje se započeti liječenje hidroksiurejom (razina preporuke 2c). Ovakav terapijski pristup temelji se na saznanju da povećani broj trombocita znači rizik od krvarenja.^{14–16} Usto izrazita trombocitoza može potaknuti poremećenu adsorpciju velikih multimerava von Willebrandova faktora (VWF) što ima za posljedicu poremećaj hemostaze.¹⁷ Anagrelid pokazuje dobar učinak na broj trombocita.^{18–20} Preporuke doza za anagrelid su: početna

doza $2 \times 0,5$ mg i povišenje doze za 0,5 mg/tjedan do željenog učinka. Optimalna doza od 1 do 4 mg/dan (4×1 mg/dan) postiže se za 5 do 7 tjedana. Hidroksiureja^{21–23} se primjenjuje u početnoj dozi od 1,5 do 2,0 grama. Nakon što se postigne željeni učinak, doza se snižava na dozu održavanja (obično 0,5–1,0 gram/dan, tj. na dozu koja održava željeni broj trombocita). Cilj terapije je redukcija broja trombocita na vrijednosti $<800 \times 10^9/L$. Preporuka je (značajno smanjenje mogućnosti pojave krvarenja) smanjiti broj trombocita na vrijednosti ispod $450 \times 10^9/L$. Nema jasnih stavova o potrebi antiagregacijske terapije u ove skupine bolesnika.²⁴ Smanjenje multimerava velike molekularne mase VWF, s razinom ristocetinskog testa $<30\%$ dovodi do krvarenja.⁹ Stoga se čini da je primjena aspirina prihvatljiva (100 mg/dan) ako je razina ristocetinskog testa $>30\%$ (razina preporuke 2b)*.

4.3. Bolesnici bez simptoma, visokog rizika, stariji od 60 godina s prisutnim faktorima rizika od kardiovaskularne bolesti

Predlaže se primjena lijekova koji smanjuju broj trombocita na vrijednosti ispod $450 \times 10^9/L$ (razina preporuke 1b). Prva linija terapije je hidroksiureja^{21–23} u početnoj dozi od 1,5 do 2,0 grama. Nakon što se postigne željeni učinak, doza se snižava na dozu održavanja (obično 0,5–1,0 grama/dan), tj. primjenjuje se doza koja održava željeni broj trombocita ispod $450 \times 10^9/L$. Anagrelid^{18–20,25,26} se primjenjuje u stanjima nepotpunog odgovora na hidroksiureju (trombociti iz-

nad $800 \times 10^9/L$), na isti način kao u bolesnika bez simptoma, koji su mlađi od 60 godina, a trombociti su iznad $1000 \times 10^9/L$. Procjena primjene hidroksiureje i anagrelida ovisi i o pojavi/težini neželjenih reakcija na ova dva lijeka²⁷⁻³³ (vidi tablicu 8.).

4.4. Bolesnice trudnice, dojilje ili bolesnice koje planiraju trudnoću

U bolesnica s malim rizikom ne preporučuje se primjena lijekova koji smanjuju broj trombocita³⁴ (razina preporuke 2C)*. U bolesnica s anamnezom spontanog abortusa predlaže se primijeniti aspirin i/ili alfa-interferon, iako ne postoje jasni dokazi učinka ove terapije³⁵ (razina preporuke 2C)*. U bolesnica velikog rizika preporučuje se primijeniti interferon^{36,37} (razina preporuke 2C)*. Prosječna početna doza je 3 milijuna, iako se može primijeniti i doza od 5 milijuna jedinica/m² na dan. U bolesnica velikog rizika s anamnezom abortusa treba što prije započeti s primjenom heparina, alfa-interferona i aspirina.

4.5. Ostalo

U bolesnika s vazomotornim simptomima predlaže se primjena aspirina (100 mg/dan), u slučajevima nepostojanja stečene von Willebrandove bolesti¹¹ (razina preporuke 2C)*. Zbog trombogenog učinka predlaže se zabrana pušenja i u pretilih osoba smanjenje tjelesne težine^{27,38} (razina preporuke 2C)*.

U slučajevima ekstremne trombocitemije sa znakovima krvarenja ili tromboze predlaže se uz lijekove za smanjenje broja trombocita načiniti trombocitaferezu³⁹ (trombociti $>2000 \times 10^9/L$) (razina preporuke 2C)*.

4.6. Toksičnost liječenja

Primjena i izbor lijekova koji smanjuju broj trombocita ovise ponajprije o razini preporuke navedenoj u ovim smjernicama. No izbor i promjena liječenja ovisi i o pojavi toksičnosti liječenja. Tablica 8. prikazuje najvažnije neželjene reakcije ANG i HU.²⁷⁻³³ U slučaju pojave kožnog vaskulitisa, megaloblastične eritrocitopoeze, neželjenih reakcija stupnja 3–4, potrebno je prekinuti liječenje hidroksiurejom i ako je potrebno ($Tr > 800 \times 10^9/L$), terapiju nastaviti anagrelidom (razina preporuke 1C).

U slučaju srčane dekompenzacije, teških aritmija te razvoja intersticijske bolesti pluća, porasta transferaza ($>3 \times$ gornje referentne vrijednosti) i kreatinina na vrijednosti >200 mg/L ili u slučaju pojave bilo koje neželjene reakcije stupnja 3–4 potrebno je prekinuti liječenje anagrelidom i nastaviti terapiju hidroksiurejom (razina preporuke 1C).

LITERATURA

- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA i sur. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937–51.
- Editorial Policy. Grading guide. <http://www.uptodate.com>. 2009.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ i sur. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054–61.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS i sur. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779–90.
- Jones AV, Kreil S, Zoi K i sur. Widespread occurrence of the JAK2v-617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106:2126–8.
- Lippert E, Boissinot M, Kralovics R i sur. The JAK2-V617F mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2006;108:1865–7.
- Lacronique V, Boureux A, Valle VD i sur. A TEL-JAK2 fusion protein with constitutive kinase activity in human leukemia. *Science* 1997;278:1309.
- James C, Ugo V, Le Couedic JP i sur. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. *Nature* 2005;434:1144.
- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14–22.
- Gangat N, Tefferi A, Thanarajasingam G i sur. Cytogenetic abnormalities in essential thrombocythemia: prevalence and prognostic significance. *Eur J Haematol* 2009;83:17–21.
- Tefferi A. Prognosis and treatment of essential thrombocythemia. <http://www.uptodate.com>. 2009.
- Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low-risk thrombocythemia: results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998;103:772–7.
- Finazzi G, Barbui T. Expertise-based management in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer J* 2007;13:372–6.
- Belluci S, Janvier M, Tobelem G i sur. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer* 1986;58:2440–7.
- Fenaux P, Simon M, Caulier MT, Lai JL, Goudemand J, Bautres F. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer* 1990;66:549–56.
- Tefferi A. Risk-based management in essential thrombocythemia. *ASH Education Program Book. Hematology* 1999;172.
- Budde U, van Genderen PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high polycythemia and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 1997;34:51–4.
- Petitt RM, Silverstein MN, Petrone ME. Anagrelide for control of thrombocythemia in polycythemia and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 1997;34:51–4.
- Boban A, Sertić D, Radman I, Zupančić-Salek S, Zadro R, Labar B. Anagrelid u liječenju bolesnika s esencijalnom trombocitemijom. *Liječ Vjesn* 2008;130:141–5.
- Reilly JT. Anagrelide for the treatment of essential thrombocythemia: a survey among European hematologists/oncologists. *Hematology* 2009;14:1–10.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M i sur. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132–6.
- Harrison CN, Campbell PJ, Buck G i sur. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353(1):33–45.
- Spanoudakis E, Bazdiara I, Kotsianidis I i sur. Hydroxyurea (HU) is effective in reducing JAK2V617F mutated clone size in the peripheral blood of essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV) patients. *Ann Hematol* 2009;88:629–32.
- van Genderen PJ, Prins FJ, Michiels JJ, Schror K. Thromboxane-dependent platelet activation in vivo precedes arterial thrombosis in thrombocythemia: a rationale for the use of low-dose aspirin as an antithrombotic agent. *Br J Haematol* 1999;104:438–41.
- Anagrelide Study Group. Anagrelide, a therapy for thrombocytic states: experience in 577 patients. *Am J Med* 1992;92:69–76.
- Petrides PE, Gisslinger H, Steurer M i sur. Pharmacokinetics, bioequivalence, tolerability, and effects on platelet counts of two formulations of anagrelide in healthy volunteers and patients with thrombocythemia associated with chronic myeloproliferation. *Clin Ther* 2009;31:386–98.
- Navarra P, Preziosi P. Hydroxyurea: New Insight on an Old Drug. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999;29:249.
- Stevens MR. Hydroxyurea: An Overview. *J Biol Regul Homeost Agents* 1999;13:172.
- Yarboro JW. Mechanism of Action of Hydroxyurea. *Semin Oncol* 1992;19(3 Suppl 9):1.
- Pescatore SL, Lindley C. Anagrelide: A Novel Agent for the Treatment of Myeloproliferative Disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:537.
- Petitt RM, Silverstein MN, Petrone ME. Anagrelide for Control of Thrombocythemia in Polycythemia and Other Myeloproliferative Disorders. *Semin Hematol* 1997;34:51.
- Spencer CM, Brogden RN. Anagrelide. A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in the Treatment of Thrombocythemia. *Drugs* 1994;47:809.
- Steurer M, Gastl G, Jędrzejczak WW i sur. Anagrelide for Thrombocytosis in Myeloproliferative Disorders: A Prospective Study to Assess Efficacy, Adverse Event, Profile. *Cancer* 2004;101:2239.
- Saba R, Jabbour E, Giles F i sur. Interferon alpha therapy for patients with essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2001;66:152–9.
- Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2001;66:152–9.
- Martinelli P, Martinelli V, Agangi A i sur. Interferon alfa treatment for pregnant women affected by essential thrombocythemia: case reports and a review. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2016–20.
- Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 2005;129:293–306.
- Watson KV, Key N. Vascular complications of essential thrombocythemia: a link to cardiovascular risk factors. *Br J Haematol* 1993;83:198–203.
- Lahuerta-Palacios JJ, Bornstein R, Fernandez-Deborja FJ i sur. Controlled and uncontrolled thrombocytosis. Its clinical role in essential thrombocythemia. *Cancer* 1988;61:1207–12.

SMJERNICE ZA PREVENCIJU, KONTROLU I LIJEČENJE INFEKCIJA KOJE UZROKUJE METICILIN-REZISTENTNI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)

Izmjena i dopuna poglavlja 7.0.: Liječenje bolesnika s MRSA – infekcijom

GUIDELINES FOR PREVENTION, CONTROL AND TREATMENT OF INFECTIONS CAUSED BY METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA): Changes and updates of chapter 7.0: Treatment of patients with MRSA infection

SMILJA KALENIĆ, MARINA PAYERL PAL, VERA VLAHOVIĆ PALČEVSKI, JASMINKA HORVATIĆ,
TOMISLAV MEŠTROVIĆ, BRUNO BARŠIĆ, VALERIJA STAMENIĆ, IVAN BURCAR, ANDELKO KORUŠIĆ,
MARINKO VUČIĆ, ROK ČIVLJAK, MARIN STANČIĆ, ANA BUDIMIR*

Deskriptori: Stafilokokne infekcije – farmakoterapija, prevencija i kontrola; Meticilin-rezistentni staphylococcus aureus – djelovanje lijeka; Antimikrobni lijekovi – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) važan je bolnički patogen u cijelome svijetu, pa i u Republici Hrvatskoj. Stoga se pristupilo izradi smjernica, kojih je svrha smanjiti broj bolesnika inficiranih/koloniziranih sojevima MRSE u zdravstvenim ustanovama i domovima za starije i nemoćne osobe u Republici Hrvatskoj te na taj način smanjiti morbiditet i mortalitet koji uzrokuje ova bakterija. Interdisciplinarni tim stručnjaka načinio je Smjernice, koristeći se internacionalnim publikacijama i smjernicama koje govore o prevenciji i kontroli MRSE, te liječenju i laboratorijskoj dijagnostici MRSE. Snaga preporuka određena je metodologijom CDC/HICPAC, a kategorizirane su na temelju postojećih znanstvenih podataka, teoretske logične podloge, primjenjivosti i ekonomskog utjecaja. Nakon široke rasprave u stručnim društvima Smjernice su prihvaćene. Nakon toga došlo je do određenih izmjena u mogućnostima liječenja infekcija koje uzrokuje MRSA u Republici Hrvatskoj te je poglavlje 7.0. Liječenje bolesnika s infekcijama koje uzrokuje MRSA izmijenjeno i nadopunjeno prema novim mogućnostima liječenja. Preostali dio Smjernica zasada nije izmijenjen.

Descriptors: Staphylococcal infections – drug therapy, prevention and control; Methicillin-resistant staphylococcus aureus – drug effects; Anti-bacterial agents – therapeutic use, administration and dosage; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is an important pathogen throughout the world, and as well in Croatia. Therefore it was decided to develop guidelines with the aim to reduce the number of patients infected/colonized with MRSA in healthcare facilities and in nursing homes in Croatia, consequently reducing MRSA-related morbidity and mortality. An interdisciplinary team of experts developed these guidelines using existing international guidelines from different countries, and literature reviews about prevention, control, treatment and laboratory diagnosis of MRSA infections. Grades of evidence for specific recommendations were determined using CDC/HICPAC grading system. Categorization is based on existing data, theoretical basis, applicability and economic impact. After a broad discussion in different professional societies, Guidelines were accepted. In the meantime, several new possibilities appeared in the treatment of patients with MRSA infections in Croatia, so the Chapter 7.0 Treatment of patients with MRSA infections is changed and updated according to the new treatment possibilities. The rest of the Guidelines was not changed.

Liječ Vjesn 2010;132:340–344

Uvod

Smjernice za prevenciju, kontrolu i liječenje infekcija koje uzrokuje meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) tiskane su u Liječničkom vjesniku (Liječ Vjesn 2008;130(supl 1):1–32). Dvije godine nakon toga, došlo je s jedne strane do novih saznanja o liječenju bolesnika s infekcijama MRSOM, a s druge strane neki od lijekova koji u trenutku tiskanja Smjernica nisu bili dostupni u nas postali su u međuvremenu dostupni. Stoga se pristupilo obnovi Smjernica u poglavlju o liječenju. Obnovljeno poglavlje izrađeno je istom metodologijom kao i Smjernice.

7.0. Liječenje bolesnika s infekcijom MRSOM

7.1. Infekcije kože i potkožnog tkiva

7.1.1. Liječenje impetiga i furunkula

Za liječenje impetiga i furunkula nisu donesene preporuke (prevalencija MRSE iznimno je malena u ovih infekcija).^{1–5} (Kategorija 2.)

7.1.2. Liječenje vrijeda

Kolonizacija je češća nego infekcija (vidi postupak dekolonizacije, ako je potrebno). Liječenje vrijeda je indicirano ako postoje celulitis, osteomijelitis (*per continuitatem*) ili bakterijemija. Tada valja liječiti prema dolje navedenim preporukama.^{1–5} (Kategorija 2.)

* **Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Smilja Kalenić, dr. med.; Jasminka Horvatić, dipl. ms.; mr. sc. Tomislav Meštrović, dr. med.; Ivan Burcar, dr. med.; doc. dr. sc. Ana Budimir, dr. med.), **Zavod za javno zdravstvo Međimurske županije** (Marina Payerl Pal, dr. med.), **Klinički bolnički centar Rijeka** (prof. dr. sc. Vera Vlahović Palčevski, dr. med.), **Klinička za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«** (prof. dr. sc. Bruno Baršić, dr. med., Rok Čivljak, dr. med.), **Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske** (mr. sc. Valerija Stamenić, dr. med.), **Klinička bolnica Dubrava** (dr. sc. Anđelko Korušić, dr. med.; prof. dr. sc. Marin Stančić, dr. med.), **Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (Marinko Vučić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Kalenić, Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 10. rujna 2010., prihvaćeno 29. rujna 2010.

7.1.3. Liječenje celulitisa

Glikopeptidi (vankomicin 1 g iv. 2× na dan ili teikoplanin 400 mg iv. 1× na dan).⁶⁻⁹ Linezolid (600 mg 2× na dan) posebno ako je dokazana i bakteriemija.^{7,10-16} Daptomicin 1×6 mg/kg intravenski.^{7,17-19}

Tigecyclin bolus 100 mg, zatim 50 mg iv. 2× na dan. Tigecyclin treba primijeniti kod miješanih infekcija gram-negativnim uzročnicima, izuzev *Pseudomonas*.^{7,8,20,21} (Kategorija 1a.)

Tetracikline treba rabiti u odraslih (doksiciklin 2×100 mg po., 5–10 dana), ako je soj osjetljiv *in vitro*, osim ako su infekcije tako teške da nose visok rizik od bakteriemije ili endokarditisa.^{7,22,27,28} (Kategorija 1b.)

U infekcijama koje su rezistentne na monoterapiju mogu se rabiti kombinacije antibiotika (glikopeptidi i rifampicin, glikopeptidi i trimetoprim-sulfometoksazol, sulfometoksazol-trimetoprim i doksiciklin) samo kad su ti antibiotici aktivni *in vitro* (prema antibiogramu), ali korisnost kombinirane terapije je upitna.^{7,23-30} (Kategorija 2.)

Ako je MRSA osjetljiv na makrolide i linkozamide, preporučuje se izbjegavati eritromicin u liječenju zbog brzog razvoja rezistencije. U tom slučaju može se rabiti klindamicin (300–450 mg po. 3× na dan).⁷ (Kategorija 2.)

7.1.4. Infekcije vezane uz venski put ili kateter

Ako je infekcija blaga (samo eritem na izlaznome mjestu katetera), potrebno je ukloniti venski put (ili kateter) i dati peroralnu antimikrobnu terapiju. Parenteralno antimikrobno liječenje nije potrebno.¹⁻⁵ (Kategorija 1b.)

Liječenje nije potrebno kod kolonizacije CVK.¹⁻⁵

Ako je infekcija teška (gnojna sekrecija, celulitis, induracija, infekcija kateterskog kanala, sistemska infekcija – sepsa), valja hitno ukloniti venski put, odnosno kateter i indicirana je parenteralna antimikrobna terapija (glikopeptidi), ili ostali ranije navedeni stafilokokni lijekovi.^{6,7,31} (Kategorija 1b.)

7.2. Liječenje specifičnih kirurških infekcija

7.2.1. Infekcije kirurške rane: površna i duboka incizijska infekcija

Kirurška rana se poslije kirurškog zahvata može kolonizirati sojem MRSA ako je bolesnik bio otprije kliconoša, ili ako je MRSU stekao u bolnici.^{6,7,32,33}

U slučaju nalaza MRSE u obrisku rane, bez općih znakova infekcije, samo uz prisutnost serozne sekrecije iz rane ili/i crvenila samo oko šava, ne treba liječiti antibiotikom, nego samo prilikom previjanja ranu očistiti sterilnom fiziološkom otopinom.

Nakon zacjeljenja rane, ako je indicirano (vidi točku 3.7), provesti dekolonizaciju MRSE u bolesnika.¹⁻⁶

Površnu incizijsku infekciju rane nije potrebno liječiti antibioticima (vidi točku 7.1.2), a duboka se incizijska infekcija rane liječi kao u točki 7.1.3.

7.2.2. Vaskularne proteze

MRSA je česti uzročnik infekcija vaskularnih proteza, koje dovode do okluzije proteze, pseudoaneurizme i u krajnjem slučaju mogu dovesti do gubitka ekstremiteta i smrti. S obzirom na to, valja razmotriti primjenu vankomicina u profilaksi zahvata kod kojih se ugrađuju alogene proteze prema lokalnim preporukama o provođenju kemoprofilakse, ovisno o prevalenciji MRSE i infekcije MRSOM u ustunovi (odjelu) (vidi poglavlje 7.6).

U preoperativnoj pripremi takvih bolesnika preporučuje se provjeriti status MRSE i provesti preoperativnu dekolonizaciju bolesnika.^{7,33,34}

Vaskularne proteze impregnirane rifampicinom učinkovite su u prevenciji infekcija uzrokovanih koagulaza-negativnim stafilokokima, no nisu učinkovite u prevenciji infekcija MRSOM.

7.2.3. Infekcije zglobnih proteza

Kod akutnih infekcija (infekcija unutar 2 tjedna od kirurškog zahvata) indiciran je rani kirurški zahvat – obično revizija operacijskog polja uz zatvorenu protočnu drenažu (najčešće unutar 48 h od pojave znakova infekcije) te sistemska antimikrobna terapija. Antimikrobno liječenje treba provoditi najmanje 6 tjedana (od toga 2–4 tjedna parenteralno).

Kod kroničnih infekcija indiciran je kirurški debridement, uklanjanje proteze, cementa i sekvastara, zatvorena protočna drenaža te sistemska antimikrobna terapija. Antimikrobno liječenje treba provoditi 6–12 mjeseci (od toga najmanje 6 tjedana parenteralno).

Od antimikrobnih lijekova indicirani su glikopeptidi (vankomicin ili teikoplanin).^{7,34-37} (Kategorija 2.)

Kod neuspjeha monoterapije mogu se rabiti i kombinacije dvaju dolje navedenih agensa, ako je soj osjetljiv *in vitro* na oba lijeka: rifampicin (300 mg po. 2× na dan), ciprofloksacin (2×750 mg po. ili 2×400 mg iv.), sulfometoksazol-trimetoprim (960 mg po. 2× na dan).^{34,38-40} (Kategorija 2.)

Klindamicin se može dati peroralno za liječenje sojeva osjetljivih na eritromicin (450 mg 3× na dan). U teških infekcija doza klindamicina može se povisiti na 900 mg 3× na dan iv.^{34,40-42} (Kategorija 1b.)

7.2.4. Osteomijelitis

Lijek prve linije za liječenje osteomijelitisa uzrokovanog MRSOM je vankomicin (2×1 g iv.), ili zbog bolje podnošljivosti teikoplanin (1×800 mg svakih 12 sati prve tri doze, zatim 1×200–400 mg jednom na dan iv. ili im.). U slučaju nepodnošljivosti glikopeptida može se primijeniti daptomicin (1×6 mg/kg iv.). Linezolid i tigeciklin su bakteriostatski lijekovi. Primjena linezolida ograničena je pojavom u slučaju potrebe dužeg liječenja, a farmakokinetika tigeciklina u kostima je nepouzdana. Liječenje je dugotrajno, najmanje 4–6 tjedana. U slučaju infekcije oko koštanih implantata i nemogućnosti njihove zamjene provodi se i značajno dugotrajnije, vrlo mukotrno liječenje.

7.3. Infekcije mokraćnog sustava

Izolacija MRSE iz urina može biti povezana s kontaminacijom urinarnih katetera, cistitisom, infekcijom gornjih dijelova mokraćnog sustava, a može biti i posljedica prolaska MRSE iz krvi u urin. Zbog toga je potrebna temeljita prosudba bolesnika s MRSOM izoliranim iz urina kako bismo primijenili optimalan terapijski pristup. Velika je pogreška propustiti dijagnozu sistemske infekcije (sepsa, endokarditis) kod bolesnika s bakteriurijom uzrokovanom MRSOM.⁴³⁻⁴⁶ Liječenje kompliciranih infekcija mokraćnih putova se provodi glikopeptidima (vankomicin ili teikoplanin) ili daptomicinom.^{47,48} (Kategorija 2.)

7.3.1. Asimptomatska bakteriurija

Asimptomatsku bakteriuriju ne treba liječiti. Promijeniti urinarni kateter i pratiti intenzitet upalnog odgovora. Liječiti samo u slučajevima u kojima se i inače liječi asimptomatska bakteriurija (vidi preporuke ISKRA o liječenju UTI).

7.3.2. Cistitis

Mali su izgledi za eradikaciju infekcije kod kateteriziranog bolesnika. Antistafilokokni lijek primijeniti tek nakon završene bakteriološke dijagnostike (kultura, antibiogram). U slučaju osjetljivosti *in vitro* prednost imaju tetraciklini (doksiciklin, 2×100 mg). Alternativna terapija su sulfometoksazol s trimetoprimom (2×960 mg po.) i nitrofurantoin (1×100 mg po.).^{7,49} (Kategorija 2.)

7.4. Sepsa (bakterijemija)

Vankomicin 2×1 g na dan najmanje 14 dana ili teikoplanin (1×400 – 800 mg na dan).^{9,50,51} (Kategorija 1a.)

Također je moguće primijeniti linezolid (2×600 mg na dan) ili daptomicin (1×6 mg/kg na dan).^{7,11–13,17,19,51–53}

Kod bakterijemije povezane s primjenom centralnih venskih katetera (CVK) obavezno ukloniti/promijeniti CVK.^{1–6,31} (Kategorija 1a.). U neneutropeničnih bolesnika može biti dovoljno ukloniti CVK bez antimikrobnog liječenja.

Liječenje nije potrebno kod kolonizacije CVK.^{1–6}

7.5. Medijastinitis

Liječenje medijastinitisa je u prvom redu kirurško. Medikamentno liječenje sastoji se od davanja glikopeptida (vankomicin ili teikoplanin) tijekom 4–6 tjedana.⁵⁴ (Kategorija 1a.) U slučaju nastanka preosjetljivosti daje se linezolid 2×600 mg iv./po. na dan.⁵⁵ (Kategorija 2.)

7.6. Endokarditis

7.6.1. Endokarditis prirodnih valvula

Vankomicin 2×1 g na dan iv. ili teikoplanin (1×400–800 mg na dan) 4–6 tjedana (Kategorija 1a.) U slučaju nastanka preosjetljivosti daptomicin 1×10 mg/kg na dan kod desnostranog endokarditisa.^{17,52,53,56,57} (Kategorija 2.)

Kod nepokretnih bolesnika moguća je kontinuirana primjena vankomicina (2 g/24 sata) čime se osiguravaju pouzdaniji farmakokinetički/farmakodinamički odnosi.

Posebnu pažnju treba obratiti na pojavu heterogeno rezistentnih VISA (MIK >2 mg/L). U tim slučajevima preporučuje se primjena jedinog baktericidnog dostupnog lijeka daptomicina (8–12 mg/kg).^{7,17,52,53,56–62} (Kategorija 2.)

7.6.2. Endokarditis umjetnih valvula

Glikopeptidi (vankomicin ili teikoplanin) u kombinaciji s rifampicinom 3×300 mg na dan po.³⁴ (Kategorija 1a.)

Kod nepokretnih bolesnika moguća je kontinuirana primjena vankomicina (2 g/24 sata) čime se osiguravaju pouzdaniji farmakokinetički/farmakodinamički odnosi.

Posebnu pozornost treba obratiti na pojavu heterogeno rezistentnih VISA (MIK >2 mg/L). U tim slučajevima preporučuje se primjena jedinoga baktericidnog dostupnog lijeka daptomicina (8–12 mg/kg).^{7,17,52,53,56–62} (Kategorija 2.)

Nakon smirivanja simptoma sepse ili ranije, potrebna je zamjena zalistaka, ako ne postoje kontraindikacije za kirurški zahvat.^{34,63}

7.7. Infekcije dišnog sustava

Infekcije gornjeg dijela respiratornog trakta MRSOM (npr. sinusitis) rijetke su i javljaju se uglavnom u bolesnika nakon kirurških zahvata uha, grla ili nosa ili pak u zdravstvenog osoblja. Preporučuje se liječenje nekim neglikopeptidnim antimikrobnim lijekom, a prema nalazu testova osjetljivosti.^{7,32,33} (Kategorija 2.)

Infekcije donjeg dijela respiratornog trakta MRSOM mogu se javiti u bolesnika s bronhiektazijama, bilo koje etiologije uključujući i cističnu fibrozu. Nema dokaza da je potrebno liječiti odrasle bolesnike s bronhiektazijama ili kroničnom opstruktivnom bolesti pluća s nalazom MRSE jer je teško razlikovati kolonizaciju od infekcije. Ako je potrebno liječenje, valja razmotriti mogućnost liječenja tetraciklinima ili kloramfenikolom (ako je soj *in vitro* osjetljiv).^{7,64,65} (Kategorija 2.)

Pri liječenju pneumonije valja biti siguran da se radi o infekciji MRSOM, a ne o kolonizaciji.

MRSA je često uzročnik kolonizacije ili infekcije u bolesnika na strojnoj ventilaciji. Nalaz MRSE u aspiratu traheje vrlo je nepouzdan (kolonizacija ili kontaminacija). Nalaz MRSE u BAL-u je pouzdaniji, ali ne mora uvijek značiti infekciju. Vjerojatno se radi o infekciji ako je broj kolonija MRSE u 1 ml BAL-a $\geq 10^4$.

Kolonizacija MRSOM se ne liječi, a pneumoniju treba liječiti prema osjetljivosti uzročnika. Sigurnu infekciju MRSOM treba liječiti linezolidom (2×600 mg na dan) ili glikopeptidima (vankomicin ili teikoplanin).^{66–69} (Kategorija 1 A.)

7.8. Infekcije središnjega živčanog sustava

Vankomicin 2–3×1 g na dan iv. tijekom 14 dana.^{7,70}

Kod bolesnika sa 'shunt' meningitisom ili ventrikulitisom vankomicin 2–3×1 g na dan iv. u kombinaciji s rifampicinom 3–4×300 mg na dan po. Vankomicin se može primijeniti i intraventrikularno 20 mg. Efikasnost primjene rifampicina nije potpuno razjašnjena. 'Shunt' treba ukloniti odnosno promijeniti.^{7,34,70}

Kod primjene deksametazona preporučljivo je primijeniti kombinaciju rifampicina zbog bolje penetracije vankomicina u likvor.^{7,70}

Kod apscesa mozga primjenjuje se isto vankomicin 2–3×1 g na dan, ali trajanje liječenja je najmanje 6 tjedana.⁷¹

U slučaju nastanka preosjetljivosti linezolid 2×600 mg na dan iv./po.⁷² (Kategorija 2.)

7.9. Infekcije oka

Površne infekcije oka mogu se liječiti lokalnom primjenom kloramfenikola ili gentamicina.^{7,73} (Kategorija 1b.)

Nema dovoljno dokaza za preporuku o specifičnoj terapiji dubokih infekcija oka (bez kategorije, neriješeno područje).

7.10. Perioperativna antimikrobna profilaksa u bolesnika koloniziranih ili inficiranih MRSOM (Kategorija 2.)

Perioperativna antimikrobna profilaksa provodi se vankomicinom kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antibioticima aktivnim protiv drugih potencijalnih patogena. Daje se vankomicin 1 g, u infuziji tijekom 60 minuta, infuzija treba završiti 1 sat prije zahvata.

U ortopedskoj kirurgiji provodi se profilaksa i teikoplaninom (400 mg iv. prije indukcije anestezije).^{7,33,74,75}

Antimikrobna profilaksa usmjerena protiv MRSE preporučuje se i za:^{7,32,33,74}

1. bolesnike koji imaju kolonizaciju MRSE ili infekciju u anamnezi unutar jedne godine, bez dokumentirane eradikacije
2. bolesnike hospitalizirane više od 5 dana prije operacije na odjelima s visokom incidencijom infekcija MRSOM (više od 10%), odnosno visokom incidencijom MRSE (više od 30%), osobito ako idu na veći kirurški zahvat

3. bolesnike koji nisu došli od kuće, već iz drugih bolnica ili domova za starije i nemoćne osobe, s visokom prevalencijom MRSE (10–30%)
4. bolesnike alergične na peniciline i cefalosporine (anafilaktički šok ili urtikarija u anamnezi).

LITERATURA

1. Carter A, Heffernan H, Holland D i sur. Guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in New Zealand. Wellington: Ministry of Health; 2002.
2. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE i sur. SHEA Guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*, 2003.
3. Dutch Working Party Infection Prevention. Policy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Dutch WIP, 2005.
4. Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI i sur. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. London: BSAC/HIS/ICNA Working party on MRSA UK; 2006.
5. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. CDC Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings. Washington: Center for Disease Prevention and Control; 2006.
6. Gemmel CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. London: Joint BSAC/HIS/ICNA Working party on MRSA UK; 2006.
7. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR i sur. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:849–61.
8. Stevens DL. Treatment for skin and soft-tissue and surgical site infections due to MDR Gram-positive bacteria. *J Inf* 2009;59(S1):32–9.
9. Vancomycin HCl® [prescribing information]. Indianapolis: Eli Lilly and Company; 2001.
10. ZYVOX® [prescribing information]. New York: Pfizer Inc.; 2006.
11. Beibei L, Yun C, Mengli C, Nan B, Xuhong Y, Rui W. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:3–12.
12. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or β -lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:53–66.
13. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002;34(11):1481–90.
14. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(6):2260–6.
15. Itani KM, Weigelt J, Li JZ, Dutttagupta S. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(6):442–8.
16. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg* 2004;188(6):760–6.
17. Novartis Europharm Ltd. Cubicin® (daptomycin) Summary of Product Characteristics. Basel: Novartis; 2009.
18. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skinstructure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1673–8.
19. Livermore DM. Future directions with daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:iii41–iii49.
20. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S341–S353.
21. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis* 2006;43:518–24.
22. Ruhe JJ, Menon A. Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community onset skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(9):3298–303.
23. Daum RS. Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2007;357:380–90.
24. Allen GP i sur. In vitro activities of quinupristin-dalfopristin and cefepime, alone and in combination with various antimicrobials, against multidrug-resistant staphylococci and enterococci in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2606–12.
25. Pavie J, Lefort A, Zarrouk V i sur. Efficacies of quinupristin-dalfopristin combined with vancomycin in vitro and in experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in relation to cross-resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin B-type antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3061–4.
26. Grohs P, Kitzis MD, Gutmann L. In vitro bactericidal activities of linezolid in combination with vancomycin, gentamicin, ciprofloxacin, fusidic acid, and rifampin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:418–20.
27. Allen GP, Cha R, Rybak MJ. In vitro activities of quinupristin-dalfopristin and cefepime, alone and in combination with various antimicrobials, against multidrug-resistant staphylococci and enterococci in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2606–12.
28. Szumowski JD, Cohen DE, Kanaya F, Mayer KH. Treatment and outcomes of infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at an ambulatory clinic. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(2):423–8.
29. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V i sur. In vitro activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:857–64.
30. Deresinski S. Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2009;49(7):1072–9.
31. Mermel LA, Allon M, Bouza E i sur. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1–45.
32. Bode LGM, Kluytmans JA, Wertheim HF i sur. Preventing surgical site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010;362:9–17.
33. Weaving P, Cox F, Milton S. Infection prevention and control in the operating theatre: reducing the risk of surgical site infections (SSIs). *J Perioper Pract* 2008;18(5):199–204.
34. Darouiche RO. Treatment of Infections Associated with Surgical Implants. *N Engl J Med* 2004;350(14):1422–9.
35. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645–54.
36. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury* 2006;37:S59–S66.
37. Betsch BY, Egli S, Siebenrock KA, Täuber MG, Mühlemann K. Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clin Infect Dis* 2008;46:1221–6.
38. Aslam S, Darouiche RO. Antimicrobial therapy for bone and joint infections. *Curr Infect Dis Rep* 2009;11(1):7–13.
39. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Ochsner PE. Role of Rifampin for Treatment of Orthopedic Implant-Related Staphylococcal Infections. *JAMA* 1998;279:1537–41.
40. Darley ESR, MacGowan AP. Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:928–35.
41. Levin TP, Suh B, Axelrod P i sur. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*, report of a clinical failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1222–4.
42. Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD i sur. Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:530–4.
43. Russell JA, Singer J, Bernard GR i sur. Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality. *Crit Care Med* 2000;28:3405–11.
44. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S i sur. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008;12:R110.
45. Niederman MS. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. *Clin Infect Dis* 2006;42:S72–S81.
46. Kumar A, Roberts D, Wood KE. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–96.
47. Wagenlehner FM, Lehn N, Witte W i sur. In vitro activity of daptomycin versus linezolid and vancomycin against Gram-positive uropathogens and ampicillin against enterococci, causing complicated urinary tract infections. *Chemotherapy* 2005;51:64–9.
48. Naber KG. Daptomycin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection due to Gram-positive bacteria. *Infect Dis Clin Practice* 2004;12:322–7.
49. Piercy EA, Barbaro D, Luby JP i sur. Ciprofloxacin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:128–30.

50. Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infection. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:335–44.
51. Cepeda JA, Whitehouse Y, Cooper B i sur. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized double-blind multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:345–55.
52. Grossi PA. Early appropriate therapy of Gram-positive bloodstream infections: the conservative use of new drugs. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(Suppl 4):S31–4.
53. Fowler VG Jr i sur. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *NEJM* 2006;355:653–665.
54. Tom TSM, Kruse MW, Reichman RT. Update: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Screening and Decolonization in Cardiac Surgery. *Ann Thor Surg* 2009;88(2):695–702.
55. Pasic M, Schaffarczyk R, Hetzer R. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) mediastinitis in a heart transplant recipient. *Eur J Cardio-Th Surg* 2004;25:1127–8.
56. Moise PA, Hershberger E, Amodio-Groton MI, Lamp KC. Safety and clinical outcomes when utilizing high-dose (\geq or $=$ 8 mg/kg) daptomycin therapy. *Ann Pharmacother* 2009;43(7):1211–9.
57. Levine DP, Lemp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007;120:S28–33.
58. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F i sur. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(9):2460–7.
59. Patel N, Lubanski P, Ferro S i sur. Correlation between vancomycin MIC values and those of other agents against gram-positive bacteria among patients with bloodstream infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:5141–4.
60. Silverman JA, Perlmuter NG, Shapiro HM. Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2538–44.
61. Bowker KE, Noel AR, MacGowan AP. Comparative antibacterial effects of daptomycin, vancomycin and teicoplanin studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:1044–51.
62. Benito N, Miró JM, de Lazzari E i sur. ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study) Investigators. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009;150(9):586–94.
63. Gutierrez-Martin MA, Galvez-Aceval J, Araji OA. Indications for surgery and operative techniques in infective endocarditis in the present day. *Infect Disord Drug Targets* 2010;10(1):32–46.
64. Miall LS, McGinley NT, Brownlee KG i sur. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84:160–2.
65. Gilligan PH, Gage PA, Welch DF i sur. Prevalence of thymidine-dependent *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1987;25:1258–61.
66. Stein GE, Wells EM. The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft tissue infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and linezolid. *Curr Med Res Opin* 2010 (Epub ahead of print)
67. Wunderink RG i sur. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest* 2008;134:1200–7.
68. Luna CM, Bruno DA, Garcia-Morato J i sur. Effect of linezolid compared with glycopeptides in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* severe pneumonia in piglets. *Chest* 2009;135(6):1564–71.
69. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Hospital-acquired pneumonia in Europe. *Eur Respir J* 2009;33(5):951–2.
70. Naesens R, Ronsyn M, Druwé P, Denis O, Ieven M, Jeurissen A. Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 2009;58(Pt 9):1247–51.
71. Roche M, Humphreys H, Smyth E i sur. A twelve-year review of central nervous bacterial abscesses: presentation and aetiology. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:803–9.
72. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007;41(2):296–308.
73. Fukuda M, Ohashi H, Matsumoto C i sur. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcus ocular surface infection efficacy of chloramphenicol drops. *Cornea* 2002;21(Suppl 2):586–9.
74. Pofahl WE, Goettler CE, Ramsey KM, Cochran MK, Nobles DL, Rotondo MF. Active Surveillance Screening of MRSA and Eradication of the Carrier State Decreases Surgical-Site Infections Caused by MRSA. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):981–6.
75. Muralidhar B, Anwar SM, Handa AI, Peto TEA, Bowler ICJW. Prevalence of MRSA in Emergency and Elective Patients Admitted to a Vascular Surgical Unit: Implications for Antibiotic Prophylaxis. *European J Vasc Endovasc Surg* 2006;32(4):402–7.



**PREPORUKE HRVATSKIH STRUČNIH DRUŠTAVA O LIJEČENJU
MAKROVASKULARNIH I MIKROVASKULARNIH KOMPLIKACIJA
U BOLESNIKA S METABOLIČKIM SINDROMOM I ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 2
– LIJEČENJE PREOSTALOGA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA**

ŽELJKO REINER, VELJKO BOŽIKOV, NIKICA CAR, ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ, SLAVEN KOKIĆ,
ŽELJKO METELKO, DAVOR MILIČIĆ, STOJAN POLIĆ, LUKA ZAPUTOVIĆ, VANJA ZJAČIĆ-ROTKVIĆ

**HRVATSKE SMJERNICE ZA PREVENCIJU MUČNINE I POVRAĆANJA
UZROKOVANIH KEMOTERAPIJOM**

RUDOLF TOMEK, EDUARD VRDOLJAK, DAMIR VRBANEC, DAMIR NEMET, VIŠNJA MATKOVIĆ,
STJEPKO PLEŠTINA, DAMIR GUGIĆ, RENATA DOBRILA DINTINJANA, ANTE BOLANČA,
MIRO SAMARŽIJA, MARIJA PETKOVIĆ

**ISKRA SMJERNICE ANTIMIKROBNOG LIJEČENJA I PROFILAKSE INFEKCIJA
MOKRAČNOG SUSTAVA – HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE**

VIŠNJA ŠKERK, ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ, SAŠA ANDRAŠEVIĆ, EDITA SUŠIĆ,
ANA MLINARIĆ DŽEPINA, VESNA MAĐARIĆ, SLOBODAN MILUTINOVIĆ †, IVAN KRHEN, LJILJANA PERIĆ,
JUGOSLAV BAGATIN, MARIO ČORIĆ, DANIEL FERLIN, IRINA CAZIN, GORDANA TOMAC

**SMJERNICE ISKRA ZA GRLOBOLJU: DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP
– HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE**

ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ, TOMISLAV BAUDOIN, DALIBOR VUKELIĆ,
SUZANA MIMICA MATANOVIĆ, DANIJELA BEJUK, DIANA PUŽEVSKI, MAJA ABRAM, GORAN TEŠOVIĆ,
ZDRAVKO GRGUREV, GORDANA TOMAC, IRINA PRISTAŠ

**SMJERNICE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA ŠTITNJAČU
ZA RACIONALNU DIJAGNOSTIKU POREMEĆAJA FUNKCIJE ŠTITNJAČE**
ZVONKO KUSIĆ, TOMISLAV JUKIĆ, MAJA FRANCESCHI, NINA DABELIĆ, SANJA RONČEVIĆ,
LJERKA LUKINAC, ŽELJKA LABAR, NEVEN MATEŠA, MILJENKO SOLTER, DAMIR DODIG,
MIRKO KORŠIĆ, ZDENKA BENČE-ŽIGMAN

**PREPORUKE HRVATSKIH STRUČNIH DRUŠTAVA O LIJEČENJU
MAKROVASKULARNIH I MIKROVASKULARNIH KOMPLIKACIJA
U BOLESNIKA S METABOLIČKIM SINDROMOM I ŠEĆERNOM BOLESTI
TIPA 2 – LIJEČENJE PREOSTALOGA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA**

**RECOMMENDATIONS OF CROATIAN SOCIETIES ON TREATMENT
OF MACROVASCULAR AND MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS
WITH METABOLIC SYNDROME AND DIABETES TYPE 2 – TREATMENT OF RESIDUAL RISK**

ŽELJKO REINER, VELJKO BOŽIKOV, NIKICA CAR, ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ, SLAVEN KOKIĆ,
ŽELJKO METELKO, DAVOR MILIČIĆ, STOJAN POLIĆ, LUKA ZAPUTOVIĆ, VANJA ZJACIĆ-ROTKVIĆ*

Deskriptori: Šećerna bolest, tip 2 – komplikacije, krv; Metabolički sindrom – komplikacije, krv; Dislipidemije – etiologija, krv, farmakoterapija; Antilipemici – terapijska upotreba; Trigliceridi – u krvi; HDL-kolesterol – u krvi; LDL-kolesterol – u krvi; Kardiovaskularne bolesti – etiologija, prevencija; Dijabetičke angiopatije – prevencija

Sažetak. Rezultati više istraživanja pokazali su da usprkos postizanju ciljeva za ukupni i LDL-kolesterol, arterijski tlak i glikemiju sukladno smjernicama, mnogi bolesnici i dalje imaju velik preostali rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti, kako onih makrovaskularnih tako i mikrovaskularnih. To se osobito odnosi na bolesnike koji imaju dokazanu kardiovaskularnu bolest, šećernu bolest tipa 2, pretilost i/ili metabolički sindrom. Naime, oni često imaju aterogenu dislipidemiju koja je obilježena smanjenim koncentracijama HDL-kolesterola i povećanim trigliceridima u krvi. Kako bi se skrenula pozornost na taj problem, skupina stručnjaka napisala je ove preporuke o terapijskim mogućnostima smanjenja preostalog rizika. Preporuke su prihvatila hrvatska stručna i znanstvena društva (Hrvatsko društvo za aterosklerozu, Hrvatsko društvo za arterijsku hipertenziju, Hrvatsko kardiološko društvo, Hrvatsko dijabetološko društvo, Hrvatsko endokrinološko društvo, Hrvatsko društvo za debljinu, Hrvatsko internističko društvo i Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju).

Descriptors: Diabetes mellitus, type 2 – complications, blood; Metabolic syndrome x – complications, blood; Dyslipidemias – etiology, blood, drug therapy; Antilipemic agents – therapeutic use; Triglycerides – blood; Cholesterol, HDL – blood; Cholesterol, LDL – blood; Cardiovascular diseases – etiology, prevention and control; Diabetic angiopathies – prevention and control

Summary. Quite a number of studies have shown that despite achieving targets for total and LDL cholesterol, blood pressure and glycemia according to the guidelines, many patients remain at high residual risk for cardiovascular diseases (CVD), both macrovascular and microvascular. This is particularly true for patients with established CVD, type 2 diabetes, obesity and/or metabolic syndrome who have very often atherogenic dyslipidemia characterized by decreased plasma concentrations of HDL cholesterol and increased triglycerides. To address this issue a working group of experts has been established to produce this document in order to recommend therapeutic interventions for reducing this residual risk. This document has been endorsed by relevant Croatian scientific and professional societies (Croatian atherosclerosis society, Croatian hypertension society, Croatian cardiac society, Croatian diabetes society, Croatian endocrinology society, Croatian obesity society, Croatian internal medicine society and Croatian society for clinical pharmacology).

Liječ Vjesn 2009;131:1–3

**Definicija preostalog
kardiovaskularnog rizika**

Preostali kardiovaskularni rizik je rizik koji preostaje u bolesnika u kojih su standardnim liječenjem postignute zadovoljavajuće vrijednosti glukoze, krvnog tlaka i kolesterola (ukupnog i LDL-kolesterola), a ipak može doći do razvoja ateroskleroze i njezinih posljedica u velikim i malim arterijama.¹

**Prevencija kardiovaskularnih bolesti
u osoba sa šećernom bolešću tipa 2
i metaboličkim sindromom**

Bolesnici s metaboličkim sindromom i šećernom bolešću tipa 2 posebno su ugroženi od kardiovaskularnih bolesti (KVB).² Poznato je da dijabetes postaje pandemija modernog doba od koje će do 2030. godine oboljeti 350 milijuna ljudi.³ Kad tomu dodamo podatke da dijabetes 2–4 puta povećava rizik od razvitka KVB-a te da su upravo KVB

najčešći uzrok smrti osoba sa šećernom bolešću (55% osoba sa šećernom bolešću umire od bolesti srca, a 10% od cerebrovaskularnih bolesti), problem postaje još veći.^{4,5}

Već su rezultati ispitivanja EAST-WEST pokazali da su osobe sa šećernom bolešću koje nisu preboljele infarkt mio-

* **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta u Zagrebu** (akademik Željko Reiner, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti KB Dubrava** (prof. dr. sc. Veljko Božikov, dr. med.), **Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«**, Zagreb (prof. dr. sc. Nikica Car, dr. med., prof. dr. sc. Željko Metelko, dr. med.), **Interni odjel Opće bolnice Zadar** (prim. dr. sc. Aleksandar Knežević, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Split** (doc. dr. sc. Slaven Kokić, dr. med., prof. dr. sc. Stojan Polić, dr. med.), **Klinika za bolesti srca i krvnih žila Kliničkoga bolničkog centra Zagreb** (prof. dr. sc. Davor Miličić, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Rijeka** (prof. dr. sc. Luka Zuputović, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«**, Zagreb (prof. dr. sc. Vanja Zjačić Rotkvić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Akademik Ž. Reiner, Klinika za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb – Rebro, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 22. listopada 2008., prihvaćeno 22. listopada 2008.

karda (IM) podjednako ugrožene od nastanka koronarnog događaja kao nedijabetičari koji su preboljeli IM.⁶ S druge strane ispitivanje HPS pokazalo da je rizik od nastanka nekoga koronarnog događaja u dijabetičara s koronarnom bolešću u anamnezi tri puta veći nego u dijabetičara koji u anamnezi nemaju koronarne bolesti.⁷

Kontrola glikemije

Dobrom kontrolom glikemije postignuto je da se pri svakom smanjenju Hb1Ac za 1% svi uzroci smrti smanje za 6%, pojava IM za 16%, a razvitak mikroangiopatskih promjena za 25%.⁸ Ispitivanje UKPDS provedeno u skupini od 2 693 dijabetičara dokazalo je da je od čimbenika rizika za nastanak KVB najvažniji povišeni LDL-kolesterol, odmah iza njega je preniski HDL-kolesterol, a dobra regulacija glikemije, odnosno Hb1Ac tek je na trećem mjestu po važnosti.⁹ Dakle, liječenje dislipidemije ključno je za sprječavanje kardiovaskularnih bolesti i smrti u bolesnika sa šećernom bolešću.

Kontrola LDL-kolesterola

Statini koji su se pojavili prije 25 godina značajno su unaprijedili liječenje povišenog ukupnog i LDL-kolesterola. Brojna dobro kontrolirana klinička ispitivanja pokazala su da liječenje statinima nedvojbeno smanjuje smrtnost od koronarne bolesti za 25–35%.^{10,11}

Što je, međutim s preostalim 65–75% rizika i može li se on može smanjiti? Je li sadašnji pristup u liječenju bolesnika s poremećajima lipida u tom smislu dobar?

Dislipidemija u osoba sa šećernom bolešću i bolesnika s metaboličkim sindromom – preostali kardiovaskularni rizik

U osoba sa šećernom bolešću najvažniji i najčešći poremećaj lipida nisu povišeni ukupni i LDL-kolesterol. Naime, poznato je da dijabetičari, kao posebno ugrožena skupina od KVB, često imaju tipičan poremećaj lipida: normalan ili tek umjereno povišen LDL-kolesterol (pri čemu se uglavnom radi o malim, gustim izrazito aterogenim LDL-česticama), povišene trigliceride i snižen zaštitni HDL-kolesterol.¹² Do sada se u liječenju poremećaja lipida uvijek primarno vodilo računa o LDL-kolesterolu odnosno o broju LDL-čestica, ali treba imati na umu da je za razvitak ateroskleroze podjednako važna i kvaliteta LDL-čestica – jesu li one malene i guste pa stoga izrazito aterogene ili veće i manje aterogene.¹³

Slijedom navedenoga, do sada su upravo ukupni i LDL-kolesterol bili glavni cilj liječenja poremećaja lipida i njihovim se smanjenjem rješavalo 25–35% rizika. Preostali dio rizika koji nije odgovarajuće terapijski obuhvaćen povezan je sa sniženim HDL-kolesterolom i povišenim trigliceridima.

HDL-kolesterol

Istraživanja su pokazala da je HDL-kolesterol neovisni čimbenik rizika i onda kada je LDL-kolesterol nizak.¹⁴ Osim toga, valja također naglasiti da u velikog broja bolesnika liječenih statinima HDL-kolesterol i dalje ostaje prenizak usprkos takvoj terapiji.¹⁵ S druge je pak strane dokazano da povišenje HDL-kolesterola za 1% smanjuje rizik od KVB za 3%, dok smanjenje LDL-kolesterola za 1% smanjuje rizik za 1%. Istraživanja su također potvrdila da je niski HDL-kolesterol glavni čimbenik rizika od razvitka ateroskleroze u dijabetesu tipa 2.¹⁶

Trigliceridi

Nedavna metaanaliza 29 istraživanja s ukupno obuhvaćenih 262.525 bolesnika, uključujući i dva novija istraživanja

(The Reykjavik Study i The European Prospective Investigation of Cancer (EPIC) – Norfolk) na 10.158 koronarnih bolesnika, dokazala je praćenjem tijekom 12 godina jasnu povezanost između povišenih triglicerida i KV rizika.¹⁷ Da su trigliceridi neovisni čimbenik rizika, pokazalo je i ispitivanje PROCAM, u kojem je rizik od razvitka KVB bio značajno veći u ispitanika s vrijednostima triglicerida iznad 2,3 mmol/L, bez obzira na koncentraciju LDL-kolesterola.¹⁸

Mikrovaskularne komplikacije

Iako su makrovaskularne komplikacije glavni uzrok smrti dijabetičara, mikrovaskularne komplikacije također uzrokuju niz ozbiljnih poremećaja. Razvitak mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika sa šećernom bolešću je složen i još uvijek nedovoljno spoznat proces bez obzira na sav napredak u liječenju i prevenciji. U ispitivanju STENO 2 dokazano je da intenzivno liječenje (antidijabeticima, antihipertenzivima, statinima i acetilsalicilnom kiselinom) u kombinaciji s preporučenom dijetom i tjelovježbom više usporava razvoj mikrovaskularnih komplikacija od standardnog liječenja.¹⁹ Međutim, postotak nastanka mikrovaskularnih komplikacija tijekom četiri, odnosno osam godina praćenja i dalje je bio visok, posebno kada je riječ o neuropatiji. Nedavna su istraživanja pokazala da postoji jaka povezanost između povišenih triglicerida, sniženog HDL-kolesterola te povišenih malih, gustih LDL-čestica i razvitka makularnog edema u dijabetičara.²⁰ Osim toga, postoji povezanost između nastanka retinopatije i koronarne bolesti.²¹ I te spoznaje upućuju na to da je u prevenciji mikrovaskularnih komplikacija, osim dobre kontrole glikemije i krvnog tlaka, nužno liječiti i sve poremećaje lipida.

Rezultati niza ispitivanja upozoravaju da, bez obzira na dosadašnje standardno liječenje, postoje dodatne mogućnosti prevencije KVB, posebno u dijabetičara.

Terapijske mogućnosti

Poremećaji HDL-kolesterola i triglicerida su česti, obično su međusobno povezani, odnosno udruženi i rijetko su samostalno metabolički poremećaj. Najčešće se radi o sekundarnom poremećaju, uzrokovanom danas čestim stanjima kao što su debljina, smanjena tjelesna aktivnost, pušenje, alkoholizam ili slabo regulirana šećerna bolest. Stoga prve mjere liječenja aterogene dislipidemije trebaju biti nefarmakološke: promjena nezdravog načina života, poglavito prestanak pušenja i prekomjernog unosa alkohola, ispravna prehrana i redovita svakodnevna tjelesna aktivnost te postizanje normalne tjelesne težine. Radi se o dobro poznatim i djelotvornim mjerama, no u stvarnom životu premalo primjenjivanim, koje uvijek moraju biti prvi korak u smanjenju preostalog rizika. U slučaju neuspjeha ili nedovoljne učinkovitosti nefarmakoloških mjera, uz provođenje tih mjera valja započeti liječenje lijekovima.

Fibrati su, a napose fenofibrat, u brojnim ispitivanjima pokazali povoljan utjecaj na čimbenike rizika na koje se do sada nije uspijevalo statinima djelovati u dostatnoj mjeri. Fenofibrat primarno snižava trigliceride, povećava koncentraciju HDL-kolesterola i poboljšava kvalitetu LDL-čestica (snižava koncentraciju malih, aterogenih LDL-čestica i povišuje koncentraciju velikih, manje aterogenih čestica).²² Osim toga, fenofibrat snižava i ukupni kolesterol te LDL-kolesterol, ali manje uspješno nego statini. U ispitivanju DAIS dokazano je da se liječenjem fenofibratom za 40% poboljšavaju i svi angiografski pokazatelji razvitka koronarne bolesti.²³ Ispitivanje FIELD pokazalo je da fenofibrat primarno prevenira razvitak KVB i značajno smanjuje kar-

diovaskularni rizik. Ovo je ispitivanje također pokazalo iznenađujuće dobre rezultate u usporavanju razvitka mikrovaskularnih komplikacija (31% manje retinopatija i 38% manje netraumatskih amputacija udova). U tom ispitivanju nije bio prijavljen ni jedan slučaj rabdmiolize zbog uzimanja fenofibrata.²⁴

Fenofibrat je lijek odlične podnošljivosti koji se može kombinirati sa statinima bez posebnog straha od miopatije a pogotovo rabdmiolize. Istraživanja su primjerice pokazala 15 puta manju učestalost rabdmiolize uz kombinaciju fenofibrata sa statinima, u usporedbi s kombinacijom gemfibrozila i statina.²⁵

Gemfibrozil je inače lijek davanjem kojega se u istraživanju Helsinki Heart Study na 4 081 muškarcu s dislipidemijom postiglo 34%-tno smanjenje rizika od IM i smrtnosti od KVB, a korist je bila osobito velika u bolesnika s povišenim trigliceridima i sniženim HDL-kolesterolom.²⁶ Međutim, upravo zbog povećanog rizika od miopatije i rabdmiolize gemfibrozil se ne preporučuje u kombinaciji sa statinima.

Na temelju dosadašnjih spoznaja, budućnost liječenja osoba sa šećernom bolešću vjerojatno je upravo u kombinaciji statina i fibrata, navlastito fenofibrata, kako bi se potpuno poboljšala dislipidemija i prevenirao razvitak kardiovaskularnih komplikacija. Ispitivanje SAFARI je primjerice pokazalo bolje rezultate u poboljšanju dislipidemije kombinacijom simvastatina i fenofibrata nego davanjem samog simvastatina.²⁷

U smanjenju preostalog rizika može pomoći i nikotinska kiselina (nijacin) koja povisuje HDL-kolesterol za 20–25%.²⁸ Na žalost, liječenje nikotinskom kiselinom, iako ona ima i neka druga protuaterosklerotička svojstva, često prate nuspojave koje bitno utječu na podnošljivost i redovitost uzimanja lijeka.²⁹ Radi se o navalama vrućine i crvenila, poglavito u gornjem dijelu tijela i glavi. Nuspojave vezane uz djelovanje nikotinske kiseline na glikemiju mogu se riješiti prilagodbom antidijabetičke terapije u dijabetičara. Ipak, još nema dovoljno podataka o učincima kombiniranog liječenja nikotinskom kiselinom i statinima na smanjenje preostalog rizika.

Omega-3 masne kiseline u dozi od 2 do 4 grama na dan snižuju trigliceride, a imaju i još neke protuaterosklerotičke učinke.³⁰ To se posebno odnosi na pripravke koji sadržavaju etil-estere tih kiseline. Mogu se kombinirati sa statinima, no još nema rezultata velikih istraživanja koji bi pokazali do koje mjere te kombinacije smanjuju preostali kardiovaskularni rizik.

Europske smjernice za dijabetes, predijabetes i kardiovaskularne bolesti preporučuju sljedeće ciljne vrijednosti lipida u dijabetičara s koronarnom bolesti srca: ukupni kolesterol <4,5 mmol/L, LDL-kolesterol <1,8 mmol/L, HDL >1,0 u muškaraca i >1,2 mmol/L u žena, trigliceridi <1,7 mmol/L. U bolesnika na statinima kod kojih su postignute ciljne vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola, ali koji uz to imaju preniski HDL-kolesterol i/ili previsoke trigliceride (odnosno preostali rizik vezan uz lipide), preporučuje se povisiti dozu statina i razmotriti kombiniranu terapiju dodavanjem fibrata ili eventualno nikotinske kiseline.³¹

LITERATURA

- Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP i sur. The Residual Risk Reduction Initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. A position paper by the Residual Risk Reduction Initiative (R3I). *Diabetes Vasc Dis Res* 2008 (u tisku).
- Merkler M, Reiner Ž. The burden of hyperlipidaemia and diabetes in cardiovascular diseases. *Fundament Clin Pharmacol* 2007;21(Suppl. 2): 1–3.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53.
- <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/index.htm#7>
- Geiss LS, Herman WH, Smith PJ. Heart disease and stroke. NIH Publication 1995;95-1468:233–257.
- Simons LA, Simons J, Engler RL i sur. Diabetes and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998;339:1714.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–16.
- Fowler PBS. The UK Prospective Diabetes Study. *Lancet* 1998;352: 1933.
- Turner RC, Millns H, Neil HAV i sur. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *Brit Med J* Mar 1998;316:823–8.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K i sur. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):S1–S113.
- Reiner Ž, Muačević-Katanec D. Impact of treating dyslipidemia on cardiovascular events. U: Mancini M, Rubba P, ur. *Cardiovascular Diseases: Nutritional and metabolic bases*, Blackwell Scientific Publishers: 2009; str. 218–24. (u tisku).
- Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495–506.
- Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109:42–6.
- Alsheikh-Ali AA, Lin J-L, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvin JT, Karas JH. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2007;100:1499–501.
- Third Report of the NCEP Expert Panel. NIH Publication No. 01-3670 2001. http://hin.nhlbi.nih.gov/ncep_slds/menu.htm
- Drexel H, Aczel S, Marte T i sur. Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol? *Diabetes Care* 2005;28:101–10.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G i sur. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–8.
- Cullen P, Schulte H, Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk: Data from the Münster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998;19:1632–41.
- Gæde P, Vedel P, Larsen N i sur. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383–93.
- Meleth AD, Agrón E, Chan C-C i sur. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4295–301.
- Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D i sur. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:910–18.
- Vakilainen J, Steiner G, Ansquer JC i sur. DAIS Group. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Study (DAIS). *Circulation* 2003;107:1733–7.
- Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905–10.
- The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366: 1849–61.
- Jones PJ, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95:120–2.
- Frick MH, Elo O, Haapa K i sur. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237–1245.
- Grundey SM, Vega GL, Yuan Z i sur. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–8.
- McCormack PL, Keating GM. Prolonged-release nicotinic acid. A review of its use in the treatment of dyslipidaemia. *Drugs* 2005;65:2719–40.
- Brown G. Expert commentary: niacin safety. *Am J Cardiol* 2007;99(6A): 32C–34C.
- Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E, Štajminger G. Uloga omega-3 masnih kiselina iz riba u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. *Liječ Vjesn* 2007;129:350–5.
- Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:88–136.

HRVATSKE SMJERNICE ZA PREVENCIJU MUČNINE I POVRAĆANJA UZROKOVANIH KEMOTERAPIJOM

CROATIAN GUIDELINES FOR PREVENTION OF CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING

RUDOLF TOMEK, EDUARD VRDOLJAK, DAMIR VRBANEC, DAMIR NEMET, VIŠNJA MATKOVIĆ,
STJEPKO PLEŠTINA, DAMIR GUGIĆ, RENATA DOBRILA DINTINJANA, ANTE BOLANČA,
MIRO SAMARŽIJA, MARIJA PETKOVIĆ*

Deskriptori: Protutumorski lijekovi – neželjeni učinci; Mučnina – kemijski izazvana, prevencija; Povraćanje – kemijski izazvano, prevencija; Antiemetici – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. 70–80% bolesnika liječenih kemoterapijom izloženo je mučnini i povraćanju. Mučnina i povraćanje važne su nuspojave onkološkog liječenja te značajno utječu na kvalitetu života bolesnika, a često uzrokuju odgodu i prekid liječenja (slabiju suradljivost bolesnika tijekom liječenja). Ključno načelo antiemetske kontrole je prevencija. Trenutačno dostupni antiemetski lijekovi (kortikosteroidi, antagonisti 5-HT₃-receptora i NK-1-antagonisti) primjenjuju se sami ili u kombinaciji. Koji će antiemetik biti primijenjen ovisi o emetogenom potencijalu pojedinoga kemoterapijskog protokola, prethodnom iskustvu s antiemeticima i predispozicijskim čimbenicima sa strane bolesnika. Noviji lijekovi, uključujući antagoniste 5HT₃-receptora druge generacije palonosetron i NK-1-antagonist aprepitant, nude dodatnu kliničku korist u visoko i umjerenom emetogenom kemoterapiji, posebno za odgodenu mučninu i povraćanje. Namjera ovog antiemetskog vodiča je dosegnuti jedinstvene standarde u zbrinjavanju i liječenju mučnine i povraćanja u Hrvatskoj, a koji bi bili prihvatljivi u našem okruženju – u vodiču su uključeni dostupni lijekovi.

Descriptors: Antineoplastic agents – adverse effects; Nausea – chemically induced, prevention and control; Vomiting – chemically induced, prevention and control; Antiemetics – therapeutic use, administration and dosage; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Approximately 70–80% of all cancer patients receiving chemotherapy experience nausea and/or vomiting. Nausea and vomiting are important side effects of cancer treatment, which can significantly affect a patient's quality of life, leading to poor compliance with further chemotherapy treatment. The main principle of emesis control is prevention. Currently available antiemetic agents corticosteroids, 5-hydroxytryptamine receptor antagonists, and neurokinin-1 antagonists, are used alone or in combination. Antiemetic regimen should be chosen based on the emetogenic potential of the chemotherapy regimen, previous experience with antiemetics, and patient-specific risk factors. Newer agents, including second generation 5-HT₃ receptor antagonist palonosetron and the NK-1 antagonist aprepitant, offer additional clinical benefit in highly and moderately emetogenic therapy, especially in delayed nausea and vomiting. The aim of this Guidelines is to achieve same standards of care in the treatment of nausea and vomiting across Croatia that are applicable in our environment – only available drugs are included in the Guidelines.

Liječ Vjesn 2009;131:49–53

Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom (MIPUK) među najtežim su neželjenim učincima antitumorskog liječenja, čiji intenzitet i incidencija značajno utječu na kvalitetu života bolesnika, suradljivost bolesnika u liječenju, a često su uzrok odustajanja bolesnika od potencijalno kurativnog liječenja. Mučnina i povraćanje javljaju se kod 70–80% bolesnika prije, za vrijeme i nakon kemoterapije.^{1,2} Također, 10–44% bolesnika iskusi anticipatornu mučninu i povraćanje.^{3–6} Mučnina je za bolesnike češći i važniji problem od povraćanja.⁷ Za razliku od lako mjerljivog povraćanja, mučninu je teško precizno stupnjevati ili pak uopće otkriti. Incidencija mučnine i povraćanja u bolesnika na kemoterapiji ovisi o vrsti kemoterapijskog sredstva i njegovu emetogenom potencijalu, dozi citostatika, protokolu, pauci između dva ciklusa kemoterapije i načinu na koji se kemoterapija primjenjuje.^{8,9}

Postoje različite podjele antineoplastičkih lijekova u odnosu na njihov emetogeni potencijal. Jedna od najnovijih

svrstava intravenske antineoplastičke lijekove u 4 skupine prema njihovu potencijalu za izazivanje mučnine i povraćanja¹⁰ (tablica 1).

Incidencija mučnine i povraćanja ovisi i o čimbenicima rizika sa strane bolesnika kao što su: loša kontrola povraćanja

* **Klinika za tumore, Zagreb** (dr. Rudolf Tomek, dr. med.), **Centar za onkologiju, KBC Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.), **Klinika za onkologiju, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.; prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.), **Klinika za hematologiju, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Nemet, dr. med.), **Klinika za ginekologiju, KBC Zagreb** (Višnja Matković, dr. med.), **Klinika za onkologiju, KB Osijek** (doc. dr. sc. Damir Gugić, dr. med.), **Klinika za onkologiju, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, dr. med.; prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.), **Klinika za onkologiju, KB Sestara Milosrdnica, Zagreb** (prof. dr. sc. Ante Bolanča, dr. med.), **Klinika za plućne bolesti, Jordanovac, Zagreb** (prof. dr. sc. Miro Samaržija, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. R. Tomek, Služba za internističku onkologiju i kemoterapiju, Klinika za tumore, Ilica 197, 10000 Zagreb, e-mail:rudolf.tomek@kzt.hr

Primljeno: 30. listopada 2008., prihvaćeno: 26. studenog 2008.

Tablica 1. Emetogeni potencijal intravenskih antineoplastičkih lijekova
Table 1. Emetogenic potential of intravenous antineoplastic drugs

Stupanj / Grade	Lijek / Drug
Razina 4 Visoki emetogeni rizik (>90% učestalost povraćanja bez primijenjene profilakse) /Level 4 High emetogenic risk (>90% frequency of vomiting without prophylaxis)	Karmustin, Cisplatin, Ciklofosfamid >1,500 mg/m ² Dakarbazin, Meklorektamin, Streptozocin, AC protokol /Carmustine, Cisplatin, Cyclophosphamide >1,500 mg/m ² Dacarbazine, Mechlorethamine, Streptozocin, AC protocol
Razina 3 Umjereni emetogeni rizik (31–90% učestalost povraćanja bez primijenjene profilakse) /Level 3 Moderate emetogenic risk (31–90% frequency of vomiting without prophylaxis)	Karboplatin, Ciklofosfamid ≤ 1,500 mg/m ² Citarabin > 1 g/m ² , Daktinomycin, Daunorubicin, Doksorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotekan Oksaliplatin /Carboplatin, Cyclophosphamide 1,500 mg/m ² Cytarabine >1 g/m ² , Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamide, Irinotecan, Oxaliplatin
Razina 2 Niski emetogeni rizik (10–30% učestalost povraćanja bez primijenjene profilakse) /Level 2 Low emetogenic risk (10–30% frequency of vomiting without prophylaxis)	Bortezomib, Cetuximab, Citarabin (100–200 mg/m ²) Docetaksel, Etoposide, 5-Fluorouracil, Gemcitabin, Iksabepilon, Metotreksat, Mitomicin, Mitoksantron, Paklitaksel, Pemetreksed, Temsirolimus, Topotecan Trastuzumab /Bortezomib, Cetuximab, Cytarabine (100–200 mg/m ²) Docetaxel, Etoposide, 5-Fluorouracil, Gemcitabine, Ixabepilone, Methotrexate, Mitomycin, Mitoxantrone, Paclitaxel, Pemetrexed, Temserolimus, Topotecan, Trastuzumab
Razina 1 Minimalni emetogeni rizik (<10% učestalost povraćanja bez primijenjene profilakse) /Level 1 Minimal emetogenic risk (<10% frequency of vomiting without prophylaxis)	Bevacizumab, Bleomicin, Busulfan Fludarabin Kladribin Vinblastin Vinkristin Vinorelbin /Bevacizumab, Bleomycin, Busulfan Fludarabin Cladribine Vinblastine Vincristine Vinorelbine

pri prethodnoj kemoterapiji, ženski spol, mlađa životna dob, prisutna mučnina, parametri kvalitete života ovisni o zdravstvenom stanju (kronični umor), anamneza povraćanja u trudnoći i/ili povraćanja tijekom vožnje, komorbiditet, alkoholizam u anamnezi smanjuje incidenciju MIPUK.¹¹

U proteklih tridesetak godina široke kliničke primjene cisplatine prepoznato je i opisano nekoliko različitih kliničkih emetskih sindroma. Prepoznavanje tih sindroma značajno je pridonijelo racionalnoj primjeni antiemetičkog liječenja, posebno prepoznavanje i razlikovanje akutnog od kasnog/odgođenog povraćanja. Klinički se razlikuju sljedeći emetski sindromi:

Akutno povraćanje koje započinje unutar nekoliko minuta do 24 sata nakon primjene kemoterapije i najjače je izraženo nakon 5–6 sati.^{12,13}

Odgođeno povraćanje uzrokovano kemoterapijom javlja se 24 sata nakon primjene kemoterapije i može trajati nekoliko dana.^{12,13} Češće se javlja nakon primjene cisplatine, karboplatine, ciklofosfamida i antraciklina. Odgođeni mučnina i povraćanje osobito su teški za bolesnika, jer se mogućnost njihova nastanka često previdi.

Anticipatorna mučnina i povraćanje javljaju se prije samog početka kemoterapije kod bolesnika koji su imali nekontroliranu mučninu i povraćanje u prethodnom ciklusu te

su psihološki uvjetovani. Anticipatorna mučnina i povraćanje mogu biti izazvani bolničkim mirisom, zvukovima, pogledom na bolnički prostor i osoblje. Nešto su češći kod mlađih bolesnika s ukupnom stopom pojavnosti od 10 do 44%.^{3–6} Najbolji način za sprječavanje anticipatorne mučnine i povraćanja je kvalitetna kontrola akutne i odgođene mučnine i povraćanja od prvog ciklusa kemoterapije.

Cilj rada

Mučnina i povraćanje su neželjene posljedice kemoterapije koje bolesnici svrstavaju među najveće probleme. Neželjena mučnina i povraćanje mogu dovesti pored pada u kvaliteti života i do niza poremećaja, koji mogu značajno djelovati na zdravstveno stanje bolesnika. Također, jače izražena mučnina i povraćanje mogu dovesti do nemogućnosti ordinacije daljnje kemoterapije te samim tim ugroziti učinkovitost kemoterapije.

Kako bismo uz ograničene materijalne resurse i svijest o važnosti prevencije mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom optimizirali upotrebu dostupnih lijekova, nametnula se potreba za donošenjem smjernica za prevenciju mučnine i povraćanja. Držimo da je prevencija mučnine i povraćanja kao posljedica ordinacije kemoterapije jedna od najmanje definiranih i lošije provedenih onkoloških terapija, iako danas postoji niz vrlo učinkovitih lijekova, a koji se svi nalaze na listi lijekova HZZO-a. Njihova primjena ne zadovoljava o čemu govori i izrazito niska potrošnja tih lijekova u Hrvatskoj u usporedbi sa zemljama Europe.¹⁵ Osim navedenoga postoji i velika razlika u dostupnosti i stupnju propisivanja antiemetika i drugih suportivnih lijekova u različitim onkološkim institucijama u Hrvatskoj. Cilj je ovog rada bio definirati nacionalne smjernice za provođenje antiemetičke terapije. Uvjereni smo da je ovo dobar put k boljoj i uniformnijoj prevenciji mučnine i povraćanja.

Način rada

Pri izradi smjernica radna se grupa, koja se sastojala od stručnjaka iz različitih hrvatskih onkoloških ustanova, sastala na nekoliko radnih sastanaka u organizaciji Hrvatske lige protiv raka i Hrvatskog onkološkog društva. Raspravljalo se o važnosti problema prevencije mučnine i povraćanja te aktualnoj situaciji kod nas koja zahtijeva poboljšanje. Nakon uvida u situaciju u različitim ustanovama u RH, uslijedio je pregled dostupne medicinske literature objavljene u zadnjih 10 godina. Ključne riječi korištene za pretraživanje bile su »CINV« (»chemotherapy induced nausea and vomiting«), antiemetici (»antiemetics«), smjernice kliničke prakse (»clinical practice guidelines«).

Nakon uvida u dostupne smjernice dobre kliničke prakse objavljene od MASCC, NCCN, ASCO, ESMO odlučeno je da se izrade nacionalne smjernice kojima bi se osigurali isti standardi prevencije mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom za sve onkološke bolesnike, neovisno o ustanovi u kojoj se liječe.

Prije publiciranja smjernica svi članovi radne grupe kontaktirani su putem elektronske pošte, radi mogućih nadopuna ili primjedbi na konačan sadržaj smjernica. Sve opaske uključene su u završni tekst smjernica koji je odobren od svih autora.

Načela antiemetičke kontrole

1. Cilj je prevencija mučnine i povraćanja, a ne liječenje.
2. Rizik od mučnine i povraćanja kod bolesnika koji primaju umjereno i visoko-emetogenu kemoterapiju ne

prestaje prvog dana njezine ordinacije, već traje najmanje 4 dana.

- Bolesnici moraju biti zaštićeni cijeli period rizika (odgođeni mučnina i povraćanje).
- Oralne i intravenske formulacije antiemetičkih lijekova imaju jednaku učinkovitost.
- Treba uzeti u obzir nuspojave pojedinog antiemetika (procijeniti je li potrebna prilagodba doze kod starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem jetre i bubrega, postoji li indukcija/inhibicija izoenzima citokrom P450).
- Izbor antiemetika treba se temeljiti na emetskom riziku kemoterapijskog protokola, kako onom od akutnog povraćanja tako i onom od kasnog povraćanja te ranijem iskustvu s antiemetskom terapijom.
- Treba razmotriti ostale moguće uzroke mučnine i povraćanja u bolesnika s tumorom: djelomičnu ili potpunu opstrukciju crijeva, uremiju, vestibularnu disfunkciju.
- Moždane metastaze, elektrolitski disbalans (hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatriemija), konkomitantnu terapiju uključujući opijatnu, gastroparezu induciranu tumorom ili kemoterapijom (vinkristin), psihofiziološke razloge (anksioznost i anticipatornu mučninu i povraćanje).

U proteklih dvadeset godina, od uvođenja antagonista 5-HT₃-receptora u profilaksu/liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom, proveden je velik broj dobro dizajniranih kliničkih studija u kojima je ispitana djelotvornost svih antagonista 5-HT₃-receptora i drugih lijekova u liječenju akutnog i, nešto manje, kasnog/odgođenog povraćanja nakon kemoterapije. Tim smo studijama dobili velik broj informacija na temelju kojih je moguće izraditi smjernice za liječenje MIPUK-a utemeljene na dokazima. Najčešće korištene smjernice su one objavljene od Multinational Association of Supportive Care in Cancer, American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology, i National Comprehensive Cancer Network.^{9,17,18} U tim smjernicama postoji široka podudarnost u svim najvažnijim stavkama, pa su te smjernice vrlo dobra polazna točka i za stvaranje naših nacionalnih smjernica. Važno je napomenuti da u tim smjernicama aprepitant ima dosta važno mjesto.¹⁹ Taj preparat, međutim, još nije dostupan u Hrvatskoj. S obzirom na to u našim preporukama taj će preparat biti naveden samo informativno radi edukacije.

Uobičajena je podjela antiemetičkih lijekova na one s visokim terapijskim indeksom (5-HT₃-antagonisti, NK-1-antagonisti i kortikosteroidi) te na one s niskim terapijskim indeksom (metoklopramid, tietilperazin, olanzapin, dronablon, nabilon).

Antiemetski lijekovi

5-HT₃-antagonisti, (ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron)

Važan su napredak u antiemetskoj profilaksi.²⁰ Pokazali su se učinkovitima u kontroli akutne mučnine i povraćanja.²¹⁻³⁴ Palonosetron je 5-HT₃-antagonist druge generacije koji ima 100 puta veći afinitet vezanja za 5-HT₃-receptore u usporedbi s 5-HT₃-antagonistima prve generacije (ondansetron, granisetron i dolasetron). Uz to poluvrijeme života u plazmi za palonosetron iznosi 40 sati, što je značajno duže od ostalih 5-HT₃-antagonista. Glede nuspojava i sigurnosti palonosetrona ona pak odgovara starijim 5-HT₃-antagonistima.³⁵ Palonosetron se pokazao učinkovitijim u prevenciji odgođene mučnine i povraćanja u odnosu na stariju (I) generaciju 5-HT₃-antagonista.³⁶ Ponavljanje palonosetrona

kod višednevne kemoterapije nije dovoljno dokumentirano, iako je poznato da je primjena sigurna.

Mnoge studije uspoređivale su ondansetron, granisetron, dolasetron mesilat i palonosetron s različitim dozama, načinima primjene i protokolima. Prema tim studijama ondansetron, dolasetron i granisetron djelotvorni su u prevenciji akutne mučnine i povraćanja, ali su manje djelotvorni kada je riječ o odgođenoj mučnini i povraćanju.^{36,37} Dodatak kortikosteroida poboljšava djelotvornost 5-HT₃-antagonista.³⁸ Toksičnost i nuspojave čitave skupine 5-HT₃-antagonista niske su učestalosti i prihvatljive. U standardnim dozama nema toksičnih učinaka koji bi zahtijevali prilagođavanje doze. Najčešće nuspojave su glavobolja, opstipacija i prolazno povišenje razine jetrenih aminotransferaza u serumu.³⁹ U preporučenim dozama jednako su učinkoviti u parenteralnim i peroralnim oblicima.³⁹

NK-1-receptor-antagonisti

U ožujku 2003. FDA je odobrio oralni aprepitant koji selektivno blokira vezanje supstancije P za NK-1-receptore u SŽS-u. Kada se kombinira s 5-HT₃-antagonistima i deksametazonom prije visokoemetogenog protokola s cisplatinom i nastavi s oralnom primjenom zajedno s deksametazonom 2. i 3. dan nakon kemoterapije, značajno poboljšava kontrolu akutne i odgođene mučnine i povraćanja.^{40,41} Odobrena je primjena aprepitanta i za prevenciju mučnine i povraćanja u bolesnika koji primaju umjereno emetogenu kemoterapiju.^{42,43} Metaanaliza 7 randomiziranih kliničkih studija pokazala je da u bolesnika koji primaju visokoemetogenu kemoterapiju NK-1-antagonisti sami ili u kombinaciji sa standardnom terapijom u slučaju akutne emeze nemaju ništa bolji učinak od kontrole, no u slučaju odgođene emeze pokazao se bolji učinak.⁷³ Studije su pokazale da je kombinacija palonosetrona, aprepitanta i deksametazona vrlo učinkovita kod različitih kemoterapijskih protokola s umjerenim i umjereno visokim rizikom od pojave mučnine i povraćanja; 78% bolesnika imalo je kompletan odgovor.⁴³ Aprepitant inducira/inhibira citokrom P450-izoenzime te mijenja metabolizam mnogih lijekova i njihove plazmatske koncentracije.⁴⁵ Stoga ga bolesnici ne smiju uzimati s brojnim lijekovima (pimozid, terfenadin, astemizol, cirsapirid) kako bi se izbjegle nuspojave opasne za život. Jednako tako aprepitant pokazuje i interakcije s nekim kemoterapeutima koji se metaboliziraju preko CYP3A4 (docetaksel, paklitaksel, etopozid, irinotekan, ifosfamid, imatinib, vinorelbin, vinblastin i vinkristin). Aprepitant pokazuje interakcije i s nekemoterapijskim lijekovima (varfarinom, deksametazonom, metilprednizolonom, oralnim kontraceptivima). Njegova primjena s kortikosteroidima zahtijeva redukciju doze. Ako su kortikosteroidi dio kemoterapijskog protokola, dozu ne treba reducirati.

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su danas među najčešće upotrebljivanim antiemetičima. Točan mehanizam njihova antiemetskog učinka još nije potpuno razjašnjen. Snažan antiemetski učinak dokazan je još prije tridesetak godina.⁴⁶ Kod bolesnika koji primaju kemoterapiju niskog emetogenog potencijala djelotvorni su u monoterapiji. Najjači učinak ipak pokazuju u kombinaciji sa snažnijim antiemetičima kao što su 5-HT₃ ili NK-1-antagonisti. Djelotvorni su i kod akutnog i odgođenog povraćanja. Premda se mnogi glukokortikoidi upotrebljavaju kao antiemetici, najviše iskustva skupljeno je s deksametazonom i metilprednizolonom pa se oni danas i najčešće upotrebljavaju.

Ostali lijekovi za prevenciju mučnine i povraćanja

Prije pojave antagonista 5-HT₃-receptora dostupni antiemetički lijekovi bili su fenotiazini, benzamidi, antihistaminici, butirofenoni, kortikosteroidi, benzodiazepini i kanabinoide.⁴⁷⁻⁵⁰

Većinu lijekova za prevenciju mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom možemo klasificirati u antagoniste dopamina i antagoniste serotonina. Kombinacije ovih lijekova su u pravilu učinkovitije od pojedinačne primjene. Olanzapin (tiobenzodiazepin) pokazao se učinkovitim kod akutne i odgođene mučnine i povraćanja u studijama faze II kod bolesnika koji primaju protokole s ciklofosfamidom, doksorubicinom i/ili cisplatinom, ostale studije pokazuju njegovu učinkovitost kod odgođene i refraktorne mučnine i povraćanja.^{51,52} Mora se oprezno primijeniti kod starijih bolesnika (tip II dijabetesa i hiperglikemija).

**SMJERNICE ZA PRIMJENU
ANTIEMETSKE PROFILAKSE PRILAGOĐENE
DOSTUPNOSTI POJEDINIH LIJEKOVA
U HRVATSKOJ**

**Prevencija mučnine i povraćanja kod visoko
i umjereno emetogene kemoterapije***

Osnovu prevencije čini kombinacija:

5-HT₃-antagonist + deksametazon

Preporuke za doziranje 5-HT₃-antagonista 1. dan

- palonosetron** 0,25 mg iv. 1. dan ili
- ondansetron 8-12 mg (maks. 32 mg) iv. 1. dan ili
- granisetron 0,01 mg/kg (maks. 1 mg) iv. 1. dan ili
- tropisetron 5 mg iv. 1. dan

Preporuke za doziranje 5-HT₃-antagonista 2.–5. dan

- ondansetron 8 mg po. bid ili 16 mg po. na dan (ili 8 mg (maks. 32 mg/dan) iv.
- granisetron 1–2 mg po. na dan ili 1 mg po. bid (ili 0,01 mg/kg (maks. 1 mg) iv.
- tropisetron 5 mg po. (ili iv.)***

Preporuke za doziranje glukokortikoida:

		preporučene doze deksametazona
visoki rizik	akutna faza (1. dan)	12 mg–20 mg 1× na dan
	odgođena faza	8 mg 1× na dan 3–4 dana
umjereni rizik	akutna faza (1. dan)	8 mg 1× na dan
	odgođena faza	8 mg na dan 2–3 dana
mali rizik	akutna faza (1. dan)	4–8 mg 1× na dan

Deksametazon je glukokortikoid izbora jer je široko dostupan i prihvatljive cijene. Može biti zamijenjen i drugim glukokortikoidom u ekvivalentnoj dozi.

Dodatak lorazepam/diazepam

Obavezno u slučaju anticipatorne mučnine i povraćanja. Preporučuje se kod anksioznih bolesnika i bolesnika s povećanim rizikom od nastanka mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (prisutno više faktora rizika). Savje-

* Aprepitant 125 mg po. 1. dan, 80 mg po. na dan, 2–3. dan ili fosaprepitant diglumin 115 mg iv. 1. dan, aprepitant 80 mg po. 2–3. dan dio su optimalne antiemetičke kombinacije, ali nisu na listi lijekova HZZO-a.

** Važno je naglasiti da se palonosetron primjenjuje jednokratno, samo prvog dana ordinacije kemoterapijskog protokola.

*** Kratice: iv. = intravenski, po. = peroralno, sk. = supkutano, im. = intramuskularno

tuje se davanje lorazepama u dozi od 0,5 do 2 mg iv. prije kemoterapije ili 0,5 do 2 mg po. svaka 4–6 h, ili diazepam u dozi od 5 do 10 mg iv. prije kemoterapije ili 2 do 5 mg po. 2–4 puta na dan.

Izbor 5-HT₃-antagonista:

Iako se u različitim kliničkim smjernicama navodi da su različiti 5-HT₃-antagonisti međusobno zamjenjivi u ekvivalentnim dozama, kao i da između iv. i po. primjene nema značajnijih razlika, ostaje problem suradnje bolesnika. Nastavak primjene 5-HT₃-antagonista događa se nakon što bolesnik bude otpušten kući pa nerijetko dolazi do neadekvatnog ili neredovitog uzimanje terapije. Jednom nastalu mučninu i povraćanje kasnije je značajno teže spriječiti. U bolesnika koji povraća nastavak po. primjene 5-HT₃ nema smisla.

Palonosetron se preporučuje kod bolesnika na: cisplatinu, karboplatinu, doksorubicinu, dakarbazinu, visokim dozama ifosfamida, mitoksantronu i protokolima koji sadržavaju kombinaciju antraciklina i ciklofosfamida (FAC, FEC, AC/EC).

Jednokratna iv. primjena osigurava profilaksu mučnine i povraćanja koja je neovisna o suradljivosti bolesnika. Jedini je 5-HT₃-antagonist koji pokriva odgođenu mučninu i povraćanje.

**Prevencija mučnine i povraćanja
kod primjene niskoemetogene kemoterapije**

Niski rizik:

- deksametazon 12 mg po. ili iv. na dan ili
- tietilperazin 6,5 do 13 mg po. ili iv. ili sk. ili im. svaka 4 ili 6 sati
- metoklopramid 10–40 mg po. ili iv. svaka 4–6 sati
- ±difenhidramin 25–50 mg po. svaka 4–6 sati
- ±lorazepam 0,5–2 mg po. ili iv. svaka 4–6 sati

Minimalni:

- bez rutinske profilakse
- ako se jave mučnina i povraćanje unutar 24 sata, valja razmisliti o primjeni antiemetika za primarnu profilaksu kao za niski emetogeni potencijal.

Liječenje probojne mučnine i povraćanja

Opće načelo liječenja probojne mučnine i povraćanja jest primjena lijeka iz druge skupine (dopaminski antagonisti, haloperidol, glukokortikoidi i anksiolitici) pri čemu se preporučuje iv. ili rektalni put primjene. Važno je osigurati adekvatnu hidraciju i korigirati elektrolitske poremećaje. Prije sljedećeg ciklusa kemoterapije treba obratiti pozornost na druge moguće uzroke probojne mučnine i povraćanja kao što su: moždane metastaze, elektrolitske abnormalnosti, tumorska infiltracija gastrointestinalnih organa. Treba razmotriti mogućnost dodavanja aprepitanta, konkomitantnih antiemetika (dopaminskih antagonista – metoklopramida, haloperidola), prilagoditi doze i učestalost primjene 5-HT₃-antagonista, a vezano za individualnu reaktivnost bolesnika kada je riječ o kemoterapijskom protokolu. Ako bolesnik ima dispepsiju, treba dodati H₂-blokator ili inhibitor protonske pumpe.⁵³

LITERATURA

1. Morran C, Smith DC, Anderson DA i sur: Incidence of nausea and vomiting with cytotoxic chemotherapy: A prospective randomized trial of antiemetics. *Br Med J* 1979;1:1323–4.
2. Jenns K. Importance of nausea. *Cancer Nurs* 1994;17:488–93.

3. *Nesse RM, Carli T, Curtis GC i sur.* Pretreatment nausea in cancer chemotherapy; A conditioned response? *Psychosom Med* 1980;42:33–6.
4. *Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM i sur.* Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:1601–4.
5. *Carey MP, Burish TG.* Anxiety as a predictor of behavioral therapy outcome for cancer chemotherapy patients. *J Consult Clin Psychol* 1985; 13:860–5.
6. *Morrow GR, Lindke J, Black PM.* Predicting development of anticipatory nausea in cancer patients: Prs examination of eight clinical characteristics. *J Pain Symptom Manag* 1991;6:215–23.
7. *Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR i sur.* 5-Hydroxytryptamine-receptor antagonists versus prochlorperazin efur control of delayed nausea caused by doxorubicin: a URCC CCOP randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:765–72.
8. *Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ i sur.* Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – an update. *Support Care Cancer* 2005;13:80–4.
9. *Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J i sur.* Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006;17:20–8.
10. *Ettinger DS, Bierman PJ Bradbury B i sur.* Antiemesis. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:12–33.
11. *Sullivan JR, Leyden MJ, Bell R.* Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion. *N Engl J Med* 1983;309 (13):796.
12. *Kris MG, Gralla RJ, Clark RA i sur.* Incidence, course and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1985;3:1379–84.
13. *Roila F, Boschetti E, Tonato M i sur.* Predictive factors of delayed emesis in cisplatin patients and antiemetic activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. *Am J Clin Oncol* 1991;14:238–42.
14. *Borison HL, Wang S.* Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953;5:193–230.
15. *IMS data 2007.*
16. *Dodds LJ.* The control of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Hosp Pharm* 1985;10:143–66.
17. *Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR i sur.* American Society of Clinical Oncology guidelines for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24:2932–47 [Erratum, *J Clin Oncol* 2006;24:5431–2.]
18. *Herrstedt J.* Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 2007;18:Suppl 2: ii83–ii85.
19. *Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ i sur.* Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822–30.
20. *Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S i sur.* Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomised phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14:1570–7.
21. *Andrews PL, Bhandari P, Davey PT i sur.* Are all 5-HT₃ receptor antagonist the same? *Eur J Cancer* 1992;28A(suppl 19):S2–6.
22. *Grunberg SM, Koeller JM.* Palonosetron: a unique 5-HT₃ receptor antagonist for the prevention of chemotherapy induced emesis. *Expert Opin Pharmacoter* 2003;4:2297–303.
23. *Grunberg SM, Stevenson LL, Rusell CA i sur.* Dose-ranging phase I study of the serotonin antagonist GR 38032F for prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 1989;7:1137–41.
24. *Chevallier B.* Efficacy and safety of granisetron compared with high dose metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving high-dose cisplatin in a single – blind study. *Eur J Cancer* 1990;26:S33–36.
25. *Cupissol DR, Serrou B, Caubel M.* The efficacy of granisetron as prophylactic anti-emetic and intervention agent in high dose cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 1990;26:S23–27.
26. *De Mulder PHM, Seynaeve C, Vermorken JB i sur.* Ondansetron compared with high dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. *Ann Inter Med* 1990;113: 834–40.
27. *Marty M.* A comparative study of the use of granisetron, a selective 5-HT₃-antagonist versus a standard anti-emetic regimen of chlorpromazine plus dexamethasone in the treatment of cytostatic-induced emesis. *Eur J Cancer* 1990;26(suppl 1):S28–32.
28. *Marty M, Pouillart P, School S i sur.* Comparison of the 5-HT₃ receptor antagonist ondansetron (GR38032F) with high dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med* 1990;322: 816–21.
29. *Soukop M.* A comparison of two doses levels of granisetron in patients receiving high dose cisplatin. *Eur J Cancer* 1990;26(suppl 1):S15–19.
30. *Fraschin G.* Antiemetic activity of ondansetron in cancer patients receiving non cisplatin chemotherapy. *Semin Oncol* 1992;19(4 suppl 10): S41–47.
31. *Kamanabrou D.* Intravenous granisetron establishing the optimal dose. *Eur J Cancer* 1992;28A (suppl 1):S6–11.
32. *Sledge GW Jr, Einhorn L, Nagy C i sur.* Phase III double-blind comparison of intravenous ondansetron and metoclopramide as antiemetic therapy for patients receiving multiple-day cisplatin based chemotherapy. *Cancer* 1992;70:2524–8.
33. *Chevallier B.* The control of acute cisplatin induced emesis – a comparative study of granisetron and combination regimen of high dose metoclopramide and dexamethasone. *Br J Cancer* 1993;68:176–80.
34. *Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ i sur.* Efficacy and safety of granisetron, a selective 5-HT₃-antagonist, in the prevention of nausea and vomiting induced by high dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1994;12:2204–10.
35. *Eisenberg P, Fiugeroa-Vadillo J, Zamora R i sur.* Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98:2473–82.
36. *Rubenstein EB, Gralla RJ i sur.* Palonosetron compared with ondansetron or dolasetron for prevention of acute or delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting:combined results of two phase III trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:729, abstract 2932.
37. *Gralla R, Lichinster M, Van Der Vegt S i sur.* Palonosetron improves prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomised phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Onncol* 2003;14:1570–7.
38. *Lofters WS, Pater JL, Zee B i sur.* Phase III double blind comparison of dolasetron mesylate and ondansetron, and evaluation of the additive role of dexamethasone in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:2966–73.
39. Summary of the European SmPC (Aloxi, Kytril, Navoban, Anzemet).
40. *Mantovani A, Maccio L, Curreli I i sur.* Comparison of the effectiveness of three 5-HT₃ receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy (high dose cisplatin) for the treatment of primary head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:428.
41. *Jordan K, Hinke A, Grothery A i sur.* A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃ receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* 2007;15(9):1023–33.
42. *Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ i sur.* The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Onco* 2003;21(22):4112–9.
43. *Tremont-Lukats IW, Gonzalez-Barbotoe J, Bruera E i sur.* Metaanalysis of neurokinin-1 receptor antagonists (NK-1 RA) for chemotherapy-induced nausea and vomiting (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings* (post-meeting edition). *J Clin Oncol* 2004;22:8047.
44. *Grote T, Hajdenberg J, Cartmell A i sur.* Combination therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: palonosetron, dexamethasone, and aprepitant. *J Support Oncol* 2006;4(8):403–8.
45. *Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK i sur.* Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol* 2004;44:215–23.
46. *Aapro MS, Alberts DS.* High dose dexamethasone for prevention of cisplatin-induced vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981;7: 11–4.
47. *Gralla RJ, Braun TJ, Itri LM i sur.* Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: Randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1981;305:905–9.
48. *Wampler G.* The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs for managing chemotherapy-induced emesis. *Drugs* 1983;23:31–5.
49. *Grossman B, Lessen LS, Cohen P.* Droperidol prevents nausea and vomiting from cisplatin (letter). *N Engl J Med* 1979;301:7.
50. *Srivastava M, Brito-Dellan N, Davis MP i sur.* Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer. *J Pain Symptom Managm* 2003;25:578–82.
51. *Passik SD, Navari RM, Jung SH i sur.* A phase I trial of olanzapine (Zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients: a Hoosier Oncology Group Study. *Cancer Invest* 2004;22:383–8.
52. *Herrstedt J.* Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 2007;18:Suppl 2: ii83–ii85

**ISKRA SMJERNICE ANTIMIKROBNOG LIJEČENJA
I PROFILAKSE INFEKCIJA MOKRAČNOG SUSTAVA
– HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE**

**ISKRA GUIDELINES ON ANTIMICROBIAL TREATMENT AND PROPHYLAXIS
OF URINARY TRACT INFECTIONS – CROATIAN NATIONAL GUIDELINES**

VIŠNJA ŠKERK, ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ, SAŠA ANDRAŠEVIĆ,
EDITA SUŠIĆ, ANA MLINARIĆ DŽEPINA, VESNA MAĐARIĆ,
SLOBODAN MILUTINOVIĆ †, IVAN KRHEN, LJILJANA PERIĆ, JUGOSLAV BAGATIN,
MARIO ĆORIĆ, DANIEL FERLIN, IRINA CAZIN, GORDANA TOMAC*

Deskriptori: Infekcije mokraćnog sustava – klasifikacija, dijagnostika, farmakoterapija; Bakterijske infekcije – farmakoterapija; Antimikrobni lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav – terapijska upotreba; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Smjernice se odnose na dijagnozu, antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava (IMS) u odraslih osoba i djece starije od 12 godina. Donose preporuke za infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava u žena, nekomplirani pijelonefritis, komplicirane IMS s pijelonefritismom ili bez njega, asimptomatsku bakteriuriju te rekurentne IMS. Ne odnose se na spolno prenosive infekcije. Ponajprije su namijenjene liječnicima opće prakse te specijalistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH imenovalo je članove Radne grupe za izradu smjernica za antimikrobno liječenje i profilaksu IMS. Donošenje smjernica financijski je potpomogla Vlada Kraljevine Nizozemske, a stručno međunarodni konzultanti. Smjernice se temelje na dokazima iz sistematski pregledane literature, na lokalnim podacima o osjetljivosti bakterija na antibiotike, na postojećim kliničkim protokolima liječenja i profilakse IMS, kao i prijedlozima i komentarima kolega liječnika tijekom više od 50 tečajeva trajne edukacije o antimikrobnom liječenju i profilaksi IMS održanih u posljednje tri godine. Smjernice su putem interneta <http://iskra.bfm.hr/> i pokusne primjene od dva mjeseca široko predstavljene liječnicima obiteljske medicine te specijalistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama – urolozima, ginekolozima, infektolozima i nefrolozima. Završnu verziju smjernica pregledao je i prihvatio Izvršni odbor Interdisciplinarnе sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike.

Descriptors: Urinary tract infections – classification, diagnosis, drug therapy; Bacterial infections – drug therapy; Antimicrobial agents, urinary – therapeutic use; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. These guidelines refer to diagnosis, antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections in adults and children older than 12 years of age and cover lower urinary tract in females, uncomplicated pyelonephritis, complicated UTI with or without pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria and recurrent UTI. These guidelines do not cover sexually transmitted diseases. The guidelines are primarily intended for use by general practitioners and specialists working in primary health care and hospitals. The members of the Working Group for the development of guidelines on antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections were appointed by the Croatian Ministry of Health and Social Welfare. The project was financially supported by the Dutch government and professional assistance was provided by international consultants. The evidence for this guidelines is based on a systematic review of the literature, local antibiotic resistance data, the existing clinical protocols on the treatment and prophylaxis of UTIs, as well as suggestions and comments made by colleagues physicians during more than 50 continuous medical education courses held in the last three years on antimicrobial treatment and prophylaxis of UTIs. Draft version of the guidelines was available for comments on the web site <http://iskra.bfm.hr> and during the two-month piloting period the guidelines were widely presented to general practitioners, specialists working in primary care and hospitals – urologists, gynecologists, infectious disease specialists, nephrologists. The final version of the guidelines was approved by the Intersectoral Coordination Mechanism for the Control of Antimicrobial Resistance (ISKRA) Board.

Liječ Vjesn 2009;131:105–118

* **Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb** (prof. dr. sc. Višnja Škerk, dr. med.; doc. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.; mr. sc. Saša Andrašević, dr. med.; Irina Cazin, dr. med.), **Zavod za javno zdravstvo Šibensko-kninske županije, Šibenik** (mr. sc. Edita Sušić, dr. med.), **Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba** (Ana Mlinarić Džepina, dr. med.), **Opća bolnica Koprivnica** (Vesna Mađarić, dr. med.), **Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb** (prim. dr. sc. Slobodan Milutinović †, dr. med.), **Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Krhen, dr. med.), **Klinička bolnica Osijek** (doc. dr. sc. Ljiljana Perić, dr. med.), **Klinička bolnica Split** (prof. dr. sc. Jugoslav Bagatin, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb** (dr. sc. Mario Ćorić, dr. med.), **Dom zdravlja Umag** (Daniel Ferlin, dr. med.), **Zavod za transfuzijsku medicinu i staničnu terapiju** (Gordana Tomac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. V. Škerk, dr. med., Zavod za infekcije mokraćnog sustava i nejasna febrilna stanja, Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Mirogojska 8, 10000 Zagreb, e-mail: vskerk@bfm.hr

Primljeno 5. listopada 2008., prihvaćeno 28. siječnja 2009.

Uvod

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije i jedan su od najčešćih razloga propisivanja antimikrobnih lijekova.

IMS heterogena su grupa kliničkih sindroma i bolesti koje se međusobno razlikuju po epidemiologiji, etiologiji, lokalizaciji, težini poremećaja općeg stanja, općim simptomima infekcije, izraženosti lokalnih simptoma infekcije, učestalosti pojavljivanja i sklonosti recidivanju, prisutnosti komplicirajućih čimbenika i riziku od njihova dodatnog nastanka, potrebnoj antimikrobnoj terapiji, ishodu i prognozi.

Cilj liječenja IMS jest nestanak kliničkih simptoma i eradicacija infekcije u svrhu prevencije nastanka recidiva.

Potrebno je liječiti sve simptomatske IMS i asimptomatsku bakteriuriju u odabranih osoba primjenom najmanje toksičnog i ujedno najjeftinijeg antimikrobnog lijeka u adekvatnoj dozi i u dovoljno dugom razdoblju za eradicaciju infekcije.

Antimikrobni spektar primijenjenog lijeka mora pokrivati spektar dokazanog ili očekivanog uzročnika i što je moguće manje poremetiti normalnu crijevnu floru.

Ove se smjernice odnose na dijagnozu, antimikrobno liječenje i profilaksu IMS u odraslih osoba i djece starije od 12 godina te donose preporuke za infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava u žena, nekomplikirani pijelonefritis, komplicirane IMS s pijelonefritsom ili bez njega, asimptomatsku bakteriuriju te rekurentne IMS. Ove smjernice ne odnose se na spolno prenosive bolesti, uretritis, epididimitis, orhitis ili prostatitis koje uzrokuju spolno prenosivi uzročnici.

Smjernice su ponajprije namijenjene liječnicima opće prakse te specijalistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama.

Pridržavanje preporuka koje donose smjernice neće osigurati povoljan ishod u svakom slučaju, niti je cilj ovih smjernica dati pregled svih dostupnih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti. Krajnju odluku o dijagnostičkom i terapijskom izboru za pojedinog bolesnika donosi nadležan liječnik.

Razvoj smjernica

Potreba za donošenjem nacionalnih smjernica – inicijativa ISKRA

Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske inicirala je razvoj nacionalnih smjernica iz nekoliko područja medicine gdje antimikrobna terapija ima važnu ulogu u liječenju bolesnika. Cilj ove inicijative jest osigurati optimalne mogućnosti liječenja bolesnicima oboljelima od infektivnih bolesti, promovirati racionalnu potrošnju antibiotika te razviti strategiju za prevenciju infekcija te kontrolu širenja rezistentnih bakterija. Smjernice su u skladu s hrvatskom strategijom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike koju je prihvatilo Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH prema preporukama Vijeća Europske unije (2002/77/EC). Kod odlučivanja o izboru antibiotičke terapije uzeti su u obzir zbirni podaci Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj i već od 2004. godine postojeće hrvatske smjernice za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava. Smjernice su donesene na temelju principa metodologije AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*).¹

Radna grupa za izradu smjernica

Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH imenovalo je sljedeće predstavnike stručnih društava ili ustanova za članove Radne grupe (RG) za izradu smjernica antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava.

Radna grupa za IMS

- Višnja Škerk, voditeljica, Referentni centar za infekcije mokraćnog sustava Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

Članovi (po abecednom redu):

- Saša Andrašević, Hrvatsko društvo za urogenitalne i spolno prenosive bolesti
- Jugoslav Bagatin, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju
- Mario Ćorić, Hrvatsko društvo za urološku ginekologiju
- Daniel Ferlin, Hrvatsko društvo za obiteljsku medicinu
- Ivan Krhen, Hrvatsko društvo za urologiju
- Vesna Mađarić, Hrvatsko društvo za kemoterapiju
- Slobodan Milutinović, Hrvatsko društvo za nefrologiju
- Ana Mlinarić Džepina, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju
- Ljiljana Perić, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
- Edita Sušić, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
- Arjana Tambić Andrašević, Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

Pregled literature, snaga dokaza i stupnjevi preporuka

Pregled literature

Dokazi koji potkrepljuju ove smjernice temelje se na sistematskom pregledu literature. Za početno pretraživanje dokaza RG koristila se postojećim hrvatskim smjericama za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava;^{2,3} smjericama IDSA za antimikrobno liječenje akutnoga nekomplikiranog bakterijskog cistitisa i pijelonefritisa u žena;⁴ *Guidelines on the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections* koje je sastavila *European Association of Urology*;⁵ *National Clinical Guideline SIGN 88 – Management of Suspected Bacterial Urinary Tract Infections in Adults* koje je donijelo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* u 2006. god.;⁶ Nizozemske smjernice za antimikrobno liječenje kompliciranih infekcija mokraćnog sustava,⁷ kao i člancima navedenim u popisu literature.

Također, pretražene su sljedeće baze podataka časopisa na engleskom jeziku, bez vremenskog ograničenja publiciranja: MEDLINE, *Evidence Based Medicine Reviews*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Pri pretraživanju literature koristili smo se sljedećim ključnim riječima: infekcija mokraćnog sustava, dijagnoza, liječenje.

Lokalni podaci o osjetljivosti bakterija dobiveni su od Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.⁸⁻¹³

Smjernice se temelje na postojećim kliničkim protokolima liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava, kao i prijedlozima i komentarima kolega liječnika tijekom više od 50 tečajeva trajne edukacije o antibiotskom liječenju i profilaksi IMS održanih u posljednje tri godine.

Snaga dokaza

Tablica 1. *Snaga dokaza prema US Agency for Health Care Policy and Research*¹⁴

Table 1. *Levels of evidence according to US Agency for Health Care Policy and Research*¹⁴

Snaga dokaza / Level of evidence	Kategorija dokaza / Type of evidence
Ia	Dokaz na temelju metaanalize randomiziranih kliničkih studija / Evidence obtained from meta-analysis of randomized trials
Ib	Dokaz na temelju najmanje jedne randomizirane studije / Evidence obtained from at least one randomized trial
IIa	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije / Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization
IIb	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kvazi-eksperimentalne studije / Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao npr. komparativne, korelacijske ili prikazi slučajeva / Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
IV	Dokaz na temelju izvješća članova ekspertnih grupa te mišljenja ili kliničkog iskustva priznatih autoriteta / Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

Stupanj preporuke

Tablica 2. *Stupanj preporuke za uporabu smjernica prema US Agency for Health Care Policy and Research*¹⁴

Table 2. *Grades of guideline recommendations, modified according to the US Agency for Health Care Policy and Research*¹⁴

Stupanj preporuke / Grade of recommendation	Vrsta preporuke / Type of recommendation
A	Zahtijeva barem jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obrađuje određeno područje / Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomized trial
B	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja / Based on well-conducted clinical studies, but without randomized clinical studies
C	Preporuka unatoč nedostatku izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete / Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

Savjetovanja i recenzije

Nacionalna društva i ustanove koje podupiru smjernice

Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova spomenuti u odjeljku 2.2. delegirali su svoje predstavnike u radnu grupu za izradu smjernica. Radna grupa izradila je prijedlog smjernica koji predstavlja dokument donesen uz konsenzus svih njezinih članova. Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova obavijestili su sve članove da je prijedlog smjernica dostupan za komentare na internetskoj stranici ISKRE <http://iskra.bfm.hr> tijekom dva mjeseca. Liječnici opće prakse su također, preko mreže predstavnika domova zdravlja, bili obaviješteni o smjernicama i pozvani da o njima daju svoje komentare.

Radna grupa analizirala je dobivene komentare o prijedlogu smjernica i nakon analize primjedaba sastavila konačni tekst za publiciranje.

Pokusna primjena smjernica

Tijekom pokusne primjene od dva mjeseca, smjericama se u svakodnevnoj praksi koristilo pet do deset specijalista urologa, ginekologa, infektologa, nefrologa te 47 liječnika opće prakse. Liječnici koji su se koristili smjericama u pokusnom razdoblju bilježili su svoja zapažanja u posebno izrađeni upitnik, koji se temelji na pitanjima o primjenjivosti odnosno realnosti primjene smjernica. Članovi radne grupe razmotrili su dobivene prijedloge i komentare te ih uzeli u obzir prilikom objavljivanja konačnog teksta za publiciranje.

Međunarodni savjetnici

Kao dio projekta MATRA »Praćenje rezistencije na antibiotike u humanoj medicini« pomoć međunarodnih konzultanata bila je stalno dostupna tijekom izrade smjernica. Projekt je financijski potpomogla Vlada Kraljevine Nizozemske, a provodio ga je Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi. Međunarodni konzultanti iz nizozemske radne grupe o uporabi antibiotika (*nizoz.* Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, SWAB) sudjelovali su u izradi smjernica u nizu radionica o pisanju preporuka te u osobnim kontaktima s članovima radne grupe.

Izvršni odbor ISKRE

Završnu verziju smjernica pregledao je i usvojio Izvršni odbor ISKRA-e u sastavu:

- A. Tambić Andrašević, voditeljica ISKRE, Referentni centar za praćenje antimikrobne rezistencije
- V. Stamenić, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske
- B. Aleraj, Referentni centar za epidemiologiju
- Lj. Betica Radić, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
- T. Buble, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
- I. Francetić, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju
- S. Kalenić, Referentni centar za bolničke infekcije
- V. Mađarić, Hrvatsko društvo za kemoterapiju
- Lj. Maltar, Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodnoga gospodarstva Republike Hrvatske
- M. Payerl Pal, Hrvatski odbor za praćenje antimikrobne rezistencije
- J. Škrin, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju
- A. Tomljenović, Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
- M. Vrca Botica, Hrvatsko društvo obiteljske medicine

Obnavljanje smjernica

Smjernice će se obnavljati/nadopunjavati svakih 5 godina ili ranije, ako bude postojao valjan razlog (npr. porast rezistencije, novi antibiotici).

Klasifikacija IMS

Smjernice su u skladu s IDSA (Infectious Diseases Society of America)¹⁵ i ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)¹⁶ podjelom IMS jer se na taj način jednostavno mogu prepoznati prilikom

Tablica 3.1. Kriteriji za dijagnostiku i antimikrobno liječenje IMS
Table 3.1. Criteria for the diagnosis and antimicrobial treatment of UTI

Kategorija / Category	Kliničke karakteristike / Clinical features	Laboratorijske pretrage / Laboratory examinations	Antimikrobno liječenje / Antimicrobial treatment *
1 Akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava žena u premenopauzi koje nisu trudne / Acute uncomplicated lower urinary tract infections in premenopausal, non pregnant women	Dizurija, urgencija, učestalo mokrenje, suprapubična bol, bez vrućice ili malo povišena temperatura (< 37,5 °C). Simptomi traju kraće od 7 dana. Bez urinarnih simptoma 4 tjedna prije ove epizode, nekomplikirana sporadična epizoda. / Dysuria, urgency, frequency, suprapubic pain, no fever or low grade fever (< 37,5°C), symptoms lasting less than 7 days, no urinary symptoms 4 weeks before this episode, uncomplicated sporadic episode	> dipstick« test leukocitne esteraze (≥ 10 leukocita/mm ²) i > dipstick« test nitrita / dipstick leukocyte esterase test and nitrite test ≥ 10 WBC/mm ³	Prvi izbor / First choice: nitrofurantoin 2×100 mg po. / 7 dana / nitrofurantoin 2×100 mg po. for 7 days Alternativa / Alternative: koamoksiklav 2×1 g po. / 7 dana / co-amoxiclav 2×1 g po. for 7 days cefaleksin 2×1 g po. / 7 dana / cefalexin 2×1 g po. for 7 days norfloksacin 2×400 mg po. / 3 dana / norfloxacin 2×400 mg po. for 3 days
2 Akutni nekomplikirani pijelonefritis / Acute uncomplicated pyelonephritis	Vrućica (>38 °C), zimica, mukla bol, druge dijagnoze isključene, bez klinički dokazane abnormalnosti urotakta (ultrasonografija, radiografija) / Fever (>38°C), chills, flank pain, no history or clinical evidence of urological abnormalities (ultrasonography, radiography)	≥ 10 leukocita/mm ³ / ≥ 10 WBC/mm ³ + ≥ 10 ⁴ bakterija/mL / ≥ 10 ⁴ cfu/mL**	AMBULANTNO LIJEČENJE / AMBULATORY TREATMENT Prvi izbor / First choice: koamoksiklav 2×1 g po. / 10–14 dana / co-amoxiclav 2×1 g po. for 10–14 days Alternativa / Alternative: cefalosporini II. i III. generacije / 10–14 dana (cefuroksim aksetil 2×500 mg po., cefibuten 1×400 mg po., cefiksime 1×400 mg po.) / 2 nd and 3 rd generation cephalosporins for 10–14 days (cefuroxime axetil 2×500 mg po., cefibuten 1×400 mg po., cefixime 1×400 mg po.) ciprofloksacin 2×500 mg po. / 7–10 dana ** / ciprofloxacin 2×500 mg po. for 7–10 days***
3 Komplikirane IMS uključujući sve IMS / Muškaraca / Complicated UTI including all UTI in men	Bilo koja kombinacija simptoma iz 1. i 2. kategorije; jedan ili više čimbenika povezanih s komplikiranom IMS (vidi tekst) / Any combination of symptoms	≥ 10 leukocita/mm ³ / ≥ 10 WBC/mm ³ + Za žene / For females: ≥ 10 ⁵ bakterija/mL* ili ≥ 10 ⁴ bakterija/mL uzorka mokraćne iz katetera	BOLNIČKO LIJEČENJE / HOSPITAL TREATMENT Indikacije za hospitalizaciju su: teška klinička slika koja uključuje neke od navedenih simptoma – malaksalost, temperatura >38,5 °C, retencija urina, nemogućnost oralnog uzimanja antibiotske terapije, indikacije za parenteralnu rehidraciju. / Indications for hospitalization are: severe clinical presentation that includes some of the following symptoms – prostration, fever >38,5 °C, urine retention, impossibility of antibiotic oral intake, pregnancy, indications for parenteral rehydration Ako je hospitalizacija nužna , terapiju započeti parenteralno, zatim prijeći na peroralnu primjenu lijeka nakon kliničkog poboljšanja (nestanak vrućice uglavnom nakon 48–72 h) / if hospitalization necessary start parenteral therapy then switch to oral after clinical improvement (resolution of fever usually at 48–72h): Prvi izbor / first choice: koamoksiklav 3×1,2 g iv. / 10–14 dana / co-amoxiclav 3×1,2 g iv. for 10–14 days u težim slučajevima dodati gentamicin 1×4 mg/kg iv. (3 dana) *** / in severe cases add gentamicin 1×4 mg/kg iv. (3 days) *** Alternativa / Alternative: gentamicin 1×4 mg/kg iv. im.*** / gentamicin 1×4 mg/kg iv. im.*** cefalosporini II. ili III. generacije / 10–14 dana (cefuroksim 3×750–1500 mg iv., ceftriakson 1×1–2 g iv.) / 2 nd or 3 rd generation cephalosporins for 10–14 days (cefuroxime 3×750–1500 mg iv., ceftriaxone 1×1–2 g iv.) ciprofloksacin 2×400 mg iv. / 7–10 dana *** / ciprofloxacin 2×400 mg iv. for 7–10 days*** AMBULANTNO LIJEČENJE / AMBULATORY TREATMENT Prvi izbor / First choice: koamoksiklav 2×1 g po. / 10–14 dana / co-amoxiclav 2×1 g po. for 10–14 days Alternativa / Alternative: cefalosporini II. ili III. generacije / 10–14 dana (cefuroksim aksetil 2×500 mg po., cefibuten 1×400 mg po., cefiksime 1×400 mg po.) / 2 nd and 3 rd generation cephalosporins for 10–14 days (cefuroxime axetil 2×500 mg po., cefibuten 1×400 mg po., cefixime 1×400 mg po.) ciprofloksacin 2×500 mg po. / 7–10 dana *** / ciprofloxacin 2×500 mg po. for 7–10 days***

from categories 1 and 2 above; one or more factors associated with a complicated UTI (see text)

/ $\geq 10^5$ cfu/mL**
or $\geq 10^5$ cfu/mL in straight catheter urine

Za trudnice / For pregnant women:

$\geq 10^5$ bakterija/mL**

/ $\geq 10^5$ cfu/mL**

Za muškarce / For males:

$\geq 10^4$ bakterija/mL**

/ $\geq 10^4$ cfu/mL**

BOLNIČKO LIJEČENJE/ HOSPITAL TREATMENT

Prvi izbor / First choice:

koamoksiklav 3×1,2 g iv. / 10–14 dana / co-amoxiclav 3×1,2 g iv. for 10–14 days

+ gentamicin 1×4 mg/kg iv.*** / 3 dana***^{17,18} / gentamicin 1×4 mg/kg iv.*** for 10 days***^{17,18}

Alternativa / Alternative:

ciprofloksacin 2×400 mg iv. / 7–10 dana*** / ciprofloxacin 2×400 mg iv. for 7–10 days***

cefalosporini II. ili III. generacije / 10–14 dana (cefuroksim 3×750–1500 mg iv., ceftriakson 1×1–2 g iv.) /

2nd or 3rd generation cephalosporins for 10–14 days (cefuroxime 3×750–1500 mg iv., ceftriaxone 1×1–2 g iv.)

U muškaraca/ In males:

AMBULANTNO LIJEČENJE / AMBULATORY TREATMENT

Akutna IMS i sustavni simptomi (vrucica) / Acute UTI and systemic symptoms (fever)

Prvi izbor / First choice:

ciprofloksacin 2×500 mg po. / 2 tjedna*** / ciprofloxacin 2×500 mg po. for 2 weeks***

Alternativa / Alternative:

koamoksiklav 2×1 g po. / 2 tjedna / co-amoxiclav 2×1 g po. for 2 weeks

cefuroksim aksetil 2×500 mg po. / 2 tjedna / cefuroxime axetil 2×500 mg po. for 2 weeks

cefibuten 1×400 mg po. / 2 tjedna / cefibuten 1×400 mg po. for 2 weeks

cefiksim 1×400 mg po. / 2 tjedna / cefixime 1×400 mg po. for 2 weeks

IMS i tegobe koje odgovaraju bakterijskom prostatitisu (uz dizuriju prisutna i perinealna bol i/ili seksualna disfunkcija) / UTI and complaints that correspond to chronic bacterial prostatitis (apart from dysuria, perianal pain and/or sexual dysfunction also present)

Prvi izbor/ First choice:

ciprofloksacin 2×500 mg po. / 4 tjedna*** / ciprofloxacin 2×500 mg po. for 4 weeks***

Alternativa / Alternative:

trimetoprim/sulfametoksazol 2×960 po. / 4 tjedna ako je poznata osjetljivost uzročnika /

trimethoprim/sulfamethoxazole 2×960 po. for 4 weeks if sensitivity of the agent is known

koamoksiklav 2×1 g po. / 4 tjedna / co-amoxiclav 2×1 g po. for 4 weeks

cefuroksim aksetil 2×500 mg po. / 4 tjedna / cefuroxime axetil 2×500 mg po. for 4 weeks

cefibuten 1×400 mg po. / 4 tjedna / cefibuten 1×400 mg po. for 4 weeks

cefiksim 1×400 mg po. / 4 tjedna / cefixime 1×400 mg po. for 4 weeks

BOLNIČKO LIJEČENJE / HOSPITAL TREATMENT

Ako je hospitalizacija nužna, jednako kao gore navedeno osim što terapiju treba započeti parenteralno

(ciprofloksacin 2×400 mg iv.***, koamoksiklav 3×1,2 g iv., cefuroksim 3×1,5 g iv., ceftriakson 1×1–2 g iv.) /

if hospitalization is necessary same as above except start parenteral therapy

(ciprofloxacin 2×400 mg iv.***, co-amoxiclav 3×1,2 g iv., cefuroxime 3×1,5 g iv.,

ceftriaxone 1×1–2 g iv.)

U težim slučajevima dodati gentamicin (1×4 mg/kg iv.**) betalaktamima /

in severe cases add gentamicin (1×4 mg/kg iv.**) to beta-lactams

U trudnica / In pregnant women:

cefalosporini II. (cefuroksim aksetil) i III. generacije (cefibuten ili cefiksim) ili

koamoksiklav /

2nd (cefuroxime axetil) and 3rd (cefibuten or cefixime) generation cephalosporins or co-amoxiclav

cistitis / 7 dana / cystitis for 7 days

pijelonefritis / 10–14 dana (preporučuje se bolničko liječenje) / pyelonephritis for 10–14 days

nitrofurantoin 2–3×100 mg / 7 dana u prvom i drugom trimestru trudnoće samo za cistitis i asimptomatsku bakterijuru /

nitrofurantoin 2–3×100 mg for 7 days in the first and second trimester for cystitis and asymptomatic bacteriuria only

Ako je hospitalizacija nužna, jednako kao gore navedeno osim što terapiju treba započeti parenteralno /

if hospitalization is necessary same as above except start parenteral therapy

Kod bolnički zadobivenih infekcija te infekcija stranih tijela (kateeter) /

In hospital acquired infections & foreign body (catheter) infections

Prvi izbor/ First choice:

netilmicin 1×4–6 mg/kg iv. + ceftazidim 3×1–2 g iv. / 7–14 dana*** /

netilmicin 1×4–6 mg/kg iv. + ceftazidim 3×1–2 g iv. for 7–14 days***

Alternativa / Alternative:

ciprofloksacin 2×400 mg iv. / 7–10 dana*** / ciprofloxacin 2×400 mg iv. for 7–10 days***

Kategorija / Category	Kliničke karakteristike / Clinical features	Laboratorijske pretrage / Laboratory examinations	Antimikrobno liječenje / Antimicrobial treatment *
4 Asimptomatska bakterijurija / Asymptomatic bacteriuria	Bez urinarnih simptoma / No urinary symptoms	<p>≥ 10 leukocita/mm³ / ≥ 10 WBC/mm³ Za žene/For females: ≥ 10⁵ bakterija/mL** istog bakterijskog soja u dvije uzastopne urinkulture srednjeg mlaza urina uzete u razmaku ≥ 24 sata / same bacterial strain in two consecutive mid-stream urine cultures ≥ 24 hours apart Za muškarce / For males: ≥ 10⁵ bakterija/mL** u jednoj kulturi srednjeg mlaza urina / ≥ 10⁵ cfu/mL** in a single mid-stream urine culture</p>	<p>Bez liječenja osim u trudnica, prije invazivnih uroloških i ginekoloških zahvata, u primatelja transplantiranog bubrega i žena s bakterijurijom koja traje 48 h nakon odstranjenja trajnog katetera. / No treatment except in pregnant women, before invasive urologic and gynecologic procedures, in kidney transplant recipients and in women with catheter associated bacteriuria that persists 48 h after indwelling catheter removal. Liječenje prema antibiogramu 3–7 dana. / Treatment according to antibiogram for 3–7 days.</p>
5 Rekurentne IMS / Recurrent UTI	Najmanje tri epizode nekomplicirane infekcije dokazane u urinkulturi u posljednjih 12 mjeseci ili dvije epizode u posljednjih 6 mjeseci; samo žene; bez strukturalnih/funkcionalnih abnormalnosti / At least three episodes of uncomplicated infection documented by culture in the last 12 months or two episodes in the last 6 months: women only; no structural/functional abnormalities	<p>≥ 10 leukocita/mm³ / ≥ 10 WBC/mm³ + Nekomplicirani cistitis ≥ 10⁵ bakterija/mL** / Uncomplicated cystitis ≥ 10⁵ cfu/mL** Nekomplicirani pijelonefritis ≥ 10⁴ bakterija/mL** / Uncomplicated pyelonephritis ≥ 10⁴ cfu/mL** Bolesnice kod kojih je potrebna profilaksa ne smiju imati znakove ni simptome akutne infekcije u času započinjanja profilakse. / Patients suitable for prophylaxis should not have signs and symptoms of acute infection when prophylaxis is initiated.</p>	<p>Liječenje / Treatment Jednako kao i za sporadične epizode, osim što u obzir treba uzeti podatke o prethodno dokazanim izolatima i njihovoj osjetljivosti. / The same as sporadic episodes except that previous isolates and their sensitivity patterns should be taken into account. Profilaksa / Prophylaxis Bolesnicama s rekurentnim IMS preporučuje se jedna od navedenih profilaksa / In patients with recurrent UTI one of the following prophylactic regimens may be recommended: 1. samoliječenje antibioticima preporučuje se 3–7 dana prema nalazu prethodne urinkulture i uspjehu izlječenja prethodne urinarne infekcije (u bolesnika s ≤ 2 epizode nekomplicirane IMS u posljednjih godinu dana) / self-medication with antibiotics is recommended for 3–7 days according to finding of previous urinary culture and the success of treatment during the last urinary infection (in patients with ≤ 2 episodes of uncomplicated UTI in the last year) 2. u pojedinih bolesnicama profilaksa se preporučuje nakon spolnog odnosa (u bolesnika s ≥ 3 epizode nekomplicirane IMS u posljednjih godinu dana) / in some patients taking prophylaxis is recommended after the sexual intercourse (in patients with ≥ 3 episodes of uncomplicated UTI in the last year) 3. kontinuirano uzimanje profilaktičke doze svaku večer ili tri puta na tjedan / continuous intake of prophylactic dose every evening or three times per week. Profilaksa, prema antibiogramu, treba trajati 6 mjeseci ili duže te uključivati ¼ ili ½ terapijske doze / Prophylaxis, according to antibiogram, should last for 6 months or longer and includes ¼ or ½ of therapeutic dose: nitrofurantoina 50–100 mg po. / nitrofurantoin 50–100 mg po. trimetoprim/sulfametoksazol 480 mg po. / trimethoprim-sulfamethoxazole 480 mg po. cefaleksina 250 mg po. / cefalexin 250 mg po. Fluorokinolone treba sačuvati za liječenje simptomatskih infekcija te se samo iznimno mogu rabiti / Fluoroquinolones should be saved for treatment of symptomatic infections and be used only exceptionally norfloksacin 200 mg po. / norfloxacin 200 mg po. ciprofloksacin 125 mg po. / ciprofloxacin 125 mg po. Alternativna profilaksa / Alternative ways of prophylaxis proizvodi brusnice (dva puta na dan) / cranberry products (2 times daily) intravaginalna primjena estrogena / intravaginal estrogen administration intravaginalna primjena suspenzije laktobacila (trenutačno se istražuje, nije standardna mjera) / intravaginal administration of lactobacillus suspension (under research at the moment, not standard of care)</p>

IMS = infekcije mokraćnog sustava; Sve vrijednosti leukociturije odnose se na necentrifugirani urin. / UTI = urinary tract infections; WBC = white blood cells; cfu = colony forming units
 All leukocyturia counts refer to unspun urine.

* Doziranje je prilagođeno referencama^{19,20} ako nije drugačije naznačeno; doze se odnose na odraslu osobu srednje tjelesne težine s normalnom funkcijom bubrega. / Doses are adjusted according to^{19,20}, if not stated otherwise; doses are stated for an average adult body weight and normal kidney function;

** Uropatogeni u kulturi čistog srednjeg mlaza. / Uropathogen in mid-stream urine culture;

*** U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom doze se trebaju prilagoditi (vidi poglavlje: Opće preporuke) / Dosing should be adapted in patients with impaired kidney function (see Section: General recommendations)

prvog posjeta bolesnika liječniku kada se odlučuje o odabiru terapije.

IMS se dijele na:

1. akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava žena u premenopauzi koje nisu trudne
2. akutni nekomplikirani pijelonefritis
3. komplicirane IMS uključujući i sve IMS muškaraca
4. asimptomatsku bakteriuriju
5. rekurentne IMS (nekomplikirane, bez predisponirajućih čimbenika)

Opće preporuke za terapijski pristup svim kategorijama IMS:

Svi bolesnici s IMS trebaju biti dobro hidrirani, a treba im se po potrebi osigurati mirovanje, antipiretici i analgetici. Nakon kliničkog poboljšanja (nestanak vrućice, uglavnom nakon 48–72 h), započetu parenteralnu terapiju treba nastaviti *per os*.^{2,3,5,17–21}

Empirijsku terapiju treba uskladiti s antibiogramom čim su nalazi urinokulture dostupni (antibiotsko liječenje treba uključivati onaj antibiotik koji ima najuži spektar i učinkovito djeluje na dokazanog uzročnika).^{2,3,22}

Aminoglikozide ne treba primjenjivati duže od 10 dana kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Nakon kliničkog poboljšanja (obično nakon 72 h), terapiju aminoglikozidima treba zamijeniti peroralnim antibiotikom. Ako je aminoglikozid dodan beta-laktamskom antibiotiku zbog sinergističkog učinka, nakon 3 dana uz kliničko poboljšanje, terapiju aminoglikozidima treba obustaviti i nastaviti rabiti samo beta-laktamske antibiotike. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom doza lijeka mora se prilagođavati sukladno njegovu stanju^{7,23–25} (Ib, A). Aminoglikozidi ograničeno prodiru u tkivo i izlučuju se putem bubrega. Doziranje se temelji na bolesnikovoj idealnoj ili prilagođenoj tjelesnoj težini i bubrežnoj funkciji. Pažljivim odabirom empirijskog doziranja te praćenjem razine lijeka u serumu osigurava se sigurna i učinkovita primjena ovih lijekova. U bolesnika kod kojih se očekuje trajanje primjene aminoglikozida >2 tjedna preporučuje se učiniti audiometrijski test.

Antimikrobni učinak aminoglikozida ovisi o koncentraciji antibiotika te se jednokratnim doziranjem postiže učinak jednak kao pri višekratnom doziranju, ali je pri jednokratnom doziranju toksični učinak aminoglikozida manji. Jednokratno doziranje primjenjuje se u bolesnika s kreatininskim klirensom >60 mL/min. Gentamicin se primjenjuje u jednokratnoj dozi od 4 do 7 mg/kg^{17,18} (IIa, B). Infekcije uzrokovane pseudomonasom zahtijevaju doze gentamicina od 7 mg/kg^{26,27} (IIa, B).

Kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom doziranje treba prilagoditi klirensu kreatinina.

Udarna doza od 2 mg/kg može se primijeniti kod bolesnika s teškim infekcijama.

Tablica 3.2. Doziranje aminoglikozida u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom

Table 3.2. Aminoglycoside dosing in patients with impaired kidney function

Kreatininski klirens / Creatinine clearance	Doza (gentamicin, tobramicin) / Dose (gentamycin, tobramycin)
40–60 mL/min	1,2 – 1,5 mg/kg/doza IV q12 h / 1.2 – 1.5 mg/kg/dose IV q12 h
20–40 mL/min	1,2–1,5 mg/kg/doza IV q12–24 h / 1.2–1.5 mg/kg/dose IV q12–24 h
<20 mL/min	2 mg/kg udarna doza / 2 mg/kg loading dose

Akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, koje nisu trudne

Najčešći uzročnik akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, a koje nisu trudne, jest *E. coli* (80% slučajeva). *Staphylococcus saprophyticus* također se ubraja među primarne uzročnike infekcije kod mladih žena (5–10% IMS u ovoj skupini).^{28,29} U Hrvatskoj učestalost *S. saprophyticus* niska je (manje od 5%).³⁰ Drugi mikroorganizmi (druge enterobakterije, enterokoki) većinom uzrokuju infekcije uz prisutnost drugih temeljnih bolesti.^{19,31}

U žena s jasnim simptomima nekomplikiranog cistitisa, nalaz od $\geq 10^3$ bakterija po mL čistoga srednjeg mlaza urina smatra se granicom za signifikantnu bakteriuriju uz osjetljivost testa od oko 80%, a specifičnost oko 90%^{5,32,33} (IV, C). U slučaju nejasnih simptoma IMS treba imati na umu da se niski broj bakterija (10^3 /mL) često nalazi i u zdravih žena kao posljedica kontaminacije urina tijekom mokrenja.

Urinokulturu ne treba raditi u zdravih žena sa sporadičnim nekomplikiranim cistitisom, budući da je uzročnik lako predvidiv^{2,3,5,6,19} (IV, C). Ako se stanje bolesnice ne poboljša tijekom empirijske terapije, uzima se uzorak urina za analizu.

Dijagnoza se postavlja na temelju karakterističnih simptoma i nalaza »dipstick« testu. Prema navodima iz literature na infekciju upućuje pozitivan test nitrita i/ili test leukocitne esteraze³⁴ (Ia). Stoga RG predlaže uporaba i »dipstick« testa za analizu leukocitne esteraze i testa nitrita (A).

Iako nalaz leukociturijske govori u prilog dijagnozi infekcije, ne znači uvijek da taj nalaz potvrđuje infekciju, niti ju odsutnost leukociturijske isključuje.³⁵ U laboratorijskoj praksi se kao metoda detekcije leukociturijske najčešće primjenjuje detekcija leukocita u velikome vidnom polju sedimenta urina (povećanje 10×40), pri čemu se nalaz od 5 do 10 leukocita u velikome vidnom polju smatra gornjom granicom normalnog nalaza u urinu zdravih osoba.³⁶ Rabeći ovu metodu dokazivanja leukociturijske, velik broj bolesnika sa signifikantnom bakteriurijom ima negativan nalaz leukociturijske te se ova metoda ne smatra dovoljno osjetljivom. Osjetljivošću se smatra metoda brojenja leukocita u necentrifugiranom urinu, gdje broj >10 leukocita/mm³ predstavlja patološki nalaz.¹⁵ Najjednostavnija metoda određivanja leukociturijske je detekcija leukocitne esteraze. Test leukocitne esteraze je visoko osjetljiv i specifičan ako se obavlja kod simptomatskih bolesnika (osjetljivost 75–96%, a specifičnost 94–98%).^{32,33} Iako negativan nalaz »dipstick« testa smanjuje vjerojatnost za IMS na manje od 20%, IMS se ne može isključiti u simptomatskih žena,³⁴ stoga se kliničkom procjenom stanja bolesnika treba odlučiti da li uzeti uzorak urina za urinokulturu ili naručiti bolesnika na kontrolu ako se simptomi nastave ili pogoršaju.

Povećan broj leukocita u urinu obično je znak infekcije mokraćnog sustava, no može biti i odraz nekih drugih čimbenika kao što su npr. prisutnost katetera, kamenaca, vulvovaginitis, erozije vaginalne i cervikalne sluznice ili dehidracija.³⁷ U takvim slučajevima treba dalje istražiti postojanje spolno prenosivih bolesti ili ginekološku patologiju bolesti.

Radna grupa za izradu smjernica IMS odabrala je nitrofurantoin kao lijek izbora za liječenje akutnih nekomplikiranih infekcija donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, koje nisu trudne, budući da je *E. coli* još uvijek visoko osjetljiva na ovaj antibiotik (97% u Hrvatskoj), rezistencija na lijek se još uvijek sporo razvija usprkos mnogim godinama njegove kliničke primjene,¹³ pristupačnoj cijeni i niskoj toksičnosti. Postoji sumnja na toksičnost ni-

trofurantoina, koja se posebno manifestira kao akutna i kronična plućna bolest. Učestalost ovih nuspojava čini se relativno niskom, prema podacima iz literature^{29,38,39} te osobnim iskustvima članova radne grupe.^{2,3} Simptomi prestaju nakon prestanka primjene lijeka. Posebno treba paziti da se ne zanemare simptomi nuspojava te da se na vrijeme prekine terapija u slučaju njihova pojavljivanja. Radna se grupa odlučila na primjenu nitrofurantoina dva puta na dan zbog efikasnosti te dobre suradljivosti bolesnika.^{40,41}

Nitrofurantoin treba primjenjivati 7 dana budući da ne postoji valjan dokaz da je kraće trajanje terapije jednako učinkovito^{4,42} (Ib, B).

Radna je grupa odabrala 7-dnevno trajanje beta-laktamske terapije za ovu indikaciju, budući da nema dovoljno dobrih dokaza u literaturi da je kraća terapija jednako učinkovita kao i 7-dnevna⁴³⁻⁴⁶ (Ib, A).

Rezistencija *E. coli* na fluorokinolone u Hrvatskoj trenutno iznosi 10% te se fluorokinoloni trebaju čuvati za teže infekcije.¹³ Ako se daje za liječenje nekomplikiranog cistitisa, norfloksacin se ne smije primjenjivati duže od 3 dana, jer je dokazano da je ova terapija jednako učinkovita kao i 7-dnevna. Duže trajanje liječenja može uzrokovati pojavu rezistencije kod normalne fiziološke flore te se stoga treba izbjegavati⁴⁷⁻⁵⁰ (Ia, A).

Rezistencija *E. coli* na najčešće primjenjivane antibiotike za liječenje infekcija mokraćnog sustava u razdoblju od 2001. do 2006. god. prikazana je na tablici 3.3.

Tablica 3.3. Rezistencija *E. coli* na najčešće primjenjivane antibiotike u Hrvatskoj u razdoblju od 2002. do 2006.¹³

Table 3.3. The resistance of *E. coli* to most common antibiotics in Croatia in the period from 2002–2006¹³

Antibiotik / Antibiotic	Rezistencija (intermedijarna) % / Resistant (intermediate) %				
	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.
nitrofurantoin / nitrofurantoin	4 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	2 (1)
trimetoprim-sulfametoksazol / trimetoprim-sulfamethoxazole	25 (0)	22 (0)	25 (0)	24 (1)	24 (0)
amoksicilin / amoxicillin	47 (1)	47 (1)	44 (1)	49 (1)	52 (1)
cefaleksin / cephalexin	11 (5)	9 (4)	9 (6)	11 (8)	8 (5)
koamoksiklav / co-amoxiclav	8 (4)	6 (4)	5 (3)	5 (4)	4 (4)
cefuroksim / cefuroxim	5 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (2)	2 (2)
ceftibuten / ceftibuten	3 (0)	2 (0)	2 (0)	1 (0)	2 (0)
ceftriakson / ceftriaxson	3 (0)	2 (0)	2 (0)	1 (0)	2 (0)
gentamicin / gentamicin	7 (1)	5 (0)	5 (0)	6 (0)	6 (0)
norfloksacin / norfloxacin	8 (0)	8 (0)	7 (0)	10 (0)	10 (1)
ciprofloksacin / ciprofloxacin	7 (0)	8 (0)	7 (0)	10 (0)	10 (1)

Akutni nekomplikirani pijelonefritis

Iako se za rutinsku dijagnostiku preporučuje kriterij značajne bakteriurije od $\geq 10^4$ bakterija po mL čistoga srednjeg mlaza urina, u 80–95% slučajeva akutnog pijelonefritisa nalazi se $\geq 10^5$ bakterija.⁵¹

Radna grupa za izradu smjernica IMS odabrala je koamoksiklav kao lijek izbora za liječenje akutnoga nekomplikiranog pijelonefritisa zbog niske rezistencije *E. coli* (5% rezistentni i 4% intermedijarno osjetljivi sojevi u Hrvatskoj u 2005. g.),¹³ relativno uskog spektra djelovanja i netoksičnosti. U slučaju bolničkog liječenja, terapiju treba započeti parenteralno (3×1,2 g), a u ambulantnih bolesnika peroralno (2×1 g)⁵² (Ib). Dok je za liječenje pneumokoknih (respiratornih) infekcija koamoksiklav primijenjen dvaput na dan (2×1 g) očito djelotvorniji od doziranja 3×625 mg, suprotno vrijedi

za gram-negativne (IMS) infekcije. Udio klavulanske kiseline je veći u dozi od 3×625 mg, što je bitno za gram-negativne uzročnike (infekcije IMS), ali nebitno za gram-pozitivne uzročnike (infekcije respiratornog sustava). Međutim, neke su studije pokazale jednaku kliničku djelotvornost obaju doziranja u liječenju IMS⁵³ te je RG odlučila preporučiti primjenu 2×1 g koamoksiklava računajući na bolju suradljivost bolesnika i manje nuspojave.

Alternativna terapija uključuje cefalosporine II. i III. generacije te ciprofloksacin. Međutim, ove lijekove treba čuvati za osobe alergične na penicilin s obzirom na moguću razvoj rezistencije^{54,55,56,57} (IIa, B).

U slučaju anafilaktičke reakcije na penicilin, beta-laktami se ne smiju primjenjivati, a lijek izbora je ciprofloksacin.⁵⁴ Beta-laktamska terapija treba trajati 10–14 dana^{26,58,59} (IV, C). Ciprofloksacin treba primjenjivati 7–10 dana^{60,61} (Ib, A).

U hospitaliziranih bolesnika terapiju treba započeti parenteralno, a u težih slučajeva koamoksiklav treba kombinirati s gentamicinom za sinergijski učinak te širi spektar djelovanja⁵⁸ (IV, C).

Jedina kombinacija antibiotika s dokazanim sinergijskim učinkom jest kombinacija beta-laktama i aminoglikozida^{62,63} (Iib, B). Čak i nakon mnogo godina uporabe aminoglikozida, rezistencija *E. coli* još je uvijek niska te iznosi 6% na gentamicin i 1% na netilmicin.¹³ Preporučuje se primjena aminoglikozida jednom na dan budući da je ova doza najmanje jednako djelotvorna kao i višestruka te ujedno i manje toksična (Ib, A).

Komplicirane IMS

Komplicirajući čimbenici infekcija mokraćnog sustava:

1. muški spol
2. trudnoća
3. bolnički dobivena infekcija
4. prisutnost katetera, stenta ili splinta (uretralni, ureteralni ili renalni) ili intermitentna kateterizacija mokraćnog mjehura
5. vezikoureteralni refluks i druge funkcionalne ili anatomske abnormalnosti urinarnog trakta (rezidualni urin nakon mokrenja >100 mL; kemijske ili radijacijske ozljede uroepitela; opstruktivna uropatija bilo koje etiologije uključujući opstrukciju vrata mokraćnog mjehura, neurogeni mokraćni mjehur, kamence, tumore; postoperacijske anomalije urotrakta i različite derivacije mokraće)
6. bubrežna insuficijencija (kreatininski klirens <30 mL/min) i transplantacija
7. intervencija na urotraktu unatrag 15 dana
8. uzimanje antibiotika unatrag 2–3 mjeseca
9. trajanje simptoma IMS dulje od 7 dana
10. šećerna bolest
11. imunosupresija ili imunokompromitirajuća bolest

IMS u muškaraca

U starijih muškaraca IMS su česte i uglavnom povezane s instrumentalnim zahvatima i opstrukcijom vrata mjehura, dok su u muškaraca mlađih od 50 godina IMS vrlo rijetke i uglavnom povezane s abnormalnostima mokraćnog sustava. Stoga se sve IMS u muškaraca svrstavaju u grupu kompliciranih IMS. IMS u muškaraca mogu biti i nekomplikirane uz laganu eradikaciju uzročnika, no takve su infekcije vrlo rijetke.⁵¹ U većine muškaraca u kojih se u tijeku infekcije javlja febrilitet prisutna je subklinička infekcija prostate.⁶⁴

Simptomi prostatitisa su, uz dizuriju, perinealna bol i seksualna disfunkcija.

Trimetoprim/sulfametoksazol i ciprofloksacin su antibiotici koji dobro prodiru u prostatu te se preporučuju u terapiji IMU u muškaraca^{65,66,67,68} (IIB, B). Kako je rezistencija *E. coli* na kotrimoksazol u Hrvatskoj veća od 20%, Radna grupa za izradu smjernica odlučila se za ciprofloksacin u empirijskoj terapiji. Ako antibiogram uzročnika pokaže da se radi o izolatu osjetljivom na kotrimoksazol, kotrimoksazol se može primijeniti u ciljanoj terapiji. Terapija ciprofloksacinom ili kotrimoksazolom treba trajati najmanje 2 tjedna, a u slučaju izraženih simptoma prostatitisa 4 tjedna^{69,70} (Ib, A).

U slučaju rezistencije uzročnika na oba antibiotika može se primijeniti koamoksiklav ili cefalosporin, sam ili u kombinaciji s aminoglikozidom, jer ovi antibiotici pokazuju dobar prodor u prostatu tijekom akutne upale.^{66,68}

Komplicirane IMS uz prisutnost funkcionalnih ili anatomskih abnormalnosti

Prvi korak u liječenju kompliciranih IMS jest pronalazak i eliminacija predisponirajućeg čimbenika.^{2,3,5}

Antibioticima treba liječiti samo simptomatske epizode kompliciranih IMS.^{5,71}

Akutne simptomatske epizode treba liječiti koamoksiklavom i gentamicinom u hospitaliziranih bolesnika ili ciprofloksacinom ako se liječe ambulantno. Uzorak urina za urinokulturu treba prikupiti prije početka antibiotske terapije. Empirijsku antibiotsku terapiju treba prilagoditi prema prethodnim nalazima urinokulture ili antibiogramu.

Bolničke IMS i IMS uz prisutnosti stranog tijela (kateter)

IMS povezane sa stranim tijelom često su bolnički stečene ili imaju jednake uzročnike kao IMS dobivene u bolnici. Bilo koja invazivna dijagnostička ili terapijska intervencija također može rezultirati nozokomijalnom infekcijom. Što je kateter duže prisutan, veće su šanse za bakteriuriju. Nakon 30 dana kateterizacije (dugotrajna kateterizacija) bakteriurija (često s više od dva uzročnika) nalazi se u gotovo svih bolesnika s trajnim urinarnim kateterom.^{5,72,73} Intermitentna kateterizacija povezana je s manjom učestalosti asimptomatske bakteriurije.⁷⁴

U asimptomatskih bolesnika s trajnim kateterom, urinokultura se ne preporučuje kao rutinski test, budući da su bakteriurija i leukociturija najčešće prisutne^{6,75} (IIa, B).

Bakteriuriju bez simptoma ne treba liječiti antibioticima^{74,75} (Ib, A).

U bolesnika s dugotrajnim uvedenim urinarnim kateterom, asimptomatska bakteriurija i leukociturija su česte i ne treba ih liječiti antibioticima^{5,6,75-77} (Ib, A).

Dugotrajna antibiotska profilaksa kod kateteriziranih bolesnika se ne preporučuje budući da može dovesti do infekcija rezistentnim uzročnikom⁷⁷⁻⁷⁹ (Ib, A).

Urinokulturu treba učiniti samo kod akutnih simptomatskih epizoda.⁵ Iznimke ovom pravilu opisane su u poglavlju o asimptomatskoj bakteriuriji.

Simptome akutne IMS u bolesnika s urinarnim kateterom ponekad nije jednostavno odrediti.⁸⁰

Povišena tjelesna temperatura nespecifičan je znak IMS, međutim, u odsutnosti drugih mogućih uzroka te u kombinaciji sa suprapubičnom ili lumbalnom boli i općom težinom kliničke slike te pogoršanjem mentalnog statusa može biti povod antimikrobnom liječenju^{6,81,82} (IIa, B).

Pri odabiru empirijske terapije treba uzeti u obzir širi spektar uzročnika uključujući i *P. aeruginosa*. Stoga se Radna grupa za IMS odlučila za ceftazidim i aminoglikozid kao prvi izbor liječenja. Empirijsku terapiju treba prilagoditi prethodnim nalazima i lokalnim podacima o rezistenciji. Prije početka terapije ili promjene postojeće terapije treba uzeti urinokulturu. S obzirom na formiranje biofilma, odstranjenje katetera važan je dio u liječenju bolesnika.⁵

U slučaju ambulantnog liječenja jedini peroralni antibiotik s antipseudomonasnom djelatnošću je ciprofloksacin. Trajanje terapije jednako je kao i za bilo koje druge komplikirane IMS.

Ispiranje mjehura s antibiotikom nije učinkovito i ne preporuča se⁷⁹ (IIB, B).

IMS u trudnica

U trudnica, pobir na asimptomatsku bakteriuriju ($\geq 10^5$ bakterija/mL u dvije uzastopne kulture srednjeg mlaza urina, u razmaku ≥ 24 sata) treba učiniti u prvom trimestru trudnoće te u slučaju ranije poznate IMS ili asimptomatske bakteriurije, prilikom svakog posjeta liječniku do poroda^{71,83,84} (Ia, A).

Trudnice koje nemaju pozitivnu urinokulturu prilikom probira u prvom tromjesečju trudnoće ne moraju ponoviti urinokulturu.⁶

Većina simptomatskih IMS u trudnica prezentira se kao akutni cistitis. Radna grupa za IMS predlaže uporabu betalaktamskih antibiotika (7 dana za cistitis, 14 dana za pijelonefritis) budući da su učinkoviti u liječenju IMS i sigurni za uporabu u trudnoći^{85,86} (Ib, A). Kinoloni, tetracikini i trimetoprim/sulfametoksazol se u trudnoći NE SMIJU primjenjivati.⁵² Nitrofurantoin se može rabiti u liječenju cistitisa i asimptomatske bakteriurije 7 dana, ali samo u prvom i drugom trimestru trudnoće.^{87,88}

IMS u žena u postmenopauzi

IMS u žena u postmenopauzi treba liječiti jednako kao i kod žena u premenopauzi.⁵ Međutim, potreban je detaljan fizikalni pregled zbog uroloških i ginekoloških poremećaja te u skladu s tim i liječenje predisponirajućih čimbenika.

Asimptomatska bakteriurija

Asimptomatska bakteriurija je česta u zdravih pojedinaca, a posebno u osoba sa strukturnim ili funkcionalnim abnormalnostima.^{5,89}

Jedino se trudnice i bolesnici s invazivnim urološkim intervencijama svrstavaju u grupu visokorizičnih pojedinaca za razvoj simptomatske infekcije s teškim ishodom. Stoga se liječenje asimptomatske bakteriurije u ovih bolesnika preporučuje^{29,71,90} (Ia, A).

Asimptomatska bakteriurija u starijih osoba vrlo je česta i ne treba se liječiti^{5,76,78}, (Ib, A).

U bolesnika s dugotrajnom kateterizacijom asimptomatska bakteriurija i leukociturija su česte i ne treba ih liječiti antibioticima^{5,6,75,76,77} (Ib, A). Jedina iznimka su bolesnici visokorizični za razvoj teških komplikacija (neutropenični), bolesnici koji se podvrgavaju urološkim zahvatima, bolesnici sa infekcijom *Serratia marcescens* budući da ova vrsta ima velik potencijal da uzrokuje bakteremiju i ponekad je liječenje ovih bolesnika opravdano ako mu je cilj eradikacija ovog posebno opasnog uzročnika s bolničkog odjela.⁹¹⁻⁹³ U bolesnika s trajnim kateterom urinokultura se ne preporučuje kao rutinski test, budući da su bakteriurija i leukociturija vrlo često prisutne^{6,75} (IIa, B).

Postoje valjani dokazi da kratkotrajno antibiotsko liječenje žena s asimptomatskom bakteriurijom nakon kratkotrajne kateterizacije značajno smanjuje rizik od dobivanja simptomske infekcije^{5,94} (Ib). Stoga Radna grupa za IMS predlaže probir ovih bolesnica na bakteriuriju (A).

Smjernice za pripremu bolesnika za operacije velikih zglobova (kuka i koljena) uključuju pretragu urina i preporučuju liječenje asimptomatske bakteriurije u ovih bolesnika^{95,96} (IV, C). Prospektivna studija je pokazala da su bakterije preoperativno prisutne u urinu rijetko uzročnici infekcije rane ili zgloba nakon operacije kuka⁹⁷ (IIa) te nalaz asimptomatske bakteriurije nije indikacija za odgađanje operacije (B).

Rekurentne IMS

Procjenjuje se da će u 20–30% žena s IMS, IMS biti rekurentna.⁹⁸ Predispozicija za rekurentnu IMS može se djelomice pripisati genetici, a djelomice ovisi o rizičnom ponašanju. Rizični čimbenici povezani s rekurentnom IMS su: IMS u osoba mlađih od 15 godina, IMS u majki, uporaba spermicida te učestalost spolnih odnosa.^{5,99}

Epizode rekurentne IMS treba liječiti jednako kao i sporadične epizode cistitisa ili pijelonefritisa. Međutim, u obzir treba uzeti rezultate mikrobioloških pretraga prethodnih epizoda, dok se urinokultura treba uraditi prije započetog liječenja.

Za asimptomatsku reinfekciju vrijedi jednaki terapijski pristup kao i za asimptomatsku bakteriuriju, te se u većine žena ne treba liječiti.^{19,99}

U nekih žena akutne egzacerbacije IMS su tako učestale da narušavaju normalan svakodnevni život, pa se u takvim slučajevima može uvesti profilaksa IMS.^{100,101,102}

Dugotrajno profilaktičko uzimanje antibiotika, dnevno ili postkoitalno, pokazalo se uspješnim u smanjenju kliničkih rekurencija u usporedbi s placebom.¹⁰³ Međutim, treba uzeti u obzir rizike od dobivanja nuspojava (oralna ili vaginalna kandidoza, gastrointestinalni simptomi). Također, rizik od selekcije rezistentnih mikroorganizama je značajan.⁹⁹ Čini se da profilaksa ne mijenja prirodni tijek rekurentne IMS i čim se profilaksa prestane uzimati, većina žena ponovno postaje podložna reinfekciji. U bolesnika s niskim postotkom rekurencija, koji su kooperativni, preferira se bolesnički inicirano samoliječenje.¹⁰⁴ U takvih slučajeva posebno treba paziti na edukaciju bolesnika kako bi na vrijeme prepoznali simptome prave IMS.

Dugotrajna antibiotska profilaksa u bolesnika s trajnim kateterom ne preporučuje se budući da može dovesti do infekcije uzrokovane rezistentnim uzročnicima^{77,78,79} (Ib, A).

Antimikrobna profilaksa može se primijeniti u bolesnika u kojih je učestalost i težina simptomske epizode takva da teško narušava bolesnikov kvalitetu života.⁶

Produžena terapija niskim dozama antibiotika vrlo vjerojatno selektira rezistentne bakterije i u tom smislu treba poticati alternativne oblike profilakse.

Priljevci brusnice razlikuju se po svojoj jačini, ali postoji dovoljno dobrih dokaza koji podupiru učinkovitost ovih proizvoda u profilaksi rekurentnih IMS^{6,105–107} (Ia, A).

Estrogen ima važnu ulogu u održavanju normalne vaginalne flore i sprječava atrofične promjene u epitelu vagine. Pojedine su studije dokazale da estrogen smanjuje učestalost rekurencija u žena u postmenopauzi^{5,30,108} (Ib). Međutim, metaanaliza sigurnosti i učinkovitosti pripravaka vaginalnog estrogena pokazala je proturječne rezultate kod smanjenja simptoma IMS.¹⁰⁹ Sigurnost dugotrajne uporabe estrogena tek se treba ispitati. Radna grupa ne preporučuje

rutinsku primjenu estrogena kod svake žene u postmenopauzi s rekurentnom IMS, iako nekim bolesnicama može koristiti.

Primjena intravaginalnih pripravaka laktobacila ima za cilj obnoviti fiziološku floru vagine čime bi se smanjila kolonizacija tog područja drugim bakterijama. Učinkovitost ovih preparata se još ispituje.^{110–112}

Bitne činjenice pri interpretaciji mikrobioloških nalaza i liječenju IMS

- Nalaz bakterija u urinu ne znači nužno i bolest

Urin je normalno sterilan, no distalni dio uretre koloniziran je saprofitnom florom susjednih regija te čak i pažljivo uzet uzorak izmokrenog urina može biti kontaminiran tim mikroorganizmima. Kako su ti isti mikroorganizmi i mogući uzročnici uroinfekcija, često je teško razlučiti istinsku bakteriuriju od kontaminacije urina saprofitnom florom distalne uretre. Kass je 1957. g. pokazao da nalaz bakterija u izmokrenom urinu veći od 10^5 bakterija/mL dobro korelira s nalazom bakterija u urinu dobivenim kateterizacijom mjehura, dok manji broj bakterija u izmokrenom urinu najčešće predstavlja kontaminaciju.¹¹³ Od tada je nastao pojam »signifikantna bakteriurija« koji podrazumijeva nalaz od 10^5 ili više bakterijau/mL urina i uz prisutnost simptoma upućuje na infekciju mokraćnog sustava.

Danas su važeći kriteriji za »signifikantnu bakteriuriju« administrativno postavljeni poštujući mogućnost da kod nekih kategorija IMS čak i manji broj bakterija, u kombinaciji sa specifičnim kliničkim simptomima, može predstavljati značajan nalaz. Pri tome treba imati na umu da malen broj bakterija i u tim kategorijama, ipak, u većini slučajeva znači kontaminaciju. Kako mikrobiološkom laboratoriju nisu dostupni svi klinički podaci o bolesniku, laboratoriji izdaju nalaze i malog broja bakterija ($\geq 10^3$ bakterija/mL) za slučaj da se radi o nekom od tih rijetkih bolesnika, ali pri tome dolazi do velikog broja lažno pozitivnih nalaza koji nerijetko vode u nepotrebnu uporabu antibiotika.

Uropatogenim bakterijama se u prvom redu smatra *E. coli*, a u mladih žena i *S. saprophyticus*, dok za ostale bakterijske vrste (druge enterobakterije, enterokoki) treba tražiti čvršće kriterije (veći broj bakterija) za povezanost s kliničkim simptomima.¹¹⁴

Infekcije u 95% slučajeva izaziva jedna vrsta bakterija tako da nalaz većeg broja raznih bakterijskih vrsta u urinu obično predstavlja kontaminaciju.

- Pravilno uzimanje urina srednjeg mlaza

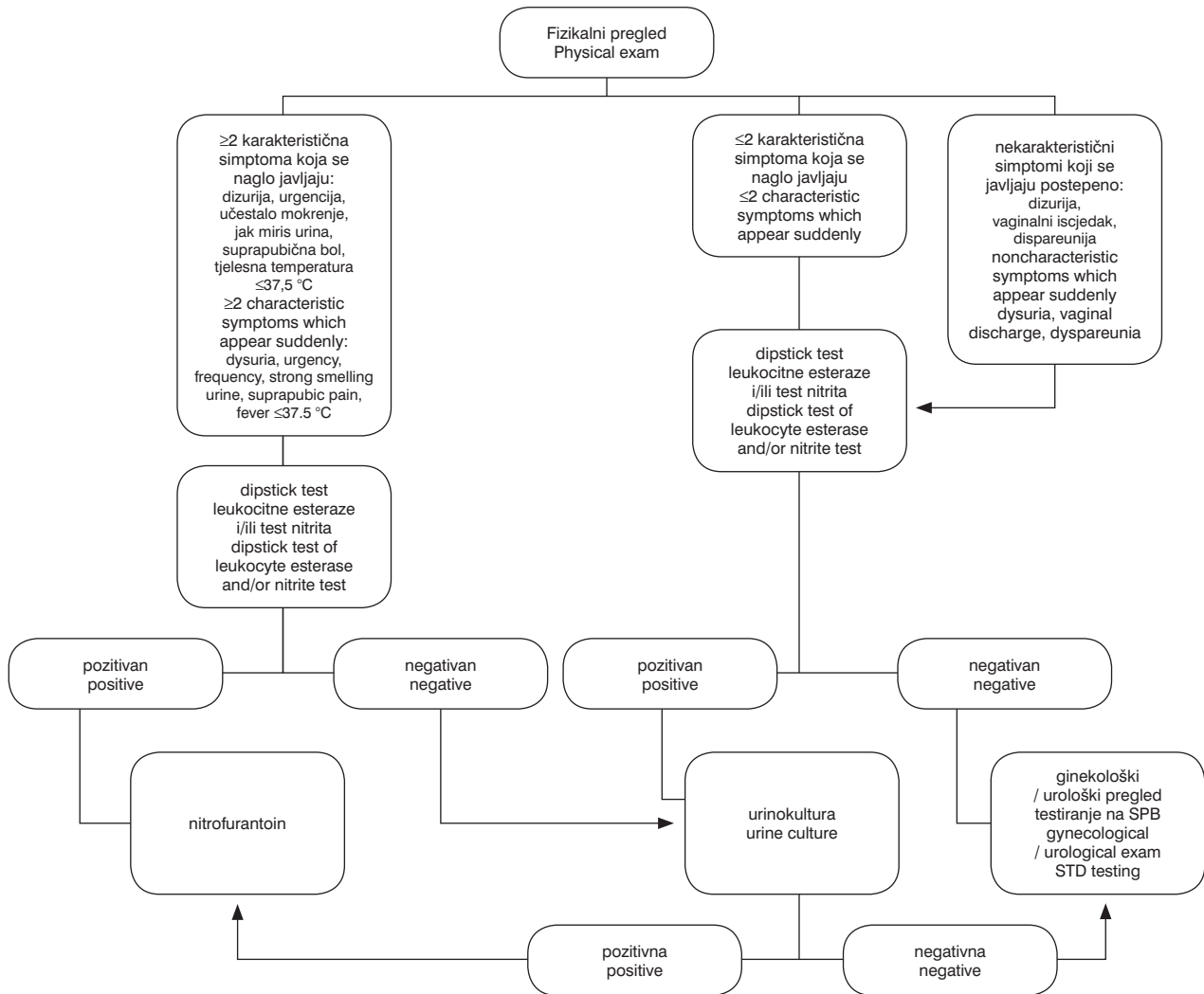
Za analizu se uzima prvi jutarnji urin ili uzorak urina nakon četiri sata nemokrenja. Prije uzimanja uzorka, genitalije treba oprati sterilnom fiziološkom otopinom (dezinficijensi se ne smiju rabiti).

- Urin treba obraditi unutar dva sata od uzimanja

Lažno pozitivne kulture urina mogu se dobiti ako se urin ne obradi odmah nakon uzimanja te se u njemu mali broj kontaminirajućih bakterija naknadno razmnoži do značajnih koncentracija. Stoga urin treba odmah nasaditi na hranjive podloge, a ako to nije moguće, uzorak urina može stajati na $+4^{\circ}\text{C}$ do 24 sata.

- Dijagnoza IMS temelji se ponajprije na simptomima i znakovima

Dijagnoza IMS postavlja se ponajprije na temelju kliničke slike, a mikrobiološki nalaz pri tome nije toliko bitan za postavljanje dijagnoze koliko za identifikaciju uzročnika i njegove osjetljivosti na antibiotike ako klinički znakovi upućuju



Slika 1. Dijagnoza i liječenje nekomplikiranih IMS u žena koje nisu trudne
Figure 1. Diagnosis and treatment of uncomplicated UTI in nonpregnant women

na infekciju. Glavna vrijednost urinokulture je identifikacija bakterija i njihove osjetljivosti na antibiotike.⁶

Simptomi učestalog i bolnog mokrenja ne moraju nužno biti povezani s infekcijom mokraćnog mjehura, već mogu biti odraz uretritisa ili vaginitisa uz istodobnu kontaminaciju urina bakterijama.

Rutinska urinokultura nakon provedene terapije se ne preporučuje u asimptomatskih bolesnika, osim u trudnica.³⁷

- Asimptomatska bakteriurija najčešće ne zahtijeva antibiotsko liječenje

Bakteriurija je česta u starijih osoba i osoba s dugotrajnim urinarnim kateterom.^{5,6}

Asimptomatsku bakteriuriju treba liječiti antibioticima samo ondje gdje postoji uvjerljiv dokaz da eradikacija bakteriurije rezultira značajnim zdravstvenim dobtkom uz prihvatljiv rizik. U starijih osoba asimptomatska bakteriurija je česta i postoje valjani dokazi da je liječenje više štetno nego korisno. Nasuprot tomu, liječenje bakteriurije u trudnica donosi više dobra nego štete.

Asimptomatskom bakteriurijom ne smije se proglašavati nalaz bilo kojeg broja bakterija u samo jednom uzorku urina u žena (kriteriji za dijagnozu i terapiju asimptomatske bakteriurije opisani su na tablici 3.1.).

Leukociturija koja prati asimptomatsku bakteriuriju nije indikacija za antimikrobno liječenje.^{4,15}

Zaključci iz literature

Snaga dokaza	Tvrdnja (literaturni navod/snaga dokaza)
IV	Urinokulturu nije potrebno raditi u mlađih žena sa sporadičnim nekomplikiranim cistitisom budući da je uzročnik infekcije lako predvidiv. ^{2,3,5,6,19}
IV	Nitrofurantoin je lijek izbora za liječenje akutnih nekomplikiranih infekcija donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, koje nisu trudne, budući da je <i>E. coli</i> još uvijek visoko osjetljiva na ovaj antibiotik. ^{2,3,13}
II	Nitrofurantoin treba primjenjivati 7 dana budući da ne postoje valjani dokazi da je kraća terapija jednako učinkovita. ^{4,42}
IV	Radna grupa za izradu smjernica IMS odabrala je koamoksiklav kao lijek izbora za liječenje akutnoga nekomplikiranog pijelonefritisa zbog niske rezistencije <i>E. coli</i> (4% rezistentni i 4% intermedijarno osjetljivi sojevi u Hrvatskoj u 2005. g.), ¹³ relativno uskog spektra djelovanja i netoksičnosti.
IV	Empirijsku terapiju treba uskladiti s antibiogramom čim su nalazi urinokulture dostupni. ^{2,3,22,58}

Snaga dokaza	Tvrđnja (literaturni navod/snaga dokaza)
IV	Ovisno o težini bolesti, terapiju treba započeti parenteralno te u nekim slučajevima koamoksiklav treba kombinirati s gentamicinom za sinergijski učinak i širi spektar djelovanja. ^{62,66,68}
I	U muškaraca terapija ciprofloksacinom ili kotrimoksazolom treba trajati najmanje 2 tjedna, a u slučaju izraženih simptoma prostatitisa 4 tjedna. ^{69,70}
IV	Antibiotikom treba liječiti samo simptomatske epizode komplicirane IMS. ^{5,71}
II	U bolesnika s trajnim kateterom urinokultura se ne preporučuje kao rutinski test, budući da su bakterijuri i leukociturija vrlo često prisutne. ^{6,75}
I	U bolesnika s trajnim kateterom ne preporučuje se antibiotska profilaksa. ^{77,78,79}
II	Povišena tjelesna temperatura je nespecifičan znak IMS, međutim, u odsutnosti drugih mogućih uzroka te u kombinaciji sa suprapubičnom ili lumbalnom boli i općom težinom kliničke slike i pogoršanjem mentalnog statusa, može biti povod antimikrobnom liječenju. ^{6,81,82}
I	Beta-laktamski antibiotici (7 dana za cistitis, 14 dana za pijelonefritis) učinkoviti su u liječenju IMS i sigurni za primjenu u trudnica. ^{85,86}
I	Asimptomatsku bakteriuriju ne treba liječiti antibioticima, osim u odabranih bolesnika (vidi tablicu 4.1). ^{74,75}
I	Jedine visokorizične osobe za razvoj simptomatske infekcije s teškim ishodom su trudnice i bolesnici koji se podvrgavaju invazivnom urološkom zahvatu. ^{29,71,90}
I	U trudnica probir na asimptomatsku bakteriuriju ($\geq 10^5$ bakterija/mL u dvije uzastopne kulture srednjeg mlaza urina, u razmaku ≥ 24 sata) treba učiniti u prvom trimestru trudnoće te u slučaju ranije poznate IMS ili asimptomatske bakteriurije, prilikom svakog posjeta liječniku do poroda. ^{71,83,84}
I	Asimptomatska bakteriurija u starijih osoba vrlo je česta i ne treba se liječiti. ^{5,76,78}
II	U nekih žena akutne egzacerbacije IMS su tako učestale da narušavaju normalan svakodnevni život, pa se u takvim slučajevima može uvesti profilaksa IMS. ¹⁰⁰⁻¹⁰²
I	Pripravci brusnice razlikuju se po svojoj jačini, ali postoji dovoljno dobrih dokaza koji podupiru učinkovitost ovih proizvoda u profilaksi rekurentnih IMS. ^{6,105-107}
I	Radna grupa ne preporučuje rutinsku primjenu estrogena kod svake žene u postmenopauzi s rekurentnom IMS, iako nekim bolesnicama može koristiti. ^{5,30,108,109}
IV	Primjena intravaginalnih pripravaka laktobacila ima za cilj obnoviti fiziološku floru vagine čime bi se smanjila kolonizacija tog područja drugim bakterijama. Učinkovitost ovih preparata još se ispituje. ¹¹⁰⁻¹¹²

Zahvale

Zahvaljujemo Vladi Kraljevine Nizozemske koja je poduprla inicijativu pisanja niza nacionalnih preporuka u Republici Hrvatskoj preko projekta MATRA »Praćenje antimikrobne rezistencije u humanoj medicini«. Posebna zahvalnost dr. Jaapu Kootu koji je organizirao nekoliko radionica u Republici Hrvatskoj o pisanju preporuka te članovima Nizozemske radne grupe o uporabi antibiotika (SWAB) i Sveučilištu u Trnavi za pomoć u oblikovanju preporuka.

Posebno zahvaljujemo dr. Suzanne Geerlings na recenziji smjernica, na razmjeni znanja i iskustva u području infekcija mokraćnog sustava te na pomoći pri pisanju ovih smjernica.

Sukob interesa

Članovi Radne grupe nisu otkrili mogući sukob interesa pri izradi Smjernica.

LITERATURA

1. *The AGREE Collaboration*. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. URL: <http://www.agreecollaboration.org/>
2. Škerk V, Krhen I, Kalenić S i sur. Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava. Liječ Vjesn 2004;126:169–81.
3. Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S i sur. Prijedlog smjernica antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – 2006. godina. Infektol Glasn 2006;26:47–52.
4. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer J, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 1999;29:745–58.
5. Naber KG, Bishop MC, Bjerkklund-Johansen TE i sur. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. Netherlands: European Association of Urology; 2006.
6. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. Management of suspected bacterial urinary tract infections in adults: a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2006.
7. Geerlings SE, van den Broek PJ, van Haarst P i sur. Optimization of the antibiotic policy in the Netherlands: SWAB guidelines for antimicrobial therapy for complicated urinary tract infections (UTIs). Netherlands: The Working Party on Antibiotic Policy (SWAB); 2006.
8. Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2000. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2001.
9. Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2001. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2002.
10. Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2002. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2003.
11. Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2003. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2004.
12. Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2004. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2005.
13. Tambić T, Tambić-Andrašević A. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2005. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2006.
14. *US Department of Health and Human Services*. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). URL: <http://www.ahcpr.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>
15. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992;15(suppl 1):S216–27.
16. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE with modifications by a European Working Party (Norrby SR). General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1993, str. 294–310.
17. Prins JM, Büller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. Lancet 1993;341:335–9.
18. Prins JM, Weverling GJ, De Blok K, Van Ketel R, Speelman P. Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2494–9.
19. Vrhovac B, ur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
20. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu; 2007.
21. Auckenthaler R. Modern concept of antibiotic therapy of urinary tract infections. Adv Exp Med Biol 2000;485:279–87.
22. Hamilton-Miller J. Cefixime for switch therapy. Chemotherapy 1998;44(Suppl 1):24–7.
23. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. Am Fam Physician 1999;59:1225–34.
24. Cunha BA. Intravenous to oral antibiotic switch therapy. Drugs Today 2001;37:311–9.
25. Sevinc F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PN, Dankert J, Speelman P. Early change from intravenous to oral antibiotics: switch therapy. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:2364–9.
26. Johnson JR, Stamm WE. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1989;111:906–17.
27. Zhao C, Li J, Hou J, Guo M, Zhang Y, Chen Y. A randomized controlled clinical trial on etimicin, a new aminoglycoside antibiotic versus netilmicin in the treatment of bacterial infections. Chin Med J (Engl) 2000;113:1026–30.
28. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. Am Fam Physician 2005;71:933–42.

29. Penn RG, Preheim LC, Sanders CC, Giger DK. Comparison of moxalactam and gentamicin in the treatment of complicated urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24:494–9.
30. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintilliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650–5.
31. Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:677–86.
32. Stamm WE. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. *Am J Med* 2002;113(suppl 1A):1S–4S.
33. Hummers-Pradier E, Kochen MM. Urinary tract infections in adult general practice patients. *Br J Gen Pract* 2002;52:752–61.
34. Andrašević S. Istraživanje uzročnika infekcija mokraćnog sustava i njihove osjetljivosti na antimikrobna sredstva u ambulantno liječenih i hospitaliziranih bolesnika na Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« (Magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2006, str. 72.
35. Moore KN, Day RA, Albers M. Pathogenesis of urinary tract infections: a review. *J Clin Nurs* 2002;11:568–74.
36. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infection. U: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, ur. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005: 875–905.
37. Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Phys* 2006;74:985–90.
38. Hurlbut TA, Littenberg B. The diagnostic accuracy of rapid dipstick test to predict urinary tract infection. *Am J Clin Pathol* 1991;96:582–8.
39. Thysell H. Evaluation of chemical and microscopical methods for mass detection of bacteriuria. *Acta Med Scand* 1969;185:393–400.
40. European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;231:1–86.
41. Komaroff AL, Pass TM, McCue JD, Cohen AB, Hendricks TM, Friedland G. Management strategies for urinary and vaginal infections. *Arch Intern Med* 1978;138:1069–73.
42. Penn RG, Griffin JP. Adverse reactions to nitrofurantoin in the United Kingdom, Sweden and Holland. *Br Med J* 1982;284:1440–2.
43. Dam-Larsen S, Kromann-Andersen H. Hepatic toxicity of nitrofurantoin. Cases reported to the Center for Monitoring Adverse Drug Reactions 1968–1998. *Ugeskr Laeger* 1999;161:6650–2.
44. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007;167:2207–12.
45. Ernst EJ, Ernst ME, Hoehns JD, Bergus GR. Women's quality of life is decreased by acute cystitis and antibiotic adverse effects associated with treatment. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:45.
46. Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. Increased treatment failure after 3-days courses of women: nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:184–9.
47. Karłowicz KA. Pharmacologic therapy for acute cystitis in adults: a review of treatment options. *Urol Nurs* 1997;17:106–14.
48. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:949–55.
49. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl 1):35–9.
50. Vicković N. Optimalizacija liječenja akutnog cistitisa antimikrobnim lijekovima (Magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2006, str. 65.
51. Katchman EA, Milo G, Paul M, Cristiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2005;118:1196–207.
52. Nicolle L, Anderson PA, Conly J i sur. Uncomplicated urinary tract infection in women. Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. *Can Fam Phys* 2006;52:612–8.
53. Thomson KS, Sanders WE, Sanders CC. USA resistance patterns among UTI pathogens. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:9–15.
54. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:243–59.
55. Roberts FJ. Quantitative urine culture in patients with urinary tract infection and bacteremia. *Am J Clin Pathol* 1986;85:616–8.
56. Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. Antibiotic and Chemotherapy: Anti-ineffective agents and their use in therapy. New York: Churchill Livingstone; 2003, str. 273–5.
57. RXList: The Internet Drug Index. Augmentin. Clinical Pharmacology. Clinical studies. URL: http://www.rxlist.com/cgi/generic/amoxclav_cp.htm
58. Carson C, Naber KG. Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. *Drugs* 2004;64:1359–73.
59. Naber KG, Koch EM. Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Infection* 1993;21:34–9.
60. Stein GE, Christensen S, Mummaw N. Treatment of acute uncomplicated urinary tract infection with cefbuten. *Infection* 1991;19:124–6.
61. Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:303–32.
62. Duff P. The aminoglycosides. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19:511–7.
63. Wagenlehner FM, Naber KG. Uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol* 2001;11:49–53.
64. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM i sur. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583–90.
65. Elkharrat DM, Veysier P, Botto H i sur. A 7-day ciprofloxacin (Cip) regimen for community-acquired acute uncomplicated pyelonephritis (AUP) in adults: a prospective multicenter study in the emergency department (ED). *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 2003;43:L262.
66. Barnes AI, Herrero IL, Albesa I. New aspect of the synergistic antibacterial action of ampicilin and gentamicin. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:146–51.
67. Grzybowska W, Wojcik A, Tyski S. Interaction of neomycin with other antibiotics on selected bacterial strains. *Med Dosw Mikrobiol* 2004;56:187–98.
68. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):89–93.
69. Naber KG, Sorgel F. Antibiotic therapy – rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue. *Andrologia* 2003;35:331–5.
70. Wagenlehner FM, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 3):67–80.
71. Leigh DA. Prostatitis – an increasing clinical problem for diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 1993;32(Suppl A):1–9.
72. Stevermer JJ, Easley SK. Treatment of prostatitis. *Am Fam Phys* 2000;61:3015–22.
73. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for two or four weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a one year follow-up. *Scand J Infect Dis* 2003;35:34–9.
74. Naber KG, Busch W, Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:143–9.
75. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R i sur. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643–54.
76. Warren JW, Damron D, Tenney JH, Hoopes JM, Deforge B, Muncie HL. Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with long-term urethral catheters. *J Infect Dis* 1987;155:1151–8.
77. Steward DK, Wood GL, Cohen RL, Smith JW, Mackowiak PA. Failure of the urinalysis and quantitative urine culture in diagnosing symptomatic urinary tract infections in patients with long-term urinary catheters. *Am J Infect Control* 1985;13:154–60.
78. Vickrey BG, Shekelle P, Morton S, Clark K, Pathak M, Kamberg C. Prevention and management of urinary tract infections in paralyzed persons. *Evid Rep Technol Assess* 1999;6:1–3.
79. Tambyah PA, Maki DG. The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: a prospective study of 761 patients. *Arch Intern Med* 2000;160:673–7.
80. Nicolle LE, Mayhew WJ, Bryan L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. *Am J Med* 1987;83:27–33.
81. Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, Muncie HL. Cephalixin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. *JAMA* 1982;248:454–8.
82. Nicolle LE. Urinary tract infections in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:167–75.
83. Taiwo SS, Aderounmu AOA. Catheter associated urinary tract infection: aetiological agents and antimicrobial susceptibility pattern in Ladoke Akintola University Teaching Hospital, Osogbo, Nigeria. *Afr J Biomed Res* 2006;9:141–8.
84. Gammack J. Use and management of chronic urinary catheters in long-term care: much controversy, little consensus. *J Am Med Dir Assoc* 2003;4(2 suppl):S52–9.
85. Berman P, Hogan DB, Fox RA. The atypical presentation of infection in old age. *Age Ageing* 1987;16:201–7.
86. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med* 2000;160:678–82.
87. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gyn* 1989;73:576–82.
88. Quiroga-Feuchter G, Robles-Torres RE, Ruelas-Morán A, Gómez-Alcalá AV. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women. An underestimated threat. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45:169–72.

89. *Krcmery S, Hromec J, Demesova D.* Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:279–82.
90. *Millar LK, Wing DA, Paul RH, Grimes DA.* Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1995;86:560–4.
91. *Kämmerer W, Mutschler E.* Drugs in pregnancy – an overview. U: Freise K, Melchert F, ur. *Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2002.
92. *Boothby LA, Doering PL.* FDA labeling system for drugs in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2001;35:1485–9.
93. *Raz R.* Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(suppl 2):45–7.
94. *Smaill F, Vazquez J.* Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD000490
95. *Rutala WA, Kennedy VA, Loflin HB, Sarubbi FA.* Serratia marcescens nosocomial infections of the urinary tract associated with urine measuring containers and urinometers. *Am J Med* 1981;70:659–63.
96. *Maki DG, Hennekens CG, Phillips CW, Shaw WV, Bennett JV.* Nosocomial urinary tract infection with Serratia marcescens: an epidemiologic study. *J Infect Dis* 1973;128:579–87.
97. *Schaberg DR, Weinstein RA, Stamm WE.* Epidemics of nosocomial urinary tract infection caused by multiply resistant gram-negative bacilli: epidemiology and control. *J Infect Dis* 1976;133:363–6.
98. *Harding GK, Nicolle LE, Ronald AR i sur.* How long should catheter-acquired urinary tract infection in women be treated? A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114:713–9.
99. *David TS, Vrahas MS.* Perioperative lower urinary tract infections and deep sepsis in patients undergoing total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8:66–74.
100. *MacKenzie RC.* Perioperative Medical Care of Rheumatic Disease Patients Having Orthopaedic Surgery. URL: http://hss.edu/conditions_13578.asp
101. *Levi N.* Urinary tract infection and cervical hip fracture. *Int J Risk Safety Med* 1998;11:41–4.
102. *Hooten TM.* Epidemiology. U: Stanton SL, Dwyer PL, ur. *Urinary tract infection in the female*. London: Dunitz M; 2000, str. 1–18.
103. *Hooten TM.* Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259–68.
104. *Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ.* Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. *Rev Infect Dis* 1982;4:438–43.
105. *Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR.* Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis* 1988;157:1239–42.
106. *Schönwald S, Škerk V, Puntarić A i sur.* Djelotvornost i podnošljivost profilaktičke primjene nitrofurantoina u žena s rekurentnim nekomplikiranim infekcijama donjeg mokraćnog sustava. *Infektol Glasn* 2002;22:97–100.
107. *Vosti KL.* Recurrent urinary tract infections. Prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse. *JAMA* 1975;231:934–40.
108. *Stapleton A, Stamm WE.* Prevention of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:719–33.
109. *Jepson RG, Craig JC.* A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:738–45.
110. *Stothers L.* A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002;9:1558–62.
111. *Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M.* Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *Brit Med J* 2001;322:1571.
112. *Raz R, Stamm WE.* A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753–6.
113. *Crandall C.* Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. *J Womens Health (Larchmt)* 2002;11:857–77.
114. *Reid G, Bruce AW, McGroarty JA, Cheng KJ, Costerton JW.* Is there a role for lactobacilli in prevention of urogenital and intestinal infections? *Clin Microbiol Rev* 1990;3:335–44.
115. *Reid G.* Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):437S–443S.
116. *Škerk V, Tambić-Andrašević A, Ferinčević R i sur.* Ispitivanje djelotvornosti i podnošljivosti vaginalne primjene probiotika Lactobacillus acidophilus u žena sa simptomima kolpitisa. *Infektol Glasn* 2007;27:81–5.
117. *Kass EH.* Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. *Arch Intern Med* 1957;100:709–14.
118. *Kučišec-Tepeš N, Bejuk D, ur.* EU: Europske upute za analizu urina. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2000.

SMJERNICE ISKRA ZA GRLOBOLJU: DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP – HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE

ISKRA GUIDELINES ON SORE THROAT: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH – CROATIAN NATIONAL GUIDELINES

ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ, TOMISLAV BAUDOIN, DALIBOR VUKELIĆ,
SUZANA MIMIĆA MATANOVIĆ, DANIJELA BEJUK, DIANA PUŽEVSKI, MAJA ABRAM,
GORAN TEŠOVIĆ, ZDRAVKO GRGUREV, GORDANA TOMAC, IRINA PRISTAŠ*

Deskriptori: Faringitis – dijagnoza, mikrobiologija, farmakoterapija; Tonzilitis – mikrobiologija, farmakoterapija, kirurgija; Tonzilektomija; Streptokokne infekcije – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije; Streptokok grupe A – izolacija; Penicilini – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Protubakterijski lijekovi – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Upala grla je najčešće uzrokovana virusima, a od bakterijskih uzročnika najvažniji je beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A). Svrha ovih smjernica je navesti optimalnu terapiju streptokokne upale grla i razumne indikacije za tonzilektomiju, ali i preporučiti kako razlučiti streptokoknu infekciju, pri kojoj je primjena antibiotika opravdana, od brojnih drugih grlobolja gdje primjena antibiotika neće imati bitan utjecaj na tijek bolesti, ali će pridonijeti razvoju rezistencije bakterija na antibiotike. Smjernice su nastale na inicijativu Interdisciplinarnе sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske i nastale su u skladu s principima AGREE (engl. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) metodologije što podrazumijeva da su ove smjernice rezultat konsenzusa svih zainteresiranih stručnih društava i institucija. U dijagnostici streptokokne upale grla Radna grupa preporučuje procjenu kliničke slike prema Centorovim kriterijima te za pacijente s 0–1 bodova po Centoru ne preporučuje antibiotsku terapiju niti bakteriološko testiranje, a za pacijente sa zbrojem bodova od 2 do 4 po Centoru preporučuje učiniti bakteriološko testiranje (brzi test ili kultura) te propisati antibiotsku terapiju u slučaju pozitivnoga bakteriološkog testa. Prvi lijek izbora u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa je penicilin primijenjen peroralno tijekom 10 dana (penicilin V) ili u slučaju slabe suradljivosti pacijenta jednokratno parenteralno (benzatin penicilin G). Drugi antibiotici (makrolidi, klindamicin, cefalosporini, ko-amoksiklav) primjenjuju se iznimno u slučajevima preosjetljivosti na penicilin ili kod rekurirajućih infekcija. Tonzilektomija je prihvaćena kirurška metoda kojom se smanjuje broj grlobolja u djece, ali samo ako se poštuju indikacije za taj zahvat. Apsolutne indikacije uključuju pet ili više streptokoknih infekcija na godinu, pojavu komplikacija tonzilitisa, trajnu opstrukciju dišnih putova, sindrom opstruktivne apneje u spavanju te suspektini malignom tonzile. Relativne indikacije uključuju kronični tonzilitis i poremećaje okluzije.

Descriptors: Pharyngitis – diagnosis; microbiology, drug therapy; Tonsillitis – microbiology, drug therapy, surgery; Tonsillectomy; Streptococcal infections – diagnosis, drug therapy, complications – Streptococcus pyogenes – isolation and purification; Penicillins – therapeutic use, administration and dosage; Anti-bacterial agents – therapeutic use, administration and dosage; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Sore throat is most commonly caused by viruses, but when caused by bacteria, the most important is group A streptococcus (GAS). The aim of these guidelines is to determine optimal treatment for streptococcal sore throat and reasonable indications for tonsillectomy, as well as recommend how to differentiate streptococcal infection for which antibiotics are justified, from numerous other sore throats where antibiotics won't have a significant effect on disease course, but might contribute to bacterial resistance to antibiotics. The development of the guidelines was initiated by the Interdisciplinary Section for Antibiotic Resistance Control (ISKRA) of the Croatian Ministry of Health and Social Welfare in accordance with the principles of AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) methodology which means that the guidelines are the result of consensus between all interested professional societies and institutions. For streptococcal sore throat diagnostics, the Working Group recommends evaluation of clinical presentation according to Centor criteria and for patients with Centor score 0–1, antibiotic therapy is not recommended nor bacteriological testing, while for patients with Centor score 2–4 bacteriological testing is recommended (rapid test or culture) as well as antibiotic therapy in case of positive result. The drug of choice for the treatment of streptococcal tonsillopharyngitis is oral penicillin taken for ten days (penicillin V) or in case of poor patient compliance benzathine penicillin G can be administered parenterally in a single dose. Other antibiotics (macrolides, clindamycin, cephalosporins, co-amoxiclav) are administered only in case of hypersensitivity to penicillin or in recurrent infections. Tonsillectomy is a widely accepted surgical procedure that decreases the number of sore throats in children and should be performed only if indications for this procedure are established. Absolute

* **Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb** (doc. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.; dr. sc. Dalibor Vukelić, dr. med.; doc. dr. sc. Goran Tešović, dr. med.; Irina Pristaš, dr. med.), **Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (doc. dr. sc. Tomislav Baudoin, dr. med.), **Klinička bolnica Osijek, Osijek** (Suzana Mimica Matanović, dr. med.), **Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb** (prim. dr. sc. Danijela Bejuk, dr. med.), **Specijalistička pedijatrijska ordinacija, Zagreb** (Diana Puževski, dr. med.), **Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka** (prof. dr. sc. Maja Abram, dr. med.),

Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Opatija (Zdravko Grgurev, dr. med.), **Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za transfuzijsku medicinu i staničnu terapiju** (Gordana Tomac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. A. Tambić Andrašević, Zavod za kliničku mikrobiologiju, Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Mirogojska 8, 10000 Zagreb, e-mail: atambic@bfm.hr

Primljeno 25. ožujka 2009., prihvaćeno 25. ožujka 2009.

indications include five or more streptococcal infections per year, tonsillitis complications, permanent respiratory tract obstruction, obstructive sleep apnea syndrome and suspected tonsillar malignancy. Relative indications include chronic tonsillitis and occlusion disturbances.

Liječ Vjesn 2009;131:181–191

Uvod

Grlobolja je vrlo čest simptom zbog kojeg se pacijenti javljaju liječniku, no samo malen broj njih zahtijeva antimikrobno liječenje. Grlobolja, poglavito ona dugotrajnija, može biti posljedica čestog pročišćavanja grla kašljem ili inhalacije suhog zraka i dima. U slučaju grlobolje infektivne etiologije, u većini slučajeva uzročnici su virusi.

Najvažniji uzročnik bakterijske upale grla je beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A) koji uzrokuje 5% do 15% akutnih grlobolja.¹ Iako i neke druge bakterije mogu rijetko uzrokovati grlobolju, u svakodnevnoj praksi od značenja je jedino BHS-A, te se pojam »bakterijske« ili »streptokokne« infekcije grla u daljnjem tekstu odnosi na upale uzrokovane ovom bakterijom.

Infekcije uzrokovane streptokokom grupe A su samograničavajuće, no preporuka je da se streptokokne infekcije liječe antibiotikom, jer se time može skratiti tijek bolesti pri teškim kliničkim slikama te umanjiti mogućnost nastanka reumatske groznice za 10–25%^{2,3} (Ia, A).

Incidencija reumatske vrućice je, međutim, u današnje doba u razvijenim zemljama izuzetno rijetka, ne zbog široke primjene antibiotika, već zbog poboljšanja higijenskih uvjeta i bolje prehrane stanovništva^{4–7} (III, C) te promjene patogenih osobina streptokoka^{7–9} (III, C).

Prema tome, primjena antibiotika u razvijenim zemljama ima neznatan utjecaj na incidenciju reumatske vrućice. Primjena antibiotika također ima zanemariv učinak na prevenciju poststreptokoknoga glomerulonefritisa^{10–16} (IIa, B).

Kako prekomjerna uporaba antibiotika ima neželjene posljedice i za pojedinca i za zajednicu, svrha ovih smjernica je pomoći u razlučivanju kliničke slike teške streptokokne infekcije, pri kojoj je primjena antibiotika opravdana, od brojnih drugih grlobolja gdje primjena antibiotika neće imati bitan utjecaj na tijek bolesti, ali će pridonijeti razvoju rezistencije bakterija na antibiotike.

Svrha ovih smjernica je odrediti optimalnu terapiju streptokokne upale grla te razumne indikacije za tonzilektomiju.

Nacionalne smjernice nekih zemalja se pri odluci o primjeni antibiotika kod akutne grlobolje uglavnom rukovode težinom kliničke slike (*Nizozemska, Škotska*),^{17,18} dok neke zemlje kao osnovni kriterij uzimaju nalaz kulture BHS-A u ždrijelu (*Finska*)¹⁹ ili dokaz BHS-A brzim testom (SAD).²⁰ Smjernice ISKRA donose stavove tima stručnjaka o važnim kliničkim, epidemiološkim i dijagnostičkim kriterijima te definiraju indikacije i preporuke za liječenje i sprječavanje streptokoknih upala grla.

Preporuke su namijenjene liječnicima koji zbrinjavaju bolesnike s grloboljom koji ne zahtijevaju hospitalizaciju. Indikacija za hospitalizaciju je nemogućnost uzimanja hrane i tekućine na usta, sumnja na pojavu lokaliziranog purulentnog procesa (peritonzilarni apsces, retrofaringalni apsces) te potreba za parenteralnom antibiotskom terapijom. Preporuke se odnose na bolesnike svake dobi. Imunosuprimirani pacijenti nisu obuhvaćeni ovim preporukama.

Preporuke se odnose na akutnu grlobolju koja ne traje dulje od 14 dana i ne obuhvaćaju smjernice za grlobolju uzrokovanu traumom, stranim tijelom, alergijom ili tumorom.

Primjena ovih preporuka ne osigurava uspjeh liječenja svakog pacijenta i pristup pacijentu treba biti individualan, no od liječnika se očekuje da ove preporuke budu osnova njegove prakse i da se u iznimnim slučajevima argumenti za odstupanje od preporuka navedu u pacijentovoj dokumentaciji.

Razvoj smjernica

Potreba za donošenjem nacionalnih smjernica – uloga ISKRE

Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske potakla je razvoj nacionalnih smjernica o postupku s bolesnikom pri kliničkim slikama gdje antimikrobna terapija ima važnu ulogu u liječenju bolesnika. Cilj ove inicijative jest osigurati optimalne mogućnosti liječenja bolesnicima oboljelim od zaraznih bolesti, promovirati racionalnu potrošnju antibiotika te razviti strategiju za prevenciju infekcija te kontrolu širenja rezistentnih bakterija. Smjernice su u skladu s hrvatskom strategijom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH te preporukama Vijeća Europske unije (2002/77/EC). Kod odlučivanja oko izbora antibiotske terapije uzeti su u obzir podaci Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj Akademije medicinskih znanosti Hrvatske. Smjernice su donesene na osnovi principa AGREE (engl. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) metodologije.²¹

Radna grupa za izradu smjernica

Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH imenovalo je sljedeće predstavnike stručnih društava ili ustanova za članove Radne grupe (RG) za izradu smjernica za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup – hrvatske nacionalne smjernice.

T. Baudoin, voditelj radne grupe, Hrvatsko društvo za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata

Članovi Radne grupe za grlobolju (po abecednom redu):

M. Abram, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

D. Bejuk, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju

Z. Grgurev, Hrvatsko društvo za obiteljsku medicinu

S. Mimica Matanović, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju

D. Puževski, Hrvatsko društvo za pedijatriju

A. Tambić Andrašević, Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike

G. Tešović, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti

D. Vukelić, Hrvatsko društvo za kemoterapiju

Pregled literature, snaga dokaza i stupnjevi preporuka

Pregled literature

Dokazi koji potkrepljuju ove smjernice temelje se na sistematskom pregledu literature. Za početno pretraživanje dokaza RG se koristila škotskim,¹⁸ američkim,^{10,20} finskim¹⁹ te nizozemskim¹⁷ smjernicama za dijagnozu i terapiju grlobolje uzrokovane BHS-A.

Također su pretražene sljedeće baze podataka časopisa na engleskom jeziku, bez vremenskog ograničenja publiciranja: *Medline, Evidence Based Medicine Reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews*. Kod pretraživanja literature rabile su se sljedeće ključne riječi: grlobolja, streptokok grupe A, dijagnostika, liječenje.

Lokalni podaci o osjetljivosti bakterija u Hrvatskoj dobiveni su od Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.²²

Snaga dokaza

Snaga dokaza prema *US Agency for Health Care Policy and Research*²³

Snaga dokaza	Kategorija dokaza
Ia	Dokaz na temelju metaanalize randomiziranih kliničkih studija
Ib	Dokaz na temelju najmanje jedne randomizirane studije
IIa	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije
IIb	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kvaziekperimentalne studije
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao npr. komparativne, korelacijske ili prikazi slučajja
IV	Dokaz na temelju izvješća članova ekspertnih grupa te mišljenja ili kliničkog iskustva priznatih autoriteta

Stupanj preporuke

Stupanj preporuke za uporabu smjernica prema *US Agency for Health Care Policy and Research*²³

Stupanj	Vrsta preporuke
A	Zahtijeva barem jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obrađuje određeno područje
B	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja
C	Preporuka unatoč nedostatku izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete

Savjetovanja i recenzije

Stručna društva i ustanove koji podupiru smjernice

Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova spomenuti u odjeljku 2.2. delegirali su svoje predstavnike u radnu grupu za izradu smjernica. Radna grupa izradila je prijedlog smjernica koji predstavlja dokument donesen uz konsenzus svih njezinih članova. Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova su zamoljeni da obavijeste sve članove da je prijedlog smjernica dostupan za komentare na internetskoj stranici ISKRE <http://iskra.bfm.hr> tijekom jednog i pol mjeseca. Liječnici opće prakse bili su obaviješteni o smjernicama i preko mreže predstavnika domova zdravlja i zamoljeni za komentare. Radna je grupa razmotrila sve dobivene komentare na prijedlog smjernica prije usvajanja konačne verzije dokumenta.

Pokusna primjena smjernica

Tijekom pokusne primjene od dva mjeseca, smjernicama se u svakodnevnoj praksi koristilo pet do deset specijalista pedijatar, infektologa, otorinolaringologa i 47 liječnika obiteljske medicine. Liječnici koji su se koristili smjernicama u

pokusnom razdoblju bilježili su svoja zapažanja u posebno izrađeni upitnik o primjenjivosti smjernica. Članovi radne grupe razmotrili su dobivene prijedloge i komentare te ih uzeli u obzir prilikom objavljivanja završne verzije smjernica.

Međunarodni savjetnici

Tijekom izrade smjernica pomoć međunarodnih konzultanata bila je stalno dostupna u sklopu projekta MATRA »Praćenje rezistencije na antibiotike u humanoj medicini«. Projekt je financijski potpomogla Vlada Kraljevine Nizozemske, a provodio ga je Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi. U izradi smjernica sudjelovali su međunarodni konzultanti iz nizozemske radne grupe o uporabi antibiotika (*Netherlands Working Party on Antibiotic Policy, SWAB*), Sveučilišta Trnava i Nizozemskog društva liječnika obiteljske medicine koordinirani tvrtkom Public Health Consultants, Amsterdam. Internacionalni konzultanti potpomogli su pisanje smjernica u nizu radionica o metodologiji pisanja preporuka te u osobnim kontaktima sa članovima radne grupe.

Izvršni odbor ISKRE

Završnu verziju smjernica pregledao je i usvojio Izvršni odbor ISKRE u sastavu:

A. Tambić Andrašević, voditeljica ISKRE, Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike

V. Stamenić, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske

B. Aleraj, Referentni centar za epidemiologiju

Lj. Betica Radić, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti

I. Francetić, Referentni centar za kliničku farmakologiju

S. Kalenić, Referentni centar za bolničke infekcije

I. Kosalec, Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske

Z. Lončar, Medius – udruga za ljudska prava u medicini i zdravstvu

V. Mađarić, Hrvatsko društvo za kemoterapiju

Lj. Maltar, Ministarstvo poljoprivrede, ribarstva i ruralnog razvoja Republike Hrvatske

M. Jakševac Mikša, Hrvatsko farmaceutsko društvo

M. Payerl Pal, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike

T. Strbad, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

J. Škrilin, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju

V. Vlahović-Palčevski, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju

M. Vrca Botica, Hrvatsko društvo obiteljske medicine

Obnavljanje smjernica

Smjernice će se obnavljati svakih pet godina ili ranije, ako bude postojao valjani razlog (npr. porast rezistencije, pojava novih antibiotika).

Dijagnoza grlobolje

Simptomi streptokokne i virusne upale grla često se preklapaju, iako postoje simptomi koji su karakterističniji za streptokoknu upalu te simptomi specifičniji za virusnu upalu.

Prema američkim standardima, u slučaju kliničke nedoumice primjenjuje se test dokazivanja BHS-A u kulturi ili dokazom antigena BHS-A u obrisku ždrijela.²⁰ Kako bi se objektivizirala klinička slika streptokokne upale grla, odluka

o primjeni antibiotika i bakteriološkog testiranja zasniva se na četiri Centorova kriterija²⁴ (IIa, B).

U zapadnoeuropskim se zemljama odluka o primjeni antibiotika donosi isključivo na osnovi procjene težine kliničke slike i anamnestičkih podataka.^{17,18} Stručnjaci ovih zemalja smatraju da ni blage streptokokne infekcije ne treba liječiti antibioticima, s obzirom na to da su samoograničavajućeg tijeka te da je opasnost od razvoja poststreptokoknih sekvela u današnje doba u razvijenim zemljama minimalna. U Nizozemskoj se procjenjuje da je incidencija reumatske vrućice i poststreptokoknog glomerulonefritisa ispod 1:100.000 stanovnika na godinu.²⁵ Ovakav pristup poštuje i činjenicu da ni kultura ni brzi dokaz streptokoknog antigena nemaju 100%-tnu osjetljivost niti specifičnost. Asimptomatsko kliničko stanje BHS-A može biti registrirano i u 40% zdravih ljudi²⁶⁻²⁹ što umanjuje specifičnost nalaza BHS-A u slučajevima blage kliničke slike akutne grlobolje.

U Hrvatskoj je incidencija akutne reumatske groznice također vrlo niska u današnje doba. Na Reumatološkom odjelu Klinike za pedijatriju, KBC-a Šalata na kojem se hospitalizira najveći broj djece s takvom dijagnozom, hospitalizirano je u proteklih deset godina osmero djece s akutnom reumatskom groznicom (usmeno priopćenje).

Radna grupa koja je sastavljala hrvatske smjernice smatra da je njihova svrha da u svakodnevnoj praksi služe kliničaru kao pomoć pri razlikovanju virusne od teže streptokokne infekcije te pri donošenju odluke treba li antibiotik primijeniti ili ne.

Klinička dijagnoza

Klinički simptomi koji mogu uputiti na dijagnozu streptokokne grlobolje u odraslih i u djece jesu znakovi koje je opisao Centor²⁴ (IIa, B).

To su:

- temperatura >38 °C,
- eksudat na tonzilama,
- povećani i bolni prednji cervikalni limfni čvorovi,
- odsutnost kašlja i kataralnih simptoma.

Svaki znak boduje se jednim bodom i ovisno o ukupnom zbroju (0–4) procjenjuje se pouzdanost kliničke dijagnoze streptokokne grlobolje.

S obzirom na vjerojatnost dijagnoze streptokokne grlobolje na osnovi ovih kliničkih kriterija bolesnike možemo podijeliti u tri grupe:

- 1) bolesnici s velikom vjerojatnošću za streptokoknu grlobolju (4 boda),
- 2) bolesnici s umjerenom vjerojatnošću za streptokoknu grlobolju (2–3 boda),
- 3) bolesnici s malom vjerojatnošću za streptokoknu grlobolju (0–1 bod).

Razlog da se klinička dijagnoza nadopuni i mikrobiološkom obradom može se potkrijepiti rezultatima studija koje osjetljivost i specifičnost kliničke dijagnoze streptokokne grlobolje procjenjuju na 55–75%³⁰ (IIb, B).

Dijagnoza streptokokne grlobolje na osnovi 3-ju ili 4-ju kliničkih kriterija u odraslih ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od svega 40–60%.¹⁰ Taj podatak pokazuje da je dijagnoza streptokokne grlobolje precijenjena i da se među bolesnicima s 3 ili 4 boda po Centoru nalaze i bolesnici s grloboljom koja nije uzrokovana streptokokom te da takav sistem dijagnosticiranja ima visok postotak lažno pozitivne procjene¹⁰ (IV, C).

Bolesnici s grloboljom koji imaju jedan ili nijedan od navedenih kliničkih znakova po Centoru imaju negativnu prediktivnu vrijednost od 80%. Taj podatak pokazuje da je u

odsutnosti kliničkih znakova prepoznavanje bolesnika koji nemaju streptokoknu grlobolju preciznije te da su lažno negativne procjene relativno rijetke¹⁰ (IV, C).

Ovi podaci upućuju na to da su Centorovi klinički kriteriji korisni u identificiranju pacijenata koji ne trebaju antibiotsku terapiju. Kriteriji, ipak, nisu dovoljno precizni za identifikaciju streptokokne infekcije.

Radna grupa za grlobolju preporučuje:

Za pacijente sa zbrojem bodova od 0 do 1 po Centoru: ne preporučuje se antibiotska terapija niti bakteriološko testiranje.

Za pacijente sa zbrojem bodova od 2 do 4 po Centoru: učiniti bakteriološko testiranje (brzi test ili kultura), propisati antibiotsku terapiju u slučaju pozitivnoga bakteriološkog testa.*

Osim ovih osnovnih kriterija pri odluci o primjeni antibiotika treba uzeti u obzir i sljedeće podatke:

- dob 3–14 godina,

(Streptokokne infekcije su znatno češće u dječjoj negoli u odrasloj dobi. Rizik od razvoja reumatske vrućice nakon neliječene streptokokne infekcije u odrasloj je dobi izuzetno nizak.)

- bliska ekspozicija BHS-A,
- skarlatiniformni osip.

Antibiotike treba primijeniti u slučaju akutne grlobolje bez obzira na Centorove kriterije u slučajevima:

- vrlo teškog općeg stanja,
- sumnje na peritonozilarni infiltrat ili apsces,
- reumatska vrućica u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi.

Imunodeficientni bolesnici nisu obuhvaćeni ovim preporukama.

Ako grlobolja, povišena temperatura i slabost traju dulje od 7 dana, treba posumnjati na infekcioznu mononukleozu. Pri infekcioznoj mononukleozu uz limfadenopatiju obično su povećane i slezena i jetra. Krvna slika u kojoj je prisutno ≥20% atipičnih limfocita upućuje na dijagnozu. U nejasnim slučajevima mogu se učiniti serološka testiranja na infekcioznu mononukleozu, koja će potvrditi dijagnozu.

Mikrobiološko testiranje

Mikrobiološka obrada obriska ždrijela obuhvaća brzi test za dokaz streptokoknog antigena i/ili standardnu kultivaciju na bogatim krvnim hranilištima, koja je i danas zlatni standard u potvrdi kliničke dijagnoze akutne grlobolje uzrokovane s BHS-A. Osjetljivost pravilno uzetog i korektno obrađenog obriska je 90–95%³¹ (III, C).

Specifičnost brzog testa za dokaz streptokoknog antigena je visoka (>90%), pa je pozitivan nalaz dobiven brzim testom ili kultivacijom dovoljan da se u bolesnika s grloboljom postavi dijagnoza streptokokne infekcije i započne terapija antibioticima³¹ (III, C).

Negativan rezultat brzog testa u djece i adolescenata potrebno je potvrditi kultivacijom, kako bi se izbjegao mogući propust zbog lažno negativnog rezultata, što je moguće očekivati u brzim testovima manje osjetljivosti^{32,33} (IIb, B).

Kako se odrasli bolesnici razlikuju u epidemiološkim obilježjima od djece (mala incidencija streptokoknih infekcija i malen rizik od reumatske groznice), negativan rezultat brzog testa u odraslih bolesnika nije potrebno provjeravati kultivacijom.

U nekih pacijenata BHS-A je prisutan u gornjem dijelu respiratornog trakta nakon završetka antibiotske terapije^{34,35} (IIb, B).

* Kod teže kliničke slike antibiotska se terapija može početi i prije dokaznog BHS-A u kulturi. Ipak, u slučaju negativnoga bakteriološkog nalaza dobivenog naknadno, potrebno je ukinuti antibiotsku terapiju!

Kliconoštvo BHS-A nije indikacija za antibiotsku terapiju, stoga nakon završetka antibiotske terapije grlobolje uzrokovane s BHS-A nije potrebno rutinski ponavljati kulturu obriška ždrijela u asimptomatskih pacijenata.

Kliconoštvo, međutim, treba eradicirati u pacijenata koji u anamnezi imaju reumatsku groznicu, u slučaju epidemije reumatske groznice ili streptokoknog glomerulonefritisa te ako se među članovima obitelji izmjenjuju multiple rekurentne streptokokne infekcije.²⁰

Terapija grlobolje

Simptomatska terapija grlobolje

U većini slučajeva akutne grlobolje dovoljno je simptomatsko liječenje i odmaranje. Pacijentu treba objasniti da je uzročnik vjerojatno virus te da pri takvim infekcijama antibiotici nisu od koristi. Samo kod dokazane streptokokne etiologije uz simptomatsku terapiju potrebna je i antimikrobna terapija.

Prvi lijek izbora u simptomatskoj terapiji je analgetik paracetamol.¹⁸ Paracetamol se uobičajeno dozira 4 puta na dan, a iznimno se može dati i 6 puta. Ukupna dnevna doza paracetamola u djece ne smije prijeći 90 mg/kg zbog potencijalne hepatotoksičnosti lijeka.

U simptomatskoj terapiji mogu se primijeniti i nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. »non-steroidal anti-inflammatory drugs«, NSAID). Acetilsalicilna kiselina (ASK) može se primijeniti u odraslih, ali ne i u djece mlađe od 12 godina.

Grgljanje slane vode (1/4 kuhinjske žlice otopljene u 2 dl vode), čaja od kadulje ili antiseptične tekućine (heksetidin) može se preporučiti odraslim bolesnicima.

Pastile koje sadržavaju lokalne anestetike također se mogu preporučiti bolesnicima odrasle dobi, kao i starijoj djeci.

Antimikrobno liječenje grlobolje

Akutna grlobolja uzrokovana beta-hemolitičkim streptokokom grupe A

Antimikrobno liječenje grlobolje preporučuje se pacijentima koji imaju pozitivan nalaz na BHS-A, potvrđen u kulturi ili brzim testom (v. dodatak 1).

U pacijenata s težom kliničkom slikom, u pacijenata u kojih postoji sumnja na peritonozilarni infiltrat ili apsces te u pacijenata koji navode reumatsku vrućicu u anamnezi potrebno je dati antibiotsku terapiju bez obzira na bakteriološki nalaz BHS-A. Teškom kliničkom slikom smatra se ona u kojoj se javljaju intenzivna grlobolja, teškoće pri gutanju, jaka malaksalost te visoka vrućica.

Kad mikrobiološko testiranje nije moguće provesti, antibiotici se propisuju u sljedećim slučajevima grlobolje:

- kod opravdane sumnje na infekciju BHS-A, koja uključuje prisutnost 3-ju do 4-ju Centorovih kriterija,
- u slučaju teške infekcije ždrijela (intenzivna grlobolja, teškoće pri gutanju, jaka malaksalost, visoka vrućica),
- u slučaju peritonozilarnog infiltrata ili apscesa,
- u slučaju povišenog rizika od nastanka komplikacija (reumatska vrućica u povijesti bolesti, osjetljivi pacijenti koji žive u zatvorenim zajednicama tijekom ustanovljene streptokokne epidemije).

Kad god je to moguće, sumnju na streptokoknu infekciju treba potvrditi mikrobiološkim testiranjem, kako bi se spriječila nepotrebna primjena antibiotika i razvoj rezistencije

bakterija u fiziološkoj mikrobioti pacijenta i njegova okoliša.

Apsolutna učinkovitost antibiotskog liječenja tonzilofaringitisa uzrokovanog BHS-A je umjerena. Uz antibiotsko liječenje simptomi bakterijskog tonzilofaringitisa se skraćuju u prosjeku za oko jedan dan. U razvijenim društvima s višim životnim standardom utjecaj antibiotika na incidenciju supurativnih i nesupurativnih komplikacija infekcije uzrokovane BHS-A je minimalan³⁶⁻³⁹ (Ia, A).

Penicilin je lijek izbora u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa, jer je antibiotik uskog spektra, dokazane učinkovitosti i neškodljivosti, te niske cijene. Peroralno liječenje penicilinom V potrebno je provoditi tijekom 10 dana^{40,41} (Ia, A).

Doza u odraslih je 1,500.000 i.j. tri puta na dan⁴² (Ib, A), a u djece 40.000–80.000 i.j./kg (25–50 mg/kg) na dan, podijeljeno u tri doze⁴³⁻⁴⁷ (Ib, A).

Ako očekujemo slabu suradljivost pacijenta, može se jednokratno primijeniti benzatin penicilin G (Extencillin®) u dozi od 1,200.000 i.j. za odrasle pacijente.⁴⁸

Doza za djecu do 27 kg tjelesne težine iznosi 600.000 i.j. jednokratno, a za djecu iznad 27 kg 1,200.000 i.j. jednokratno^{48,49} (tablica 1).

Tablica 1. Terapija grlobolje uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A

Table 1. Therapy of sore throat caused by group A streptococcus

Djeca / children	Trajanje / duration
penicilin V 40.000–80.000 i.j./kg (25–50 mg/kg) podijeljeno u 3 doze / penicillin V 40.000–80.000 IU/kg (25–50 mg/kg) divided into 3 doses	10 dana / 10 days
ili / or	
benzatin penicilin G (Extencillin®) 600.000 i.j. im. ≤ 27 kg* / benzathine penicillin G (Extencillin®) 600.000 IU IM ≤ 27 kg*	jedna doza / one dose
benzatin penicilin G (Extencillin®) 1,200.000 i.j. im. > 27 kg* / benzathine penicillin G (Extencillin®) 1,200.000 IU IM > 27kg*	
Odrasli / adults	Trajanje / duration
penicilin V 1,500.000 i.j. svakih 8 sati / penicillin V 1,500.000 IU every 8 hours	10 dana / 10 days
ili / or	
benzatin penicilin G (Extencillin®) 1,200.000 i.j. * / benzathine penicillin G (Extencillin®) 1,200.000 IU *	jedna doza / one dose

* i drugi pripravci depo-preparata benzilpenicilina u odgovarajućim dozama / and other preparations of depot benzylpenicillin in appropriate doses

U slučaju preosjetljivosti na penicilin, lijek izbora je azitromicin. Doza azitromicina u liječenju streptokoknog faringitisa u djece viša je nego za druge indikacije i iznosi ukupno 60 mg/kg: može se dati 20 mg/kg na dan tijekom 3 dana ili 12 mg/kg tijekom 5 dana^{41,50} (Ib, A).

Radna grupa se zbog bolje suradljivosti pacijenta i moguće bolje učinkovitosti viših pojedinačnih doza azitromicina odlučila na terapiju 20 mg/kg na dan tijekom 3 dana⁵¹ (Ia, A). Preporučena doza azitromicina za odrasle je 500 mg na dan tijekom 3 dana^{51,52} (Ia, A).

Iako je azitromicin privlačna opcija zbog doziranja jednom na dan, valja ga izbjegavati u prvoj liniji liječenja zbog ubrzanog razvoja rezistencije streptokoka grupe A na makrolide⁵³ (Ia, A).

U Hrvatskoj je 2007. godine rezistencija na makrolide u BHS-A bila 11%.²²

Alternativno se može primijeniti klaritromicin. Preporučena doza klaritromicina za odrasle je 250 mg dva puta

na dan tijekom 10 dana, a za djecu 15 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze tijekom 10 dana.⁵⁴⁻⁵⁶

Ako preosjetljivost na peniciline nije anafilaktičnog tipa, mogu se upotrijebiti i cefalosporini. Cefalosporini I. generacije pokazuju jaču križnu reakciju s penicilinom nego cefalosporini II. i III. generacije⁵⁷ (Ia, A). Stoga radna grupa u slučaju preosjetljivosti kod grlobolje uzrokovane BHS-A preporučuje cefalosporine II. ili III. generacije u trajanju od 5 do 10 dana ovisno o pripravku. Za terapiju cefuroksim aksetilom postoje randomizirane kontrolirane kliničke studije, koje su pokazale da je 5-dnevna primjena barem jednako učinkovita, ako ne i bolja, od terapije Penicilinom V u trajanju od 10 dana^{52,58-60} (Ia, A).

Iako su dokazi o učinkovitosti amoksicilina i cefalosporina u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa neupitni, oni se ne preporučuju u prvoj liniji liječenja zbog širokog spektra djelovanja i mogućeg razvoja rezistencije u normalnoj mikrobioti^{40,48,53,61,62,63,64,65} (Ia, A), a u nekim slučajevima i zbog više cijene (tablica 2).

Tablica 2. Terapija grlobolje uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A u slučaju preosjetljivosti na penicilin

Table 2. Therapy of sore throat caused by group A streptococcus in case of hypersensitivity to penicillin

Djeca / children	Trajanje / duration
azitromicin 20 mg/kg 1x na dan / azithromycin 20 mg/kg 1x per day	3 dana / 3 days
klaritromicin 15 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze / clarithromycin 15 mg/kg/daily divided into 2 doses	10 dana / 10 days
cefalosporini II. ili III. generacije / II or III generation cephalosporins	5–10 dana ovisno o pripravku / 5–10 days depending on the preparation
Odrasli / adults	Trajanje / duration
azitromicin 500 mg 1x na dan / azithromycin 500 mg 1x per day	3 dana / 3 days
klaritromicin 250 mg dva puta na dan / clarithromycin 250 mg two times daily	10 dana / 10 days
cefalosporini II. ili III. generacije / II or III generation cephalosporins	5–10 dana ovisno o pripravku / 5–10 days depending on the preparation

Rekurentne epizode grlobolje uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A

Nakon završene antibiotske terapije u asimptomatskih pacijenata nije potrebno rutinski uzimati obriske grla. Ako se obrisak grla ipak iz nekog razloga učini, pozitivan nalaz BHS-A u asimptomatskog pacijenta ne smatra se relapsom, već kliconoštvom.

Retestiranje na BHS-A je potrebno učiniti samo u pacijenata koji nekoliko tjedana nakon završetka antibiotske terapije imaju simptome akutne grlobolje. U slučaju pozitivnog nalaza BHS-A, postoji nekoliko objašnjenja:

- slabo pridržavanje uputa o provođenju propisane terapije,
- virusna infekcija u kliconoša BHS-A,
- reinfekcija novim sojem BHS-A,
- druga epizoda grlobolje uzrokovana istim sojem BHS-A.

Druga epizoda bolesti uzrokovana istim sojem BHS-A događa se vrlo rijetko, reinfekcija novim sojem isto je malo vjerojatna i najčešći razlog ponovne grlobolje, posebice u djece školske dobi i adolescenata, jest nestreptokokna infekcija u kliconoša BHS-A^{20,35} (IIb, B).

Ipak, u kliničkoj je praksi teško razlučiti ovakve slučajeve te ako klinički kriteriji govore u prilog streptokok-

noj infekciji, pacijentu je potrebno ponovo propisati antibiotsku terapiju.

Iako rezistencija BHS-A na penicilin još nije opisana, nedjelotvornost penicilina se u nekih osoba može objasniti nedovoljnom apsorpcijom lijeka nakon peroralne primjene ili inaktivacijom lijeka beta-laktamazama koje proizvode druge bakterije, pripadnice fiziološke mikrobiote usne šupljine.^{66,67}

Zbog te male, ali postojeće mogućnosti da se radi o relapsu zbog neuspjeha provedene terapije, kod rekurentnih streptokoknih infekcija ne preporučuje se primjena penicilina V ili G.

Radna grupa je odlučila da je lijek prvog izbora kod rekurentnih infekcija BHS-A kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline, 45 mg/kg podijeljeno u 2 doze u djetce te 1 g 2 puta na dan u odraslih^{17,68} (Ib, A).

Alternativni izbor u terapiji je klindamicin, 20 mg/kg podijeljeno u 3 doze u djetce te 300 mg 3 puta na dan u odraslih^{68,69} (Ib, A) (tablica 3).

Tablica 3. Terapija rekurentnih epizoda streptokokne grlobolje

Table 3. Therapy of recurrent episodes of streptococcal sore throat

Djeca / children	Trajanje / duration
amoksicilin/klavulanska kiselina 45 mg/kg podijeljeno u 2 doze / amoxicillin/clavulanic acid 45 mg/kg divided into 2 doses	10 dana / 10 days
ili / or klindamicin 20 mg/kg podijeljeno u 3 doze / clindamycin 20 mg/kg divided into 3 doses	10 dana / 10 days
Odrasli / adults	Trajanje / duration
amoksicilin/klavulanska kiselina 1 g 2 puta na dan / amoxicillin/clavulanic acid BID 1 g 2 times daily	10 dana / 10 days
ili / or klindamicin 300 mg 3 puta na dan / clindamycin 300 mg 3 times daily	10 dana / 10 days

Za eradikaciju BHS-A kod asimptomatskih kliconoša (provodi se samo u strogo definiranim uvjetima, vidi poglavlje o mikrobiološkom testiranju), radna grupa preporučuje klindamicin ili azitromicin⁷⁰ (IIa, B) (tablica 4).

Tablica 4. Eradikacija asimptomatskoga ždrijelnog kliconoštva beta-hemolitičkog streptokoka grupe A

Table 4. Eradication of asymptomatic pharyngeal carriage of group A streptococcus

Djeca i odrasli* / children and adults*	Trajanje / duration
klindamicin / clindamycin	10 dana / 10 days
ili / or azitromicin / azithromycin	3 dana / 3 days

* Doze identične kao za terapiju, izbor antibiotika ovisi o antibiogramu izoliranog soja. / Doses are identical as for therapy, the choice of antibiotic depends on the isolated strain antibiogram.

Tonzilektomija

Tonzilektomija je kirurška metoda zbog koje se bolesnik mora hospitalizirati. Zahvat se u djetce provodi u općoj anesteziji, a u odraslih može i u lokalnoj anesteziji. Najčešća postoperacijska komplikacija je krvarenje (1–3%). Postoperacijski oporavak traje 14 dana i za to vrijeme bolesnik izbiva iz škole ili s posla.

Do danas ne postoje primjerene studije, izrađene prema standardima medicine zasnovane na dokazima (engl. »evidence based medicine«, EBM), koje analiziraju uspješnost i

opravdanost tonzilektomije u rješavanju rekurentnih tonzilitisa. Postoji nekoliko starijih randomiziranih kontroliranih istraživanja koja pokazuju da je tonzilektomija bolja od konzervativnog liječenja rekurentnog akutnog tonzilitisa u djece, u smislu da je broj tonzilitisa nakon zahvata znatno manji nego u kontrolnoj neoperiranoj skupini ispitanika. Premda, kad se uspoređuje broj dana bolovanja zbog grlobolje, uključujući i postoperacijski oporavak, razlika između te dvije grupe nije tako znatna⁷¹⁻⁷⁴ (Ib, A). Ne postoje randomizirane kontrolne studije rađene s odraslim ispitanicima.

Usprkos nedostatku EBM studija, postoje studije koje sugeriraju korisnost tonzilektomije u djece, ne samo u smanjenju broja grlobolja nego i poboljšanju njihova općeg zdravlja^{75,76} (IIa, B).

Stoga radna grupa preporučuje tonzilektomiju u indikacijama navedenim u sljedećem poglavlju.

Indikacije za tonzilektomiju u djece i odraslih

Apsolutne indikacije

- grlobolja uzrokovana tonzilitisom uz zadovoljene sljedeće uvjete:
 - 5 ili više epizoda grlobolje na godinu
 - tonzilitis mora biti dijagnostički potvrđen barem jednim od sljedećih kriterija: pozitivan obrisak na BHS-A, gnojni eksudat na tonzilama, tjelesna temperatura ≥ 38 °C, limfadenitis na vratu s barem jednim čvorom ≥ 2 cm.
 - epizode grlobolje utječu na opće stanje bolesnika i njegovo normalno funkcioniranje u svakodnevnom životu
 - trajanje simptoma barem godinu dana
- komplikacije tonzilitisa (peritonzilarni apsces, sepsa)
- trajna opstrukcija dišnih putova
- sindrom opstruktivne apneje u spavanju (engl. »obstruktive sleep apnea syndrome«, OSAS)
- suspektni malignom tonzile

Relativne indikacije

- poremećaji okluzije
- kronični tonzilitis – ako bolesnik kronično pati od grlobolje i lošeg zadaha i ako se simptomima ne smanjuju tijekom jednogodišnjeg razdoblja^{18,19}

Prije odluke za tonzilektomiju preporučuje se šestomjesečno razdoblje praćenja bolesnika.¹⁸ Jednom kad se indikacija postavi potrebno je što prije izvesti zahvat kako bi se postigao što veći uspjeh zahvata.¹⁸

Bitne napomene

- Dijagnoza grlobolje ne podrazumijeva automatsku primjenu antibiotika

Grlobolja se najčešće javlja u sklopu virusne infekcije te je najčešće simptomatska terapija dovoljna. U pravilu jedini bakterijski uzročnik za koji je indicirana antibiotska terapija je streptokok grupe A. Drugi bakterijski uzročnici grlobolju uzrokuju iznimno rijetko uz prepoznatljivu kliničku sliku (difterija, Lemierreova bolest) ili uz benigni tijek (*Arcanobacterium haemolyticum*, non-A streptokoki).

- Kod teškog općeg stanja pacijenta treba dati antibiotik bez obzira na bakteriološki nalaz

Osjetljivost propisno uzetog obriska grla je 90–95%³¹ i ovisi o načinu na koji je uzet, na koji je transportiran te je li pacijent prije učinjenog obriska ždrijela uzimao antibiotike.

Obrisak ždrijela se uzima s površine obiju tonzila (ili tonzilarne udubine) te s površine stražnjeg zida ždrijela, bez dodirivanja jezika i ostalih područja orofarinksa. U djeteta koje ne surađuje ponekad je problematično dobiti reprezentativni uzorak.

Obrisak ždrijela treba odmah dostaviti u laboratorij, a ako to nije moguće, obrisak može do 24 sata stajati na sobnoj temperaturi u transportnom mediju.

Negativan nalaz obriska, uz prisutnost jako izraženih simptoma bakterijske upale, prema tome, ne isključuje mogućnost streptokokne infekcije.

- *Antibiotike ne treba primjenjivati kod blagih kliničkih slika grlobolje samo zbog bojazni da neprepoznata streptokokna infekcija može dovesti do razvoja poststreptokoknih sekvela ili teških kliničkih slika*

Sprječavanje razvoja reumatske groznice i poststreptokoknoga glomerulonefritisa

Tradicionalno se smatralo da je glavni razlog liječenja grlobolje antibioticima sprječavanje razvoja reumatske groznice i poststreptokoknoga glomerulonefritisa. Od 1950-ih godina u razvijenim zemljama je došlo do pada incidencije reumatske groznice, i to ne zbog široke primjene antibiotika već zbog povećanja standarda života stanovništva.⁴⁻⁷ Poststreptokokni glomerulonefritis je, također, izuzetno rijedak i primjena antibiotika ne utječe na učestalost ove komplikacije.¹⁰⁻¹⁶ U Americi su tijekom 1980-ih opažene ponovne lokalizirane epidemije reumatske groznice.^{77,78}

U Hrvatskoj je incidencija akutne reumatske groznice vrlo niska te ovaj napatuk vrijedi za sadašnju situaciju u Hrvatskoj. U slučaju izbivanja epidemije reumatske groznice opravdano je traženje kliconoša BHS-A i eradikacija kliconoštva reumatogenih ili nefritogenih sojeva.

Sprječavanje razvoja peritonzilarnog apscesa

Učestalost gnojnih komplikacija streptokoknih infekcija je niska bez obzira na to je li antibiotska terapija primijenjena ili nije.^{10,42,79,80} Antibiotici mogu spriječiti razvoj peritonzilarnog apscesa, no jedna retrospektivna studija, koja je obuhvatila više od 30.000 pacijenata i 71 pacijenta s peritonzilarnim apscesom, pokazala je da je 44% bolesnika imalo kliničku sliku peritonzilarnog apscesa već pri prvom posjetu liječniku. Od ostalih 56% kojima je razvoju peritonzilarnog apscesa prethodio tonzilofaringitis, njih 67% je primalo adekvatnu antibiotsku terapiju prije razvoja apscesa.⁸¹

Sprječavanje invazivnih streptokoknih infekcija

Iako su se 1990-ih najavljujvale epidemije invazivnih streptokoknih infekcija uzrokovanih virulentnim tipovima (osobito T1M1, T3M3), nekrotizirajući fasciitis i toksični sindrom šoka i dalje se javljaju rijetko i sporadično i vrlo rijetko se povezuju s prethodnom upalom grla⁸² (IV), a tipovi koji uzrokuju invazivne infekcije razlikuju se od tipova koji su česti pri upalama grla⁸³⁻⁸⁷ (IIb, B). Nalaz BHS-A bakteriemije se, također, vrlo rijetko povezuje s upalom grla.⁸⁸

- *Asimptomatske kliconoše BHS-A u pravilu ne treba ni tražiti ni liječiti*

Neke osobe i nakon završene odgovarajuće antistreptokokne terapije ostaju kliconoše streptokoka. S obzirom na to da se kliconoštvo ne liječi antibioticima, nepotrebno je uzimati kontrolne obriske grla nakon završene terapije.

Obriske grla ne treba uzimati kontaktima pacijenta koji ima streptokoknu infekciju grla. Kliconoštvo u članovima

obitelji oboljelog je uobičajeno,²⁸ ali ga ne treba tražiti niti liječiti.

Rijetki izuzeci su pacijenti koji u anamnezi imaju reumatsku groznicu, slučajevi opetovanih streptokoknih infekcija unutar obitelji te situacije epidemije reumatske groznice ili streptokoknoga glomerulonefritisa.

Kliconoše streptokoka nisu pod pojačanim rizikom od razvoja ni supurativnih ni nesupurativnih komplikacija streptokokne infekcije⁸⁹ (IV, C).

Kliconoše streptokoka ne prenose BHS-A na svoje bliske kontakte, kao što to čine bolesnici u akutnoj fazi streptokokne upale⁸⁹ (IV, C).

Kliconoštvo streptokoka eradicira se mnogo teže antibioticima negoli što se antibioticima eradicira streptokok tijekom akutne infekcije^{67,88} (Ib, A).

Prijenos invazivnog soja BHS-A koji izaziva nekrotizirajući fasciitis ili toksični sindrom šoka (engl. necrotizing fasciitis, toxic shock syndrome) treba spriječiti te kod bliskih kontakata bolesnika koji boluju od invazivne streptokokne infekcije treba tretirati kliconoštvo. Pacijenti s invaziv-

nom streptokoknom bolesti nisu, međutim, predmet ovih smjernica.

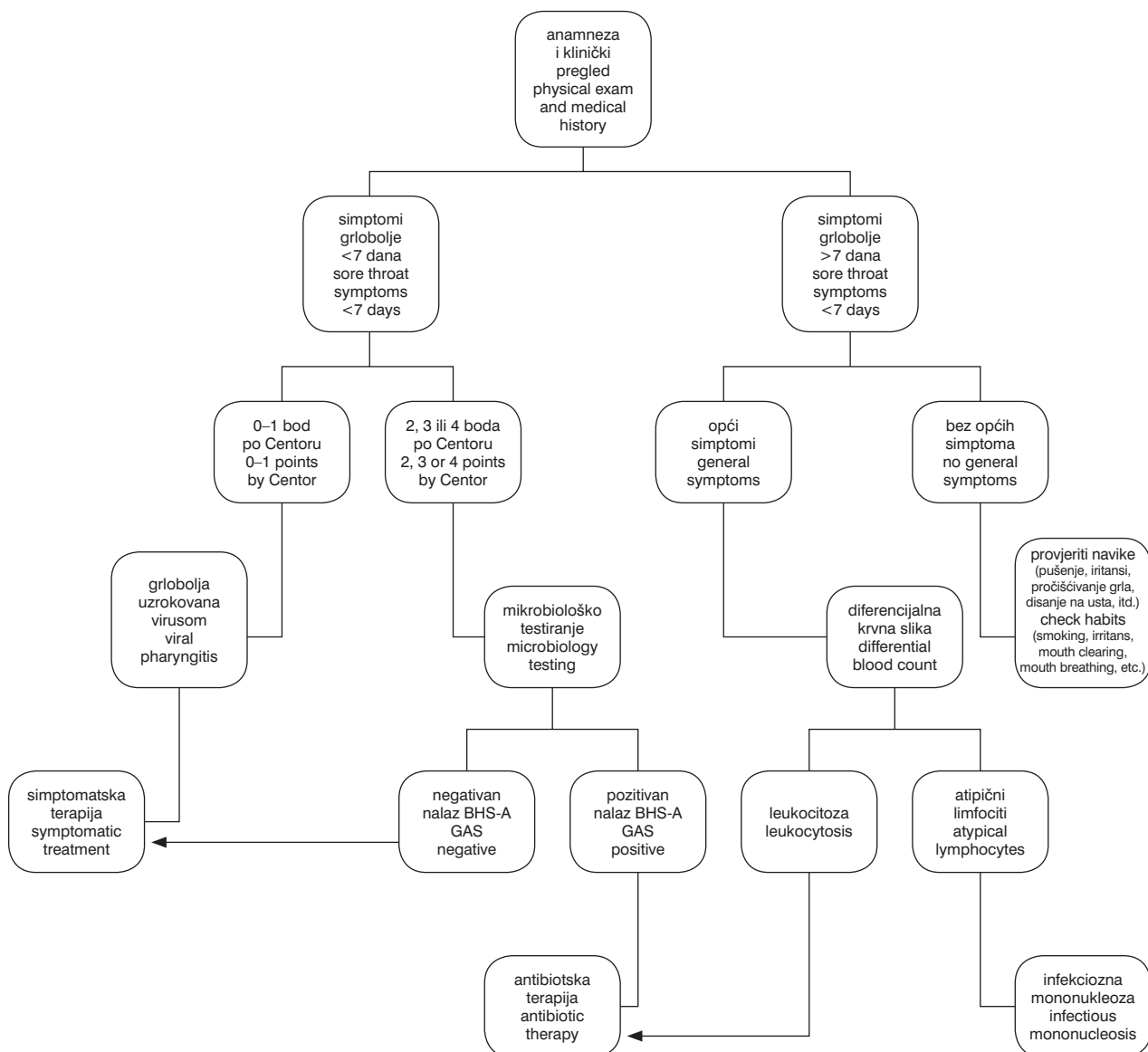
- Antistreptolizinski titar (ASO) u dijagnostici grlobolje

Rutinsko se testiranje antistreptolizinskog titra (ASO titar) u svrhu dijagnosticiranja streptokokne grlobolje ne preporučuje (IIa, B). Rezultati ponavljanih testiranja ASO-titra su kliničaru prekasno na raspolaganju da bi mogli utjecati na odluku o primjeni terapije¹⁷ (IV, C). Pojedinačni titar ASO nije dovoljno osjetljiv niti specifičan u dijagnosticiranju streptokokne grlobolje.⁹⁰

- Virusne infekcije grla su česte u djece i nisu indikacija za tonzilektomiju

Opravdana je pretpostavka da se rekurentni streptokokni tonzilitis može prevenirati tonzilektomijom, ali tonzilektomija neće prevenirati rekurentne grlobolje uzrokovane drugim uzročnicima. Prije odluke za tonzilektomiju, dijagnoza rekurentnih streptokoknih tonzilitisa mora se potvrditi podacima iz anamneze i lokalnog statusa.

Prilog – Figure 1 – Dijagnostika i terapija grlobolje / Diagnosis and therapy of sore throat



Prilog 2 – Informacije i upute za pacijente

Što uzrokuje grlobolju?

- u 85–90% slučajeva grlobolju uzrokuju virusi
- glavni bakterijski uzročnik je beta-hemolitički streptokok grupe A

Kako se prenose infekcije gornjeg dišnog sustava i tko najčešće obolijeva?

- najčešći put prijenosa je kapljični, tj. prilikom govora, kašljanja i kihanja. Zbog toga pri kihanju i kašljanju treba usta zakloniti rupčićem te potom oprati ruke. Ako rupčić nije pri ruci, kihati treba u rukav nadlaktice (tako se najmanje kontaminiraju ruke i okolne površine). Česta dezinfekcija ruku – utrljavanje alkohola ili pranje ruku najbolja je zaštita od širenja zaraze uzročnicima grlobolje
- ljudi svih dobnih skupina mogu oboljeti od grlobolje, no ona je najučestalija u male djece i mlađih odraslih
- odrasli u pravilu imaju 2–3 grlobolje na godinu, mala djeca mogu oboljeti čak 6–7 puta na godinu.

Kada posjetiti liječnika?

- ako grlobolja traje dulje od 7 dana
- u slučaju abnormalnog tijeka bolesti (pogoršanje boli, slabost, i/ili teškoće prilikom gutanja nakon 4–7 dana)
- u slučaju povećanih i bolnih limfnih čvorova na vratu
- kod otežanog gutanja ili otvaranja usta
- u slučaju malaksalosti i ograničenja u obavljanju svakodnevnih zadataka
- ako se javi osip po tijelu
- u slučaju otprije preboljene reumatske vrućice
- u slučaju smanjene imunosti

Liječenje?

- Većinu grlobolja nije potrebno liječiti antibioticima jer su uzrokovane virusima, a antibiotici ne djeluju na viruse. Većina grlobolja je samoograničavajućeg tijeka. Simptomatsko liječenje je najčešće dovoljno. Preporučuje se:
- piti dovoljno tekućine (čaj)
 - grgljati (ne gutati) toplu slanu vodu, čaj od kadulje (žalfije) ili antiseptične tekućine (heksetidini)
 - ako je temperatura povišena te u slučaju lošeg općeg stanja, ostati kod kuće
 - u slučaju temperature iznad 38 °C potrebno je uzeti neki od antipiretika:
 - za djecu: paracetamol (Lupocet sirup, Plicet sirup itd.) u količini kako piše na uputama (prevelika količina je toksična!)
 - za odrasle: paracetamol 1 tbl 4–6 x na dan, acetylsalicylic acid (Andol, Aspirin itd.) 1–2 tbl svaka 4–6 sati (u djece kontraindicirana!)
 - pastile protiv grlobolje – djeluju kao antiseptik, postoji više vrsta s raznim pomoćnim tvarima koje potpomažu njihovo djelovanje – mentol, eterična ulja pepermint, eukaliptusa. Također postoje pastile s lokalnim anestetikom (smanjuju bol) kao npr. Angal, Strepsils plus, Septolete plus itd.
 - izbjegavanje cigaretnog dima
 - Sami antibiotici često i pri opravdanoj primjeni imaju nuspojave ili neželjene pojave (osipi, mučnina, proljev...) te ako nisu potrebni, poželjno ih je izbjegavati
 - Antibioticima, osim na uzročnika bolesti, djelujemo i na tzv. dobre bakterije koje se normalno nalaze u našem organizmu (koža, crijeva...) te one postaju otporne na antibiotike. Takve otporne bakterije obitavaju u našem organizmu i prenose se na druge ljude svakodnevnim kontaktima, u svakodnevnim situacijama. Postojanje ovih otpornih bakterija postaje vidljivo tek kad izazovu infekciju, bilo kod osobe koja je sama konzumirala antibiotike, bilo kod osobe koja sama nije konzumirala antibiotike, ali su joj otporne bakterije prenesene svakodnevnim kontaktom s ljudima i okolišem.
 - Antibiotici su jedini lijek koji imaju učinak ne samo na pojedinca već i na čitavu zajednicu, jer se otporne bakterije lako šire u zajednici.
 - Ako se antibiotici potroše na infekcije koje nisu uzrokovane bakterijama (npr. česte virusne infekcije gornjih dišnih putova), nećemo imati te dragocjene lijekove na raspolaganju kod bolesnika s teškim bakterijskim infekcijama. Bakterije otporne na sve raspoložive antibiotike zasada su rijetke, ali opisane kao uzročnici bolesti.

Zašto je pretjerana uporaba antibiotika štetna?

Zahvala

Zahvaljujemo Nizozemskoj vladi na potpori u pisanju hrvatskih nacionalnih smjernica o potrošnji antibiotika preko projekta MATRA »Praćenje antimikrobne rezistencije u kliničkoj medicini«. Posebno zahvaljujemo dr. Jaapu Kootu koji je organizirao nekoliko radionica za pisanje hrvatskih smjernica te također članovima nizozemske radne grupe za primjenu antibiotika (the Netherlands Working Party on Antibiotic Policy, SWAB), Sveučilištu Trnava i Nizozemskom društvu liječnika obiteljske medicine za njihovu pomoć pri strukturiranju smjernica.

Također posebno zahvaljujemo dr. Maji Vučetić na prenošenju njezina znanja i iskustva liječnice obiteljske medicine, na potpori u procesu stvaranja smjernica te na iznimno korisnim komentarima vezanim za problematiku uvođenja smjernica u kliničku praksu.

Sukob interesa

Nije bilo sukoba interesa.

LITERATURA

1. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, ur. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005.
2. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord 2005;5:11.
3. Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH, Custer EA. Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection. JAMA 1950;143:151–3.
4. Carapetis JR. Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. N Engl J Med 2007;357:439–41.
5. Brown A, McDonald MI, Calma T. Rheumatic fever and social justice. Med J Aust 2007;186:557–8.
6. Quinn RW. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever. Rev Infect Dis 1989;11:928–53.
7. Kassem AS, Zaher SR. An international comparison of the prevalence of streptococcal infections and rheumatic fever in children. Pediatr Ann 1992;21:835, 839–42.
8. Stollerman GH. Current issues in the prevention of rheumatic fever. Minerva Med 2002;93:371–87.
9. Stollerman GH. Can we eradicate rheumatic fever in the 21st century? Indian Heart J 2001;53:25–34.
10. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG i sur. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. Ann Intern Med 2001;134:509–17.
11. Taylor JL, Howie JGR. Antibiotics, sore throats and acute nephritis. J R Coll Gen Pract 1983;33:783–6.
12. Goslings WR, Valkenburg HA, Bots AW, Lorrier JC. Attack rates of streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and glomerulonephritis in the general population. N Engl J Med 1963;268:687–94.
13. Siegel AC, Johnson EE, Stollerman GH. Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. N Engl J Med 1961;265:559–66.
14. Brumfitt W, Slater JD. Treatment of acute sore throat with penicillin. A controlled trial in young soldiers. Lancet 1957;1:8–11.
15. Chamovitz R, Catanzaro FJ, Stetson CA, Rammelkamp CH. Prevention of rheumatic fever by treatment of previous streptococcal infections. N Engl J Med 1954;251:466–71.
16. Brink WR, Rammelkamp CH, Denny FW, Wannamaker LW. Effect of penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. Am J Med 1951;10:300–8.
17. The Dutch College of General Practitioners (NHG). The Dutch College of General Practitioners (NHG) Practice Guideline Acute sore throat, 1999. Dostupno na: <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/guidelines2/E11.htm>. Pristup dana: 23.03.2009.
18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Sore Throat and Indications for Tonsillectomy. Edinburgh: SIGN Publication, Royal College of Physicians, Number 34, 1999. Dostupno na: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/34/index.html>. Pristup dana: 23.03.2009.
19. Finnish Medical Society Duodecim. Sore Throat and Tonsillitis. U: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine. Helsinki: Wiley Inter-science, John Wiley&Sons; 2005.

20. Bisno L, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Infectious Diseases Society of America. IDSA Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:113–25.
21. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument, 2001. Dostupno na: <http://www.agreecollaboration.org/>. Pristup dana: 23.03.2009.
22. Tambić-Andrašević A, Tambić T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2007. godini. U: Tambić-Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2007. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2008.
23. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). EPC Evidence Reports. Methodology. Dostupno na: <http://www.ahcpr.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>. Pristup dana 23.03.2009.
24. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA* 2000;284:2912–8.
25. Hoogendoorn D. Acute rheumatism and glomerulonephritis; current clinical incidence and mortality in The Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:2334–8.
26. Caplan C. Case against the use of throat culture in the management of streptococcal pharyngitis. *J Fam Pract* 1979;8:485–90.
27. Feery BJ, Forsell P, Gulasekharan M. Streptococcal sore throat in general practice – a controlled study. *Med J Aust* 1976;1:989–91.
28. Dingle JH, Badger G, Jordan WS Jr, ur. *Illness in the home*. Cleveland: Case Western Reserve University Press; 1964, str. 97–119.
29. Canterin AA, Donadon V, Cignacco GB i sur. Epidemiology of group A beta-hemolytic streptococcus in the school population of Pordenone Province. *Arch Sci Med* 1978;135:623–36.
30. Nawaz H, Smith DS, Mazhari R, Katz, DL. Concordance of clinical judgment in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Acad Emerg Med* 2000;10:1104–9.
31. Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:820–4.
32. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low D. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004;291:1587–95.
33. Hall MC, Kieke B, Gonzales R, Belongia EA. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Pediatrics* 2004;114:182–6.
34. Gerber MA. Treatment failures and carriers: perception or problems? *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:576–9.
35. Kaplan EL, Gastanaduy AS, Huwe BB. The role of the carrier in treatment failures after antibiotic therapy for group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Lab Clin Med* 1981;98:326–35.
36. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *The Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4):CD000023.
37. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985;106:870–5.
38. Middleton DB, D'Amico F, Merenstein JH. Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1988;113:1089–94.
39. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease on the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995;96:758–64.
40. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004;113:866–82.
41. Cohen R. Defining optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Ped Infect Dis J* 2004;23(Suppl.2):S129–134.
42. Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, de Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *Br Med J* 2000;320:150–4.
43. Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB i sur. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:635–43.
44. Dagnelie CF, van der Graaf Y, de Melker RA. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589–93.
45. El-Daher NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM, al-Khalil IA, Abu-Ektaish FM, Abdel-Latif DI. Immediate vs. delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:126–30.
46. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985;253:1271–4.
47. Schwartz RH, Wientzen RL Jr, Pedreira F, Feroli EJ, Mella GW, Guandolo VL. Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis. A randomized trial of seven vs ten days' therapy. *JAMA* 1981;246:1790–5.
48. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001;333:205–11.
49. Pickering L, Baker CJ, Overturf GD, Prober CG. Red Book, 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003.
50. Cohen R, Reinert P, de La Rocque F, Levy C, Boucherat M, Robert M. Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:297–303.
51. Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis* 2005;40:1748–55.
52. Vrhovac B, ur. *Farmakoterapijski priručnik*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
53. Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial co-pathogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:275–81.
54. Syrogiannopoulos GA, Bozdogan B, Grivea IN i sur. Hellenic Antibiotic-Resistant Respiratory Pathogens Study Group. Two dosages of clarithromycin for five days, amoxicillin/clavulanate for five days or penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:857–65.
55. Takker U, Dzyublyk O, Busman T, Notario G. Comparison of 5 days of extended-release clarithromycin versus 10 days of penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis/tonsillitis: results of a multicenter, double-blind, randomized study in adolescent and adult patients. *Curr Med Res Opin* 2003;19:421–9.
56. Portier H, Filipecki J, Weber P, Goldfarb G, Lethuaire D, Chauvin JP. Five day clarithromycin modified release versus 10 day penicillin V for group A streptococcal pharyngitis: a multi-centre, open-label, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:337–44.
57. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A meta analysis. *Otorn Head Neck Sur* 2007;136:340–7.
58. Pichichero ME, Casey JR. Bacterial eradication rates with shortened courses of 2nd- and 3rd- generation cephalosporins versus 10 days of penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:127–30.
59. Scholz H. Streptococcal-A tonsillopharyngitis: a 5-day course of cefuroxime axetil versus a 10-day course of penicillin V. Results depending on the children's age. *Chemotherapy* 2004;50:51–4.
60. Casey JR, Pichichero ME. Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:909–17.
61. Bisno AL. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. A practice guideline. *Clin Infect Dis* 1997;25:574–83.
62. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis* 2004;38:1526–34.
63. Pichichero ME, Casey JR. Comparison of European and U.S. results for cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:354–64.
64. Strömberg A, Schwan A, Cars O. Five versus ten days treatment of group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled clinical trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxil. *Scand J Infect Dis* 1988;20:37–46.
65. Gooch WM 3rd, McLinn SE, Aronovitz GH i sur. Efficacy of cefuroxime axetil suspension compared with that of penicillin V suspension in children with group A streptococcal pharyngitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:159–63.
66. Pichichero ME, Casey JR, Mayes T i sur. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:917–23.
67. Gerber MA. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999;104:911–7.
68. Mahakit P, Vicente JG, Butt DI, Angeli G, Bansal S, Zambrano D. Oral clindamycin 300 mg BID compared with oral amoxicillin/clavulanic acid 1 g BID in the outpatient treatment of acute recurrent pharyngotonsillitis caused by group A beta-hemolytic streptococci: an international, multicenter, randomized, investigator-blinded, prospective trial in patients between the ages of 12 and 60 years. *Clin Ther* 2006;28:99–109.
69. Orrling A, Stjernquist-Desatnik A, Schalén C, Kamme C. Clindamycin in persisting streptococcal pharyngotonsillitis after penicillin treatment. *Scand J Infect Dis* 1994;26:535–41.
70. Morita JY, Kahn E, Thompson T i sur. Impact of azithromycin on oropharyngeal carriage of group A Streptococcus and nasopharyngeal carriage of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:41–6.
71. Paradise JL, Bluestone CD, Rogers KD, Taylor FH. Efficacy of adenotomomy in recurrent otitis media. Historical overview and preliminary

- nary results from a randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1980;89:319–21.
72. *Mckee WJ*. The part played by adenoidectomy in the combined operation of tonsillectomy with adenoidectomy. Second part of a controlled study in children. *Br J Prev Soc Med* 1963;17:133–40.
 73. *Mawson SR, Adlington P, Evans M*. A controlled study evaluation of adeno-tonsillectomy in children. *J Laryngol Otol* 1967;81:777–90.
 74. *Roydhouse N*. A controlled study of adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol* 1970;92:611–6.
 75. *Camilleri AE, MacKenzie K, Gatehouse S*. The effect of recurrent tonsillitis and tonsillectomy on growth in childhood. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995;20:153–7.
 76. *Williams EF 3rd, Woo P, Miller R, Kellman RM*. The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104:509–16.
 77. *Wald ER, Dashefsky B, Feidt C, Chiponis D, Byers C*. Acute rheumatic fever in western Pennsylvania and tristate area. *Pediatrics* 1987;80:371–4.
 78. *Veasy LG, Wiedemeier SE, Orsmond GS i sur.* Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med* 1987;316:421–7.
 79. *Howe RW, Millar MR, Coast J i sur.* A randomized controlled trial of antibiotics on symptom resolution in patients presenting to their general practitioner with a sore throat. *Br J Gen Pract* 1997;47:280–4.
 80. *Dagnelie CF, van der Graaf Y, De Melker RA*. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589–93.
 81. *Webb KH, Kurtz SR*. Use of high-sensitivity rapid strep test without culture confirmation of negative results: 2 year s experience. *J Fam Pract* 2000;49:34–8.
 82. *Pichichero ME*. Group A Beta-hemolytic Streptococcal Infections. *Pediatr Rev* 1998;19:291–302.
 83. *Talkington DF, Schwartz B, Black CM i sur.* Association of Phenotypic and Genotypic Characteristics of Invasive Streptococcus pyogenes Isolates with Clinical Components of Streptococcal Toxic Shock Syndrome. *Infect Immun* 1993;61:3369–74.
 84. *Pontes T, Antunes H*. Group A beta-hemolytic streptococcal toxic shock. *Acta Med Port* 2004;17:395–8.
 85. *Eriksson BK, Norgren M, McGregor K, Spratt BG, Normark BH*. Group A Streptococcal Infections in Sweden: A Comparative Study of Invasive and Noninvasive Infections and Analysis of Dominant T28 emm28 Isolates. *Clin Infect Dis* 2003;37:1189–93.
 86. *Eriksson BK, Norgren M, McGregor K, Spratt BG, Normark BH*. Opsonization of T1M1 Group A Streptococcus: Dynamics of Antibody Production and Strain Specificity. *Clin Infect Dis* 2001;32:24–30.
 87. *Darenberg J, Luca-Harari B, Jasir A i sur.* Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. *Clin Infect Dis* 2007;45:450–8.
 88. *Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markowitz M*. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1–7.
 89. *Kaplan EL*. The Group A Streptococcal Upper Respiratory Tract Carrier State: An Enigma. *J Pediatr* 1980;97:337–45.
 90. *Gray GC, Struwing JP, Hyams KC, Escamilla J, Tupponce AK, Kaplan EL*. Interpreting a Single Antistreptolysin O Test: A Comparison of the »Upper limit of Normal« and Likelihood Ratio Methods. *J Clin Epidemiol* 1993;10:1181–5.

**SMJERNICE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA ŠTITNJAČU
ZA RACIONALNU DIJAGNOSTIKU POREMEĆAJA
FUNKCIJE ŠTITNJAČE**

**CROATIAN THYROID SOCIETY GUIDELINES
FOR RATIONAL DETECTION OF THYROID DYSFUNCTION**

ZVONKO KUSIĆ, TOMISLAV JUKIĆ, MAJA FRANCESCHI, NINA DABELIĆ,
SANJA RONČEVIĆ, LJERKA LUKINAC, ŽELJKA LABAR, NEVEN MATEŠA,
MILJENKO SOLTER, DAMIR DODIG, MIRKO KORŠIĆ, ZDENKA BENCE-ŽIGMAN*

Deskriptori: Bolesti štitnjače – dijagnoza; Testovi funkcije štitnjače; Hipertireoza – dijagnoza; Hipotireoza – dijagnoza; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Poremećaji funkcije štitnjače česti su u populaciji, osobito u žena, a dijagnostički postupci za utvrđivanje bolesti štitnjače danas se svrstavaju među najčešće izvedene pretrage. Mnoga društva za štitnjaču razvila su vlastite smjernice za dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače. Interdisciplinarni tim stručnjaka Hrvatskog društva za štitnjaču proučio je postojeće smjernice drugih društava za štitnjaču i relevantnu literaturu te poštujući našu tradiciju i kliničku praksu, razvio smjernice za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače; hipotireoze i hipertireoze. Svrha ovih smjernica je preporučiti valjan i racionalan pristup dijagnostici poremećaja funkcije štitnjače.

Descriptors: Thyroid diseases – diagnosis; Thyroid function tests; Hyperthyroidism – diagnosis; Hypothyroidism – diagnosis; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Thyroid dysfunction is common in the population, especially in women, and thyroid diagnostic tests are among the most often used diagnostic procedures nowadays. Many thyroid societies developed guidelines for the detection of thyroid dysfunction. An interdisciplinary team of experts from the Croatian Thyroid Society studied guidelines of other thyroid societies and international publications, and according to our tradition and clinical practice developed guidelines for rational detection of thyroid dysfunction; hypothyroidism and hyperthyroidism. The aim of these guidelines is to recommend evidence-based and rational approach to the detection of thyroid dysfunction.

Liječ Vjesn 2009;131:328–338

Uvod

Uvođenjem visoko osjetljivih testova »treće generacije« za određivanje tireotropina (TSH) u serumu došlo je do značajne promjene u dijagnostici poremećaja funkcije štitnjače i uvođenja entiteta supkliničkih poremećaja funkcije štitnjače.¹ Danas su dostupni brojni laboratorijski testovi dijagnostike poremećaja funkcije štitnjače. Vrlo često se nepotrebno izvode pretrage obaju hormona štitnjače i/ili učestalo određuju tiroidna protutijela pa postoji potreba za uvođenjem racionalnosti u taj dio medicinske prakse.

Hrvatsko društvo za štitnjaču osnovano je 30. studenoga 2005. godine u Zagrebu. Prvi znanstveni simpozij Društva održan je 29. lipnja 2006. u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti u Zagrebu i bio je posvećen donošenju smjernica i algoritama za dijagnostiku bolesti štitnjače. Sva slična društva u svijetu okušala su se na tom zadatku koji omogućuje bržu i efikasniju dijagnostiku i time bolju skrb za bolesnika. Dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču već su objavljene u Liječničkom vjesniku 2008. godine,² a one obuhvaćaju i dijagnostičke i terapijske smjernice kod čvora u štitnjači.

U izradi smjernica i algoritama za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače sudjelovali su vodeći hrvatski stručnjaci svih specijalnosti koji se bave područjem dija-

gnostike i liječenja bolesti štitnjače. Osnovana je radna skupina Hrvatskog društva za štitnjaču HLZ-a na čelu s akademikom Zvonkom Kusićem, predsjednikom Društva.

**RADNA SKUPINA
HRVATSKOG DRUŠTVA ZA ŠTITNJAČU
ZA IZRADU SMJERNICA ZA RACIONALNU
DIJAGNOSTIKU BOLESTI ŠTITNJAČE**

Zvonko Kusić,¹ Tomislav Jukić,¹ Miljenko Solter,² Zdenka Bence-Žigman,³ Mladen Belicza,⁴ Boris Bonefačić,⁵ Velimir Božikov,⁶ Hrvoje Čupić,⁴ Nina Dabelić,¹ Damir Dodig,³ Danijel Došen,⁷ Maja Franceschi,¹ † Mira Halbauer,³

* **Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (akademik Zvonko Kusić, dr. med.; dr. sc. Tomislav Jukić, dr. med.; prim. dr. sc. Maja Franceschi, dr. med.; Nina Dabelić, dr. med.; prim. dr. Sanja Rončević, dr. med.; dr. sc. Ljerka Lukinac, dr. med.; Željka Labar, dr. med.; prim. dr. sc. Neven Mateša, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prof. dr. sc. Miljenko Solter, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Dodig, dr. med.; prim. dr. sc. Zdenka Bence-Žigman, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Akademik Z. Kusić, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-mail: zvonko.kusic@zg.t-com.hr

Primljeno 20. srpnja 2009., prihvaćeno 28. srpnja 2009.

Ivan Karner,⁸ Anka Knežević-Obad,³ Mirko Koršić,⁹ Ljerka Lukinac,¹ Neven Mateša,¹ Ivan Mihaljević,⁸ Marijan Petek,¹ Vlado Petric,¹⁰ Drago Prgomet,¹¹ Ante Punda,¹² Sanja Rončević,¹ Vladimir Sarnavka,¹³ Juraj Smoje,⁸ Aleksandar Smokvina,⁵ † Ante Staničić,¹² Franjo Škreb,¹⁴ Hrvojk Tomić-Brzac,³ Milan Vrkljan,² Josip Žmire.¹⁵

¹ Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; ² Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; ³ Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinički bolnički centar Zagreb; ⁴ Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; ⁵ Odjel za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka; ⁶ Klinika za internu medicinu, Klinička bolnica Dubrava; ⁷ Služba za tumore glave i vrata Klinike za tumore, Zagreb; ⁸ Odjel za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinička bolnica Osijek; ⁹ Zavod za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb; ¹⁰ Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; ¹¹ Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb; ¹² Odjel za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Split; ¹³ Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb; ¹⁴ Zavod za nuklearnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava; ¹⁵ Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«

U tehničkoj potpori sudjelovali su *Josip Staničić, Marin Prpić i Jure Murgić* iz Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«.

Radna je skupina proučila postojeće smjernice poznatih svjetskih društava za štitnjaču,³⁻⁹ relevantnu literaturu, poštujući našu tradiciju i kliničku praksu te je održala više sastanaka s iscrpnim i korisnim raspravama. Smjernice je akademik Zvonko Kusić predstavio na Prvome znanstvenom simpoziju Društva 29. lipnja 2006. u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti u Zagrebu.

Potom su Smjernice objavljene na stranici Hrvatskog društva za štitnjaču www.stitnjaca.org, za otvorenu raspravu i preporuke.

Ove smjernice su znanstveno utemeljena preporuka za optimalnu i racionalnu obradu bolesnika, a temelje se na kritički revidiranim i primjenjivim dokazima (»evidence based medicine«). Smjernice i algoritmi nisu namijenjeni kao rigidni standard; kod svakog bolesnika nuždan je individualni pristup dijagnostici bolesti štitnjače.

Racionalna primjena laboratorijskih testova funkcije štitnjače

Smjernice svih društava za štitnjaču³⁻⁹ predlažu određivanje tireotropina (TSH) u serumu kao prvi test za otkrivanje poremećaja funkcije štitnjače. Određivanje TSH u serumu izvrstan je test probiranja na hipotireozu i hipertireozu, a u ambulantnim uvjetima najosjetljiviji test za otkrivanje blagog (supkliničkog) poremećaja funkcije štitnjače.¹⁰ Ekonomski je opravdan u većini slučajeva kao što je probiranje ili otkrivanje poremećaja funkcije štitnjače u pojedinih bolesnika s nespecifičnim simptomima, anglosaksonski »case finding«.^{3,7} Pouzdanost mjerenja TSH podrazumijeva intaktnu hipotalamo-pituitarnu os¹¹ i stabilno stanje štitnjače bez obzira na funkciju.⁴ Tada je omjer TSH i slobodnog tiroksina (FT4) – TSH/FT4 obrnuto log/linearan,¹² pa male promjene FT4 uzrokuju višestruke promjene TSH. Zbog poboljšanja osjetljivosti i specifičnosti metoda određivanja

TSH, indirektni pristup putem mjerenja TSH omogućava bolju osjetljivost otkrivanja poremećaja funkcije štitnjače u odnosu na FT4.⁴ Tireotropin nije pod utjecajem promjene koncentracije specifičnih proteinskih nosača hormona štitnjače u krvotoku.

Ako je TSH u granicama normale, bolesnik je u eutireozu i nije potrebno daljnje određivanje hormona štitnjače. Povišena vrijednost TSH upućuje na hipotireozu pa je potrebno dodatno odrediti ukupni tiroksin (T4) ili slobodni tiroksin (FT4) radi utvrđivanja radi li se o klinički manifestnoj ili supkliničkoj hipotireozu. Niska (suprimirana) vrijednost TSH zahtijeva određivanje FT4 (T4) i slobodnog trijodtironina (FT3) ili ukupnog trijodtironina (T3) radi obrade hipertireoze.

U stanjima koja utječu na promjenu specifičnih proteinskih nosača procjena slobodnih hormona štitnjače pouzdanija je od određivanja ukupnih hormona štitnjače. Stanja koja mijenjaju koncentraciju globulina koji veže tiroksin (TBG, od engleski thyroxine-binding globulin) prikazana su na tablici 1. U praksi najčešće susrećemo uzimanje kontraceptiva, estrogena ili stanje trudnoće. Tada je povišena razina ukupnih hormona štitnjače zbog povišene razine TBG-a, a ne zbog poremećaja funkcije štitnjače. Promjene koncentracije specifičnih proteinskih nosača mijenjaju ukupne hormone štitnjače, ali ne utječu na promjenu funkcije štitnjače, odnosno razinu slobodnih hormona štitnjače.

Tablica 1. Stanja koja uzrokuju promjenu koncentracije globulina koji veže tiroksin u krvotoku

Table 1. Conditions that alter concentration of thyroxine-binding globulin in the circulation

Povećavaju / Increase	Smanjuju / Decrease
Oralni kontraceptivi / Oral contraceptives	Testosteron / Testosterone
Trudnoća / Pregnancy	Kortikosteroidi / Corticosteroids
Estrogeni / Estrogens	Teška bolest / Severe illness
Zarazni hepatitis/ Infectious hepatitis	Ciroza / Cirrhosis
Kronični aktivni hepatitis / Chronic active hepatitis	Nefrotski sindrom / Nephrotic syndrome
Nasljedni / Inherited	Nasljedni / Inherited

Međutim, današnje laboratorijske metode određivanja slobodnih hormona štitnjače zapravo donose procjenu slobodnih hormona štitnjače i nisu potpuno neovisne o promjeni koncentracije specifičnih proteinskih nosača, ali su dijagnostički pouzdanije od određivanja ukupnih hormona u uvjetima poremećene koncentracije TBG-a.⁴ Jedino tehnike koje se temelje na fizičkom odvajanju slobodnog od ukupnog hormona kao što su ekvilibrijska dijaliza, ultrafiltracija ili gel-filtracija izravno mjere FT4 i FT3 ali su složene i skupe za rutinsku primjenu.⁴

Lijekovi poput furosemda, salicilata, karbamazepina i fenitoina^{4,13,14} te posebno heparin^{4,15,16} kompetitivno inhibiraju vezanje hormona štitnjače na proteinske nosače u uzorku i akutno povišuju udio FT4 i FT3. U tim slučajevima dolazi do lažnog povišenja slobodne frakcije hormona štitnjače.¹⁴ Heparin indukcijom lipoprotein lipaze dovodi do povišenja slobodnih masnih kiselina u serumu koje su inhibitori vezanja hormona štitnjače na proteinske nosače.^{15,16}

U slučaju neodgovarajućeg nalaza FT4, u odnosu na kliničku sliku i nalaz TSH, potrebno je odrediti T4, jer pogreške rijetko djeluju na oba sustava u istom smjeru, ali vrijedi i obrnuti princip.

Određivanje T4 (FT4) pouzdaniji je pokazatelj funkcije štitnjače u odnosu na TSH 2–3 mjeseca nakon početka liječenja hipertireoze tireostaticima ili jodom-131 ili 2–3 mjeseca nakon početka liječenja hipotireoze.⁴ U navedenim okolnostima serumski T4 (FT4) normalizira se ranije nego TSH. Najmanje 6–12 tjedana potrebno je za prilagodbu pituitarne sekrecije TSH novoj serumskoj razini hormona štitnjače.¹⁷

U bolesnika u kojih nije postignut adekvatan učinak namjenskim liječenjem L-tiroksinom (L-T4) potrebno je odrediti T4 (FT4) i TSH. To uključuje i bolesnike sa sumnjom na neredovito uzimanje L-T4.

U teško oboljelih često nalazimo patološke testove funkcije štitnjače uz odsutnost poremećaja funkcije štitnjače,⁴ a to stanje nazivamo netireoidna bolest štitnjače.¹⁸ Najčešće se javlja u bolesnika hospitaliziranih u jedinicama intenzivne njege. Često nalazimo snižene vrijednosti hormona štitnjače. U akutno oboljelih TSH može biti suprimiran, a u fazi oporavka blago povišen. Zbog toga je specifičnost određivanja TSH u hospitaliziranih bolesnika manja, osobito ako uzimaju glukokortikoide^{19,20} u visokim dozama ili dopamin²¹ jer oba lijeka inhibiraju lučenje TSH. Istodobno određivanje T4 i TSH preporučuje se u teško oboljelih radi otkrivanja poremećaja funkcije štitnjače, jer metode procjene FT4 nisu pouzdane u navedenim okolnostima.⁴ Ako su vrijednosti T4 i TSH usklađene, npr. visok TSH uz nizak T4, tada se radi o poremećaju funkcije štitnjače, u navedenom slučaju o primarnoj hipotireozu, ali ako vrijednosti T4 i TSH nisu uklađene, tada se najvjerojatnije radi o netireoidnoj bolesti štitnjače.

Određivanje T3 (FT3) rjeđe se primjenjuje u rutinskoj praksi. Zbog povećane pretvorbe FT4 u FT3 u stanju hipotireoze, T3 (FT3) u bolesnika u hipotireozu ostaje dugo u granicama normale i snižen je jedino u dugotrajnoj teškoj hipotireozu. Zbog toga određivanje T3 (FT3) ima malenu osjetljivost u otkrivanju hipotireoze i rutinski se ne primjenjuje.

U bolesnika u hipertireozu potrebno je uz T4 (FT4) odrediti i T3 (FT3). Određivanje T3 (FT3) važno je u dijagnostici i praćenju odgovora na liječenje Gravesove (Basedowljev) hipertireoze, ali i u dijagnostici toksičnog adenoma i multinodularne toksične guše jer je u navednim poremećajima povišen T3 (FT3) često prvi znak hiperfunkcije. Često je povišen T3 (FT3) prvi znak recidiva autoimune Gravesove hipertireoze. Nadalje, povišen T3 (FT3) nalazimo kod tireotropinoma i sindroma rezistencije na hormone štitnjače. Povišen ili paradoksalno normalan T3 upućuje na hipotireozu u netireoidnim bolestima.

Protutijela na tireoidnu peroksidazu (TPO) i/ili protutijela na tireoglobulin (TGA) čest su nalaz u bolesnika s autoimunim poremećajem štitnjače, ali u pojedinih bolesnika mogu biti i negativna. Protutijela na TPO su često pozitivna u bolesnika koji imaju Hashimotov ili atrofični tiroiditis i njihova pojava obično prethodi poremećaju funkcije štitnjače. Nađeno je da 4,3% bolesnika s blago povišenim TSH i pozitivnim TPO prijeđe godišnje u hipotireozu za razliku od 2,6% bolesnika s negativnim TPO.²² Pozitivan nalaz TPO može pomoći pri odluci u liječenju graničnih slučajeva.^{23,24} Pozitivna TPO su rizični čimbenik razvoja hipotireoze u bolesnika koji uzimaju amiodaron, interferon ili litij,⁴ razvoja hipotireoze tijekom trudnoće^{24,25} i nakon postpartalnog tiroiditisa.²⁶ Nađena je povezanost pobačaja i neuspjeha fertilizacije *in vitro* s pozitivnim TPO.^{24,27}

Protutijela na TSH-receptor specifična su za Gravesovu bolest. Mogu potvrditi etiologiju hipertireoze u klinički nejasnim slučajevima. Visoka protutijela na TSH-receptor znače rizik od pogoršanja oftalmopatije nakon liječenja Gra-

vesove hipertireoze jodom-131.²⁸ Međutim, njihova je najveća praktična vrijednost u predviđanju relapsa Gravesove hipertireoze nakon završetka liječenja tireostaticima.²⁹ Određivanje TSH-receptorskih protutijela u praćenju medikamentnog liječenja Gravesove hipertireoze ne preporučuje se.³⁰

Smjernice za racionalnu dijagnostiku hipotireoze

Hipotireoza je stanje hipometabolizma zbog smanjene funkcije štitnjače ili točnije izostanak učinka hormona štitnjače u stanicama. Hipotireoza je najčešći poremećaj funkcije štitnjače uz prevalenciju 1–2% u žena i 0,2% u muškaraca,²² a prevalencija supkliničke hipotireoze iznosi čak 5–20% u starijih žena.^{24,31–36}

Uglavnom je uzrokovana bolešću štitnjače ili postupkom koji dovodi do razaranja žljezdanog parenhima i/ili uzrokuje poremećaj sinteze hormona štitnjače.^{37–39} U takvom se obliku naziva primarnom hipotireozom, a obilježena je visokom koncentracijom TSH i sniženom koncentracijom FT4 u serumu. Primarna hipotireoza uzrok je oko 95% svih slučajeva hipotireoze. Zbog toga je određivanje TSH u serumu izvrstan test probiranja na hipotireozu u ambulantnim uvjetima u bolesnika s nespecifičnim simptomima kao što su umor, depresija ili poremećaji menstrualnog ciklusa.¹⁰

Supklinička je hipotireoza stanje blago povišene serumske razine TSH uz normalnu koncentraciju FT4 u serumu.^{23,24,35}

Najčešći uzrok primarne hipotireoze je kronični autoimuni (Hashimotov) tiroiditis.⁴⁰ Primarna hipotireoza često je posljedica liječenja Gravesove hipertireoze jodom-131.⁴¹ Može također nastati nakon operacije štitnjače ili vanjskog zračenja područja glave i vrata. Lijekovi koji koče sintezu hormona štitnjače mogu uzrokovati hipotireozu, a to su najčešće tireostatici. Amiodaron,⁴² litij i interferon također mogu uzrokovati hipotireozu.^{38,39} Teški nedostatak joda također može uzrokovati hipotireozu zbog nedostatne sinteze hormona štitnjače. Izrazito rijetki uzroci hipotireoze su infiltrativne bolesti štitnjače kao što je npr. amiloidoza.

Smanjena stimulacija štitnjače putem TSH vrlo je rijedak uzrok hipotireoze, a može biti uzrokovana poremećajem u hipofizi (sekundarna hipotireoza) ili hipotalamusu (tercijarna hipotireoza). Poremećaji u hipotalamusu uzrokuju poremećaj lučenja hormona koji oslobađa tireotropin (TRH). Sekundarna i tercijarna hipotireoza obično se nazivaju centralnom hipotireozom, a zajedničko im je obilježje niska ili nedovoljno povišena razina TSH u serumu u odnosu na sniženu razinu FT4.^{38,39} Smanjeno lučenje TSH iz hipofize obično je povezano sa smanjenim lučenjem ostalih hormona hipofize.

Uzroci prolazne hipotireoze su tihi, postpartalni i subakutni tiroiditis.^{38,39}

Konatalna hipotireoza uzrokovana je najčešće poremećajima embriogeneze štitnjače kao što su ektopija, aplazija ili hipoplazija, a nasljedni poremećaji metabolizma hormona štitnjače čine 10–15% slučajeva konatalne hipotireoze. Centralna konatalna hipotireoza javlja se izuzetno rijetko, a nastaje zbog poremećaja razvoja na razini hipofize i hipotalamusa. Izuzetno je rijetko uzrokovana nasljednim poremećajem biosinteze TSH.⁴³

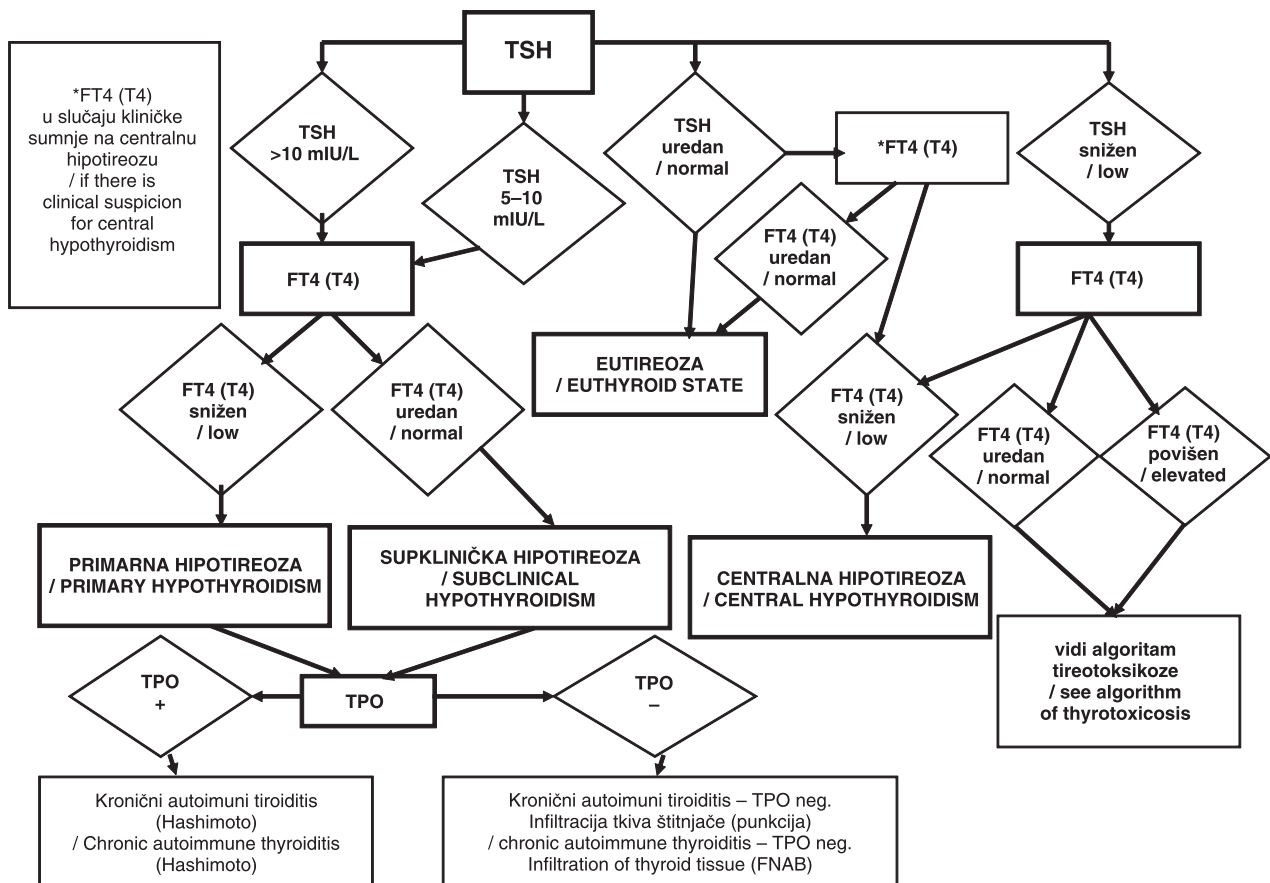
Simptomi i znakovi hipotireoze

Klinički simptomi i znakovi hipotireoze posljedica su smanjenog učinka hormona štitnjače u perifernim tkivima.

Težina bolesti varira od supkliničke hipotireoze do miks-edemske kome. Glavna odrednica kliničkih obilježja bolesti je dob. Hipotireoza tijekom fetalnog života i u ranom djetinjstvu može uzrokovati brojne razvojne i funkcionalne poremećaje od kojih je najvažniji poremećen razvoj mozga uz posljedično zaostajanje u psihofizičkom razvoju. Ti razvojni poremećaji su trajni ako se na vrijeme ne započne liječenje supstitucijom hormonima štitnjače. U starije djece simptomi mogu biti teški, ali su reverzibilni. Posljedica hipotireoze u starije djece je usporan rast i spolno sazrijevanje.

Stariji bolesnici imaju manje simptoma, oni su uglavnom nespecifični i najčešće se pogrešno pripisuju starenju.

Opći simptomi i znakovi hipotireoze posljedica su usporenog metabolizma, a to su: osjećaj hladnoće, smanjeno znojenje, porast tjelesne težine, opstipacija, slabost, iznemoglost, pospanost, bezvoljnost, usporeni pokreti i govor. Koža je suha, gruba, blijeda i hladna, a u dugotrajnoj hipotireozi može biti žuto obojena. Kosa u hipotireozi pojačano ispada, a nokti su tanki, krhki i deformirani. Također se mogu javiti poremećaji menstrualnog ciklusa, artralgijske i



Slika 1. Algoritam racionalne dijagnostike hipotireoze

Prvi korak u obradi bolesnika sa sumnjom na hipotireozu je određivanje TSH u serumu. Uredan nalaz TSH isključuje hipotireozu, osim u slučaju centralne hipotireoze koja se javlja izuzetno rijetko. U slučaju nalaza TSH 5–10 mIU/L, nužno je ponoviti test za 2–3 mjeseca uz određivanje FT4 (T4) kako bi se izbjegla moguća laboratorijska pogreška ili prolazno povišena vrijednost TSH. Ako je vrijednost TSH veća od 10 mIU/L, nužno je odrediti FT4 (T4). Ako je FT4 (T4) snižen, tada je bolesnik u primarnoj hipotireozi. Ako je FT4 (T4) uredan uz blago povišen TSH, tada se radi o supkliničkoj hipotireozi. U slučaju primarne, a osobito supkliničke hipotireoze korisno je odrediti protutijela na tireoidnu peroksidazu u serumu (TPO). Pozitivna TPO upućuju na kronični autoimuni (Hashimotov) tiroiditis. Ako su TPO negativna, tada se vjerojatno radi o TPO-negativnom kroničnom tiroiditisu, a izuzetno rijetko o infiltraciji štitnjače. Potrebu za punkcijom u TPO-negativnih bolesnika treba procijeniti na temelju kliničke slike. Ako postoji klinička sumnja na centralnu hipotireozu, potrebno je uz TSH odrediti FT4 (T4). Centralna hipotireoza obilježena je sniženom razinom T4 (FT4) u serumu uz urednu ili sniženu vrijednost TSH. Daljnja obrada je potrebna radi utvrđivanja uzroka poremećaja (bolest hipofize ili hipotalamusa).

Ako se tijekom obrade utvrdi snižen TSH, tada je potrebno odrediti FT4 (T4). Ako je vrijednost FT4 (T4) uredna ili povišena, tada je potrebno slijediti algoritam tireotoksikoze.

Figure 1. Algorithm for rational diagnosis of hypothyroidism

The first step in the management of a patient suspected of hypothyroidism is serum TSH measurement. Normal serum TSH excludes hypothyroidism, except in the rare case of central hypothyroidism. If TSH value is 5–10 mIU/L, repeated TSH testing after 2–3 months together with FT4 (T4) measurement is recommended to exclude laboratory error or transient elevation of TSH. If serum TSH level is greater than 10 mIU/L, FT4 (T4) should be measured. If serum FT4 (T4) is low, the patient has primary hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism is diagnosed if the patient has normal serum FT4 (T4) together with mildly elevated TSH. In the case of primary and especially subclinical hypothyroidism, the measurement of TPO antibodies (TPO) is useful to confirm chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis. If TPO are negative, TPO-negative chronic thyroiditis can be present, or rarely, infiltration of the thyroid tissue. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) can be performed in these patients according to clinical findings. In the case of suspected central hypothyroidism, both TSH and FT4 (T4) should be measured. Central hypothyroidism is diagnosed when serum FT4 (T4) is low and TSH is low or normal. Further evaluation is necessary to confirm the cause of the disorder (pituitary or hypothalamic disease).

If the finding is low serum TSH, the next step in the diagnostic evaluation is the measurement of FT4 (T4). If serum FT4 (T4) is normal or elevated, further evaluation should be performed according to the diagnostic algorithm of thyrotoxicosis.

Tablica 2. Skupine bolesnika u kojih se primjenjuje algoritam za racionalnu dijagnostiku hipotireoze

Table 2. Groups of patients assigned to the algorithm for rational diagnosis of hypothyroidism

1. Klinički simptomi i znakovi hipotireoze / Clinical symptoms and signs of hypothyroidism
2. Rizične skupine – ispitanici i stanja / Risk groups – patients and conditions
– pozitivna protutijela na TPO / positive TPO antibodies
– prethodno liječenje Gravesove hipertireoze (operativno, jodom-131, tireostaticima) / prior treatment of Graves' hyperthyroidism (surgery, iodine-131, antithyroid drugs)
– prethodno vanjsko zračenje vrata / prior external beam radiotherapy of the neck
– liječenje amiodaronom / treatment with amiodarone
– suspektan hipopituitarizam / suspected hypopituitarism
– guša / goiter
– obiteljska anamneza autoimune bolesti štitnjače / positive family history of autoimmune thyroid disease
– osobna/obiteljska anamneza pridruženih autoimunih bolesti / personal/family history of associated autoimmune disorders
– stariji bolesnici / elderly patients
– hiperkolesterolemija / hypercholesterolemia

parestezije. U EKG-u nalazimo bradikardiju i mikrovoltazu. U laboratorijskim nalazima možemo naći anemiju, hiperlipidemiju i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u serumu. Simptomi i znakovi hipotireoze u starijih bolesnika uglavnom su nespecifični i najčešće se pogrešno pripisuju stanju.

Dugotrajna teška hipotireoza dovodi do razvoja miksedema koji je klinički obilježen tjestastim edemom zbog nakupljanja glikozaminoglikana u supkutanom tkivu bolesnika. Najčešće nalazimo periorbitalne edeme i edeme ruku i nogu.

Na tablici 2. navedene su skupine bolesnika u kojih se primjenjuju smjernice i algoritam za racionalnu dijagnostiku hipotireoze, a na slici 1. algoritam racionalne dijagnostike hipotireoze. Na tablici 3. prikazane su smjernice za praćenje bolesnika s hipotireozom.

Tablica 3. Smjernice za praćenje bolesnika s hipotireozom
Table 3. Guidelines for follow-up of patients with hypothyroidism

Kod primarne hipotireoze kontrola FT4 (T4) i TSH 6–8 tjedana nakon uvođenja nadomjesnog liječenja L-T4 ili nakon promjene doze L-T4
/ In primary hypothyroidism serum FT4 (T4) and TSH should be measured 6–8 weeks after the introduction of substitution with L-T4 or a change of L-T4 dose

Nakon postizanja eutireoze kontrola TSH jednom na godinu ili češće, ovisno o kliničkim indikacijama / After reaching euthyroid state, serum TSH should be measured yearly or more often if there is clinical indication

U bolesnika u kojih se ne postigne adekvatan učinak supstitucijskim liječenjem L-T4 potrebno je odrediti FT4 (T4) i TSH / In patients without adequate L-T4 substitution serum FT4 (T4) and TSH should be measured

Praćenje supkliničke hipotireoze bez liječenja L-T4
/ Follow-up of subclinical hypothyroidism without L-T4 treatment

- u slučaju pozitivnih TPO-protutijela kontrola FT4 (T4) i TSH svakih 6 mjeseci / in case of positive TPO antibodies: serum FT4 (T4) and TSH should be measured every 6 months
- u slučaju negativnih TPO-protutijela kontrola FT4 (T4) i TSH jednom na godinu / in case of negative TPO antibodies: serum FT4 (T4) and TSH should be measured yearly

Smjernice za racionalnu dijagnostiku tireotoksikoze

Tireotoksikoza je klinički sindrom hipermetabolizma i hiperaktivnosti kod kojega su povišene serumske vrijednosti hormona štitnjače: slobodnog tiroksina (FT4), slobodnog

trijodtironina (FT3) ili obaju hormona istodobno. Tireotoksikoza je širi pojam od hipertireoze jer obuhvaća sva stanja s povišenom razinom hormona štitnjače u serumu. Hipertireoza označava pojačano stvaranje i izlučivanje hormona štitnjače zbog pojačanog rada žlijezde. Većina bolesnika u tireotoksikozi ima hipertireozu, no kada je tireotoksikoza posljedica upale štitnjače s posljedičnim razaranjem tkiva i oslobađanjem pohranjenih hormona u krvotok, ili su hormoni štitnjače uneseni u organizam izvana, npr. lijekovima ili hranom, tada se ne radi o hiperfunkciji odnosno hipertireozu. Klinička obilježja tireotoksikoze uglavnom su neovisna o uzroku poremećaja, međutim neka upućuju na njezin uzrok. Npr. klinički znakovi oftalmopatije uz simptome i znakove hipertireoze upućuju na Gravesovu bolest. Palpatorni nalaz čvorova štitnjače uz simptome i znakove hipertireoze, osobito u starijih bolesnika upućuje na multinodularnu toksičnu gušu. Palpatorni nalaz većega solitarnog čvora uz simptome i znakove hipertireoze upućuje na toksični adenom, a nalaz bolne, osjetljive i često tvrde, čvoraste štitnjače upućuje na subakutni tireoiditis. Važno kliničko obilježje je i trajanje tireotoksikoze. Bolesnici s tireotoksikozom uzrokovanom upalom štitnjače obično imaju simptome tek nekoliko tjedana, dok bolesnici s Gravesovom hipertireozom mogu imati simptome više mjeseci. Nužno je utvrditi uzrok tireotoksikoze jer je različit terapijski pristup pojedinom poremećaju, a razlikuje se i prognoza.^{44,45}

Supklinička tireotoksikoza stanje je snižene razine tireotropina (TSH) u serumu uz normalnu vrijednost FT3 i FT4.^{24,46,47} Bolesnici u supkliničkoj tireotoksikozi obično nemaju simptome bolesti ili su simptomi blagi i nespecifični. Uzroci supkliničke tireotoksikoze isti su kao i uzroci klinički izražene tireotoksikoze, međutim za razliku od klinički izražene bolesti koja je najčešće uzrokovana Gravesovom hipertireozom, najčešći uzrok supkliničke tireotoksikoze je povećan unos hormona štitnjače u bolesnika na nadomjesnim ili supresijskim liječenjem L-tiroksinom.^{24,46,47}

Gravesova hipertireoza (Basedowljeva bolest)

U područjima s dostatnim unosom joda Gravesova hipertireoza (Basedowljeva bolest) daleko je najčešći uzrok tireotoksikoze. Obuhvaća 80–90%, a u područjima s nedostatnim unosom joda 50–60% svih slučajeva tireotoksikoze.^{48,49} Najčešće se javlja u žena u dobi od 20 do 50 godina, no može se javiti u svim dobnim skupinama. Gravesova hipertireoza autoimuna je bolest, a patogenetski mehanizam su protutijela koja stimuliraju TSH-receptor i potiču rad štitnjače neovisno o tireotropinu uz često nastanak difuzne guše.⁵⁰ Vrijednost TSH izrazito je snižena, a uz hipertireozu najčešće nalazimo oftalmopatiju, rjeđe dermatopatiju i akropatiju.

Toksični adenom i multinodularna toksična guša

Toksični adenom je solitarni čvor štitnjače koji stvara i izlučuje povećanu količinu hormona tiroksina (T4) i/ili trijodtironina (T3) te uzrokuje hipertireozu. To je benigni monoklonalni tumor štitnjače koji ima sposobnost rasta i stvaranja hormona neovisno o djelovanju TSH, pa funkcionira autonomno.⁵¹ Klinički palpacijom i ultrazvukom štitnjače nalazimo veći čvor koji se na scintigramu radioaktivnim jodom ili tehnejem pertehnetatom prikazuje kao funkcionalni («vrući») čvor, obično bez prikaza ostatka parenhima štitnjače. Javlja se najčešće u srednjoj životnoj dobi. Multinodozna toksična guša (Plummerova bolest) uzrokuje tireo-

toksikoza na sličan način, a javlja se najčešće u starijoj životnoj dobi. Klinički palpacijom i ultrazvukom štitnjače nalazimo multinodularnu gušu, a scintigrafski više funkcionalnih čvorova štitnjače.

U područjima s nedostatnim unosom joda multinodularna toksična guša je čest uzrok hipertireoze (40–50% svih slučajeva) kao i toksični adenom (oko 10%). Učestalost ovih oblika hipertireoze obrnuto je proporcionalna unosu joda.⁵²

Subakutni, tihi i postpartalni tireoiditis

Osnovno obilježje navedenih upala štitnjače je prolazna tireotoksikoza. Upala štitnjače uzrokuje razaranje funkcionalnog tkiva štitnjače s posljedičnim oslobađanjem pohranjenih hormona u krvotok. Subakutni tireoiditis obilježava karakteristična klinička slika bolne štitnjače, osobito na palpaciju i supfebrična temperatura. Bol je obično konstantna i jaka, a može se širiti prema čeljusti ili uhu. Palpacijom se nađe bolna, osjetljiva i često tvrda, čvorasta štitnjača. Poremećaju može prethoditi virusna upala u području gornjih dišnih putova.⁵³ Subakutni tireoiditis najčešće se javlja sezonski u toplim mjesecima. Simptomi tireotoksikoze obično su blagi, no u pojedinim bolesnika mogu biti jače izraženi. Nalaz povišene sedimentacije eritrocita karakterističan je i pomaže u postavljanju dijagnoze.

Postpartalni i tihi (anglosaksonski »silent«) tireoiditis vjerojatno su varijacije iste bolesti. To su autoimuni poremećaji što potvrđuje histopatološki nalaz i nalaz protutijela u serumu, osobito protutijela na tireoidnu peroksidazu (TPO). Za razliku od subakutnog tireoiditisa štitnjača nije bolna, bolesnici nemaju temperaturu niti povišenu sedimentaciju eritrocita. No, za razliku od subakutnog tireoiditisa, postoji tijekom života rizik od razvoja hipotireoze, osobito nakon postpartalnog tireoiditisa.⁵⁴ Kod svih tireoiditisa zajedničko je obilježje izrazito snižen test nakupljanja radioaktivnog joda u štitnjači što je ključno u diferencijalnoj dijagnozi. Subakutni, tihi i postpartalni tireoiditis zajedno uzrokuju do 10% svih slučajeva tireotoksikoze.

Vrlo rijetki uzroci tireotoksikoze s hipertireozom su: tireotropinom, rezistencija na hormone štitnjače, trofoblastični tumor, hiperemeza i trudnoći, masivne funkcionalne metastaze diferenciranog karcinoma štitnjače, ovarijska struma i lijekovi, najčešće tireotoksikoza potaknuta amiodaronom tipa I.^{42,44,45} Rijetki uzroci tireotoksikoze bez hipertireoze su tireoiditis potaknut amiodaronom⁴² i radijacijski tireoiditis.

Klinički simptomi i znakovi tireotoksikoze

Klinički simptomi i znakovi hipertireoze posljedica su pojačanog učinka hormona štitnjače u perifernim tkivima, a kod Gravesove bolesti i posljedica autoimunog poremećaja. Zbog ubrzanog metabolizma dolazi do povećane potrošnje kisika i sistemske vazodilatacije. Karakteristični simptomi i znakovi hipertireoze su pojačano znojenje, gubitak tjelesne težine, nepodnošljivost topline, palpitacije, nesanica, topla, vlažna i mekana koža. Puls je ubrzan, obično viši od 100 otkucaja u minuti, a česta je i fibrilacija atrijske. Sistolički tlak je povišen, a dijastolički snižen. Čest je »tireotoksični tremor« koji se najčešće očituje kao »fini« tremor ruku. Bolesnik je u hipertireozu najčešće mršav, nemiran, govori ubrzano i emocionalno je nestabilan. Stariji bolesnici općenito imaju manje kliničkih simptoma i u njih uglavnom nalazimo gubitak tjelesne težine i tegobe od strane srca. Hipertireoza dovodi do smanjenja koštane mase, a dugotrajna hi-

pertireoza često uzrokuje osteoporozu. U laboratorijskim nalazima možemo naći povišene vrijednosti serumske alkalne fosfataze, jetrenih transaminaza i bilirubina, ali bez žutice. Žene u hipertireozu mogu imati skraćen menstrualni ciklus uz oskudnu menstruaciju, ponekad s razdobljem amenoreje. U muškaraca se može naći oligospermija te poremećaj morfologije i pokretljivosti spermija. Zbog toga se u hipertireozu može javiti problem neplodnosti u oba spola. U slučaju trudnoće povećana je opasnost od pobačaja. Gušu nalazimo u oko 80% bolesnika s Gravesovom hipertireozom, a može biti različite veličine, elastična i glatka ili tvrda i lobulirana. Zbog pojačane prokrvljenosti i povišenih brzina protoka kroz tiroidne arterije nad gušom se može čuti šum (Lian). Oftalmopatiju nalazimo u oko trećine bolesnika s Gravesovom hipertireozom i u većine bolesnika je blaga. Često u početku nalazimo periorbitalne edeme. Bolesnici imaju ukočen pogled, retrakciju vjeđa, sjajne oči i ispupčene očne jabučice (egzoftalmus). Oftalmopatija je najčešće bilateralna, no može biti i unilateralna (asimetrična). Češća je u žena, a ako se javi u muškaraca, tada je obično jače izražena.

Tablica 4. Skupine bolesnika u kojih se primjenjuju smjernice i algoritmi za racionalnu dijagnostiku tireotoksikoze

Table 4. Groups of patients assigned to the guidelines and algorithms for rational diagnosis of thyrotoxicosis

- | |
|--|
| 1. Klinički simptomi i znakovi tireotoksikoze / Clinical symptoms and signs of thyrotoxicosis |
| 2. Rizične skupine / Risk groups |
| – bolesnici s oftalmopatijom / patients with ophthalmopathy |
| – anamneza autoimune bolesti štitnjače u obitelji / positive family history of autoimmune thyroid disease |
| – lijekovi koji utječu na funkciju štitnjače (amiodaron, jod) / drugs that alter thyroid function (amiodarone, iodine) |
| – kardijopati (bolesnici s aritmijama, srčanom dekompenzacijom, osobito stariji bolesnici) / patients with cardiovascular diseases (arrhythmias, heart failure, especially elderly patients) |

Tablica 5. Smjernice za praćenje bolesnika s hipertireozom

Table 5. Guidelines for follow-up of patients with hyperthyroidism

Tijekom prva 2 do 3 mjeseca nakon uvođenja tireostatika određivanje FT3 (T3) i FT4 (T4) svakih 4–6 tjedana / FT3 (T3) and FT4 (T4) should be measured every 4–6 weeks during the first 2–3 months following the introduction of antithyroid drugs

Nakon 2–3 mjeseca liječenja tireostaticima određuju se FT4 (T4) i TSH / After 2–3 months of treatment with antithyroid drugs FT4 (T4) and TSH should be measured

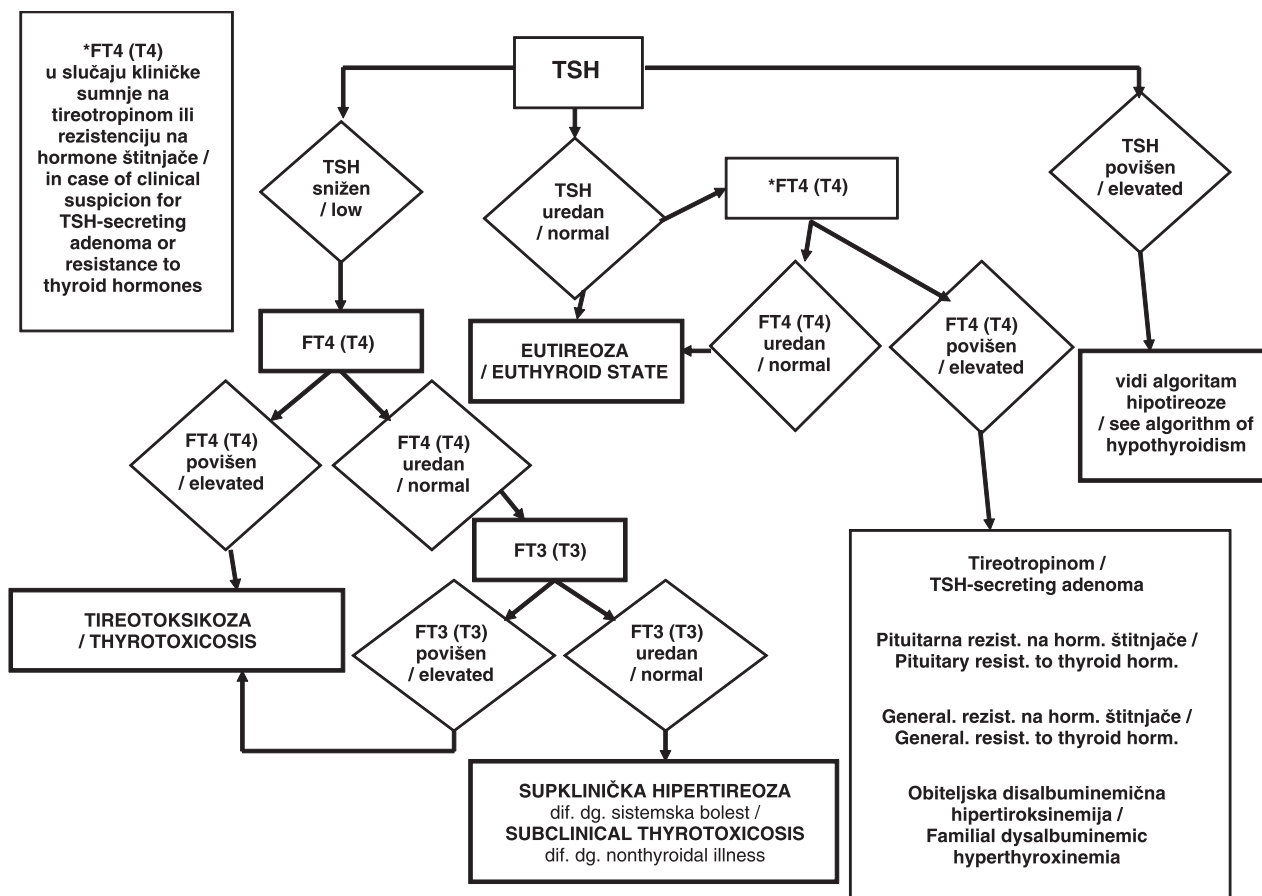
Nakon završetka liječenja Gravesove hipertireoze tireostaticima (nakon 12–18 mjeseci liječenja) mogu se odrediti TSH-receptorska protutijela / After stopping antithyroid drugs (after 12–18 months of treatment) TSH-receptor antibodies can be measured

Nakon liječenja Gravesove hipertireoze jodom-131 prva kontrola FT4 (T4) i TSH nakon 2 mjeseca. Potrebno je doživotno praćenje funkcije štitnjače / The first measurement of FT4 (T4) and TSH should be after 2 months following radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. Life-long monitoring of thyroid function is mandatory

Nakon liječenja toksičnog adenoma ili multinodularne toksične guše jodom-131 prva kontrola FT4 (T4) i TSH i scintigrafija štitnjače s ^{99m}Tc nakon 3–4 mjeseca. Potrebno je doživotno praćenje funkcije štitnjače / The first measurement of FT4 (T4) and TSH together with thyroid scan should be after 3–4 months following radioiodine therapy for toxic thyroid adenoma or toxic multinodular goiter. Life-long monitoring of thyroid function is mandatory

Nakon nekompletne tireoidektomije prva kontrola FT4 (T4) i TSH nakon 6 tjedana. Ultrazvuk štitnjače se preporučuje učiniti 3 mjeseca nakon kirurškog zahvata. Potrebno je doživotno praćenje funkcije štitnjače / After a subtotal thyroidectomy FT4 (T4) and TSH should be measured after 6 weeks. Thyroid ultrasound is recommended after 3 months following surgery. Life-long monitoring of thyroid function is mandatory

Supklinička hipertireoza: Praćenje određivanjem FT3 (T3), FT4 (T4) i TSH svakih 6–12 mjeseci / Subclinical hyperthyroidism: Follow up with serum FT3 (T3), FT4 (T4) and TSH measurement every 6–12 months



Slika 2. Algoritam racionalne dijagnostike tireotoksikoze:

Prvi korak u obradi bolesnika sa sumnjom na tireotoksikozu (hipertireozu) jest određivanje tireotropina (TSH) u serumu jer je to najbolji test za isključivanje poremećaja funkcije štitnjače, osobito u ambulantnim uvjetima. Razvoj osjetljivih analitičkih metoda određivanja TSH (III. generacija) pojednostavnio je dijagnostički pristup tireotoksikozi i omogućio otkrivanje i supkliničkih oblika bolesti. Tireotoksikoza bilo kojeg uzroka dovodi do supresije TSH (osim izrazito rijetkih stanja poput tireotropinoma i rezistencije na hormone štitnjače). Uredan nalaz TSH isključuje tireotoksikozu. Preporučljiva funkcionalna osjetljivost metode određivanja TSH treba biti $\leq 0,02$ mU/L. U slučaju nalaza snižene vrijednosti TSH nužno je odrediti slobodni tiroksin (FT4) ili tiroksin (T4). Prednost određivanja FT4 u odnosu na ukupni hormon je u izbjegavanju mogućih pogrešaka zbog povišene koncentracije globulina koji veže tiroksin. Nalaz povišene vrijednosti FT4 (T4) potvrđuje dijagnozu tireotoksikoze. Ako je nalaz FT4 (T4) u granicama normale, tada je nužno odrediti FT3 (T3) radi isključivanja T3-tireotoksikoze. Povišena vrijednost FT3 (T3) uz normalnu vrijednost FT4 (T4) i sniženu vrijednost TSH potvrđuje T3-tireotoksikozu koja je česta na području Europe. Ako su vrijednosti FT4 (T4) i FT3 (T3) uredne, a TSH suprimiran, tada se radi o supkliničkoj tireotoksikozi.

U slučaju kliničke sumnje na tireotropinom ili rezistencije na hormone štitnjače uz TSH se mora odrediti FT4 (T4) jer uredan TSH u tim rijetkim stanjima ne isključuje poremećaj. Serumski FT4 je kod tireotropinoma i rezistencije na hormone štitnjače povišen uz uredan ili blago povišen TSH. Lažno povišen FT4 može se naći u bolesnika s obiteljskom disalbuminemičnom hipertiroksinemijom ili onih koji uzimaju neke lijekove (npr. amiodaron). U tih bolesnika vrijednost TSH je u granicama normale. U slučaju nalaza povišene vrijednosti TSH potrebno je slijediti algoritam hipotireoze.

Figure 2. Algorithm for the rational diagnosis of hyperthyroidism

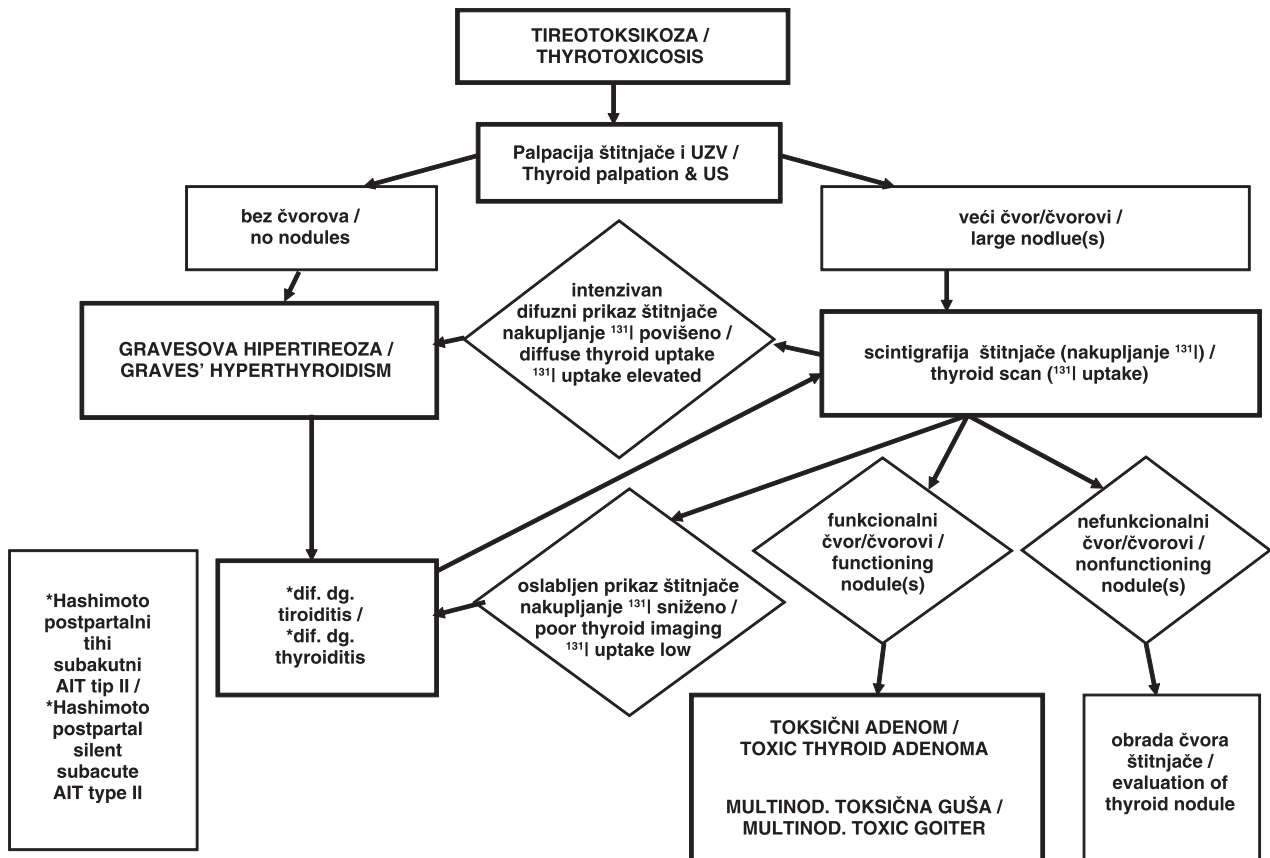
The first step in the management of patients suspected of thyrotoxicosis (hyperthyroidism) is serum TSH measurement. Serum TSH measurement is the single most reliable test to exclude thyroid dysfunction, particularly in the ambulatory settings. The development of ultrasensitive TSH assays (III generation) simplified clinical approach to the diagnosis of thyrotoxicosis and enabled the detection of subclinical forms of the disease. All types of thyrotoxicosis are accompanied by suppressed serum TSH concentration (except rare clinical conditions such as TSH-secreting pituitary adenoma and selective resistance to thyroid hormones). Normal serum TSH level excludes thyrotoxicosis. TSH assay sensitivity must be $\leq 0,02$ mU/L. In case of low serum TSH, serum FT4 (T4) should be measured. Free FT4 estimate instead of total T4 is recommended to avoid possible false elevation of T4 due to elevated thyroxine-binding globulin concentration. Elevated serum FT4 concentration confirms the diagnosis of thyrotoxicosis. If serum FT4 concentration is normal, serum FT3 (T3) should be measured to exclude T3 thyrotoxicosis. Elevated serum FT3 (T3) together with normal FT4 (T4) and low serum TSH concentration confirms the diagnosis of T3 thyrotoxicosis that is a common condition in Europe. If both serum FT4 (T4) and FT3 (T3) are normal, and serum TSH is suppressed, the diagnosis is subclinical thyrotoxicosis.

In case of clinical suspicion for TSH-producing pituitary adenoma or resistance to thyroid hormones, serum FT4 (T4) should also be measured because normal serum TSH does not exclude these rare conditions. In TSH-producing pituitary adenoma and resistance to thyroid hormones serum FT4 (T4) concentration is elevated while serum TSH concentration is normal or mildly elevated. Falsely elevated serum FT4 can be found in patients with familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia or in patients taking certain drugs (like amiodarone). Serum TSH is normal in these patients. If serum TSH is elevated, further evaluation should be performed according to the diagnostic algorithm of hypothyroidism.

Pušenje povećava rizik od razvoja oftalmopatije. U bolesnika s Gravesovom hipertireozom uz znakove oftalmopatije vrlo rijetko nalazimo lokalizirani, najčešće pretibijalni miksedom, a izuzetno rijetko i akropatiju koja se klinički očituje zadebljanjem prstiju ruku i nogu.

Na tablici 4. navedene su skupine bolesnika u kojih se primjenjuju smjernice i algoritmi za racionalnu dijagnostiku tireotoksikoze.

Na slici 2. prikazan je algoritam racionalne dijagnostike tireotoksikoze, a na slici 3. algoritam za utvrđivanje uzroka



Slika 3. Algoritam za utvrđivanje uzroka tireotoksikoze

Kada se laboratorijskom obradom utvrdi tireotoksikoza, potrebna je daljnja obrada radi utvrđivanja uzroka poremećaja. Daljnje usmjeravanje obrade ovisi o nalazu palpacije i ultrazvuka (UZ) štitnjače. Ako se palpacijom i ultrazvukom štitnjače ne nađu čvorovi, tada je klinička dijagnoza vjerojatno Gravesova hipertireoza. Nalaz oftalmopatije (egzoftalmus) dodatno govori u prilog Gravesovoj bolesti. Kod Gravesove hipertireoze ultrazvučno nalazimo difuzne promjene parenhima štitnjače, pojačanu prokrvljenost parenhima štitnjače na obojenom dopleru (kratica CD, od anglosaksonski Color Doppler) i pojačane brzine protoka kroz tiroidne arterije.

U diferencijalnoj dijagnozi tireotoksikoze potrebno je razmotriti mogućnost tiroiditisa. Subakutni tiroiditis ima karakterističnu kliničku sliku. Uzimanje antiaritmika amiodarona također može uzrokovati tiroiditis (tireotoksikoza potaknuta amiodaronom tipa II). U slučaju kliničke sumnje na tiroiditis, scintigrafija štitnjače s ^{99m}Tc pertehnetatom ili mjerenje nakupljanja radioaktivnog joda (¹³¹I) u štitnjači isključit će ili potvrditi dijagnozu. Scintigrafsko obilježje svih tiroiditisa je izrazito oslabljen prikaz funkcionalnog parenhima štitnjače i izrazito snižen test nakupljanja radioaktivnog joda u štitnjači.

Ultrazvuk štitnjače obojenim doplerom (CD) korisna je dijagnostička metoda za razlikovanje tireotoksikoze potaknute amiodaronom tipa I i II. Kod tireotoksikoze potaknute amiodaronom tipa I (AIT tip I), čije je obilježje pojačana funkcija štitnjače, nalazimo pojačanu prokrvljenost parenhima štitnjače na CD-u i povećane brzine protoka kroz tiroidne arterije. Kod tiroiditisa potaknutog amiodaronom (AIT tipa II) nema pojačane prokrvljenosti parenhima štitnjače na CD-u, a brzine protoka kroz tiroidne arterije nisu povišene.

U slučaju palpatornog i/ili ultrazvučnog nalaza većeg čvora/čvorova u štitnjači, scintigrafija štitnjače je nužna radi postavljanja dijagnoze uzroka tireotoksikoze. U slučaju nalaza funkcionalnog čvora na scintigramu, obično bez prikaza ostatka parenhima štitnjače, dijagnoza je toksični adenom. U slučaju nalaza više funkcionalnih čvorova na scintigramu, dijagnoza je multinodularna toksična guša. Kod Gravesove hipertireoze štitnjača je na scintigramu difuzno, intenzivno prikazana, a test nakupljanja radioaktivnog joda u štitnjači je povišen. U slučaju nalaza nefunkcionalnog čvora/čvorova nužno je slijediti algoritam dijagnostike čvor(ova) u štitnjači.

Uz navedene dijagnostičke postupke važno je napomenuti da razina povišenih vrijednosti FT3 (T3) i FT4 (T4), ali i njihov relativni odnos također imaju važnost u dijagnostici uzroka tireotoksikoze. Izrazito visoke vrijednosti hormona štitnjače obično su obilježje Gravesove hipertireoze, rjeđe toksičnog adenoma i multinodularne toksične guše. T3-tireotoksikozu češće nalazimo kod Gravesove hipertireoze, ali je možemo naći i kod toksičnog adenoma i multinodularne toksične guše. Blaga tireotoksikoza uz predominantni porast FT4 (T4) obično je obilježje tiroiditisa.

Figure 3. Algorithm for the determination of the etiology of thyrotoxicosis

If laboratory testing confirms thyrotoxicosis, further diagnostic evaluation is mandatory to determine the etiology of the disorder. The next step in the diagnostic evaluation depends on the finding of thyroid palpation and ultrasound (US). If there are no nodules according to findings of thyroid palpation and US, clinical diagnosis is probably Graves' hyperthyroidism. In addition, clinical finding of ophthalmopathy leads to the diagnosis of Graves' disease. Ultrasound of the thyroid gland in Graves' hyperthyroidism demonstrates diffuse pattern of the thyroid parenchyma. Color Doppler in Graves hyperthyroidism demonstrates increased vascularity of the thyroid parenchyma and increased vascular flow through thyroid arteries.

In a differential diagnosis of thyrotoxicosis thyroiditis should also be suspected. Subacute thyroiditis is characterized by specific clinical symptoms and signs. Furthermore, amiodarone can induce thyroiditis (amiodarone induced thyrotoxicosis type II, AIT type II). If thyroiditis is suspected according to the clinical findings, thyroid scan or radioactive iodine uptake test can exclude or confirm the diagnosis. Thyroiditis is characterized with poor thyroid gland imaging and very low radioactive iodine uptake test.

Thyroid ultrasound with Color Doppler (CD) is useful diagnostic tool in the differential diagnosis between amiodarone induced thyrotoxicosis type I and II. Amiodarone induced thyrotoxicosis type I (AIT type I) is characterized by increased thyroid function. Color Doppler in AIT type I demonstrates increased vascularity of the thyroid parenchyma and increased vascular flow through thyroid arteries. However, amiodarone induced thyroiditis (AIT type II) is characterized by the absence of increased vascularity of the thyroid parenchyma on CD and vascular flow through thyroid arteries is not increased.

A thyroid scan is mandatory to determine the etiology of thyrotoxicosis if there is large nodule(s) according to finding of thyroid palpation and/or US. Toxic thyroid adenoma is diagnosed if the thyroid scan reveals a functioning nodule, usually with the suppression of extranodular thyroid tissue. Multinodular toxic goiter is diagnosed if the thyroid scan reveals more than one functioning nodule. Graves' hyperthyroidism is characterized by intense, diffuse thyroid uptake and an elevated radioiodine uptake test. If the thyroid scan reveals nonfunctioning nodule, further diagnostic evaluation should be according to the algorithm for rational diagnostics of thyroid nodule(s).

Furthermore, the level of elevated serum concentrations of FT3 (T3) and FT4 (T4), and the relative ratio of FT3 (T3) to FT4 (T4) are also important in the evaluation of the etiology of thyrotoxicosis. Very high serum concentrations of FT3 (T3) and FT4 (T4) are usually seen in Graves' hyperthyroidism, rarely in toxic thyroid adenoma and multinodular toxic goiter. T3 thyrotoxicosis is usually seen in Graves' hyperthyroidism, but can also be seen in toxic thyroid adenoma and multinodular toxic goiter. Mild thyrotoxicosis with predominant elevation of FT4 (T4) is usually seen in thyroiditis.

tireotoksikoze. Na tablici 5. prikazane su smjernice za praćenje bolesnika s hipertireozom.

Probir bolesti štitnjače

Razvoj osjetljivih analitičkih metoda određivanja TSH omogućio je otkrivanje supkliničkih oblika bolesti: supkliničke hipotireoze i supkliničke hipertireoze. Prevalencija supkliničke hipotireoze u područjima s dostatnim unosom joda iznosi 4–9%, pa čak do 20% u žena starijih od 60 godina.^{24, 31–36} Prevalencija supkliničke hipertireoze znatno je manja i iznosi oko 2%.^{24,46,47} Važno je napomenuti da su tzv. supklinički poremećaji funkcije štitnjače zapravo laboratorijska dijagnoza jer bolesnici obično nemaju kliničke simptome bolesti. Pitanje koristi ranog otkrivanja i liječenja poremećaja predmet je rasprava.^{8,9}

Iako su epidemiološke studije pokazale visoku prevalenciju supkliničke hipotireoze, osobito u starijih žena, istraživanja korisnosti liječenja pokazala su oprečne rezultate. Nasuprot tomu, općenito je prihvaćen stav o liječenju svih trudnica i žena koje planiraju trudnoću, a imaju supkliničku hipotireozu, kao i bolesnika koji imaju TSH iznad 10 mIU/L.^{8,9,24}

Dokazano je da neotkrivena supklinička hipotireoza može negativno djelovati na neuropsihološki razvoj⁵⁵ i preživljenje fetusa,⁵⁶ a povezana je s hipertenzijom i toksemijom u trudnoći.⁵⁷ Novija istraživanja upućuju na povezanost disfunkcije jajnika i neplodnosti sa supkliničkom hipotireozom.⁵⁸ Zbog navedenih činjenica neki autori zagovaraju probir trudnica na supkliničku hipotireozu⁵⁵ kao i probir žena tijekom obrade neplodnosti.⁵⁸

Supklinička hipotireoza u starijih žena može biti povezana s reverzibilnom hiperkolesterolemijom^{24,59} i povećanim rizikom od ateroskleroze i infarkta miokarda,⁶⁰ a supklinička hipertireoza u starijih osoba može biti povezana s povišenom incidencijom atrijske fibrilacije i smanjenom gustoćom kostiju.^{8,24}

Međutim, stavovi o potrebi probira opće populacije te trudnica i žena koje planiraju trudnoću nisu ujednačeni.^{8,9} Još nije provedeno prospektivno kliničko istraživanje kojim bi se jasno odredio odnos dobiti i troškova probira.

Alternativa probiru opće populacije je agresivno ciljano testiranje bolesnika koji se jave liječniku zbog drugih zdravstvenih razloga, a u kojih se obradom ustanovi povećan rizik od poremećaja funkcije štitnjače, anglosaksonski »case finding«.⁸

Jedna skupina istraživača pokazala je financijsku opravdanost mjerenja TSH svakih pet godina, počevši od 35. godine života.⁶¹ Američko društvo za štitnjaču stoga preporučuje probir svih žena i muškaraca svakih 5 godina, počevši od 35. godine života, a probir je osobito opravdan u žena.³ Američko udruženje kliničkih endokrinologa preporučuje probir žena koje planiraju trudnoću i trudnica u prvom trimestru trudnoće⁶ te probir starijih osoba, osobito starijih žena.⁶² Britansko društvo za štitnjaču smatra da je probir zdrave odrasle populacije neopravdan, ali preporučuje ciljano testiranje žena u menopauzi ili ako traže liječničku pomoć zbog nespecifičnih simptoma.⁷ Američko udruženje patologa preporučuje određivanje TSH u žena starijih od 50 godina ako traže liječničku pomoć te starijih bolesnika pri prijmu u bolnicu, a potom svakih 5 godina.⁶³ Skupina američkih stručnjaka smatra da je probir opće populacije neopravdan pa zagovara agresivno ciljano testiranje osoba koje traže liječničku pomoć, a u kojih se obradom ustanovi povećan rizik od poremećaja funkcije štitnjače te preporučuje ciljano testiranje trudnica i žena koje planiraju trudnoću, a koje imaju povećan rizik od poremećaja funkcije štitnjače.⁸

Preporuke za probir poremećaja funkcije štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču

Hrvatsko društvo za štitnjaču preporučuje probir poremećaja funkcije štitnjače u svih trudnica na početku trudnoće i u žena starijih od 50 godina ako traže liječničku pomoć. Preporuke su navedene na tablici 6.

Tablica 6. Preporuke za probir poremećaja funkcije štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču

Table 6. Screening for thyroid dysfunction – recommendations of the Croatian Thyroid Society

Određivanje TSH trudnicama na početku trudnoće / Serum TSH measurement in pregnant women at the beginning of pregnancy
Određivanje TSH ženama starijim od 50 godina ako traže liječničku pomoć / Serum TSH measurement in women older than 50 years if they seek medical help

Pravodobnim otkrivanjem i liječenjem hipotireoze u trudnoći L-tiroksinom, uključujući i supklinički poremećaj funkcije štitnjače, izbjegavaju se posljedice hipotireoze za majku i fetus. Probirom će se otkriti i mali postotak trudnica u hipertireozu, a pravilnim liječenjem i praćenjem hipertireoze u trudnoći može se osigurati normalan tijek trudnoće.

Pravodobnim otkrivanjem i liječenjem poremećaja funkcije štitnjače u starijih žena može se smanjiti negativni utjecaj, ponajprije na kardiovaskularni sustav.

Probir na konatalnu hipotireozu provodi se u Hrvatskoj dugi niz godina, a određuje se TSH u suhoj kapi krvi novorođenčeta na filtar-papiru.⁶⁴

Sukob interesa

Svi autori Smjernica Hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače potpisali su izjavu o nepristranosti i izostanku sukoba interesa sljedećeg sadržaja: »Ovom izjavom potvrđujem da je moj doprinos ovom radu temeljen na poznavanju stručnih i znanstvenih činjenica vezanih uz zbrinjavanje i liječenje bolesnika s poremećajima funkcije štitnjače te je posve neopтереćen utjecajem farmaceutske industrije ili osiguravajućih društava i ne postoji nikakav drugi sukob interesa koji bi mogao utjecati na moje iznesene stavove.

Ovim također potvrđujem suglasnost za koautorstvo u ovom radu nakon uvida u konačnu verziju teksta prije tiskanja, uz mogućnost odustajanja ili davanja izdvojenog dodatnoga mišljenja«.

Zahvala

Zahvaljujemo svim članovima Radne skupine za izradu Smjernica Hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače, kao i svima onima koji su svojim komentarima i prijedlozima pridonijeli izradi smjernica. Izrada smjernica financirana je dijelom iz sredstava Hrvatskog društva za štitnjaču HLZ-a, a dijelom iz sredstava projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske »Karcinogeneza u štitnjači i gušavost u Hrvatskoj« šifra projekta: 134-1342428-2430.

LITERATURA

1. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. Clin Chem 1996; 42:140–5.
2. Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Franceschi M. Dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču. Liječ Vjesn 2008;130:213–27.

3. *Ladenson PW, Singer PA, Ain KB i sur.* American Thyroid Association Guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160:1573–5.
4. *Demers LM, Spencer CA urednici.* Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. National Academy of Clinical Biochemistry 2002; URL: http://www.nacb.org/monograph/Thyroid_index.htm
5. *Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH.* American Thyroid Association Guidelines for Use of Laboratory Tests in Thyroid Disorder. *JAMA* 1990;263:1529–32.
6. *American Association of Clinical Endocrinologists.* Medical Guidelines for Clinical Practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457–69.
7. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests, July 2006. www.acb.org.uk
8. *Surks MI, Ortiz E, Daniels GH i sur.* Subclinical Thyroid Disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228–38.
9. *Gharib H, Tuttle RM, Baskin JH, Fish LH, Singer PA, McDermott MT.* Consensus statement: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):581–5.
10. *Spencer CA.* Clinical utility and cost-effectiveness of sensitive thyrotropin assays in ambulatory and hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1988;63:214–7.
11. *Wardle CA, Fraser WD, Squire CR.* Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001;357:1013–4.
12. *Spencer CA, LoPresti JS, Patel A i sur.* Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:453–60.
13. *Lim CF, Bai Y, Topliss DJ, Barlow JW, Stockigt JR.* Drug and fatty acid effects on serum thyroid hormone binding. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:682–8.
14. *Munro SL, Lim C-F, Hall JG i sur.* Drug competition for thyroxine binding to transthyretin (prealbumin): comparison with effects on thyroxine-binding globulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:1141–7.
15. *Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR.* Mechanism of heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1259–64.
16. *Jaume JC, Mendel CM, Frost PH, Greenspan FS, Laughton CW.* Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentrations as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid* 1996;6:79–83.
17. *Uy H, Reasner CA, Samuels MH.* Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am J Med* 1995;99:173–9.
18. *Wiersinga WM.* Nonthyroidal illness. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 246–63.
19. *Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T i sur.* The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinol* 1989;121:95–100.
20. *Samuels MH, McDaniel PA.* Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevation: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3700–4.
21. *Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB, Nicoloff JT.* Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:387–93.
22. *Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM i sur.* The incidence of thyroid disorders in the community; a twenty-year follow up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55–68.
23. *Cooper DS.* Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345(4):260–5.
24. *Biondi B, Cooper D.* The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Rev* 2008;29(1):76–131.
25. *Glinoe D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J.* Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:197–204.
26. *Othman S, Phillips DIW, Parkes AB.* A long term follow up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1990;32:559–64.
27. *Poppe K, Glinoe D.* Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003;9:149–61.
28. *Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Torring O.* TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008;168:69–75.
29. *Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE.* Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibodies determination one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid* 2005;15(9):1047–54.
30. *Feldt Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P.* Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long-term remission after medical therapy for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:98–103.
31. *Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC.* The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Int Med* 2000;160:526–34.
32. *Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC.* Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991;34:77–83.
33. *Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P.* The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA* 1979;242:247–50.
34. *Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J i sur.* Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol* 1997; 47:87–92.
35. *Jukić T, Labar Ž, Kusić Z.* Subclinical hypothyroidism. *Acta Clin Croat* 2001;40:313–7.
36. *Jukić T, Labar Ž, Lukinac LJ, Kusić Z.* Supraklinička hipotireoza u osoba starije životne dobi. Knjiga sažetaka Trećeg hrvatskog endokrinološkog kongresa 2003;OP/08: 29.
37. *Bravermann LE, Utiger RD.* Introduction to hypothyroidism. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:697–9.
38. *Ladenson PW.* Diagnosis of hypothyroidism. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 857–63.
39. *Roberts Caroline CGP, Landenson PW.* Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363:793–803.
40. *Weetman AP.* Chronic autoimmune thyroiditis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 701–13.
41. *Iagaru A, Ross McDougall I.* Treatment of thyrotoxicosis. *J Nucl Med* 2001;48:379–89.
42. *Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE.* The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240–54.
43. *Van Vliet G.* Hypothyroidism in infants and children: congenital hypothyroidism. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 1033–41.
44. *Bravermann LE, Utiger RD.* Introduction to thyrotoxicosis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 453–5.
45. *Ladenson PW.* Diagnosis of thyrotoxicosis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 659–64.
46. *Marqusee E, Haden ST, Utiger RD.* Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:37–49.
47. *Fatourechi V.* Subclinical thyroid disease. *Mayo Clin Proc.* 2001;76: 413–7.
48. *Weetman AP.* Graves Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236–48.
49. *Reinwein D, Benker G, König MP.* The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. *J Endocrinol Invest* 1988;11:193.
50. *Davies TF.* The pathogenesis of Graves' disease. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 457–73.
51. *Corvilain B, Dumont JE, Vassart G.* Toxic adenoma and multinodular toxic goiter. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's. The Thyroid – a Fundamental and Clinical Text, 8. izd. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2000, str. 564–72.
52. *Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G.* High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991; 229:415–20.
53. *Farwell AP.* Subacute thyroiditis and acute infectious thyroiditis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 536–47.
54. *Lazarus JH.* Sporadic and postpartum thyroiditis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, str. 524–35.
55. *Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC i sur.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549–55.

56. *Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE i sur.* Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000;7:127–30.
57. *Leung AS, Miller LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH.* Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstetr Gynecol* 1993;81:349–53.
58. *Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH.* Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med* 1999;44:455–7.
59. *Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM.* Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: A re-analysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:643–9.
60. *Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM.* Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Inter Med* 2000;132:270–87.
61. *Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW.* Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost effectiveness analysis. *JAMA* 1996; 276:285–92.
62. *American Association of Clinical Endocrinologists.* Clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Jacksonville, 1996: <http://www.aace.com/clinguideindex.htm>.
63. *Glenn GC.* Laboratory Testing Task Force of the College of American Pathologists. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:929–43.
64. *Sarnavka V.* Novorođenački skrining. *Paediatr Croat* 2004;48(Suppl 1): 197–203.



**SMJERNICE ZA DIJAGNOSTICIRANJE I LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE.
PRAKTIČNE PREPORUKE HRVATSKE RADNE SKUPINE I OSVRT NA SMJERNICE ESH/ESC 2007**
BOJAN JELAKOVIĆ, DUŠKO KUZMANIĆ, DAVOR MILIČIĆ, ŽELJKO REINER, IZET AGANOVIĆ,
NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, JADRANKA BOŽIKOV, MAJA ČIKEŠ, ŽIVKA DIKA, JOSIP ĐELMIŠ,
KREŠIMIR GALEŠIĆ, VLASTA HRABAK-ŽERJAVIĆ, MARIO IVANUŠA, VESNA JUREŠA, MILICA KATIĆ,
JOSIPA KERN, PETAR KES, MARIO LAGANOVIĆ, DRAŠKO PAVLOVIĆ, IVAN PEĆIN, DARKO POČANIĆ,
SANJIN RAČKI, MIRJANA SABLJAR-MATOVINOVIĆ, ZDENKO SONICKI, MLADENKA VRCIĆ-KEGLEVIĆ,
SILVIJE VULETIĆ, LUKA ZAPUTOVIĆ

**DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE SMJERNICE ZA DIFERENCIRANI KARCINOM ŠTITNJAČE
HRVATSKOG DRUŠTVA ZA ŠTITNJAČU**
ZVONKO KUSIĆ, TOMISLAV JUKIĆ, NINA DABELIĆ, MAJA FRANCESCHI

**SMJERNICE ZA DIJAGNOSTICIRANJE I LIJEČENJE
ARTERIJSKE HIPERTENZIJE.
PRAKTIČNE PREPORUKE HRVATSKE RADNE SKUPINE
I OSVRT NA SMJERNICE ESH/ESC 2007**

**GUIDELINES FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION.
PRACTICAL RECOMMENDATIONS OF THE CROATIAN WORKING GROUP
FOR HYPERTENSION. CONSIDERATION ON THE ESH-ESC 2007 GUIDELINES**

BOJAN JELAKOVIĆ, DUŠKO KUZMANIĆ, DAVOR MILIČIĆ, ŽELJKO REINER, IZET AGANOVIĆ,
NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, JADRANKA BOŽIKOV, MAJA ČIKEŠ, ŽIVKA DIKA, JOSIP ĐELMIŠ,
KREŠIMIR GALEŠIĆ, VLASTA HRABAK-ŽERJAVIĆ, MARIO IVANUŠA, VESNA JUREŠA,
MILICA KATIĆ, JOSIPA KERN, PETAR KES, MARIO LAGANOVIĆ, DRAŠKO PAVLOVIĆ,
IVAN PEĆIN, DARKO POČANIĆ, SANJIN RAČKI, MIRJANA SABLJAR-MATOVINOVIĆ,
ZDENKO SONICKI, MLADENKA VRCIĆ-KEGLEVIĆ, SILVIJE VULETIĆ, LUKA ZAPUTOVIĆ*

Deskriptori: Hipertenzija – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije; Antihipertenzivni lijekovi – terapijska upotreba; Smjernice

Sažetak. ESH/ECS smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije iz 2007. godine su temeljni članak za sve liječnike koji liječe hipertoničare. Od tiskanja do danas, bile su najcitiraniji medicinski članak. Zbog lokalnih posebnosti autori ESH/ECS smjernica su bili svjesni kako će biti potrebne određene prilagodbe. Hrvatska radna skupina pripremila je praktične preporuke koje su u skladu s ESH/ESC smjernicama, a sadrže neke nadopune i komentare (hipertenzivna kriza, liječenje hipertenzije kod bolesnika s nadomjesnim bubrežnim liječenjem, uloga liječnika opće/obiteljske medicine, uloga medicinske sestre), koji će zasigurno pridonijeti boljoj kontroli hipertoničara u Hrvatskoj. Ovaj dokument službeni je stav stručnih društava i institucija koje su sudjelovale u njegovoj pripremi.

Descriptors: Hypertension – diagnosis, drug therapy, complications; Antihypertensive agents – therapeutic use; Practice guidelines

Summary. ESH/ECS guidelines for diagnostics and treatment of arterial hypertension 2007 is a basic paper for all physicians who treat hypertensive patients. Since publishing, this article has been the most cited medical paper. According to ESH/ECS guidelines some local peculiarities in each country should be considered when diagnosing and treating hypertensive patients. Practical recommendations of the Croatian working group for the diagnostics and treatment of hypertension are in agreement with ESH/ECS guidelines. However, few additional issues are added and further discussed in this paper (hypertensive crisis, treatment of hypertension in patients undergoing dialysis and in renal transplanted patients, role of family physicians, role of nurse). We believe that this paper will contribute better control of hypertension in Croatia. All medical societies and institutions that took part in writing this document, have to consider this paper as an official statement.

Liječ Vjesn 2008;130:115–132

Kada su prije četiri godine ova dva europska stručna društva prvi put zajedno publicirala smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije (AH), vjerojatno nitko nije pomišljao da će to biti najcitiraniji medicinski članak u proteklom periodu. To svakako samo po sebi upućuje na važnost problema koji AH predstavlja danas u svijetu, ali isto tako govori i o kvaliteti smjernica, tj. pristupu ovih dvaju društava hipertenziji jer u isto vrijeme objavljene američke smjernice JNC-7 nisu ni blizu te citiranosti. Ono što krase europske smjernice iz 2003. godine, a isto je tako naglašeno i u smjernicama objavljenim ove godine jest da su one na prvome mjestu savjetodavne, fleksibilne i koliko je to najviše moguće u takvom jednom članku usmjerene pojedinom bolesniku. Zbog toga, premda su vrlo opširne, rado su čitane. Za razliku od smjernica iz 2003. godine koje su u svoj sadržaj uklopile niz rezultata tada završenih studija, nove smjernice 2007. ne donose toliko novih preporuka temeljenih na rezultatima velikih studija (kojih i nije bilo u tolikoj mjeri kao u ranijem periodu, osim možda studije

* Hrvatsko društvo za hipertenziju, Hrvatsko kardiološko društvo, Hrvatsko društvo za aterosklerozu, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Hrvatsko internističko društvo, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Škola narodnog zdravlja Andrija Štampar, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (doc. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.; prof. dr. sc. Duško Kuzmanić, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Miličić, dr. med.; akademik Željko Reiner, dr. med.; prof. dr. sc. Izet Aganović, dr. med.; dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.; prof. dr. sc. Jadranka Božikov, dr. med.; Maja Čikeš, dr. med.; Živka Dika, dr. med.; prof. dr. sc. Josip Đelmiš, dr. med.; prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.; prim. mr. sc. Vlasta Žerjavić-Hrabak, dr. med.; Mario Ivanuša, dr. med.; prof. dr. sc. Vesna Jureša, dr. med.; prof. dr. sc. Milica Katić, dr. med.; prof. dr. sc. Josipa Kern, dr. med.; prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.; Mario Laganović, dr. med.; prim. dr. sc. Draško Pavlović, dr. med.; Ivan Pećin, dr. med.; mr. sc. Darko Počanić, dr. med.; doc. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med.; prof. dr. sc. Mirjana Sabljarić-Matovinović, dr. med.; prof. dr. sc. Zdenko Sonicki, dr. med.; doc. dr. sc. Mladenka Vrcić-Keglević, dr. med.; prof. dr. sc. Silvijski Vuletić, dr. med.; prof. dr. sc. Luka Zaputović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. B. Jelaković, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 10 000 Zagreb, Kišpatićeva 12, email: bojan.jelakovic@zg.htnet.hr

Primljeno 11. lipnja 2008., prihvaćeno 11. lipnja 2008.

ASCOT), nego su okrenute traganju za još preciznijom procjenom ukupnoga kardiovaskularnog rizika.

U ovom članku prikazat ćemo sažeto najbitnije poruke ESH-ESC-smjernica iz 2007. godine, što će, vjerujemo, biti od praktične koristi budući da je cjelovit tekst opsežan i na njega se uvijek možemo osvrnuti kada se bude tražilo dodatno objašnjenje. Cjelovit tekst koji je objavljen u *Journal of Hypertension* 2007;25:1105-1187 dostupan je u originalnoj varijanti na web-stranici http://www.dableducational.org/pdfs/spring07/2007_esh_esc_guidelines.pdf. Hrvatsko društvo za hipertenziju i Hrvatsko kardiološko društvo preveli su ove smjernice, kao i one iz 2003. godine i tiskali ih kao suplement Hineke, a isto tako je dostupan na web-stranicama (<http://www.hdh.hr>; <http://www.kardio.hr>).

Autori radne skupine ESH-ESC za izradu ovih smjernica bili su svjesni da će zbog evidentnih razlika između pojedinih država smjernice morati biti nužno u određenoj mjeri prilagođene lokalnim uvjetima. Ta je radna skupina također svjesna da postoje određeni propusti i u ovako dobro pripremljenim smjernicama te je zbog toga pozvala sva nacionalna stručna društva da daju svoje komentare. To vrijedi osobito za tranzicijske zemlje, te su tako na *Central European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Disease Prevention* održanom u Krakowu u listopadu 2007. godine predstavnici stručnih nacionalnih društava sudjelovali u toj raspravi.

Stručna društva, tj. stručne radne skupine mnogih europskih država, kao npr. Italije, Španjolske, Češke, Mađarske, Slovenije i dr. već su pripremile i tiskale svoj osvrst na ove smjernice i prilagodile ih svojim nacionalnim specifičnostima. Upravo stoga u ovom članku Hrvatska radna skupina dodala je svoje komentare upozoravajući na neke male razlike i nedorečenosti ovih smjernica s osvrstom na mogućnost njihova provođenja u hrvatskim uvjetima. Sva naša stručna društva članovi su europskih stručnih društava pa su kao takva obavezna pratiti preporuke svojih krovnih udruuga te je velik dio teksta jednak onomu koji su objavile ESH-ESC. No, upravo s ciljem da smjernice budu što češće korištene i

Tablica 1. Definicija i klasifikacija arterijskoga tlaka (mmHg)
Table 1. Definition and classification of arterial hypertension (mmHg)

Kategorija Category of blood pressure	Sistolički Systolic BP	Dijastolički Diastolic BP
Optimalan/Optimal	< 120	< 80
Normalan/Normal	120 – 129	80 – 84
Visoko normalan/High normal	130 – 139	85 – 89
Hipertenzija/Hypertension		
– Stupanj 1/Grade 1	140 – 159	90 – 99
– Stupanj 2/Grade 2	160 – 179	100 – 109
– Stupanj 3/Grade 3	≥180	≥110
Izolirana sistolička /Isolated systolic	≥140	< 90

Izolirana sistolička hipertenzija treba biti stupnjevana (1,2,3) na temelju vrijednosti sistoličkog AT uz vrijednosti dijastoličkoga AT < 90 mmHg /Isolated systolic hypertension should be graded (1,2,3) according to systolic BP values in the ranges indicated, provided that diastolic values are lower than 90 mmHg

pridonesu boljoj kontroli, ali i smanjenju ukupnog kardiovaskularnog (KV) rizika ESH dopušta određene lokalne prilagodbe i sugestije. Ovaj članak donosi upravo takav prikaz. Nove praktične smjernice odličan su zbirni prikaz pristupa i liječenja hipertoničaru te ih Hrvatska radna skupina posve prihvaća, uz neke komentare i prijedloge koji bi mogli još dodatno unaprijediti smjernice u svjetlu hrvatskih prilika. Struka i znanost zadnjih desetljeća grabe dugačkim koracima naprijed i novosti dolaze sve brže. U skladu s tim je stav ESH-ESC-radne skupine za izradu smjernica da prati taj ritam te da važne novosti sukcesivno umjeruje u stručne smjernice dodatnim stručnim podlistovima.

1. Definicija i klasifikacija arterijske hipertenzije

Definicija i klasifikacija AH nije se bitnije promijenila u odnosu na ranije, premda je ponovo istaknuto da je granica

Arterijski tlak (mmHg)/Blood pressure (mmHg)					
Rizični čimbenici, SOO ili bolest /Other risk factors, OD or disease	Normalan ST 120–129 ili DT 80–84 /Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	Visoko normalan ST 130–139 ili DT 85–89 /High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Stupanj 1 AH ST 140–159 ili DT 90–99 /Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Stupanj 2 AH ST 160–179 ili DT 100–109 /Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Stupanj 3 AH ST ≥180 ili DT ≥110 /Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
Bez rizičnih čimbenika /No other risk factors	Prosječan rizik /Average risk	Prosječan rizik /Average risk	Nizak dodatni rizik /Low added risk	Umjeren dodatni rizik /Moderate added risk	Visok dodatni rizik /High added risk
1–2 rizična čimbenika /1–2 risk factors	Nizak dodatni rizik /Low added risk	Nizak dodatni rizik /Low added risk	Umjeren dodatni rizik /Moderate added risk	Umjeren dodatni rizik /Moderate added risk	Vrlo visok dodatni rizik /Very high added risk
3 ili više čimbenika rizika, MS, SOO ili ŠB /3 or more risk factors, MS, OD or diabetes	Umjeren dodatni rizik /Moderate added risk	Visok dodatni rizik /High added risk	Visok dodatni rizik /High added risk	Visok dodatni rizik /High added risk	Vrlo visok dodatni rizik /Very high added risk
Razvijena KV ili bubrežna bolest /Established CV or renal disease	Vrlo visok dodatni rizik /Very high added risk	Vrlo visok dodatni rizik /Very high added risk	Vrlo visok dodatni rizik /Very high added risk	Vrlo visok dodatni rizik /Very high added risk	Vrlo visok dodatni rizik /Very high added risk

ST/SBP: sistolički arterijski tlak/systolic blood pressure; DT/DBP: dijastolički arterijski tlak/diastolic blood pressure; KV/CV: kardiovaskularni/cardiovascular; AH/HT: arterijska hipertenzija/hypertension; ŠB: šećerna bolest/diabetes. Nizak, umjeren, visok i vrlo visok rizik se odnosi na 10-godišnji rizik ne-fatalnog ili fatalnog KV događaja/Low, moderate, high and very high risk refer to 10 year risk of a CV fatal or non-fatal event. Termin »dodatni« u svim kategorijama označava da je rizik veći od prosječnog/The term »added« indicates that in all categories risk is greater than average; SOO/OD: subkliničko oštećenje organa/subclinical organ damage; MS: metabolički sindrom/metabolic syndrome. Isprekidana linija označava kako definicija hipertenzije može biti varijabilna s obzirom na stupanj ukupnog KV rizika/The dashed line indicates how definition of hypertension may be variable depending on the level of total CV risk.

Slika 1. Stratifikacija kardiovaskularnog rizika u četiri kategorije
Figure 1. Stratification of cardiovascular risk in four categories

arbitrarna i da postoji kontinuum rizika do vrijednosti čak ispod optimalnih. U svakodnevnom praktičnom radu rabi se klasifikacija (tablica 1) na temelju koje se postavlja dijagnoza AH, određuje terapijski pristup te prati učinkovitost liječenja.

2. Ukupan kardiovaskularni rizik

No, klasifikacija bolesnika prema visini arterijskoga tlaka (AT) tek je jedan, ili prvi, korak u procjeni ukupnog KV rizika. Svi bolesnici moraju biti klasificirani na temelju prisutnosti dodatnih čimbenika rizika, oštećenja ciljnih organa ili bolesti. Odluka o načinu liječenja ovisi o početnoj procjeni rizika. O tome ovisi kada će se započeti s medikamentnim liječenjem, koje su ciljne vrijednosti AT-a, koju kombinaciju treba rabiti, kada je nužno uključiti i statine i dr. Svi načini procjene KV rizika imaju svoje prednosti i nedostatke, a zbog jednostavnosti najčešće se rabi kategorizacija na nizak, umjeren, visok i vrlo visok dodatni rizik. Dodatni rizik odnosi se na rizik koji je viši od prosječnoga za određenu dob. Ukupni se rizik iskazuje kao apsolutni rizik KV događaja u sljedećih 10 godina. Međutim, s obzirom na to da apsolutni rizik značajno određuje dob pojedinca, u mlađih bolesnika apsolutni ukupni KV rizik može biti nizak i unatoč vrlo visokom AT-u i pridruženim drugim čimbenicima rizika. No, ako AT i/ili pridruženi rizični čimbenici nisu adekvatno liječeni, postupno će dovesti do prelaska u inverzibilno stanje visokog rizika. Zbog toga u mlađih bolesnika odluka o liječenju mora biti temeljena na kvantifikaciji rela-

ativnog rizika, tj. porastu rizika u odnosu na srednji rizik u populaciji. Korištenje krutih kriterija o graničnim vrijednostima apsolutnog rizika kod donošenja odluke o započinjanju i načinu liječenja ne preporuča se.

3. Stratifikacija ukupnog KV rizika

Prema ukupnom KV riziku bolesnici se stratificiraju u četiri kategorije. Izraz »dodatni« rabi se kako bi se upozorilo da je rizik veći od prosječnoga. Na slici 1. iznesena je stratifikacija bolesnika prema ukupnom KV riziku, a crtkana linija pokazuje da je definicija hipertenzije, time i odluka o početku i načinu liječenja, fleksibilna. Drugim riječima da ovisi o ukupnome KV riziku.

4. Klinički pokazatelji koji se moraju rabiti u procjeni ukupnoga KV rizika

Na tablici 2. navedeni su čimbenici koji određuju klinički tijek. U odnosu na ranije smjernice razabire se nekoliko novosti. Među rizičnim čimbenicima nema CRP-a zbog nedovoljno čvrstih dokaza o njegovoj koristi. Kao pokazatelj supkliničkog oštećenja ciljnih organa navodi se brzina pulsog vala. Kao pokazatelj oštećenja bubrežne funkcije osim serumskog kreatinina navedena je i procijenjena vrijednost glomerularne filtracije. Također, već se u ovoj tablici spominje metabolički sindrom. Isticanje metaboličkog sindroma i davanje veće važnosti bubregu i bubrežnom oštećenju bitne su značajke ovih smjernica.

Tablica – Table 2. Čimbenici koji utječu na prognozu/Factors affecting prognosis

Faktori rizika/Risk factors	Subklinička oštećenja organa/Subclinical organa damage
<ul style="list-style-type: none"> sistolčki i dijastolički tlak/systolic and diastolic BP levels tlak pulsa (u starijih)/levels of pulse pressure (in the elderly) dob (M>55, Ž>65 g.)/age (M>55 years; W>65 years) pušenje/smoking dislipidemija/dyslipidemia <ul style="list-style-type: none"> ukupni kolesterol >5,0 mmol/l/TO>5.0 mmol/l LDL-kolesterol >3,0 mmol/l/LDL-C>3.0 mmol/l HDL -kolesterol/HDL-C <1 (M)/M<1.0 mmol/l, <1,2 (Ž) mmol/l/W<1.2 mmol/l trigliceridi >1,7 mmol/l/TG>1.7 mmol/l glukoza natašte 5,6–6,9 mmol/l /fasting plasma glucose 5.6–6.9 mmol/l abnormalan test opterećenja glukozom /abnormal glucose tolerance test abdominalna pretilost (opseg struka: M>102 cm; Ž>88 cm) /abdominal obesity (waist circumference >102 m(M); >88 cm (W)) obiteljska anamneza prerane KV bolesti (<55 m, <65g Ž) /family history of premature CV disease (M at age <55 years; W at age <65 years) 	<ul style="list-style-type: none"> EKG – HLK (Sokolow-Lyon > 38 mm, Cornell >2440 mm*ms) /electrocardiographic LVH (Sokolow-Lyon >38 mm; Cornell >2440 mm/ms) EHO – HLK (LVMI m ≥125, ž ≥ 110 g/m²) /Echocardiographic LVH* (LVMI M≥125 g/m²; W≥125 g/m²) zadebljanje karotida (IMT > 0,9 mm) ili plak /carotid wall thickening (IMT >0.9 mm) or plaque karotidno-femoralni brzina pulsog vala (PWV) >12 m/s /carotid-femoral pulse wave velocity >12 m/sec indeks tlaka gležanj/nadlaktica (< 0,9)/Ankle/Brachial BP index <0.9 porast plazmatskog kreatinina/slight increase in plasma creatinine: <ul style="list-style-type: none"> – 115–133 μmol/l M / M: 115–133 μmol/l – 107–124 μmol/l Ž / W: 107–124 μmol/l snižena eGFR (< 60 ml/min/1,73 m²) ili klirens kreatinina (< 60 ml/min) /low estimated glomerular filtration rate** (<60 ml/min/1.72 m²) or creatinine clearance*** (60 ml/min) mikroalbuminurija 30–300 mg/dU ili omjer albumin/kreatinin: ≥ 22(M) ili ≥ 31(Ž) mg/g kreatinina /microalbuminuria 30–300 mg/24 h or albumin: creatinina ratio ≥22 (M) or ≥31 (W) mg/g creatinina
Šećerna bolest/Diabetes mellitus	Prisutna kardiovaskularna ili bubrežna bolest/Established CV or renal disease
<ul style="list-style-type: none"> glukoza natašte ≥7,0 mmol/l /fasting plasma glucose ≥7 mmol/l on repeated measurement glukoza nakon opterećenja >11,0 mmol/l /postprandial plasma glucose ≥11.0 mmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> cerebrovaskularna bolest: ishemija, tranzitorna ishemijska ataka, krvarenje /cerebrovascular disease; ischemic stroke; cerebral haemorrhage; transient ischemic attack srčana bolest: infarkt srca, angina, kardijalna dekompenzacija, koronarna revaskularizacija /heart disease; myocardial infarction; angina; coronary revascularization; heart failure bubrežna bolest: dijabetička nefropatija, renalno oštećenje (serumski kreatinin > 133 (M); >124 (Ž); proteinurija > 300 mg/dU) /renal disease: diabetic nephropathy; renal impairment (serum creatinina M>133; W>124 μmol/l) periferna arterijska bolest/peripheral artery disease uznapredovala retinopatija: krvarenje, eksudati, edem papile /advanced retinopathy; haemorrhages or exudates, papilloedema

Opaska/Note: istovremena prisutnost 3 od 5 rizičnih čimbenika kao što su abdominalna pretilost, poremećena vrijednost glukoze natašte, arterijski tlak ≥130/85 mmHg, nizak HDL-kolesterol i povišeni trigliceridi označava prisutnost metaboličkog sindroma/the cluster of three out of 5 risk factors among abdominal obesity, altered fasting plasma glucose, BP³130/85 mmHg, low HDL-C and high TG (as defined above) indicated presence of metabolic syndrome.

M: muškarci/men; Ž/W: žene/women; KV/CV: kardiovaskularna bolest/cardiovascular disease; IMT: zadebljanje intime medije/intima-media thickness; *: Maksimalni rizik za koncentričnu (omjerom debljina stijenke/promjer ≥0.42) HLK (hipertrofiju lijeve klijetke)/Risk maximal for concentric (wall thickness/radius ratio ≥0.42) LVH (left ventricular hypertrophy); **: MDRD-formula; ***: Cockcroft-Gaultova formula

5. Dijagnostički postupak

5.1. Ciljevi

Prvi i temeljni cilj jest odrediti vrijednost AT-a. Drugi važan korak je isključiti/potvrditi sekundarni uzrok povišenog AT-a. Treći je cilj ustanoviti postojanje a) drugih rizičnih čimbenika; b) supkliničkih oštećenja ciljnih organa; c) pridruženih drugih bolesti; d) KV i bubrežnih komplikacija.

Danas se zna da ne postoji bojazan od tzv. J-krivulje, napose ne do ciljnih vrijednosti tlaka, pa ni do optimalnih. No, postoji skupina bolesnika u koje je ipak nuždan oprez, a to su oni kardiološki bolesnici sa smanjenom kontraktilnosti miokarda kod kojih niske vrijednosti dijastoličkoga tlaka mogu povećavati ukupan rizik. (Dijastola je trenutak kada se koronarne arterije pune krvlju te je i to jedno od objašnjenja visokog rizika koji nosi izolirana sistolička hipertenzija.) Tih bolesnika nema puno, ako su hipertoničari, ionako će im biti teško postići ciljne vrijednosti AT-a, no svakako je važno ovu činjenicu imati na umu. Jednako tako, u bolesnika s kompromitiranom cerebralnom cirkulacijom (opsežne aterosklerotske promjene) ne treba težiti nižim vrijednostima od ciljnih kako ne bismo pogoršali simptome bolesnika.

5.2. Postupak

Nužno je pravilno i opetovano mjeriti AT, uzeti osobnu i obiteljsku anamnezu te provesti klinički pregled usmjeren na traženje simptoma i znakova koji mogu uputiti na sekundarnu genezu. Važno je napraviti plan laboratorijskih i slikovnih pretraga.

6. Mjerenje AT-a

Uvijek je nužno ponoviti da je ovaj jednostavni postupak potrebno provesti pravilno, smireno i savjesno, bez podcjenjivanja koje se između ostaloga očituje i u uporabi nepravilnih uređaja, neprikladnih orukvica i zaokruživanju vrijednosti na 5 ili 10 mmHg. U ovim kratkim smjernicama iznosi se podsjetnik na osnovne postavke:

- prije mjerenja bolesnik mora sjediti mirno nekoliko minuta;
- AT je potrebno izmjeriti najmanje dva puta s razmakom od 1 do 2 minute;
- nužno je rabiti orukvicu (manšetu) standardnih dimenzija (12–13 cm široka i 35 cm dugačka) u većine bolesnika, ali šire orukvice u pretilih (ili snažnijih), te malene u djece i mršavih;
- ruka, tj. stetoskop moraju biti u razini srca neovisno o položaju bolesnika prilikom mjerenja AT-a;
- ispuhivanje zraka mora biti postupno brzinom od 2 mmHg/s;
- sistolički AT odgovara fazi I Korotkoffljevih šumova, a dijastolički tlak fazi V;
- prilikom prvog pregleda AT treba mjeriti na obje ruke kako bi se uočile moguće razlike zbog periferne arterijske bolesti. Kao mjerodavnu vrijednost AT-a treba uzeti više vrijednosti;
- AT treba mjeriti 1 i 5 minuta nakon ustajanja u starijih osoba, dijabetičara i u slučajevima kada postoji sumnja na ortostatsku hipotenziju;
- srčanu frekvenciju treba mjeriti palpacijom pulsa najmanje 30 sekundi.

7. Kontinuirano (ambulatorno) i kućno mjerenje AT-a

7.1. Kontinuirano (ambulatorno) mjerenje AT-a (KMAT-a)

- Premda je danas još uvijek »zlatni standard« AT izmjeren u liječničkoj ordinaciji, KMAT može unaprijediti procjenu KV rizika u svih liječenih i neliječenih hipertoničara.
- Primjenu 24-satnog KMAT-a treba svakako razmotriti u sljedećim situacijama:
 - značajna varijabilnost AT-a prilikom mjerenja u ordinaciji
 - visoke vrijednosti AT izmjerene u ordinaciji u bolesnika s niskim ukupnim KV rizikom
 - kod evidentiranja velikih razlika između visine AT-a izmjerenih u ordinaciji i kod kuće
 - rezistencija na terapiju
 - kod sumnje na hipotenzivne epizode, napose u starijih i dijabetičara
 - kod sumnje na sindrom opstruktivne apneje u snu
 - kod povišenih vrijednosti AT-a izmjerenih u ordinaciji u trudnica i kod sumnje na preeklampsiju.

Vrijednosti AT-a izmjerene 24-satnim KMAT-om niže su od vrijednosti izmjerenih u ordinaciji (tablica 3).

Tablica 3. Granične vrijednosti arterijskoga tlaka s obzirom na različiti način mjerenja

Table 3. Borderline levels of arterial pressure regarding different measurement modes

	Sistolički AT Systolic BP (mmHg)	Dijastolički AT Diastolic BP (mmHg)
Ordinacija ili klinika /Office or clinic	140	90
24 sata/24-hour	125–130	80
	130–135	85
Noć/Night	120	70
Kućni/Home	130–135	85

7.2. Kućno mjerenje AT-a

- Kućno samomjerenje AT-a ima kliničku važnost. Treba poticati kako bi se:
 - dobilo više podataka o učinku na AT prije uzimanja sljedeće doze lijeka (*trough*) te tako o učinkovitosti kontroli AT-a između dva perioda uzimanja lijeka
 - poboljšala bolesnikova suradljivost i ustrajnost
 - poboljšala interpretacija nalaza KMAT-a.
- Kućno samomjerenje AT-a ne treba preporučiti u sljedećim situacijama:
 - kada izaziva strah bolesnika
 - kada potiče bolesnika da sam, bez konzultacije s liječnikom mijenja način liječenja.

Zbog velikog potencijala koji kućno samomjerenje ima u ukupnoj skrbi za hipertoničare, *Svjetska hipertenzivna liga* ove je godine odlučila *Svjetski dan hipertenzije* posvetiti upravo tomu. Kao i kod mjerenja AT-a živinim tlakomjerom bitno je korištenje pravilnih uređaja. U svijetu, pa i kod nas, još na tržištu vlada u određenom smislu kaos, dostupni su razni uređaji od kojih su samo neki prošli testove provjere i dobili dozvolu za korištenje u kliničkom radu. Potrebno je bolesnike uputiti na korištenje takvih uređaja. Hrvatsko društvo za hipertenziju napravilo je prije dvije godine popis validiranih uređaja, a ove godine ta će se lista ažurirati. U sva-

Arterijski tlak (mmHg)/Blood pressure (mmHg)					
Drugi čimbenici rizika, SOO ili bolest /Other risk factors, OD or disease	Normalan ST 120–129 ili DT 80–84 /Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	Visokonormalan ST 130–139 ili DT 85–89 /High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Stupanj 1 AH ST 140–159 ili DT 90–99 /Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Stupanj 2 AH ST 160–179 ili DT 100–109 /Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Stupanj 3 AH ST \geq 180 ili DT \geq 110 /Grade 3 HT SBP \geq 180 or DBP \geq 110
Bez drugih čimbenika rizika /No other risk factors	Bez intervencije /No BP intervention	Bez intervencije /No BP intervention	Promjene životnih navika tijekom nekoliko mjeseci, nakon toga farmakološko liječenje ako tlak nije adekvatno kontroliran /Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Promjene životnih navika tijekom nekoliko tjedana, nakon toga farmakološko liječenje ako tlak nije adekvatno kontroliran /Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment
1–2 čimbenika rizika 1–2 risk factors	Promjene životnih navika /Lifestyle changes	Promjene životnih navika /Lifestyle changes	Promjene životnih navika tijekom nekoliko mjeseci, nakon toga farmakološko liječenje ako tlak nije adekvatno kontroliran /Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Promjene životnih navika tijekom nekoliko mjeseci, nakon toga farmakološko liječenje ako tlak nije adekvatno kontroliran /Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment
\geq 3 čimbenika rizika, MS ili SOO \geq 3 risk factors, MS or OD	Promjene životnih navika /Lifestyle changes	Promjene životnih navika i razmotri farmakološku terapiju /Lifestyle changes and consider drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija /Lifestyle changes + drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija /Lifestyle changes + drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment
Šećerna bolest Diabetes	Promjene životnih navika /Lifestyle changes	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija /Lifestyle changes + drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija /Lifestyle changes + drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija /Lifestyle changes + drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment
Razvijena KV ili bubrežna bolest /Established CV or renal disease	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment

Slika 2. Početak liječenja ovisi o visini arterijskog tlaka i procjeni ukupnoga kardiovaskularnog rizika
Figure 2. Beginning of treatment depends on arterial pressure level and total cardiovascular risk assessment

kom slučaju bolesnicima treba reći da tlakomjeri za mjerenje tlaka na zapešću nisu ni najmanje pouzdani i da često mogu biti kontraproduktivni.

7.3. Posebne situacije

KMAT i kućno mjerenje AT-a od posebne su važnosti u verificiranju dviju skupina osoba, što nije bilo moguće prepoznati prije uvođenja ovih tehnika mjerenja AT-a. Neobično je važno postaviti te dvije dijagnoze jer omogućavaju racionalnu terapiju, ali isto tako pridonose preciznijem određivanju ukupnog KV rizika u osoba u kojih se možda i ne bi na to pomišljalo. Potrebno je naglasiti da je u tih osoba KV rizik znatno viši od onog u trajno normotenzivnih osoba. To su:

- *Izolirana klinička (ambulantna) hipertenzija* (*»hipertenzija bijelog ogrtača*)
 - AT izmjeren u ordinaciji trajno \geq 140/90 mmHg
 - dnevni AT izmjeren KMAT-om $<$ 130–135/85 mmHg ili
 - kućno izmjeren AT $<$ 130–135/85 mmHg
- *Izolirana izvanambulantna hipertenzija* (*»maskirna hipertenzija*)
 - AT izmjeren u ordinaciji trajno $<$ 140/90 mmHg
 - dnevni AT izmjeren KMAT-om \geq 125–130/80 mmHg ili
 - kućno izmjeren AT \geq 130–135/85 mmHg

8. Dijagnostički postupak i procjena: povijest bolesti i fizikalni pregled

8.1. Osobna i obiteljska anamneza

Dobra anamneza od posebne je važnosti u hipertoničara i stoga je važno uvijek postavljati ciljana pitanja: 1. Trajanje AH i ranije izmjerene vrijednosti AT-a; 2. Znakovi i simptomi koji upućuju na sekundarne oblike AH; 3. Čimbenici rizika; 4. Simptomi oštećenja ciljnih organa; 5. Prethodna antihipertenzivna terapija (učinkovitost, nuspojave); 6. Osobni i obiteljski okolišni čimbenici (socijalno i ekonomsko stanje, bračno stanje, zanimanje, način prehrane).

8.2. Fizikalni pregled

U fizikalnom pregledu, osim pravilno izmjenog AT-a ne smije se zaboraviti nekoliko elemenata. Treba razlučiti postoje li u bolesnika: 1. Znakovi koji upućuju na sekundarnu AH; 2. Znakovi oštećenja ciljnih organa; 3. Visceralna pretilost.

Preciznu osobnu i obiteljsku anamnezu moraju uzeti i liječnik opće/obiteljske medicine i specijalist kako bi komplementarno dobili potpunu sliku.

9. Laboratorijske pretrage

Neke laboratorijske pretrage potrebno je napraviti svim bolesnicima s povišenim AT-om i KV rizikom. Rutinske testove i EKG treba učiniti liječnik obiteljske/opće medicine te nakon njihove analize (i, jasno, anamneze i kliničkog statusa) odlučiti o potrebi daljnje obrade i upućivanja u specijalističke ambulante. Osim donošenja te odluke, takav postupak omogućava liječniku obiteljske medicine odabir optimalnog lijeka ili kombinacije za svakoga pojedinog bolesnika, što garantira bolju i bržu organoprotekciju koja je neobično važna uz samo snižavanje AT *per se*.

9.1. Rutinski testovi

Glukoza u plazmi natašte; Ukupni serumski kolesterol; Serumski LDL-kolesterol; Serumski HDL-kolesterol; Serumski trigliceridi natašte; Serumski kalij; Serumski mokraćna kiselina; Serumski kreatinin; Izračunan klirens kreatinina (Cockcroft-Gaultova formula) ili procijenjena glomerularna filtracija (skraćena MDRD-formula); Hemoglobin i hematokrit; Pregled mokraće (upotpunjen određivanjem mikroalbuminurije test-trakama i mikroskopskim pregledom); Elektrokardiogram.

9.2. Preporučeni testovi i pretrage

Ultrazvuk srca; Ultrazvuk karotida; Kvantitativno određivanje proteinurije (ako je dipstik-test pozitivan); Indeks AT-a gležanj-nadlaktica; Pregled očne pozadine (fundus); Test opterećenja glukozom (kada je glukoza natašte > 5,6 mmol/l); Kućno mjerenje AT-a i KMAT; Mjerenje brzine pulsog vala – PWV (ondje gdje je dostupno).

Ultrazvučne pretrage (srca i karotida) ne trebaju se indicirati svim hipertoničarima. Time se opterećuje ionako usko dijagnostičko grlo u našoj zemlji (a i drugim tranzicijskim, pa i razvijenim državama), te se na taj način nerijetko i onemogućuje dostup tim pretragama onim bolesnicima u kojih na temelju anamneze i kliničke slike postoji stvarna indikacija. Prije donošenja odluke o upućivanju bolesnika na te pretrage potrebno je obratiti dovoljnu pozornost na klinički pregled srca i vrata te na ostale znakove koji mogu upućivati na aterosklerotski proces (šum u abdomenu).

U praćenju bolesnika ove pretrage ne treba ponavljati češće od jednogodišnjih intervala. I liječnik obiteljske medicine i specijalisti moraju biti toga svjesni i dobro odvagati odluku jer je to jedan od načina racionalnog liječenja hipertoničara – može skratiti liste čekanja onima kojima je zaista potrebno, a i barem malo smanjiti i ukupne troškove liječenja hipertenzije u Hrvatskoj.

Kada bismo bili dovoljno bogato društvo ne samo opremom nego i kadrovima, tada bi nesumnjivo ove pretrage bile korisne većini hipertoničara jer zaista osjetljivije i preciznije određuju KV status i rizik. No, za sada se, kao i većina drugih, moramo osloniti na ostale pretrage koje su ovdje navedene jer su se i one zadnjih desetljeća pokazale korisnima.

9.3. Proširena dijagnostička procjena i obrada

Bolesnici u kojih liječnik obiteljske/opće medicine na temelju anamneze, kliničkog nalaza i učinjenih rutinskih pretraga procijeni da je potrebna proširena i dodatna obrada u specijalističkim ambulantom trebaju biti upućeni na:

- dodatnu obradu oštećenja ciljnih organa – mozak, srce, bubrež, krvne žile. To je obavezno u kompliciranoj hipertenziji.
- dodatnu obradu sekundarne hipertenzije kada postoji sumnja temeljena na anamnezi, fizikalnom pregledu i/ili rutinskoj obradi. Potrebno je odrediti: renin, aldosteron, kortikosteroide, katecholamine u plazmi i/ili mokraći; arteriografija (ovisno o bolesniku – renalna ili aortografija); ultrazvučni pregled bubrega i nadbubrežnih žlijezda; CT i MRI.

Prije renalne arteriografije potrebno je napraviti doplersku pretragu renalnih arterija. U smjernicama se ne spominje dinamička scintigrafija bubrega s dekonvolucijom, no prema našem iskustvu ova pretraga ima veliku važnost u dijagnostičkom algoritmu, pa i praćenju aktivne terapije u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom. Dakle, arteriografija kao invazivna pretraga dolazi na zadnje mjesto u dijagnostičkom algoritmu.

10. Otkrivanje supkliničkih oštećenja ciljnih organa

Supkliničko oštećenje ciljnih organa je međustadij u kontinuumu KV i renalnog rizika. Ta oštećenja određuju ukupni KV rizik te moraju biti procijenjena odgovarajućim tehnikama.

10.1. Srce

Elektrokardiogram mora biti dio rutinskog pregleda svih osoba s povišenim vrijednostima AT-a s ciljem dokazivanja hipertrofije lijeve klijetke, ishemije ili aritmija. Ultrazvuk srca, koji se ne indicira svim hipertoničarima kako je gore navedeno, preporučeni je kada se procijeni da je nužna osjetljivija metoda detekcije hipertrofije lijeve klijetke te u procjeni sistoličke funkcije lijeve klijetke. Uz pomoć ultrazvuka moguće je odrediti i geometrijsku varijantu hipertrofije lijeve klijetke od kojih je koncentrična hipertrofija povezana s najlošijom prognozom. Dijastolička disfunkcija može se procijeniti s pomoću transmitalnog doplera.

10.2. Krvne žile

Ultrazvučni pregled ekstrakranijalnih karotida preporučena je metoda kada se procijeni da je detekcija vaskularne hipertrofije ili asimptomatske ateroskleroze od kliničke važnosti. Ponovo treba reći da ta pretraga ne ulazi u dio rutin-

skih pretraga i nije ju potrebno indicirati svim hipertoničarima, nego samo onima u kojih postoji indikacija temeljena na anamnezi i kliničkom pregledu. Krutost velikih arterija (što vodi do izolirane sistoličke hipertenzije u starijih) može biti izmjerena s pomoću uređaja za određivanje brzine pulsog vala. Ta bi metoda bila preporučena i u većeg broja bolesnika kada bi bila tehnički dostupnija (to se može očekivati u nadolazećim godinama). Zbog važnosti podataka koji se dobivaju ovom pretragom (mjerenje centralnog AT-a) i njezine jednostavnosti vrlo je vjerojatno da će ta pretraga ući u redoviti dijagnostički algoritam kada tehnologija proizvodnje uređaja omogući nižu cijenu. Nizak indeks AT-a gležanj-nadlaktica upućuje na uznapredovalu perifernu arterijsku bolest.

10.3. Bubrež

Oštećenje bubrežne funkcije procjenjuje se na temelju smanjene bubrežne filtracijske funkcije ili povećane albuminurije. Određivanje klirensa kreatinina ili glomerularne filtracije na temelju serumskog kreatinina mora biti dio rutinske obrade bolesnika. Proteinurija mora biti određena u svih hipertoničara s pomoću test-traka. Ako je nalaz test-trakom negativan, niske vrijednosti albuminurije (*low grade albuminuria – microalbuminuria*) moraju se odrediti u jednokratnom uzorku mokraće (tzv. spot) i moraju biti izražene u odnosu na vrijednosti kreatinina u mokraći.

10.4. Pregled očne pozadine (fundus)

Pregled očne pozadine preporučen je samo u teškoj hipertenziji! Blage promjene retine vrlo su nespecifične, napose u mladih bolesnika, te nije potrebno te bolesnike, a ni one u stadiju 1 i 2 AH upućivati okulistima. Nalaz u tih bolesnika je nespecifičan ne pomaže u procjeni KV rizika i nije koristan kod donošenja odluke o terapiji, a nepotrebno stvara opterećenja u okulističkim ambulancama. Krvarenja, eksudati i edem papile, prisutni samo u teškoj hipertenziji, povezani su s povećanim KV rizikom i u tih bolesnika potrebno je napraviti fundus. Isto vrijedi i za bolesnike u hipertenzivnoj krizi.

10.5. Mozak

Tih moždani infarkti, lakunarni infarkti, mikrokrvarenja i oštećenja bijele tvari česti su u hipertoničara i mogu se detektirati uz pomoć MRI ili CT-a. Dostupnost i cijena ne dopuštaju rutinsku i široku primjenu ovih pretraga. U starijih osoba testovi kognitivne funkcije mogu biti korisni u otkrivanju početnih moždanih oštećenja.

11. Dokazi o koristi antihipertenzivnog liječenja

Nakon povijesti od gotovo stotinu godina liječenja AH nema nikakve sumnje kakva se korist postiže dobrom regulacijom AT-a.

- Klinički pokusi kontrolirani placebom čvrst su dokaz o koristi snižavanja AT-a u smanjivanju fatalnih i nefatalnih KV događaja. Koristan je učinak opažen kada je liječenje bilo započeto tijazidskim diuretikom, beta-blokatorom, blokatorom kalcijevih kanala, ACE-inhibitorom ili blokatorom AT1-receptora.
- Rezultati kliničkih pokusa u kojima se uspoređivao učinak snižavanja AT-a postignut raznim skupinama antihipertenziva nisu bili različiti s obzirom na smanjenje KV događaja. Te studije (i njihove metaanalize i metaregresije) potvrđuju ključnu važnost snižavanja

AT-a u smanjivanju svih oblika KV događaja: moždanog udara, infarkta miokarda i zatajivanja srca.

- Opažen je također učinak neovisan o samom snižavanju AT-a koji je bio izrazitiji uz određene skupine antihipertenziva u pojedinim KV događajima (moždani udar, srčano zatajivanje, koronarna bolest). No, taj je učinak manji od dominantnog učinka koji ima snižavanje AT-a *per se*.
- Povoljni učinci koji su bili neovisni o snižavanju AT-a opaženi su za one događaje koji se zbivaju ranije u kontinuumu KV bolesti kao npr. zaštita od supkliničkih oštećenja ciljnih organa i prevencija visokorizičnih stanja kao što su šećerna bolest, oštećenje bubrega i fibrilacija atrijske.

12. Početak antihipertenzivne terapije

Odluka o započinjanju snižavanja AT-a mora biti donesena na temelju sljedećih dvaju kriterija: 1. Visina sistoličkog i dijastoličkog AT-a; 2. Ukupni KV rizik.

To je prikazano na slici 2. gdje se razabire u kojem trenutku KV kontinuuma treba bolesnicima preporučiti promjene životnih navika te kada uz to treba uvesti antihipertenzivne lijekove.

Važno je naglasiti sljedeće elemente:

- medikamentno liječenje mora biti odmah uključeno u bolesnika sa stupnjem 3 AH te u bolesnika sa stupnjem 1 i 2 AH u kojih je ukupni KV rizik visok ili vrlo visok;
- u bolesnika sa stupnjem 1 i 2 AH i umjerenim KV rizikom medikamentno liječenje može biti odgođeno za nekoliko tjedana, a u bolesnika sa stadijem 1 AH bez dodatnih čimbenika i za nekoliko mjeseci. Međutim, čak i u tih bolesnika bit će potrebno uvesti lijekove ako vrijednosti tlaka ne budu ispod ciljnih vrijednosti;
- u bolesnika u kojih su vrijednosti AT-a u visokonormalnim rasponima odluka o početku medikamentnog liječenja najviše ovisi o procjeni ukupnog KV rizika. U bolesnika sa šećernom bolesti, preboljelim moždanim udarom, koronarnom ili perifernom vaskularnom bolesti opravdano je, na temelju rezultata kontroliranih studija, uvesti lijekove. Bolesnicima s visokonormalnim AT-om koji imaju visok KV rizik zbog supkliničkih oštećenja ciljnih organa treba savjetovati intenzivno mijenjanje loših životnih navika. U tih bolesnika AT treba redovito mjeriti i uvođenje lijekova treba razmotriti u slučaju kliničkog pogoršanja. I ovdje treba voditi računa da je ustrajnost bolesnika uz mijenjanje životnih navika lošija od one uz lijekove te da je nužno te bolesnike pozivati na redovitije kontrole, što znatno povećava troškove ovakvog liječenja i svakom liječniku obiteljske i opće medicine stvara dodatni posao u svakodnevnom radu. ESH-ESC-smjernice navode da je nužno terapiju promjena loših životnih navika provoditi institucionalizirano, a ne samo usmeno. Kasnije će biti iznesen prijedlog s pomoću kojeg bi se mogao nadvladati ovaj problem, povećati suradljivost bolesnika i poboljšati kontrola AT-a.

13. Ciljevi liječenja

- Primarni cilj liječenja hipertoničara je postići maksimalno i dugoročno smanjenje ukupnog KV rizika.
- To se postiže liječenjem povišenog AT-a *per se*, ali i svih drugih pridruženih reverzibilnih čimbenika rizika.

- AT treba sniziti do ispod ili najmanje 140/90 mmHg, i do nižih vrijednosti ako ih bolesnik podnosi. To vrijedi za sve hipertoničare.
- Ciljne vrijednosti su ispod ili najmanje 130/80 mmHg u bolesnika sa šećernom bolesti i onih s visokim rizikom, kao i u onih s pridruženim kliničkim stanjima (moždani udar, infarkt miokarda, bubrežna lezija, proteinurija).
- Unatoč kombiniranoj terapiji snižavanje sistoličkog AT-a do vrijednosti <140 mmHg vrlo je teško postići. Jasno je da su ciljne vrijednosti od <130 mmHg još teže dosegnive. To je dodatno teže u starijih osoba, dijabetičara i općenito u bolesnika s KV oštećenjima.
- S ciljem lakšeg postizanja ciljnih vrijednosti AT-a, antihipertenzivnu medikamentnu terapiju treba započeti prije nego dođe do značajnih KV oštećenja.

14. Promjene loših životnih navika

- Promjene loših životnih navika treba započeti uvijek kada je to moguće, u svih bolesnika uključujući i one koji trebaju i medikamentnu terapiju. Cilj je sniziti AT, kontrolirati ostale rizične čimbenike i pokušati uz taj način liječenja smanjiti broj i dozu antihipertenziva.
- Promjene loših životnih navika preporučljive su i osobama s visokonormalnim AT-om i pridruženim drugim rizičnim čimbenicima s ciljem da se smanji rizik od nastanka AH.
- Promjene životnih navika za koje postoje dokazi da snižavaju AT i/ili smanjuju KV rizik jesu: a) prestanak pušenja; b) smanjenje tjelesne mase (i stabilizacija tjelesne mase); c) smanjenje prekomjernog unosa alkohola; d) tjelesna aktivnost; e) smanjenje unosa kuhinjske soli; f) povećanje unosa voća i povrća; g) smanjenje unosa poluzasićenih i zasićenih masnoća.
- Preporuke o promjenama životnih navika ne smiju se davati samo usmeno u kratkom razgovoru, nego moraju biti institucionalizirane uz potporu stručnjaka, a važno ih je periodički ponavljati.
- Ustrajnost u pridržavanju promjena loših životnih navika vrlo je slaba, a učinak na AT vrlo varijabilan i nepredvidiv; bolesnike koji su liječeni samo ovom terapijom treba pažljivo pratiti kako se s uvođenjem lijekova ne bi zakasnilo.

15. Odabir antihipertenzivnih lijekova

1. Glavna korist antihipertenzivne terapije je snižavanje AT-a *per se*.

2. Liječenje može početi bilo kojim od pet razreda antihipertenziva (tijazidski diuretici, beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala, ACE-inhibitori, blokatori AT1-receptora). Liječenje je moguće početi monoterapijom ili kombinacijama. Beta-blokatori, posebno u kombinaciji s tijazidskim diureticima, ne smiju se rabiti u bolesnika s metaboličkim sindromom ili u bolesnika s visokim rizikom od šećerne bolesti. Ovdje treba podcrtati da su blokatori AT1-receptora ravnopravni s ostalim preporučenim razredima te nisu indicirani jedino ako postoji kašalj uz ACE-inhibitore. Štoviše, u nekim situacijama gdje je potrebna izrazitija organoprotekcija sve je više studija koje govore u prilog i njihovu kombiniranu primjenu.

3. U velikog broja bolesnika potrebno je više od jednog lijeka tako da je isticanje početnog lijeka izlišno. Međutim, u određenim slučajevima (događaji, opterećenja) postoje dokazi koji govore u prilog određenom razredu antihipertenziva, ili kombinaciji, kao početnom odabiru.

4. Kod odabira pojedinog lijeka, ili kombinacije, ili neodabiranja nekoga drugog lijeka važno je voditi računa o ovome:

- A. Ranije pozitivno ili negativno iskustvo bolesnika s određenim lijekom.
- B. Učinak lijeka na čimbenike KV rizika s obzirom na profil KV rizika u pojedinog bolesnika.
- C. Prisutnost supkliničkog oštećenja organa, klinički manifestne KV bolesti, bubrežne bolesti ili šećerne bolesti upućuje na povoljniji učinak određenog razreda antihipertenziva u odnosu na druge.
- D. Prisutnost drugih bolesti koje mogu ograničiti primjenu određenog razreda antihipertenziva.
- E. Moguće interakcije s lijekovima koji se daju zbog drugih bolesti ili stanja.
- F. Cijena lijeka – bilo za bolesnika bilo za zdravstvenog osiguravatelja. Međutim, razmatranja o cijeni lijeka nikada ne smiju nadvladati učinkovitost, podnošljivost i protektivnost koju određeni lijek pruža pojedinom bolesniku. U razmatranjima o cijeni lijeka uvijek se nameće i pitanje o korištenju originalnih ili generičkih lijekova. Uz dobru kontrolu ne bi smjelo biti razlika između originala i generike (premda ne postoje uvijek *head to head* ispitivanja) tako da ne bi trebalo biti ni dvojbi pri donošenju odluke. Prednost generičkih pripravaka u odnosu na originale trebala bi biti niža cijena (oko 30%), što na žalost kod nas još nije slučaj te je to primjer gdje bi se još moglo uštedjeti prilikom liječenja hipertoničara, ali i jedan od bitnih razloga otvorenih rasprava o prednostima originalnih ili generičkih lijekova.

5. Trajna pažnja treba biti posvećena nuspojavama lijekova jer je to najčešći i najvažniji razlog loše suradljivosti i ustrajnosti. Između pojedinih bolesnika postoje razlike u nuspojavama određenih lijekova.

6. Učinak na AT mora trajati 24 sata. To može biti evidentirano mjerenjem tlaka u ordinaciji i kućnim mjerenjem tlaka prije uzimanja sljedeće doze (*trough*) ili s pomoću KMAT-a.

7. Lijekovi koji postižu antihipertenzivni učinak tijekom 24 sata primijenjeni u jednoj dozi imaju prednost i treba ih preferirati jer takva jednostavna terapijska shema pospješuje ustrajnost i suradljivost bolesnika.

16. Izbor antihipertenziva ovisno o prisutnim oštećenjima, KV događajima ili stanjima

Na tablici 4. navedeni su razredi antihipertenziva kojima bi trebalo početi liječenje u određenim situacijama (osim ako ne postoji kontraindikacija). Ako liječenje i nije započeto tim lijekovima, oni bi morali biti sastavni dio kombinirane terapije koju će ionako trebati većina bolesnika.

17. Kontraindikacija za određene razrede antihipertenziva

Jednako kao što je važno dobro procijeniti ukupan komorbiditet prilikom odabira prvog izbora antihipertenziva važno je znati i koje su kontraindikacije za pojedine skupine, što je prikazano na tablici 5.

18. Monoterapija vs. kombinirana terapija

Na slici 3. shematski je prikazan terapijski pristup i mogućnosti odabira monoterapije i kombinirane terapije.

Tablica 4. Antihipertenzivno liječenje – lijekovi kojima valja dati prednost u određenim stanjima

Table 4. Antihypertensive treatment – drugs of choice in specific conditions

Supkliničko oštećenje organa/Subclinical organ damage	
– HLK/LVH – Asimptomatska ateroskleroza /Asymptomatic atherosclerosis	ACEI, CA, ARB CA, ACEI
– Mikroalbuminurija /Microalbuminuria	ACEI, ARB
– Bubrežna disfunkcija /Renal dysfunction	ACEI, ARB
Klinički događaj/Clinical event	
– Prethodni moždani udar /Previous stroke	bilo koje sredstvo koje snižava krvni tlak/any BP lowering agent
– Prethodni infarkt miokarda /Previous MI	BB, ACEI, ARB
– Angina pectoris /Angina pectoris	BB, CA Diuretik, BB, ACE, ARB
– Zatajivanje srca/Heart failure	antialdosteronski lijekovi /diuretics, BB, ACEI, ARB anti-aldosterone agents
– Fibrilacija atrija/Atrial fibrillation Rekurentna/Recurrent Permanentna/Permanent	ARB, ACEI BB, ne-dihidropiridinski CA BB, non-dihydropyridine CA ACEI, ARB, diuretici
– Bubrežno zatajivanje/proteinurija /ESRD/proteinuria	/loop diuretics Henleove petlje CA ACEI
– Periferna arterijska bolest /Peripheral artery disease	ACEI
Stanje/Condition	
– ISH (stariji)/ISH (elderly)	Diuretik/diuretics, CA
– Metabolički sindrom /Metabolic syndrome	ACEI, ARB, CA
– Šećerna bolest /Diabetes mellitus	ACEI, ARB
– Trudnoća/Pregnancy	CA, metildopa/methyldopa, BB Diuretik/diuretics, CA
– Crna rasa/Black people	

HLK/LVH: hipertrofija lijeve klijetke/left ventricular hypertrophy; ISH: izolirana sistolička hipertenzija/isolated systolic hypertension; ESRD: zatajenje bubrega/renal failure; ACEI: ACE-inhibitori/ACE inhibitors; ARB: Antagonisti angiotenzinskih receptora/angiotensin receptor antagonists; CA: Blokatori kalcijevih kanala/calcium antagonists; BB: Beta blokatori/beta-blockers

- Neovisno o prvom odabiru antihipertenziva, monoterapijom se ciljne vrijednosti AT-a postižu u malog broja bolesnika.
- Korištenje više od jednog antihipertenziva nužno je u većine bolesnika. Postoji velik broj učinkovitih i dobro podnošljivih kombinacija antihipertenziva.
- Početno liječenje može biti monoterapijom ili kombinacijom dvaju lijekova u niskim dozama s postupnim povišenjem doze ili dodavanjem novih lijekova.
- Monoterapija može biti početno liječenje u bolesnika s blagim oblicima AH i s niskim ili umjerenim ukupnim KV rizikom (lijevi početni krak na slici 3). Kombinaciju dvaju lijekova u niskoj dozi treba preferirati kao početni način liječenja u bolesnika s 2. i 3. stupnjem AH ili visokim ili vrlo visokim KV rizikom i uz blago povišene vrijednosti AT-a (desni početni krak na slici 3.).
- Fiksna kombinacija dvaju lijekova može pojednostavniti shemu liječenja i pospješiti ustrajnost i suradljivost.
- U nekih bolesnika kontrolu AT-a nije moguće postići s dva lijeka i potrebna je kombinacija triju ili više lijekova.

- U nekomplikiranoj AH te u starijih bolesnika antihipertenzivna terapija mora započeti postupno. U visokorizičnih bolesnika ciljne vrijednosti AT-a moraju se postići brže, što je moguće primjenom kombinirane terapije i bržim povisivanjem/prilagodbom doza.

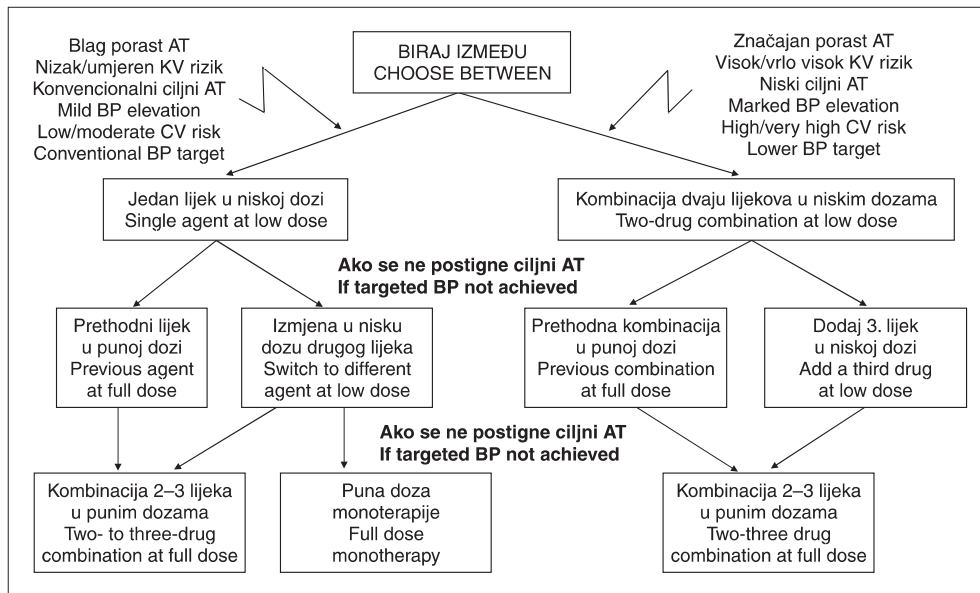
19. Moguće kombinacije pojedinih razreda antihipertenziva

Na slici 4. shematski su prikazane moguće opravdane kombinacije pojedinih razreda antihipertenziva.

Tablica 5. Sigurne i moguće kontraindikacije za upotrebu antihipertenzivnih lijekova

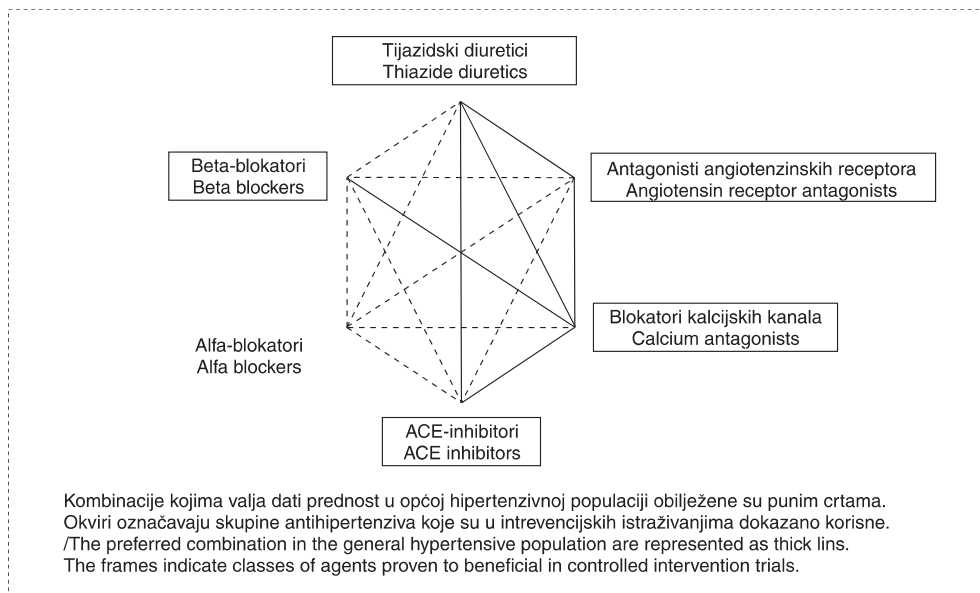
Table 5. Certain and possible contraindications for use of antihypertensive drugs

	Sigurne Compelling contraindications	Moguće Possible contraindications
Tijazidski diuretici /Thiazide diuretics	Giht/Gout	Metabolički sindrom /Metabolic syndrome Intolerancija glukoze /Glucose intolerance Trudnoća /Pregnancy
Beta blokatori /Beta-blockers	Astma/Asthma A-V blok (stupanj 2 ili 3) /A-V block (grade 2 or 3)	Periferna arterijska bolest /Peripheral artery disease Metabolički sindrom /Metabolic syndrome Intolerancija glukoze /Glucose intolerance Sportaši i fizički aktivni bolesnici /Athletes and physically active patients KOPB /Chronic obstructive pulmonary disease Tahiaritmije /Tachyarrhythmias Zatajivanje srca /Heart failure
Blokatori kalcijevih kanala (dihidropiridinski) /Calcium antagonists /dihydropyridines) Blokatori kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem) /Calcium antagonists /(verapamil, diltiazem)	A-V blok (stupanj 2 ili 3) /A-V block (grade 2 or 3) Zatajivanje srca /Heart failure	
ACE-inhibitori /ACE-inhibitors	Trudnoća /Pregnancy Angioneurotski edem /Angioneurotic oedema Hiperkalemija /Hyperkalaemia Obostrana stenoza renalnih arterija /Bilateral renal artery stenosis	
Antagonisti angiotenzinskih receptora /Angiotensin receptor antagonists	Trudnoća /Pregnancy Hiperkalemija /Hyperkalaemia Obostrana stenoza bubrežnih arterija /Bilateral renal artery stenosis	
Diuretici (antialdosteronski) /Diuretics (antialdosterone)	Bubrežno zatajenje /Renal failure Hiperkalemija /Hyperkalaemia	



AT/BP: arterijski tlak /blood pressure;
KV/CV: kardiovaskularni /cardiovascular

Slika 3. Mogućnosti strateškog pristupa početnoga liječenja hipertoničara: monoterapija nasuprot kombiniranoj terapiji
Figure 3. Options for strategy in initial treatment of hypertension: monotherapy vs. combined therapy



Kombinacije kojima valja dati prednost u općoj hipertenzivnoj populaciji obilježene su punim crtama. Okviri označavaju skupine antihipertenziva koje su u intervencijskim istraživanjima dokazano korisne. /The preferred combination in the general hypertensive population are represented as thick lines. The frames indicate classes of agents proven to be beneficial in controlled intervention trials.

Slika 4. Moguće kombinacije između nekih skupina antihipertenzivnih lijekova
Figure 4. Possible combinations of some antihypertensive drug classes

20. Antihipertenzivno liječenje specijalnih skupina bolesnika

U pojedinim podskupinama hipertoničara, ovisno o dobi, spolu, pridruženim bolestima i stanjima antihipertenzivno liječenje se razlikuje. O tome je nužno razmišljati pri donošenju odluke o načinu liječenja, tj. odabiru optimalne kombinacije.

20.1. Stariji bolesnici

- Liječenje može početi sa svih pet navedenih skupina antihipertenziva. Klinički pokusi s izoliranom sistoličkom hipertenzijom potvrdili su korist primjene tiazidskih diuretika i blokatora kalcijevih kanala, a subanalize drugih studija i učinkovitost blokatora AT1-receptora.
- Početne doze i postupno povisivanje doza moraju biti postupnije zbog veće vjerojatnosti neželjenih učinaka, posebno u vrlo starih i slabih osoba.

- Ciljne su vrijednosti iste kao u mlađih bolesnika, tj. <140/90 mmHg ili niže, ako bolesnik može podnositi. Mnogi stariji bolesnici trebaju dva ili više lijekova kako bi postigli ciljne vrijednosti, a ciljne vrijednosti sistoličkog tlaka <140 mmHg teško je postići.
- Odabir lijeka mora odgovarati prisutnim čimbenicima rizika, oštećenju ciljnih organa i pridruženim KV i ne-KV bolestima i stanjima, što je često u starijih osoba. Zbog većeg rizika od posturalne hipotenzije AT se mora uvijek mjeriti i u uspravnom položaju.
- U bolesnika starijih od 80 godina nema jednoznačnih dokaza o koristi antihipertenzivne terapije. Međutim, u tih bolesnika nema razloga prekidati terapiju ako je ona bila uspješna i dobro podnošljiva.

20.2. Bolesnici sa šećernom bolesti

- Kada je moguće, intenzivne nefarmakološke mjere moraju biti poticane u svih bolesnika sa šećernom bolesti,

s posebnom pažnjom u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 na gubitak suviše tjelesne mase i smanjenje unosa kuhinjske soli.

- Ciljne vrijednosti AT-a su <130/80 mmHg i liječenje antihipertenzivnim lijekovima može početi i u bolesnika s visokonormalnim AT-om.
- Svi učinkoviti i dobro podnošljivi antihipertenzivni lijekovi mogu se rabiti za snižavanje AT-a. Kombinacija dvaju ili više lijekova često je potrebna.
- Rezultati upućuju na to da snižavanje AT-a ima i protektivni učinak na bubrežnu bolest. Dodatni protektivni učinci mogu se postići lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav (bilo ACE-inhibitori bilo blokatori AT1-receptora).
- Lijek koji blokira renin-angiotenzinski sustav mora biti sastavni dio kombinacije i lijek izbora kada je monoterapija dostatna.
- U bolesnika s mikroalbuminurijom potrebno je odmah započeti s antihipertenzivnim lijekovima čak i kada su vrijednosti tlaka u visokonormalnim vrijednostima. Lijekovi koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav imaju naglašen antiproteinurički učinak i treba ih preferirati.
- U planu liječenja treba voditi računa o smanjenju ukupnog KV rizika te treba razmišljati o statinima.
- Zbog veće vjerojatnosti posturalne hipotenzije AT treba mjeriti i u uspravnom položaju.

20.3. Bolesnik s bubrežnim oštećenjem

- Bubrežno oštećenje i zatajenje povezani su s vrlo visokim rizikom od KV događaja.
- Zaštita od progresije bubrežnog oštećenja može se ostvariti ispunjenjem dvaju ciljeva: a) strogom kontrolom AT-a (<130/80 mmHg i niže ako je proteinurija >1 g/dan); b) snižavanjem proteinurije do vrijednosti što je moguće bliže normalnim.
- Za postizanje ciljnih vrijednosti bit će potrebno rabiti kombinaciju nekoliko antihipertenzivnih lijekova (uključujući i diuretike Henleove petlje).
- Za smanjenje proteinurije potrebno je rabiti ACE-inhibitor ili blokator AT1-receptora ili njihovu kombinaciju.
- Još su uvijek kontroverzni podaci o tome ima li blokada renin-angiotenzinskog sustava koristan učinak u prevenciji i zaustavljanju nefroskleroze u nedijabetičkoj nefropatiji, osim u Afroamerikanaca. Međutim, već na temelju postojećih spoznaja nema razloga ne uključiti jedan od tih lijekova u kombinaciju koja će biti potrebna tim bolesnicima.
- Integriran terapijski pristup (antihipertenzivi, statini, antiagregacijski lijekovi) često je potreban u bolesnika s bubrežnim oštećenjem jer je u njih KV rizik ekstremno visok.

20.4. Bolesnik s cerebrovaskularnom bolesti

- U bolesnika koji su preboljeli moždani udar ili prolazni ishemijski napad (TIA), primjena antihipertenziva značajno smanjuje incidenciju ponovnoga moždanog udara i smanjuje ukupni KV rizik.
- Antihipertenzivni lijekovi su korisni u hipertoničara, ali i u bolesnika s visoko-normalnim AT-om. Ciljne su vrijednosti <130/80 mmHg.
- Svi razredi antihipertenziva mogu se rabiti, jer je korist najvećim dijelom od samog snižavanja AT. Nedavni rezultati su ukazali na prednosti ACE inhibitora i blokatora AT1-receptora uz tijazidski diuretik. No, prije konačne potvrde o njihovoj cerebrovaskularnoj dodatnoj zaštiti, nužno je pričekati rezultate drugih studija.

- Trenutačno nema dokaza da je snižavanje AT u akutnoj fazi moždanog udara korisno, no istraživanja su još u tijeku. Do tada, antihipertenzivne lijekove treba uključiti nakon stabilizacije neuroloških poremećaja, obično unutar nekoliko dana. Dodatna istraživanja su potrebna jer je kognitivna disfunkcija prisutna u oko 15%, a demencija u oko 5% bolesnika starijih od 65 godina.
- Gubitak kognitivne funkcije i porast demencije u pozitivnom su odnosu s vrijednostima AT-a. Postoje dokazi da oba poremećaja mogu biti odgođena uz primjenu antihipertenzivnih lijekova.

20.5. Bolesnik s koronarnom bolesti i sa srčanim zatajenjem

- U bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda rana primjena beta-blokatora, ACE-inhibitora ili blokatora AT1-receptora smanjuje vjerojatnost ponovnog infarkta miokarda i smrti. Ti povoljni učinci pripisuju se specifičnim zaštitnim osobinama tih lijekova, ali su sto tako vjerojatno udruženi i sa sniženjem AT-a.
- Antihipertenzivi su također korisni u hipertoničara s kroničnom koronarnom bolesti. To se može postići raznim antihipertenzivima ili kombinacijama (uključivši i blokatore kalcijevih kanala) i čini se da je povezano sa sniženjem AT-a. Pozitivan učinak je opažen i kada su početne vrijednosti AT-a bile <140/90 mmHg i kada su postignute vrijednosti bile <130/80 mmHg i niže.
- U bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca često je pozitivna anamneza za AH, ali su u trenutku ove dijagnoze vrijednosti AT-a rijetko povišene. U tih bolesnika korisni su tijazidski diuretici i diuretici Henleove petlje te beta-blokatori, ACE-inhibitori, blokatori AT1-receptora i antialdosteronski lijekovi povrh diuretika. Blokatore kalcijevih kanala treba izbjegavati, osim ako su prijeko potrebni za snižavanje AT-a.
- Dijastoličko srčano zatajivanje je često u bolesnika s anamnezom AH i ima ozbiljnu prognozu. Trenutačno nema dokaza o superiornosti jednog razreda antihipertenziva u ovoj situaciji.

20.6. Bolesnik s fibrilacijom atrijske

- AH je važan čimbenik rizika od fibrilacije atrijske. Atrijska fibrilacija značajno povećava rizik od KV pobola i smrtnosti, napose embolijskoga moždanog udara.
- Povećana masa lijeve klijetke i povećanje lijevog atrijske nezavisni su pretkazatelji atrijske fibrilacije i to zahtijeva intenzivno antihipertenzivno liječenje.
- Stroga kontrola AT-a nužna je u bolesnika liječenih antiagregantnim lijekovima kako bi se izbjeglo intracerebralno i ekstrakerebralno krvarenje.
- U bolesnika liječenih ACE-inhibitorima i blokatorima AT1-receptora opaženo je manje novonastale atrijske fibrilacije, ali i ponovnih, rekurentnih epizoda.
- U bolesnika s kroničnom atrijskom fibrilacijom beta-blokatori i nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem) mogu pomoći u kontroli frekvencije klijetke. Premda nije navedeno u smjernicama treba naglasiti da je kombinacija beta-blokatora i nedihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala (posebice verapamila), osim u iznimnim indikacijama i pod strogo kontroliranim uvjetima kontraindicirana.

21. Hipertenzija u žena

21.1. Liječenje

Odgovor na antihipertenzivno liječenje i pozitivni učinci jednaki su u žena kao i u muškaraca. ACE-inhibitore i bloka-

tore AT1-receptora ne smiju uzimati trudnice i treba ih izbjegavati u žena koje planiraju trudnoću zbog potencijalnoga teratogenog učinka.

21.2. Oralni kontraceptivi

I oralni kontraceptivi s malom količinom estrogena povezani su s povećanim rizikom od AH, moždanog udara i infarkta miokarda. Lijekovi koji sadržavaju samo progesteron kontracepcijska su opcija u žena s povišenim AT-om, ali njihov učinak na KV ishod nije dovoljno istraživani.

21.3. Hormonska nadomjesna terapija

Jedina korist ove terapije je smanjena incidencija lomova kostiju i karcinoma kolona, ali je udružena s povećanim rizikom od koronarnih događaja, moždanog udara, tromboembolijskih incidenata, karcinoma dojke, žučnih kamenaca i demencije. Ova se terapija ne preporuča za kardioprotekciju ženama u menopauzi.

21.4. Hipertenzija u trudnoći

- Hipertenzivni poremećaji u trudnoći, napose preeklampsija mogu nepovoljno utjecati na plod i majku.
- Nefarmakološko liječenje (strogo praćenje i ograničenje kretanja) moraju biti preporučeni svim trudnicama sa sistoličkim AT-om 140–149 mmHg i dijastoličkim AT-om 90–95 mmHg. U gestacijskoj AH (s proteinurijom ili bez nje) uvođenje antihipertenzivnih lijekova je indicirano uz AT <140/90 mmHg. AT ≥170/110 mmHg treba shvatiti kao hitno stanje i zahtijeva hospitalizaciju.
- U umjerenoj i blagoj AH oralno primijenjeni metildopa, labetalol, blokatori kalcijevih kanala i (znatno rjeđe) beta-blokatori lijekovi su izbora.
- U preeklampsiji s edemom pluća nitroglicerina je lijek izbora. Terapija diureticima nije opravdana zbog smanjenog volumena plazme.
- U hitnim slučajevima (*emergency*) intravenski labetalol, peroralna metildopa i nifedipin su indicirani. Intravenski hidralazin više nije lijek izbora zbog nepovoljnih perinatalnih učinaka. Intravenska infuzija nitroprusida može se rabiti u hipertenzivnoj krizi, ali dugotrajnu primjenu treba izbjegavati.
- Nadoknada kalcija, riblje ulje i niske doze aspirina se ne preporučuju. Međutim, niske doze aspirina mogu se rabiti profilaktički u žena s pozitivnom anamnezom za ranije preeklampsije.

22. Metabolički sindrom

Uvrštavanje ovog entiteta u ove smjernice je novost i odražava stvarnu potrebu s obzirom na porast prevalencije kako bolesnika s ovim sindromom tako i onih koji će vrlo vjerojatno za koju godinu ući u tu skupinu.

- Metabolički sindrom je karakteriziran raznim kombinacijama sljedećih pokazatelja: visceralne pretilosti, promjenama metabolizma glukoze, poremećaja metabolizma lipida i AT-a. Prevalencija je velika u srednjoj dobnoj skupini i u starijih.
- Osobe s ovim sindromom često imaju mikroalbuminuriju, hipertrofiju lijeve klijetke i krute velike arterije. Imaju visok KV rizik i veliku vjerojatnost šećerne bolesti.
- U bolesnika s metaboličkim sindromom treba pomno analizirati prisutnost supkliničkih oštećenja ciljnih organa. KMAT i kućno mjerenje AT-a također se preporučuju.

- U svih bolesnika s metaboličkim sindromom treba intenzivno provoditi mjere promjena loših životnih navika. U bolesnika s AH potrebno je započeti liječenje antihipertenzivnim lijekovima uz koje se ne veže rizik novonastale šećerne bolesti. Liječenje treba početi s lijekovima koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav, uz dodatak blokatora kalcijevih kanala i niskih doza tiazidskih diuretika. Cilj je postići normalne vrijednosti AT-a.
- Budući da nema rezultata kontroliranih studija, nema preporuka za bolesnike s metaboličkim sindromom i visokonormalnim AT-om. Postoje neki dokazi koji upućuju na to da bi blokiranje renin-angiotenzinskog sustava moglo odgoditi nastanak AH.
- Statini i antidijabetički lijekovi trebaju se primjenjivati ako su ti poremećaji prisutni u bolesnika. Lijekovi koji povećavaju osjetljivost inzulina značajno smanjuju rizik od novonastale šećerne bolesti, ali njihovu korisnost u bolesnika s poremećenom tolerancijom glukoze treba još dodatno potvrditi.

23. Rezistentna hipertenzija

23.1. Definicija

AT ≥140/90 mmHg unatoč primjeni najmanje triju antihipertenziva (uključivši diuretik) u odgovarajućim dozama i uz isključene lažne AH, kao i izolirane ambulantne AH te uz korištenje odgovarajućih orukvica.

23.2. Uzroci

- Loša suradljivost i nepraćenje predviđenoga terapijskog plana
- Neuspjeh mijenjanja loših životnih navika – pretilost, prekomjerni unos alkohola (napose »vikend opijanja« – *binge drinking*).
- Korištenje lijekova koji povisuju AT (Likorik, kokain, glukokortikoidi, nesteroidni protuupalni lijekovi i dr.).
- Sindrom opstruktivne apneje u snu.
- Nedijagnosticirana sekundarna hipertenzija.
- Ireverzibilna ili ograničeno reverzibilna oštećenja organa.
- Opterećenje volumenom zbog: a) neodgovarajuće diuretske terapije; b) progresivnog bubrežnog zatajivanja; c) prekomjernog unosa kuhinjske soli; d) hiperaldosteronizma

23.3. Liječenje

- Detektiranje uzroka rezistencije.
- Ako je potrebno, dodati novi razred antihipertenziva uključivši antagoniste aldosterona.
- Nikako ne zaboraviti strog nadzor promjena loših životnih navika.

24. Hitna hipertenzivna stanja

Prave hipertenzivne krize su rijetke u općoj populaciji hipertoničara. Međutim na njih treba pomišljati jer neprepoznate mogu završiti brzo fatalno (napose hipertenzivna encefalopatija). S druge strane, postoji tendencija da se ova dijagnoza postavlja prerano i prečesto u svih bolesnika s jako povišenim AT-om koji dolaze u naše ordinacije. U ovom članku navode se samo uzroci hipertenzivnih hitnih stanja (emergencija), dok se više o pristupu ovom bolesniku i liječenju može naći na web-stranicama stručnih društava. Svakako vas upućujemo da to učinite. Ovdje treba istaknuti da u onih bolesnika koji zaista imaju hipertenzivnu krizu

liječenje ne smije biti uz pomoć peroralnog nifedipina ili parenteralnog furosemda. Intravenska primjena furosemda opravdana je jedino u stanjima u kojima postoji opterećenje volumenom (edem pluća, akutno zatajivanje srca, renalna insuficijencija), dok u svim drugim situacijama ovakav pristup može pogoršati stanje i loše utječe na ishod i prognozu.

Bolesnicima s vrlo visokim vrijednostima AT-a ako nemaju znakova akutnog popuštanja ili oštećenja ciljnih organa (urgencija), može se postepeno sniziti AT primarno onim lijekovima koje redovito uzima ili se može postupiti kao u emergenciji, samo postupnije. Bolesnicima sa znakovima oštećenja ciljnih organa, tj. akutnim pogoršanjem (emergencija), AT se može u ordinacijama sniziti primjenom sublingvalnih nitrata ili urapidila. Te bolesnike nužno je hospitalizirati jer će velikom broju biti potrebna parenteralna primjena lijekova, a kasnije će nakon smirivanja tegoba i snižavanja AT-a biti potrebno provesti opsežnu dijagnostičku obradu kako bi se isključila sekundarna geneza. U hipertenzivnoj krizi nije nam cilj postići normalne vrijednosti AT-a, nego sniziti AT za oko 20% ili do vrijednosti od 160/100 mmHg.

Ovdje su navedena najčešća stanja i poremećaji koji se javljaju u hipertenzivnoj krizi i koja zahtijevaju hospitalizaciju: 1. Hipertenzivna encefalopatija; 2. Hipertenzivno zatajivanje lijeve klijetke; 3. AH s infarktom miokarda; 4. AH s nestabilnom anginom pectoris; 5. AH s disekcijom aorte; 6. Teška AH sa subarahnoidnim krvarenjem ili cerebrovaskularnim incidentom; 7. Hipertenzivna kriza u feokromocitomu; 8. Skok tlaka uz amfetamin, LSD, kokain, ekstazi; 9. Perioperativna AH; 10. Teška preeklampsija i eklampsija

25. Liječenje pridruženih čimbenika rizika

25.1. Lijekovi za snižavanje lipida

- Svi hipertoničari s dokazanom KV bolesti ili šećernom bolesti tipa 2 moraju biti liječeni statinima do ciljnih vrijednosti ukupnoga serumskog kolesterola <4,5 mmol/l i LDL-kolesterol <2,5 mmol/l.
- Hipertoničari bez dokazane KV bolesti, ali s visokim KV rizikom (rizik od KV događaja tijekom 10 godina $\geq 20\%$) također trebaju biti razmotreni kao kandidati za terapiju statinima čak i ako bazalne vrijednosti ukupnoga serumskog kolesterola i LDL-kolesterola nisu povišene.

25.2. Antiagregacijska terapija

- Antiagregacijska terapija, napose niske doze aspirina, moraju biti propisane hipertoničarima s ranije preboljelim KV događajima, uz oprez da ne postoji značajan rizik od krvarenja.
- Niske doze aspirina moraju biti razmotrene u hipertoničara bez anamneze za KV događaj ako su stariji od 50 godina, ako postoji blago oštećenje bubrežne funkcije ili ako imaju visok KV rizik. U svim tim situacijama omjer rizika krvarenja i koristi smanjenja rizika od infarkta miokarda na strani je koristi.
- Kako bi se smanjio rizik od hemoragijskog inzulta, antiagregacijsku terapiju treba uvesti tek kada se postigne kontrola AT-a.

25.3. Kontrola glikemije

- Učinkovita kontrola glikemije od vrlo je velike važnosti u hipertoničara sa šećernom bolesti.
- U tih bolesnika dijeta i lijekovi moraju postići ciljne vrijednosti glukoze natašte od 6 mmol/l i glikoliziranog hemoglobina od <6,5%.

26. Praćenje bolesnika

- Učinkovito i pravodobno mijenjanje pristupa bolesnicima s povišenim AT-om zahtijeva učestale posjete s ciljem da se na vrijeme modificira terapija ovisno o vrijednostima AT-a i nuspojavama.
- Kada ciljne vrijednosti budu postignute, učestalost posjeta može biti manja. Međutim, nikada nisu preporučljivi veliki vremenski intervali jer je dobar odnos liječnika i bolesnika bitan za uspjeh liječenja.
- Bolesnici s malim rizikom i sa stupnjem 1 AH mogu se naručivati na kontrole svakih 6 mjeseci, a redovito kućno mjerenje može i više prorijediti dolaske. Pregledi moraju biti češći u bolesnika s visokim ili vrlo visokim rizikom. I bolesnici koji se liječe samo nefarmakološkim mjerama moraju dolaziti češće na kontrole.
- Kontrolni pregledi moraju biti usmjereni ne samo na visinu AT-a nego i na procjenu oštećenja ciljnih organa. S obzirom na to da se promjene mase lijeve klijetke i debljine stijenke karotida zbivaju polagano, nema razloga te pretrage ponavljati češće od jedanput na godinu.
- Liječenje AH je doživotno i prestanak liječenja vraća poremećaje u početno stanje. Oprezno snižavanje doza može se pokušati u bolesnika s malim rizikom, napose ako se nefarmakološko liječenje može uspješno primjenjivati.

27. Kako poboljšati suradljivost i ustrajnost bolesnika

- Upozoriti bolesnika na rizik koji AH nosi te na koristi antihipertenzivnog liječenja
- Napraviti jasan terapijski plan i to objasniti bolesniku u razgovoru, ali i napisati
- Prilagoditi terapijski plan načinu života i potrebama bolesnika
- Pojednostavniti plan liječenja smanjenjem broja lijekova i doza
- U terapijski plan uključiti bolesnikovu obitelj i partnera
- Uputiti bolesnika u koristi kućnog mjerenja AT-a
- Obratiti pažnju na nuspojave lijekova (čak i blage) i na vrijeme modificirati terapiju
- Razgovarati s bolesnikom o važnosti ustrajnosti u pridržavanju svih dobivenih uputa i preporuka
- Dogovarati plan kontrolnih pregleda

28. Dodatni komentari Hrvatske radne skupine

28.1. Općeniti osvrt

S obzirom na velik broj rezultata raznih epidemioloških projekata, ali i opažanja iz nekih intervencijskih studija o procjeni ukupnoga rizika i stratifikaciji bolesnika u ove smjernice uveden je metabolički sindrom. Prisutnost komponentni metaboličkoga sindroma znatno može utjecati na odluku o bržem i agresivnijem uvođenju medikamentne terapije.

Posljednjih je godina porasla svijest o važnosti bubrežne bolesti kao bitnog KV rizika te je u novim smjernicama bubrežnom oštećenju posvećena veća pažnja i dana je veća težina tako da već blag porast serumskog kreatinina ili prisutna mikroalbuminurija znatno povećavaju rizik i ubrzavaju odluku o medikamentnom liječenju. Međutim, vrlo je neprecizno istaknuta snižena glomerularna filtracija ili snižen klirens kreatinina kao supkliničko oštećenje organa. Radi se međutim, prema klasifikaciji kronične bubrežne bolesti NKF iz 2003. godine, već o trećem stadiju kronične bubrežne bolesti, pa stoga razvijenu kroničnu bubrežnu bolest nije trebalo klasificirati kao supkliničko oštećenje organa.

Takva podjela može zbunjivati jer se neprecizno navode vrijednosti, no u konačnici i ne treba bitno mijenjati pristup jer je u oba slučaja povezana s vrlo visokim ukupnim KV rizikom. U oba slučaja to nepovoljno utječe na prognozu, a i ne mijenja terapijski pristup (osim možda dodatnog opreza zbog moguće hiperkaliemije u uznapredovaloj bubrežnoj bolesti uz primjenu lijekova koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav). Zbog praktičnosti, možda je bolje u svakodnevnom radu oslanjati se na jednu vrijednost i koristiti ili vrijednost serumskog kreatinina ili još bolje procijenjenu glomerularnu filtraciju na temelju skraćene MDRD-formule.

Na slici 1. prikazana je stratifikacija KV rizika, a uvedena isprekidana krivulja pokazuje da se definicija AH, tj. odluka o započinjanju medikamentnog liječenja može značajno mijenjati ovisno o svim ostalim elementima koji determiniraju ukupni KV rizik što potvrđuje da je granična vrijednost AT-a umjetna i najvećim dijelom bazirana samo na određenim (kratkoročnim) farmakoekonomskim prosudbama.

U većine bolesnika mora se odrediti apsolutni rizik. No, apsolutni je rizik dobrim dijelom određen s dobi, te tako ove smjernice preporučuju da se u mlađih bolesnika određuje relativni rizik, jer njima apsolutni rizik može biti lažno malen (zbog mlađe dobi) premda mogu imati *de facto* velik ukupni rizik (pušenje, pretilost, dislipidemije).

U procjeni supkliničkih oštećenja na prvo su mjesto stavljene mikroalbuminurija, tj. već blago oštećenje bubrežne funkcije, te hipertrofija lijeve klijetke. Oba oštećenja moraju se procijeniti svim hipertoničarima, a probirne metode su jeftine i dostupne (test-trakice i EKG).

U terapijskom pristupu na prvom se mjestu naglašava važnost promjena loših životnih navika, ali se upozorava da upute ne smiju biti davane bolesnicima samo deklarativno i usput, nego moraju biti institucionalizirane i pripremljene uz pomoć stručnjaka. To svakako povećava cijenu ovakvog liječenja, isto kao i činjenica da bolesnici koji se liječe samo ovim nefarmakološkim postupcima moraju biti znatno češće pozivani na kontrolu. U izračunavanju cijene liječenja to se gotovo nikada ne uključuje. Od medikamenata temelj čini pet skupina antihipertenziva. Budući da je u većine hipertoničara nužno primijeniti više lijekova, od minornog je značenja kojim ćemo lijekom započeti liječenje. Odabir lijeka, tj. kombinacije ovisi o ukupnom KV riziku bolesnika,

o pridruženim oštećenjima i bolestima, a na slici 4. prikazane su moguće kombinacije. Za razliku od ranijih smjernica, kombinacija beta-blokatora i tijazidskih diuretika se ne preporuča zbog prodijabetogenog učinka. Premda su beta-blokatori ostavljeni kao mogućnost početnog načina liječenja, kroz tekst smjernica, a i na nekoliko tablica jasno se vidi kako se sugerira da njih treba preferirati samo u bolesnika s koronarnom bolesti srca, preboljelim infarktom miokarda i sindromom kroničnog zatajavanja srca. Isto tako, naglašeno je da treba biti oprezan s primjenom tijazidskih diuretika u bolesnika kod kojih postoji povećan rizik od šećerne bolesti.

U našoj sredini treba još posebno staviti naglasak na ciljne vrijednosti AT-a. Kontrola AH u Hrvatskoj još je vrlo loša jednim dijelom i zbog odustajanja od zadanih ciljnih vrijednosti. Naši bolesnici (ali i liječnici) katkad se zadovolje samo time što je terapija propisana i što ju bolesnik (navodno) uzima, a ne njezinom učinkovitosti.

Bez postizanja ciljnih vrijednosti AT-a svi dodatni učinci povrh toga koje imaju pojedine skupine antihipertenziva ne mogu doći do izražaja.

Ove smjernice, kao i sve druge imaju neke nedostatke i manjkavosti, no globalno sasvim sigurno ponovo će unaprijediti zbrinjavanje hipertoničara. Sažeto, dio najbitnijih naglasaka može se vidjeti na priloženoj tablici 6, a neki od nedostataka na tablici 7.

28.2. Liječenje arterijske hipertenzije u trudnoći i tijekom dojenja

U smjernicama su navedeni osnovni dijagnostički postupci i principi liječenja, no pristup je cjelovitije prikazan u smjernicama iz 2003. godine http://www.bhsoc.org/pdfs/EHS_2003_guidelines.pdf. Izbor lijekova za liječenje ovog stanja tijekom trudnoće je sužen zbog učinaka pojedinih skupina lijekova na plod. U hrvatskim uvjetima od spomenutih lijekova uz skupinu blokatora kalcijevih kanala u trudnoći bi dolazila u obzir primjena još lijekova iz skupine beta-blokatora (atenolol) premda ta skupina više nije prvi izbor liječenja. Tijekom dojenja, s obzirom na koncentraciju nifedipina i propranolola u majčinu mlijeku, izbor je još suženiji. Stoga bi bilo preporučljivo razmotriti potrebu aktivnijeg uključivanja metildope u svakodnevnu primjenu

Tablica 6. Što je osobito zanimljivo i važno u ESH/ECS-smjernicama 2007.?
Table 6. What is particularly interesting and important in ESH/ECS 2007 guidelines?

1. U odnosu na ranije još su više edukativne i još su manje zapovjedne.
/Comparing to ESH/ECS 2003 guidelines, they are even more educative and less commanded.
2. Dijagnostički i terapijski pristup još je više usmjeren na pojedinog bolesnika.
/Diagnostic and therapeutic approach is more focused on individual patient.
3. U mlađih bolesnika odluku o načinu liječenja treba temeljiti na relativnom, a ne na apsolutnom riziku.
/In young patients, relative risk (and not only absolute risk) should be considered.
4. Uloga bubrežne bolesti kao jednog od glavnih čimbenika KV rizika još je više istaknuta.
/Renal disease, as one of major CV risk factor, is more emphasized.
5. Metabolički je sindrom uvršten kao važan kardiovaskularni čimbenik rizika./Metabolic syndrome is established as important CV risk factor.
6. Predloženi su novi dijagnostički postupci za procjenu supkliničkog oštećenja ciljnih organa (npr. brzina pulsnog vala – Puls wave velocity).
/New diagnostic tests and procedure for subclinical organ damage were proposed. (for instance – pulse wave velocity)
7. Uloga novonastale šećerne bolesti je istaknuta i raspravljena./Clinical importance of new onset diabetes is emphasized and discussed.
8. Uloga promjena loših životnih navika je podvučena, ali je nedvojbeno rečeno da se ne smije svoditi samo na usputnu preporuku, već treba biti stručna i institucionalizirana, a tada to može znatno povećati troškove liječenja.
/Importance of life style changes is underlined. However, it should not be given as a lip service, but it should be institutionalized. In that way it increases total costs of treating hypertensive patients.
9. Cijena je bitna kod odabira načina liječenja, ali je jasno rečeno da to ne smije nikada nadvladati učinkovitost, podnošljivost i organoprotekciju.
/Cost of drugs is important, but it should never overcome effectiveness, tolerability and organoprotection.
10. Sekundarni uzroci hipertenzije su raspravljeni./The most important secondary causes of hypertension are discussed.
11. Predloženo je da se naziv mikroalbuminurija, koji može implicirati na manju patološku važnost, zamijeni nazivom albuminurija niskog stupnja – »Low grade albuminuria«.
/It is proposed to change term microalbuminuria to low grade albuminuria.

Tablica 7. *Neki od prijedloga što se još moglo dodati kako bi smjernice bile još bolje*
 Table 7. *Some suggestions on improving the guidelines*

1.	Ništa nije rečeno o terapijskom algoritmu i terapijskom pristupu bolesnicima s hipertenzivnom krizom /Diagnostic and therapeutic algorithm for patients with hypertensive urgencies and emergencies should be more discussed.
2.	Nema preporuke kako pratiti i reevaluirati bolesnike s hipertenzijom bijele kute i »maskirnom hipertenzijom« /There are no recommendations about evaluation and monitoring of patients with »masked hypertension«.
3.	Kod liječenja renovaskularne hipertenzije nema preporuka o uporabi klopidogrela i aspirina nakon stavljanja potpornica (stenta). /There is no recommendation about the usage of clopidogrel and aspirin in stented patients with renovascular hypertension.
4.	U stratifikaciji bolesnika nije jasno razlučen visok i vrlo visok rizik u dijabetičara s bubrežnim oštećenjem ili bez njega, tj. prema slici 1. u smjernicama, nameće se pitanje kako to da je bolesnik s visokonormalnim tlakom i metaboličkim sindromom ili šećernom bolesti svrstan u »samo« visokorizičnu skupinu, a ne u vrlo visokorizičnu skupinu. To je u neskladu sa slikom 2, a određuje brzinu početka primjene lijekova. /It is not clearly explained why diabetic patients with renal disease and patients with metabolic syndrome and high normal blood pressure have high and not very high risk (Figure 1). This is somehow in disagreement with therapeutic approach (Figure 2).
5.	Kako stratificirati bolesnika s metaboličkim sindromom ako ima i pridruženu proteinuriju (što nije rijetko)? /It is not clearly explained how to classify patient with metabolic syndrome and proteinuria.
6.	Kako to da kod bolesnika s visokonormalnim tlakom i 3 faktora rizika, metaboličkim sindromom ili oštećenjem ciljnih organa treba tek razmotriti primjenu lijekova, a ne odmah i započeti primjenu? Što se dobiva odgađanjem antihipertenzivnog liječenja osim što možemo izgubiti bolesnika iz praćenja? Taj je podatak u neskladu s tvrdnjom u kojoj se kaže da je upravo bitno započeti s terapijom prije nego što nastupe značajna oštećenja ciljnih organa. /It is also not clearly explained why in patients with high normal blood pressure and 3 risk factors, or in patients with metabolic syndrome having already organ damage, drug administration is not considered and immediately started. Delay in start could be the reason of losing patient from follow up. This is in disagreement with statement that treatment should be started before target organ damage would occur.
7.	Kontroverzan je odnos prema beta-blokatorima. Premda se navodi da su oni ravnopravna prva linija liječenja kod svih hipertoničara, u tablicama i sažecima precizno su navedene točne indikacije za njihovu primjenu (koronarna bolest, preboljeli infarkt miokarda, zatajivanje srca, tahiaritmija, glaukom i trudnoća u kojoj nisu prvi odabir). Uz to se kaže da ih ne treba preferirati u bolesnika s visokim rizikom od nastanka šećerne bolesti (intolerancija glukoze, metabolički sindrom, pretili). Primjedba je i ta što se govori o svim beta-blokatorima zajedno, a nedovoljno se apostrofiraju atenolol, te se nedovoljno ističu potencijalne prednosti novijih beta-blokatora, npr. karvedilola i nebivolola. /There are some controversies about beta blockers. Although it is stated that beta blockers are among five classes suitable for initiation of therapy, in several tables and in position statements precise (and limited) indications for their usage are given (coronary heart disease, myocardial infarction, heart failure, tachyarrhythmia, glaucoma, pregnancy – here not as a first choice). Furthermore, it is emphasized that those drugs are not preferable in patients with high risk for diabetes (glucose intolerance, metabolic syndrome, obesity). Differences among beta blockers (atenolol vs. carvedilol, nebivolol) were not sufficiently presented.
8.	Primjena diuretika također je raspravljena i rečeno je da je rizik od novonastale šećerne bolesti uz njih veći napose u onih osoba koje su spomenute uz beta-blokatore. Bilo bi još jasnije da je rečeno kako su tiazidi indicirani u bolesnika s metaboličkim sindromom, intolerancijom glukoze tek onda ako nisu postignute ciljne vrijednosti AT-a drugim skupinama antihipertenziva koji su navedeni na tablici 4., te da nisu lijekovi izbora kojima se započinje liječenje ovih skupina bolesnika. /Diuretic therapy and higher risk of de novo diabetes (especially if prescribed together with beta blockers) are also discussed. It would be more precise and clear if thiazide diuretics are not proposed as the first choice for patients with metabolic syndrome and glucose intolerance, and that in those patients they might be added only if target blood pressure values are not obtained with other antihypertensive drugs listed in Table 4.

liječenja hipertenzije u trudnoći (aktivnija promocija i edukacija). Parenteralna primjena lijekova u trudnoći, prema uputama iz ovih smjernica, u hrvatskim uvjetima svodi se jedino na parenteralnu primjenu nekog od nitroglicerinskih preparata, no na raspolaganju nam je i parenteralni urapidil.

28.3. Liječenje arterijske hipertenzije u bolesnika primljenih zbog akutnog infarkta miokarda

AT bolesnika primljenih zbog akutnog infarkta miokarda (AIM) kreće se u široku rasponu od hipertenzije do hipotenzije, a tijekom rane faze liječenja može biti stabilan ili pak oscilirati. Spekter vrijednosti AT-a u bolesnika s AIM tako može biti ovakav:

- Povišene vrijednosti AT-a mogu biti samo manifestacija kliničkog sindroma AIM u bolesnika bez anamnestičkih podataka o AH i bez porasta vrijednosti AT-a u praćenju nakon perakutne faze. Ovakav tip promjena susreće se obično u bolesnika s infarktom prednje stijenke koji kao rezultat autonomnoga hiperadrenergičkog stanja imaju prolazno povišene vrijednosti AT-a, tahikardiju i preznajavanje;
- Povišene vrijednosti AT-a registriraju se u bolesnika s AIM s poznatom ili upravo dijagnosticiranom AH. Vrijednosti AT-a ostaju povišene i nakon perakutne faze;
- Vrijednosti AT-a ostaju uredne cijelo vrijeme liječenja;
- Snižene vrijednosti AT-a uz popratnu tahikardiju i hipoperfuziju perifernih organa registriraju se u bolesnika s kliničkom slikom kardiogenog šoka. Neki od bolesnika prije razvoja hipotenzije imaju normalne vrijednosti AT-a pri prijmu;
- Snižene vrijednosti AT-a u bolesnika s AIM donje stijenke i pridruženim infarktom desne klijetke. U tih su

bolesnika samo prolazno snižene vrijednosti AT-a i one nestaju ili se čak mogu spriječiti ako se bolesniku primijeni dovoljan volumen tekućine.

Nekontrolirana AH u bolesnika primljenog zbog AIM urgentno je stanje koje zahtijeva adekvatnu procjenu, evaluaciju, liječenje i nadziranje obiju bolesti. Od parenteralnih preparata preporučuje se intravenska primjena nitrata, a od peroralnih antihipertenziva, kao što je već spomenuto, ACE-inhibitori i beta-blokatori ako nema kontraindikacije. Nekontrolirana visoka AH kontraindikacija je za trombolitičku terapiju zbog visokog rizika od intrakranijalnog krvarenja. Također, zbog čestoga prolaznog hipotenzivnog učinka trombolitičke terapije u bolesnika s AIM, posebno streptokinaze, treba voditi računa o istodobnom davanju trombolitika i drugih lijekova koji mogu izazvati hipotenziju (beta-blokatori, ACE-inhibitori, furosemid). U bolesnika s nereguliranom visokom AH optimalna metoda liječenja AIM je primarna perkutana koronarna intervencija. U hipertenzivnih bolesnika s AIM i zatajivanjem lijeve klijetke (LK), uz ACE-inhibitore treba parenteralno (intravenski) primijeniti furosemid.

28.4. Bolesnici na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi te bolesnici s transplantiranim bubregom

U ESH-ESC-smjernicama jasno je dano na znanje da je bubrežna bolest bitan prognostički čimbenik te značajno utječe na ukupni KV rizik. No posve je zanemareno pitanje terapije bubrežnih bolesnika koji se liječe nekim od načina bubrežnoga nadomjesnog liječenja. Možda se smatralo da su ti bolesnici pod uskom kontrolom relativno malog broja specijalista i da unošenje takvih dijelova u smjernice nije primjenjivo na širu populaciju; ipak je izostavljanje ovih

skupina bolesnika nedostatak ovih smjernica. Također maleno je značenje dano bolesnicima s progresivnom bubrežnom bolesti, što ponovno otvara mogućnost nepotrebnih pogrešaka u liječenju tih bolesnika. Stoga ovdje dajemo komentar na tu skupinu bolesnika koja će s obzirom na trend u sljedećim godinama biti sve veća i veća.

Do 80% bolesnika na hemodijalizi i oko 50% bolesnika na peritonealnoj dijalizi ima AH. I u tih bolesnika AH je pretkazatelj KV i cerebrovaskularnih komplikacija. Sistolički AT, a posebno tlak pulsa bolji su pretkazatelji navedenih komplikacija nego dijastolički AT. U bolesnika na dijalizi, posebno na hemodijalizi postoje i dvojbe o načinu mjerenja AT. Standardno se tlak mjeri živinim sfigmomanometrom prije i nakon hemodijalize te tijekom hemodijalize. Korisni mogu biti i aparati za KMAT tijekom hemodijalize. Postoje različita mišljenja je li važnije mjerenje AT-a prije dijalize, nakon dijalize ili je optimalno samomjerenje AT-a kod kuće. Zbog čestih promjena volumena tjelesnih tekućina u ovih bolesnika, pa tako i AT-a, postoje dokazi i preporuke da je puno bolje za procjenu povezanosti hipertenzije i KV komplikacija rabiti KMAT. Mjerenje AT-a kod kuće u interdijalitičkom periodu također je prema nekim bolje nego mjerenje AT-a prije ili poslije hemodijalize. Za bolesnika na dijalizi značajno je i odrediti tlak pulsa (sistolički tlak – dijastolički tlak), koji je vrlo dobar pretkazatelj KV događaja u ovih bolesnika.

Za bolesnike na hemodijalizi ne postoji jedinstven stav ni o optimalnoj vrijednosti AT-a. Prema američkim preporukama (*National Kidney Foundation Task Forces on Cardiovascular Disease*), optimalna vrijednost prije hemodijalize je <140/90 mmHg.

U bolesnika na dijalizi posebno je važno odrediti »suhu težinu«. To je tjelesna masa nakon hemodijalize kada bolesnik nema kliničkih znakova viška tekućine, a vrijednosti AT < 140/90 mmHg i tijekom dijalize nema hipotenzije ili grčeva. Nema jedinstvenog načina određivanja »suhe težine«. Najjednostavniji način određivanja je na osnovi kliničkog pregleda te rendgenske snimke prsnih organa. Ograničen unos kuhinjske soli jedna je od najvažnijih mjera u bolesnika na dijalizi, unos soli ne bi smio biti veći od 5 g na dan. Dobi-tak na masi između dvije dijalize ne bi smio biti veći od oko 3% suhe težine. Lijekovi izbora u ovih bolesnika su blokatori kalcijevih kanala, ACE-inhibitori, blokatori AT1-receptora i beta-blokatori. ACE-inhibitore i blokatore AT1-receptora, zbog moguće anafilaktičke reakcije ne smiju uzimati bolesnici na dijalizi s AN69-membranama. U bolesnika na terapiji ACE-inhibitorima ili blokatorima AT1-receptora poželjna je češća kontrola serumskog kalija. Prema nekim autorima beta-blokatori te ACE-inhibitori i AT1-blokatori prvi su izbor antihipertenzivnih lijekova u bolesnika na dijalizi.

AH javlja se u gotovo 80% bolesnika nakon transplantacije bubrega. Povećana učestalost poslijetransplantacijske hipertenzije povezuje se s transplantacijom organa umrle osobe, odgođenom funkcijom presatka, stenozom bubrežne arterije, prisutnošću vlastitih bubrega, povećanom tjelesnom masom te terapijom inhibitorima kalcineurina i kortikosteroidima. Ciklosporin povisuje sistemski i bubrežni vaskularni otpor, potiče aktivaciju simpatikusa, proizvodnju endotelina, a čini se da smanjuje sposobnost relaksacije krvnih žila smanjujući proizvodnju dušičnog oksida. Glukokortikoidi u manjoj mjeri pridonose hipertenziji. Obradom je potrebno isključiti akutno odbacivanje, ali i kroničnu nefropatiju presatka. Stenoza bubrežne arterije prisutna je u 12% hipertenzivnih bolesnika nakon transplantacije bubrega. Definitivna dijagnoza stenozе postavlja se arteriografijom, iako

se sve češće rabe neinvazivne metode dijagnostike poput spiralne kompjutorizirane tomografije i magnetske rezonancije. Obojeni dopler izuzetno je vrijedna metoda probira stenozе bubrežne arterije, ali interpretacija rezultata zahtijeva iskusnog dijagnostičara. Stenoza bubrežne arterije presatka liječi se dilatacijom s postavljanjem ili bez postavljanja stenta ili operativno. U rijetkim slučajevima moguće je učiniti i autotransplantaciju bubrega. Takav postupak zahtijeva izuzetno vještog kirurga. Medikamentno se hipertenzija u transplantiranih bolesnika može liječiti svim dostupnim antihipertenzivnim lijekovima. Blokatori kalcijevih receptora ublažavaju utjecaj ciklosporina na unutarbubrežnu hemodinamiku pa su često lijek izbora za liječenje hipertenzije. Prednost im treba dati u prvim danima nakon transplantacije kada je i najveća izloženost ciklosporinu. Bolesnici koji imaju proteinuriju obično se liječe ACE-inhibitorima. Vrlo često prisutna stenoza bubrežne arterije presatka ograničava upotrebu ACE-inhibitora. Beta-blokatori su najkorisniji u bolesnika s ishemijskom bolesti srca koja je čest problem u bubrežnih bolesnika. Minoksidil je najpotentniji antihipertenziv čija je uporaba u žena ograničena izazivanjem hipertrihoze. Uspješna kontrola hipertenzije najčešće zahtijeva kombinaciju nekoliko lijekova. Kako i koju kombinaciju antihipertenziva upotrijebiti ovisi i o pratećim bolestima.

Odabir antihipertenziva iziskuje dobro poznavanje različitih čimbenika rizika koji su prisutni u bolesnika i individualan pristup svakom bolesniku. Kod rezistentne hipertenzije u obzir dolazi nefrektomija vlastitih bubrega.

Suvremena imunosupresija značajno smanjuje učestalost akutnih odbacivanja presađenog bubrega pa su vodeći uzrok smrti u populaciji transplantiranih bolesnika s funkcionirajućim presatkom najčešće srčanožilne bolesti.

28.5. Nalazi i pretrage koje liječnik opće/obiteljske medicine treba učiniti prije upućivanja hipertoničara u specijalističke ambulante

Propust ESH ESC-smjernica je taj što se nigdje ne govori o organizacijskom dijelu te se može steći dojam da u tom poslu sudjeluje samo medicinsko osoblje u bolnici. S obzirom na to da je u postojećoj organizaciji zdravstva u Hrvatskoj (a tako će i ostati) primarna zdravstvena zaštita, odnosno obiteljska medicina prva linija zdravstvene zaštite, potrebno je jasnije istaći koje zadatke obavlja koji segment zdravstva. Ako se želi postići bolja kontrola, ali i pospješiti sam dijagnostički postupak i zbrinjavanje koji ne samo što će neposredno utjecati na skrb nego će i podići funkcionalnu razinu (manje čekanja na specijalističke preglede, bolji i brži kontakt bolesnika s liječnikom i sestrom), tada treba jasno definirati što je zadatak liječnika opće/obiteljske medicine, a što specijalista. I onda se toga moraju svi pridržavati uz jasno objašnjenje bolesnicima.

Većina hipertoničara ima stadij 1 ili 2 AH. Bolesnicima koji imaju malen ili umjeren KV rizik liječnici obiteljske/opće medicine mogu i trebaju napraviti dio obrade na temelju kojeg će procijeniti postoji li potreba za upućivanjem u specijalističke ambulante gdje se može rješavati pitanje sekundarne hipertenzije ili rezistencije na terapiju. To se ne odnosi na bolesnike sa stadijem 3 hipertenzije ili bolesnike s visokim KV rizikom u kojih postoji ranija potreba za dodatnom evaluacijom ili bolesnike s hipertenzivnom krizom. U svakom slučaju liječnici opće/obiteljske medicine bolje poznaju svog bolesnika, imaju kompletniju sliku o njegovu ukupnom pobolu te tog bolesnika uglavnom prate dulje vrijeme. Uz to, poznaju i situaciju u obitelji, a imaju uvid i u socioekonomski status. To su sve prednosti koje imaju pred

liječnicima u specijalističkim ambulantom koji dolaze prvi put u kontakt s bolesnikom od kojega je u toj situaciji teže dobiti sve anamnestičke podatke. Zbog dobrobiti bolesnika bilo bi dobro da liječnik opće/obiteljske medicine uvijek prilikom upućivanja bolesnika u specijalističku ambulantu napiše kratku epikrizu i svoj glavni upit specijalistu. Osim toga, bolesnik koji dolazi na prvi pregled u specijalističku ambulantu morao bi donijeti nalaze laboratorijskih pretraga (vidi 9.1), snimljen EKG, te ako je moguće, i ultrazvuk bubrega. Na taj način specijalist će imati dovoljno podataka da može ciljano usmjeriti svoja razmišljanja te kvalitetnije napraviti daljnji plan pretraga i liječenja. Liječnik opće/obiteljske medicine mora također svom bolesniku kojeg upućuje na specijalistički pregled dati uputu da ponese dnevnik mjerenja AT-a, vlastiti tlakomjer te popis lijekova koje uzima. Liječnik specijalist treba također, osim što će objasniti bolesniku, napisati plan pretraga i način liječenja, te objasniti kolegi u ordinaciji opće/obiteljske medicine zbog čega je uveo određen lijek ili zbog čega je modificirao raniju terapiju. Dobra komunikacija liječnik-liječnik također je bitan korak u uspješnom liječenju zajedničkog bolesnika.

I većinu kontrolnih pregleda svi hipertoničari s nekomplikiranom AH mogu i trebaju obavljati kod svog liječnika opće/obiteljske medicine. Radi bolje suradljivosti liječnik primarne zdravstvene zaštite može bolesnika periodički poslati na kontrolni pregled u specijalističku ambulantu. U specijalističku ambulantu treba uputiti i bolesnika u kojeg AH mijenja karakter, ali i tada je važno učiniti rutinske pretrage koje su već spomenute i što je također vrlo važno – napisati epikrizu. Uputno pismo treba sadržavati najvažnije podatke iz anamneze, opis poduzetih dijagnostičkih i terapijskih postupaka, stanje bolesnika s obzirom na bolest i eventualne prateće bolesti te popis lijekova koje bolesnik trajno uzima. U uputnom pismu liječnik obiteljske/opće medicine mora jasno definirati glavni upit specijalistu konzultantu. U nedostatku vremena za verbalnu komunikaciju bilo bi dobro kada bi barem pismeno liječnici međusobno komunicirali i jedni drugima iznosili svoje upite i davali objašnjenja svojih postupaka. Bolesnike s kompliciranom AH treba naručivati na redovite kontrolne preglede u specijalističke ambulante.

28.6. Poboljšanje suradljivosti i ustrajnosti bolesnika radom savjetovališta za hipertoničare i uz pomoć patronažne sestre

U Republici Hrvatskoj postoji uspješna, dugogodišnja tradicija savjetovališnog i grupnog rada s kroničnim bolesnicima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Savjetovališni i grupni rad s bolesnicima koji boluju od AH trajno je prisutan u mnogim domovima zdravlja te u »privatnim«
ordinacijama liječnika obiteljske/opće medicine koji rade zajedno u prostorima doma zdravlja i skrbe za populaciju određenog područja. Stoga je nužno stručnim preporukama, organizacijskim i financijskim poticajima osigurati redovitu i trajnu provedbu tog oblika rada te primjerenim praćenjem evaluirati izvršenje.

Radna skupina predlaže da se u sklopu nefroloških, kardioloških, endokrinoloških i drugih odjela koji skrbe o hipertoničarima formira savjetovališta za hipertenziju koje će voditi medicinska sestra gdje će zajedno s liječnikom informirati bolesnike o svim bitnim čimbenicima okoliša, tj. lošim životnim navikama koje bitno utječu na učestalost i težinu hipertenzije, ali i na uspjeh liječenja. U savjetovalištima bolesnici bi naučili pravilno mjeriti AT, dobili bi informacije o pouzdanim tlakomjerima te podatke o lijekovima koje uzimaju. Takva savjetovališta trebala bi se orga-

nizirati prema uzoru na savjetovališta koje je u KB Dubrava već nekoliko godina aktivno. Osim u bolnicama preporučljivo bi bilo takva savjetovališta osnovati i u domovima zdravlja. Rad u savjetovalištu provodi se jedanput na tjedan u trajanju od jedan sat, a po potrebi i češće i dulje ovisno o interesu bolesnika i broju bolesnika s AH. Rad u savjetovalištu koncipiran je tako da se prikupljaju i prate osnovni demografski i medicinski podaci o bolesnicima koji sudjeluju u radu savjetovališta, a koji su bitni za AH i s druge strane da bolesnici od voditelja dobiju sve potrebne informacije o samoj bolesti, da u međusobnoj komunikaciji i komunikaciji s voditeljem razmjenjuju svoja iskustva, pitanja vezana uz tijek bolesti. Prilikom prvog posjeta savjetovalištu svaki bolesnik dobiva knjižicu o AH koju su napisali liječnici, kao i upute o prehrani kod AH koje su napisane u suradnji s nutricionistima. Uglavnom se prakticira rad s malom skupinom (3–5 bolesnika) jer su iskustva pokazala da je takav rad najučinkovitiji, zbog toga što su bolesnici koncentriraniji, pozornije prate izlaganje, lakše se uključuju u raspravu, otvoreniji su i slobodnije postavljaju pitanja. U bilo kojem trenutku izlaganja voditelja bolesnici smiju prekinuti izlaganje pitanjem ili traženjem pojašnjenja određenog dijela izlaganja, tako da rad u savjetovalištu nema oblik klasičnog predavanja. Bolesnici se rado uključuju u rasprave međusobno i s voditeljem. Pri prvom posjetu od svakog se bolesnika putem upitnika prikupljaju opći demografski podaci (ime i prezime i dob), zatim svi medicinski anamnestički podaci važni za AH (godina dijagnosticiranja, životne navike, prehrana, fizička aktivnost, pušenje, stres, konzumiranje alkohola, uzimanje lijekova), a na kraju se svakom bolesniku izmjeri tjelesna masa, tjelesna visina, opseg struka, AT-a i odredi se količina natrija u 24-satnoj mokraći. U svojim izlaganjima voditelj iznosi opće informacije o AH (definicija, normalne vrijednosti AT, uzroci AH, tijek bolesti i utjecaj na pojedine organske sustave i razvoj mogućih komplikacija). Zatim bolesnici dobivaju informaciju o mogućim učincima bitnih čimbenika na AH. Stručna društva podupiru ovu ideju i nadamo se da ćemo dobiti i potporu od Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Radom u savjetovalištu neće se ostvarivati samo edukacija i sekundarna prevencija bolesnika, nego će oni dobiveno znanje moći prenositi članovima svojih obitelji i na taj će se način pospješiti i primarna prevencija, a nadamo se u sljedećoj generaciji i primordijarna.

Osim organiziranja savjetovališta za hipertenziju važnu ulogu trebaju imati i patronažne sestre koje bolesnike tijekom kućnih posjeta mogu educirati u vezi s mjerenjem AT-a, prehranom te u vezi s lijekovima koje uzimaju (provjeriti zna li bolesnik koje lijekove uzima, koju dozu, u koje vrijeme i posebno u vezi s nuspojavama).

Uloga medicinskih sestara od patronažnih do sestara u domovima zdravlja i bolnicama neobično je važna u skrbi o hipertoničarima, no danas je na žalost još uvijek nedostatna (najvećim dijelom zbog opsega drugog dijela posla koji zahtijeva vrijeme, a dobrim dijelom i nije vezan uz struku nego uz administraciju). Hrvatsko društvo za hipertenziju svjesno je važnosti uloge medicinskih sestara i na Godišnjem sastanku 2007. godine osnovano je Društvo medicinskih sestara za hipertoničare. Vjerujemo da će i to pridonijeti aktivnijem uključivanju sestara. Osim toga, uz pomoć određenih informatičkih programa moći će se uštedjeti vrijeme potrebno za razgovor i pregled bolesnika. Ti programi trebali bi olakšati administrativni dio posla, komunikaciju između liječnika, ali bi morali imati i stručni i edukativni karakter (npr. već postojeće tablice za izračun KV rizika SCORE i dr.).

* * *

Neovisno o nedostacima, nove smjernice donose nove informacije i pružaju novu sigurnost prilikom prosudbi pojedinog bolesnika i donošenja odluke o liječenju. Uočene manjkavosti mogu se popuniti dostupnom literaturom na web-stranici ESH <http://www.eshonline.org>. Nove smjernice znače kvalitativni pomak zbog svoje edukacijske prirode. Navođenje izvora podataka koji su korišteni za određivanje smjernica u kliničkim studijama neprocjenjivo je zbog mogućnosti svakog liječnika da shvati težinu kliničkih dokaza proizašlih iz randomiziranih studija.

U originalnoj referenci¹ nalazi se popis svih članaka koji su korišteni prilikom donošenja europskih smjernica i svima je taj popis dostupan na već navedenim web-stranicama. Mi ovdje u popisu literature navodimo još dodatne reference koje su korištene prilikom pisanja hrvatskog osvrta.

Nadamo se da će one doista biti svima korisne te da će potaknuti i mjerodavne institucije i osiguravajuće društvo na poticanje mjera primarne prevencije, ali i na odobravanje više vremena koje liječnik može posvetiti bolesniku tijekom svakoga kontrolnog pregleda, jer je dobar odnos liječnik-medicinska sestra-bolesnik temelj uspjeha liječenja.

Sukob interesa:

Svi članovi Hrvatske radne skupine potpisali su izjavu o nepristranosti i izostanku sukoba interesa sljedećeg sadržaja: »Ovom izjavom potvrđujem da je moj doprinos ovom radu temeljen na poznavanju stručnih i znanstvenih činjenica vezanih uz zbrinjavanje i liječenje hipertoničara te je posve neopterećen utjecajem farmaceutske industrije ili osiguravajućeg društva i ne postoji nikakav drugi sukob interesa koji bi mogao utjecati na moje iznesene stavove.

Ovim također potvrđujem suglasnost za koautorstvo u ovom radu nakon uvida u konačnu verziju teksta prije tiskanja, uz mogućnost odustajanja ili davanja izdvojenoga dodatnog mišljenja«.

Zahvala:

Hrvatska radna skupina za preporuke o dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s arterijskom hipertenzijom zahvaljuje odboru za prijevod smjernica koji su činili najvećim dijelom mladi kolege uključeni u rad Hrvatskog društva za hipertenziju i Hrvatskoga kardiološkog društva: Maja Čikeš, Živka Dika, Ljiljana Fodor, Ivica Horvatić, Mario Ivanuša, Bojan Jelaković, Jelena Kos, Mislav Klobučić, Duško Kuzmanić, Mario Laganović, Daniel Lovrić, Davor Miličić, Ivan Pećin, Romana Samovojska, Tajana Željčević-Vrkić. Zahvaljujemo na pomoći i ljubaznosti također tvrtki GlaxoSmith-Kline koja je omogućila tiskanje i distribuiranje cjelovitog prijevoda ESH-ESC-smjernica iz 2007. godine.

LITERATURA

1. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 Guidelines for management of Arterial Hypertension. *J Hypertension* 2007;25:1105–87.
2. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertension* 2007;25:1751–62.
3. Aminoff UB, Kjellgren KI. The nurse – a resource in hypertension care. *J Adv Nurs* 2001;35:582–9.
4. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM i sur. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
5. Drevenhorn E, Kjellgren KI, Bengtson A. Outcomes following a programme for lifestyle changes with people with hypertension. *J Clin Nurs* 2007;16:144–51.
6. Cakir H, Pinar R. Randomized controlled trial on lifestyle modification in hypertensive patients. *West J Nurs Res* 2006;28:190–209.
7. Appel LJ, Brads MW, Daniels SR, Kavanja N, Elmer PJ, Sacks; American Heart Association. Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47:296–308.
8. Pickering TG. New Guidelines on Diet and Blood Pressure. *Hypertension* 2006;47:135–6.
9. Beilin L, Burke V, Puddey IB. Effects of Exercise and Weight Loss on Hypertension. *JAMA* 2003;290:887–8.
10. Writing Group of the PREMIER Collaborative Research. Effects of Comprehensive Lifestyle Modification on Blood Pressure Control: Main Results of the PREMIER Clinical Trial. *JAMA* 2003;289:2083–93.
11. Morse A, Dang A, Thakur V i sur. Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring, and treatment. *Am J Med Sci* 2003;325:194–201.
12. Santos S, Peixoto A. Hypertension in dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:111–8.
13. Lazar A, Smith M, Rahman M. Blood pressure measurement in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2004;17:250–4.
14. Wilson J, Shah T, Nissensohn A. Role of sodium and volume in the pathogenesis of hypertension in hemodialysis. *Semin Dial* 2004;17:260–4.
15. Horl WH, Horl MP. Drug therapy for hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2004;17:288–94.
16. Pavlović D, Heinrich B, Germin-Petrović D i sur. Arterijska hipertenzija u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi. *Liječ Vjesn* 2006;128:381–4.
17. Orlić L, Sladoje-Martinović B, Vlahović A i sur. Hipertenzija u bolesnika s bubrežnim transplantatom. *Liječ Vjesn* 2006;128:381–4.
18. Ducloux D, Motte G, Kribs M i sur. Hypertension in renal transplantation; donor and recipient factor. *Clin Nephrol* 2002;57:409–413.
19. Park J, Luan F. Management of hypertension in solid-organ transplantation. *Prog Transplant* 2005;15:17–22.
20. Madias J. The impact of systemic BP on coronary blood flow and infarct size during reperfusion therapy for acute myocardial infarction: refinements beyond the »plumbing«. *Chest* 2004;125:1179–81.
21. Lip G, Lydakis C, Beevers DG. Management of patients with myocardial infarction and hypertension. *Eur Heart J* 2000;21:1125–34.
22. Ivanuša M. Procjena rizika bolesnika s akutnim infarktom miokarda u županijskoj bolnici na temelju odrednica intrahospitalnog letaliteta (dissertacija). Zagreb: Medicinski fakultet; 2007.
23. Adams H, Adams R, Del Zoppo G i sur. Guidelines for the early management of patients with ischaemic stroke. 2005 guidelines update. *Stroke* 2005;36:916–21.
24. Jelaković B, Željčević-Vrkić T, Pećin i sur. EH-UH istraživačke skupine. Arterial hypertension in Croatia. Results of EH-UH study. *Acta Med Croat* 2007;61(3):287–92.
25. Jelaković B, Dika Ž, Kos J i sur. Treatment and control of hypertension in Croatia. The BEL-AH study. *Liječ Vjesn* 2006;128(11–12):329–33.
26. Jelaković B. Hypertension in Croatia – where are we? *Liječ Vjesn* 2006;128(11–12):327–8.
27. Carević V, Rumboldt M, Rumboldt Z, Interheart Investigators. Coronary heart disease risk factors in Croatia and worldwide: results of the Interheart study. *Acta Med Croat* 2007;61(3):299–306.
28. Erceg M, Hrabak-Žerjavić V, Ivičević Uhernik A. Regional characteristics of arterial hypertension in adult population of Croatia. *Acta Med Croat* 2007;61(3):293–8.
29. Laganović M. Hypertension in pregnancy – guidelines of European Society of Hypertension. *Liječ Vjesn* 2006;128(11–12):406–8.
30. Reiner Ž, Mihatoš Š, Miličić D i sur. Treatment and secondary prevention of ischemic coronary events in Croatia (TASPIC-CRO study). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13(4):646–54.
31. Marković B, Kranjčević K, Reiner Ž i sur. Drug therapy of cardiovascular risk factors: guidelines versus reality in primary health care service. *Croat Med J* 2005;46(6):984–9.
32. Ivanuša M, Miličić D, Božikov J i sur. Risk factors as prognostic factors of hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Croat* 2007;61(3):307–13.
33. Rački S. Hypertension after kidney transplantation. *Liječ Vjesn* 2006;128(11–12):373–8.
34. Bašić-Jukić N, Jurić I, Kes P i sur. Arterial hypertension in renal transplant recipients. *Acta Med Croat* 2007;61(2):171
35. Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I i sur. Regulacija krvnog tlaka u bolesnika na dijalizi. *Liječ Vjesn* 2006;128:368–72.
36. Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N. Srčanožilne bolesti nakon transplantacije bubrega. *Liječ Vjesn* 2006;128:228–32.
37. Bašić-Jukić N, Kes P, Jurić I. Hipertenzija nakon transplantacije bubrega. *Acta Med Croat* 2007;61:171–6.
38. Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I i sur. Dijagnostičko značenje srčanih troponina u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. *Liječ Vjesn* 2007;129:44–5.
39. Zaputović L. Optimalno liječenje hipertenzije. *Medix* 2006;65/66:81–84.
40. Rosei EA, Salvetti M, Farsang CS. Treatment of hypertensive urgencies and emergencies. *ESH Scientific Newsletter* 2006;7:28.

DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE SMJERNICE ZA DIFERENCIRANI KARCINOM ŠTITNJAČE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA ŠTITNJAČU

**CROATIAN THYROID SOCIETY GUIDELINES
FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER**

ZVONKO KUSIĆ, TOMISLAV JUKIĆ, NINA DABELIĆ, MAJA FRANCESCHI*

Deskriptori: Tumori štitnjače – dijagnostika, patologija, liječenje; Karcinom – dijagnostika, patologija, liječenje; Čvor štitnjače – dijagnostika, patologija, liječenje; Smjernice

Sažetak. Uvođenjem ultrazvuka i citološke punkcije početkom 80-ih godina prošlog stoljeća nastale su dramatične promjene u kliničkoj percepciji bolesti štitnjače, osobito čvorova štitnjače i karcinoma štitnjače. Prevalencija čvorova štitnjače u populaciji temeljem nalaza ultrazvuka iznosi 20–50%, a oko 5% čvorova štitnjače je maligno. Tijekom proteklih desetljeća incidencija karcinoma štitnjače značajno je porasla diljem svijeta, uglavnom zbog porasta incidencije papilarnog karcinoma štitnjače, vjerojatno zbog poboljšane dijagnostike. Mnoga društva za štitnjaču razvila su vlastite smjernice za zbrinjavanje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače. Interdisciplinarni tim stručnjaka Hrvatskog društva za štitnjaču proučio je postojeće smjernice drugih društava za štitnjaču i relevantnu literaturu te poštujući našu tradiciju i kliničku praksu, razvio je dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače. Smjernice su objavljene na stranici Hrvatskog društva za štitnjaču www.shtitnjača.org, za otvorenu raspravu i preporuke, a potom su prihvaćene.

Descriptors: Thyroid neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Carcinoma – diagnosis, pathology, therapy; Thyroid nodule – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic

Summary. With the introduction of ultrasound and fine-needle aspiration biopsy at the beginning of 1980s, dramatic changes in the clinical perception of thyroid diseases happened, especially thyroid nodules and thyroid cancer. The prevalence of thyroid nodules in the population according to ultrasound findings ranges from 20–50%, while around 5% of thyroid nodules harbour cancer. During the past decades significant increase in the incidence of thyroid cancer was recorded worldwide, mainly due to increase in the incidence of papillary thyroid cancer, probably due to improved diagnostics. Many thyroid societies developed guidelines for the management of patients with differentiated thyroid cancer. An interdisciplinary team of experts of the Croatian Thyroid Society studied guidelines of other thyroid societies and international publications, and according to our tradition and clinical practice developed the Guidelines for the Management of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. The guidelines were published at Croatian Thyroid Society web page – www.shtitnjača.org, for open discussion and recommendations. Finally, the guidelines were accepted.

Liječ Vjesn 2008;130:213–227

Tijekom posljednja tri desetljeća došlo je do dramatične promjene u kliničkom pristupu dijagnostici i liječenju bolesti štitnjače, a glavni razlozi su poboljšanje senzitivnosti i specifičnosti laboratorijskih testova procjene funkcije štitnjače te uvođenje ultrazvuka i citološke punkcije u kliničku praksu. Ultrazvučna dijagnostika presudno je utjecala na promjenu kliničke percepcije o tome što je normalna štitnjača, a širokom primjenom te metode, došlo je do značajnih promjena u kliničkoj praksi. Čvorovi štitnjače su danas čest klinički problem. Prevalencija palpabilnih čvorova štitnjače u područjima s dostatnim unosom joda iznosi oko 5% u žena i 1% u muškaraca.^{1,2} Međutim, u 20–50% osoba ultrazvučno se mogu naći čvorovi, čak i kada je štitnjača palpacijski uredna, s većom učestalošću u žena i starijih osoba.^{3,4} To zahtijeva jasne smjernice za obradu bolesnika s čvorovima štitnjače radi uspješnog suočavanja s pojavom »epidemije«, kako nodularne guše tako i karcinoma štitnjače.^{5,6} Tijekom posljednjih desetljeća zabilježen je višestruki porast incidencije karcinoma štitnjače diljem svijeta⁷ pa tako i u Hrvatskoj. Dobno standardizirana stopa incidencije karci-

noma štitnjače porasla je u Hrvatskoj u razdoblju od 1968. do 2004. godine 8,6 puta u žena i 3,6 puta u muškaraca. Karcinomi štitnjače su najčešće maligne neoplazme endokrinog sustava. Oko 90% karcinoma štitnjače su diferencirani karcinomi, uglavnom papilarni karcinomi koji su niskog stupnja malignosti i vrlo dobre prognoze. U posljednje vrijeme zbog poboljšane dijagnostike sve se češće otkrivaju okultni papilarni karcinomi, tzv. papilarni mikrokarcinomi štitnjače čija je prevalencija u populaciji temeljem obdukcijских nalaza čak 5–35%.^{8–10} Zbog potrebe usuglašavanja stavova i racionalnog pristupa dijagnostici i liječenju karcinoma štitnjače, Američko društvo za štitnjaču (engl. Ameri-

* Hrvatsko društvo za štitnjaču, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb (akademik Zvonko Kusić, mr. sc. Tomislav Jukić, dr. med.; Nina Dabelić, dr. med.; prim. dr. sc. Maja Franceschi, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Akademik Z. Kusić, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10000 Zagreb. e-mail: zvonko.kusic@zg.t-com.hr

Primljeno 12. rujna 2008., prihvaćeno 15. rujna 2008.

can Thyroid Association; ATA),¹¹ a ubrzo nakon toga i Europsko društvo za štitnjaču (engl. European Thyroid Association; ETA)¹² objavili su smjernice za obradu i liječenje bolesnika s čvorom štitnjače i diferenciranim karcinomom štitnjače. Pojedine europske zemlje poput Velike Britanije objavile su vlastite smjernice kod diferenciranog karcinoma štitnjače.¹³ Proučili smo i smjernice Američkog udruženja kliničkih endokrinologa^{14,15} i Azijsko-pacifičke smjernice za diferencirani karcinom štitnjače.¹⁶ Smjernice se definiraju kao preporuke za provođenje ili izostavljanje specifičnih postupaka dobivene rigoroznim metodološkim pristupom koji uključuje određivanje primjerenih kriterija, kao što su učinkovitost, dobit za populaciju, zadovoljstvo bolesnika, uz reviziju literature radi određivanja snage dokaza (dijelom utemeljene na dizajnu studija) u vezi s navedenim kriterijima. Glavne karakteristike kvalitetnih smjernica kliničke prakse su: valjanost, reproducibilnost, pouzdanost, klinička primjenjivost, klinička fleksibilnost, dobar omjer učinka i troškova, jasnoća, multidisciplinarnost, plan revizije i dokumentacija.¹⁷ Hrvatsko društvo za štitnjaču osnovano je 30. studenoga 2005. godine u Zagrebu. U izradi smjernica i algoritama sudjelovali su vodeći hrvatski stručnjaci svih specijalnosti koji se bave područjem dijagnostike i liječenja karcinoma štitnjače. Osnovana je radna skupina Hrvatskog društva za štitnjaču HLZ-a na čelu s akademikom Kusićem, predsjednikom društva.

RADNA SKUPINA
HRVATSKOG DRUŠTVA ZA ŠTITNJAČU
ZA IZRADU DIJAGNOSTIČKIH
I TERAPIJSKIH SMJERNICA
ZA DIFERENCIRANI KARCINOM ŠTITNJAČE

Zvonko Kusić¹

Tomislav Jukić,¹ Nina Dabelić,¹ Maja Franceschi,¹
Neven Mateša,¹ Sanja Rončević,¹ Antonija Balenović,¹
Ljerka Lukinac,¹ Damir Dodig,² Zdenka Bence-Žigman,²
Hrvojka Tomić-Brzac,² Mladen Belicza,³ Hrvoje Čupić,³
Vlado Petric,⁴ Davor Džepina,⁴ Krešo Zurak,⁴ Ante Punda,⁵
Darijo Radović,⁵ Vinko Marković,⁵ Ivo Glunčić,⁶
Ivan Mihaljević,⁷ Ivan Karner,⁷ Juraj Smoje,⁷ Aleksandar
Smokvina,⁸ Boris Bonefačić,⁸ Franjo Škreb,⁹ Milan
Vrkljan,¹⁰ Drago Prgomet,¹¹ Josip Žmire,¹² Edita Žokvić¹³

¹ Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; ² Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinički bolnički centar Zagreb; ³ Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; ⁴ Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; ⁵ Odjel za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Split; ⁶ Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, Klinički bolnički centar Split; ⁷ Odjel za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinička bolnica Osijek; ⁸ Odjel za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka; ⁹ Zavod za nuklearnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava; ¹⁰ Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«; ¹¹ Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Zagreb; ¹² Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«; ¹³ Odjel za citologiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«.

U tehničkoj potpori sudjelovali su *Josip Staničić* i *Marin Prpić* iz Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«.

Radna skupina proučila je postojeće smjernice poznatih svjetskih društava za štitnjaču, relevantnu literaturu, poštujući našu tradiciju i kliničku praksu, te je održala više sastanaka s iscrpnim i korisnim raspravama. Smjernice je akademik Zvonko Kusić predstavio na 1. kongresu Hrvatskog društva za štitnjaču s međunarodnim sudjelovanjem »Rak štitnjače«, koji je održan u Splitu, 26.–28. listopada 2007, a

potom su objavljene na stranici Hrvatskog društva za štitnjaču www.shtitnjača.org, za otvorenu raspravu i preporuke.

Ove smjernice predstavljaju znanstveno utemeljenu preporuku za optimalnu i racionalnu obradu i liječenje bolesnika, a temelje se na kritički revidiranim i primjenjivim dokazima (»evidence based medicine«). Smjernice i algoritmi nisu namijenjeni kao rigidni standard; kod svakog bolesnika nuždan je individualni pristup dijagnostici i liječenju diferenciranog karcinoma štitnjače.

Dijagnostičke i terapijske smjernice kod čvora u štitnjači

Klinička obrada bolesnika s čvorom štitnjače

Čvor u štitnjači definira se kao promjena koja se palpacijom i/ili ultrazvučno razlikuje od tkiva štitnjače koje ju okružuje. Pojavljuje se kao klinička manifestacija različitih bolesti štitnjače: benignih i malignih. Benigne bolesti štitnjače koje se klinički prezentiraju čvorovima jesu: multinodularna guša, Hashimotov tireoiditis, ciste (koloidna i hemoragijska) i folikularni adenomi, a maligne bolesti štitnjače: papilarni i folikularni karcinom i njihove podvrste, medularni karcinom, slabo diferencirani i anaplastični karcinom, primarni limfom štitnjače i metastatski rak štitnjače (najčešće metastaze melanoma, karcinoma dojke i bubrega).^{2,18} Klinički problem čvora u štitnjači uglavnom je problem raka štitnjače i potrebe kirurškog zahvata ako se obradom postavi sumnja na malignom. Oko 5% čvorova štitnjače je maligno, neovisno o tome radi li se o solitarnom čvoru štitnjače, čvoru u multinodularnoj guši ili malom nepalpabilnom čvoru koji je slučajno otkriven ultrazvukom.⁵ Samo 10% čvorova štitnjače je palpabilno, a uvođenje ultrazvuka radikalno je promijenilo pristup patologiji i dijagnostičkoj obradi bolesti štitnjače. Prevalencija čvorova registriranih ultrazvukom ili obdukcijom linearno raste s dobi od priližno 0% s 15 godina, 30% do 50 godina, pa čak 50% u dobi od 60 do 65 godina.^{2,3,19} Slučajno otkriveni čvorovi štitnjače nazivaju se incidentalomi, a nakon njihova otkrivanja potrebna je daljnja obrada.^{5,6}

Povijest bolesti i fizikalni pregled u evaluaciji čvora štitnjače

Prvi koraci u kliničkoj obradi bolesnika s čvorom štitnjače jesu anamneza i fizikalni pregled. Čimbenici koji upućuju na povećan rizik od malignosti u čvoru štitnjače jesu pozitivna obiteljska anamneza raka štitnjače, izloženost zračenju – osobito u djetinjstvu, nagli rast čvora, promuklost, tvrda, nepravilna konzistencija čvora, zahvaćenost limfnih čvorova vrata i fiksacija čvora za ekstratiroidno tkivo (tablica 1).

Laboratorijska obrada

Prvi korak u obradi bolesnika s čvorom/čvorovima štitnjače jest određivanje tireotropina (TSH) u serumu. Ako je TSH nizak ili nemjerljiv, nužno je odrediti slobodni tiroksin (FT4) i slobodni trijodtironin (FT3) u serumu te učiniti scintigrafiju štitnjače. Kalcitonin u serumu također se može odrediti u inicijalnoj evaluaciji čvorova štitnjače.¹² Povišene vrijednosti kalcitonina u serumu upućuju na medularni karcinom štitnjače.^{12,20,21} Određivanje tireoglobulina ne preporuča se u dijagnostičkoj obradi čvorova štitnjače²² (tablica 2).

Scintigrafija štitnjače

Scintigrafijom štitnjače utvrđuje se je li čvor funkcionalan (»vrući« ili »topli« čvor) ili nefunkcionalan (»hladni«

Tablica 1. Čimbenici koji upućuju na povećan rizik od malignosti u čvoru štitnjače

Table 1. Factors suggestive of increased risk of malignancy in thyroid nodule

Pozitivna obiteljska anamneza raka štitnjače / Positive family history of thyroid cancer
Izloženost zračenju – osobito u djetinjstvu / Exposure to ionizing radiation – especially in childhood
Nagli rast čvora, promuklost / Rapid growth of nodule, hoarseness
Tvrda, nepravilna konzistencija / Hard and irregular consistency
Zahvaćenost limfnih čvorova vrata / Cervical lymph node involvement
Fiksacija čvora za ekstratiroidno tkivo / Nodule fixation to extrathyroidal tissue

Tablica 2. Laboratorijska obrada
Table 2. Laboratory evaluation

TSH/TSH

čvor).²³ Scintigrafija štitnjače nužna je kada je serumski TSH nizak ili nemjerljiv i u bolesnika s multinodularnom gušom (tablica 3). Funkcionalni čvorovi, koji su čest nalaz kod niskog TSH, izrazito rijetko su maligni i ne zahtijevaju citološku punkciju. Na tablici 3. prikazane su indikacije za scintigrafiju štitnjače.

Tablica 3. Indikacije za scintigrafiju štitnjače
Table 3. Indications for thyroid scintigraphy

Serumski TSH nizak ili nemjerljiv / Serum TSH low or undetectable
Multinodularna guša / Multinodular goiter

Ultrazvučna dijagnostika štitnjače

Ultrazvučna dijagnostika je najpreciznija slikovna dijagnostička metoda za otkrivanje čvorova štitnjače.^{24–27} Ultrazvučni pregled vrata nužno je učiniti u svih bolesnika s palpabilnim čvorom štitnjače ili kada je čvor slučajno otkriven drugim metodama slikovnog prikaza. Ultrazvučna obilježja čvora koja upućuju na malignost jesu hipoechogenost, mikrokalcifikati, nepravilni rubovi, anteroposteriorni promjer čvora veći od transverzalnoga, na kolornom dopleru (CD) pojačana prokrvljenost unutar čvora²⁸ (tablica 4). Ultrazvučnom pretragom vrata također se može postaviti sumnja na metastatski promijenjene limfne čvorove.

Tablica 4. Ultrazvučna obilježja koja upućuju na maligni čvor štitnjače
Table 4. Ultrasonographic features suggestive of malignant thyroid nodule

Hipoechogenost / Hypoechoogenicity
Mikrokalcifikati / Microcalcifications
Nepravilni rubovi / Irregular borders
Anteroposteriorni promjer > transverzalni / Anteroposterior diameter > transversal
Na CD-u pojačana prokrvljenost unutar čvora / Increased intranodular vascularity on CD

Citološka punkcija čvorova štitnjače

Citološka punkcija je »zlatni standard« za dijagnostiku čvorova štitnjače.^{24,25,29–31} Punkciju čvorova štitnjače nužno je izvoditi pod kontrolom ultrazvuka.³² Indicirana je kod svih čvorova štitnjače većih od 1 cm, osim u multinodularnoj guši gdje se uzimaju u obzir i drugi parametri (npr. ultrazvučna obilježja čvora i scintigrafski nalaz). Čvorovi

manji od 1 cm punktiraju se ako imaju više ultrazvučno suspektih obilježja (tablica 5).

Tablica 5. Indikacije za punkciju čvora štitnjače pod kontrolom ultrazvuka

Table 5. Indications for US guided fine needle aspiration biopsy

Čvor ≥ 1 cm (osim u multinodularnoj guši gdje se uzimaju u obzir i drugi parametri, npr. UZ i scintigrafski nalaz) / Nodule ≥ 1 cm (exception in multinodular goiter where FNA is performed according to the results of US and thyroid scan)
Čvor < 1 cm + više UZ suspektih obilježja / Nodule < 1 cm + several US suspicious findings

Na slici 1. prikazan je algoritam racionalne dijagnostike čvorova štitnjače, a na slici 2. algoritam citološke obrade čvorova štitnjače.

Smjernice za racionalnu dijagnostiku čvora u štitnjači – praćenje

Na tablici 6. prikazane su smjernice za praćenje bolesnika s čvorom štitnjače.

Tablica 6. Smjernice za dijagnostiku čvora u štitnjači – praćenje
Table 6. Guidelines for diagnostics of thyroid nodule – follow up

Preporuka: punkcija čvorova štitnjače obvezno pod kontrolom ultrazvuka
/ Recommendation: sonography – guided – fine-needle aspiration biopsy
Ne preporučuje se uključivanje ultrazvuka štitnjače u sistematske preglede bez kliničke indikacije / Not recommended: thyroid ultrasound in regular check-up examination without clinical indications

Ne preporučuje se rutinski probir opće populacije ultrazvukom štitnjače
/ Not recommended: routine screening of general population with thyroid ultrasound

Prvi put – temeljit ultrazvučni pregled štitnjače
/ First time: precise ultrasound examination of thyroid gland

Ultrazvučni kontrolni pregledi svake 2–3 godine, a češće u slučaju kliničke indikacije / Ultrasound follow-up every two to three years, more often if clinically indicated

Društvo za štitnjaču predlaže da se posebno educiraju stručnjaci koji se bave ultrazvukom štitnjače
/ Croatian Thyroid Society recommends education of experts in thyroid ultrasound

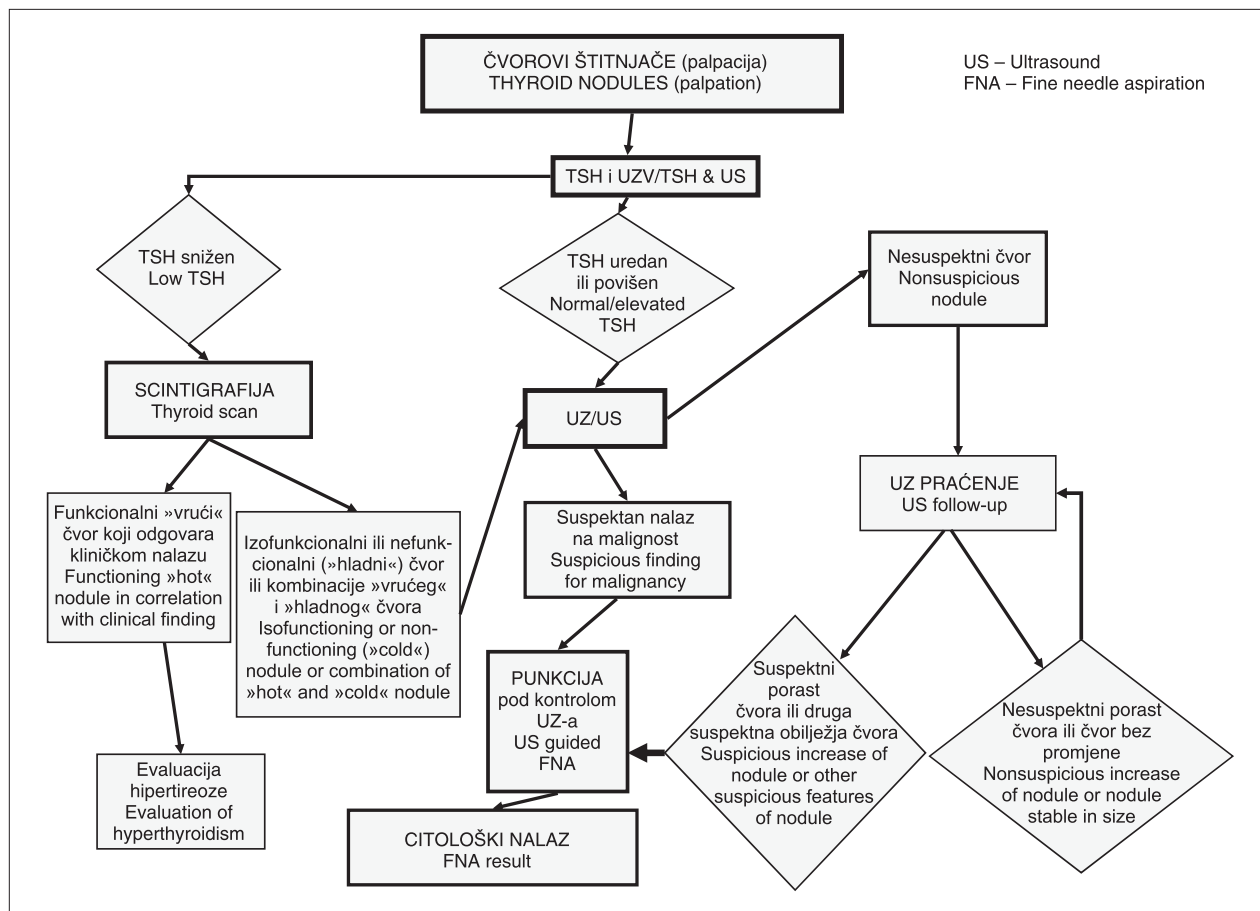
Dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače

Preoperacijska evaluacija stupnja proširenosti bolesti

Prije kirurškog zahvata nuždan je ultrazvučni pregled limfnih čvorova vrata. Sekundarizmi u limfnim čvorovima vrata mogu se naći u 30–50% bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače uz povećanu učestalost u bolesnika s većim primarnim tumorom i u slučaju širenja tumora izvan kapsule štitnjače. Sekundarizmi u limfnim čvorovima vrata mogu se sa sigurnošću potvrditi citološkom punkcijom uz određivanje tumorskog biljega tireoglobulina (Tg) u punktu. Ostale dijagnostičke pretrage provode se prema kliničkoj indikaciji (npr. u slučaju velikog, invazivnog i brzo rastućega diferenciranog karcinoma štitnjače sa zahvaćanjem okolnih struktu-

Tablica 7. Preoperacijska evaluacija stupnja proširenosti bolesti
Table 7. Preoperative staging

UZ pregled limfnih čvorova vrata / US of cervical lymph nodes
Citološka punkcija i Tg u punktu / Fine-needle aspiration biopsy with Tg measurement in the aspirate
Ostale pretrage po potrebi (CT i dr.) / Other imaging studies if needed (CT and other)



Slika 1. Algoritam racionalne dijagnostike čvorova štitnjače: Prvi korak u obradi bolesnika s palpabilnim čvorom štitnjače je određivanje TSH u serumu i ultrazvuk štitnjače. Ako je TSH snižen, tada je potrebno učiniti scintigrafiju štitnjače. Ako scintigrafijom štitnjače registramo funkcionalni čvor koji odgovara kliničkom i/ili ultrazvučnom nalazu, tada je nužna obrada hipertireoze jer takav nalaz upućuje na autonomni čvor ili toksični adenom. Ako scintigrafijom štitnjače registramo izofunkcionalni ili nefunkcionalni čvor ili kombinaciju nefunkcionalnog i funkcionalnog čvora, tada je potrebno postupiti prema nalazu ultrazvuka štitnjače, kao i u slučaju urednog ili povišenog TSH. Ako ultrazvukom štitnjače utvrdimo čvor, suspektan temeljem ultrazvučnih obilježja na malignom, tada je potrebno učiniti citološku punkciju čvora pod kontrolom ultrazvuka. Ako ultrazvučno čvor ne izgleda suspektno, tada je potrebno ultrazvučno praćenje veličine i obilježja čvora. U slučaju suspektne pojave čvora (porast volumena čvora više od 15% do 20%) ili pojave drugih suspektne obilježja čvora, potrebno je učiniti citološku punkciju čvora pod kontrolom ultrazvuka. Ako je ultrazvučnim praćenjem čvor bez promjene ili porast čvora nije suspektan, tada se čvor dalje prati ultrazvukom štitnjače.

Figure 1. Algorithm for rational diagnostics of thyroid nodule: First step in the evaluation of patient with palpable thyroid nodule is serum TSH determination and neck ultrasound (US). In the case of low TSH, thyroid scan has to be performed. If thyroid scan reveals functioning »hot« nodule that match clinical and/or ultrasound finding, evaluation of hyperthyroidism is warranted because such finding is indicative of autonomously functioning nodule or toxic thyroid adenoma. If thyroid scan reveals isofunctioning or nonfunctioning nodule, or combination of »hot« and »cold« nodule, further evaluation according to ultrasound finding is necessary, as in the case of normal/elevated TSH. If thyroid US reveals suspicious finding for malignancy, US-guided FNA is indicated. If thyroid nodule is US nonsuspicious, follow-up of nodule by US is indicated. If there is US suspicious increase of nodule (increase in nodule volume more than 15%–20%) or other US – suspicious features of nodule are present, US guided FNA is indicated. If there is nonsuspicious increase of nodule or nodule is stable in size, further follow-up with US is warranted.

ra vrata potrebno je učiniti kompjuteriziranu tomografiju ili magnetnu rezonanciju) (tablica 7).

Kirurško liječenje

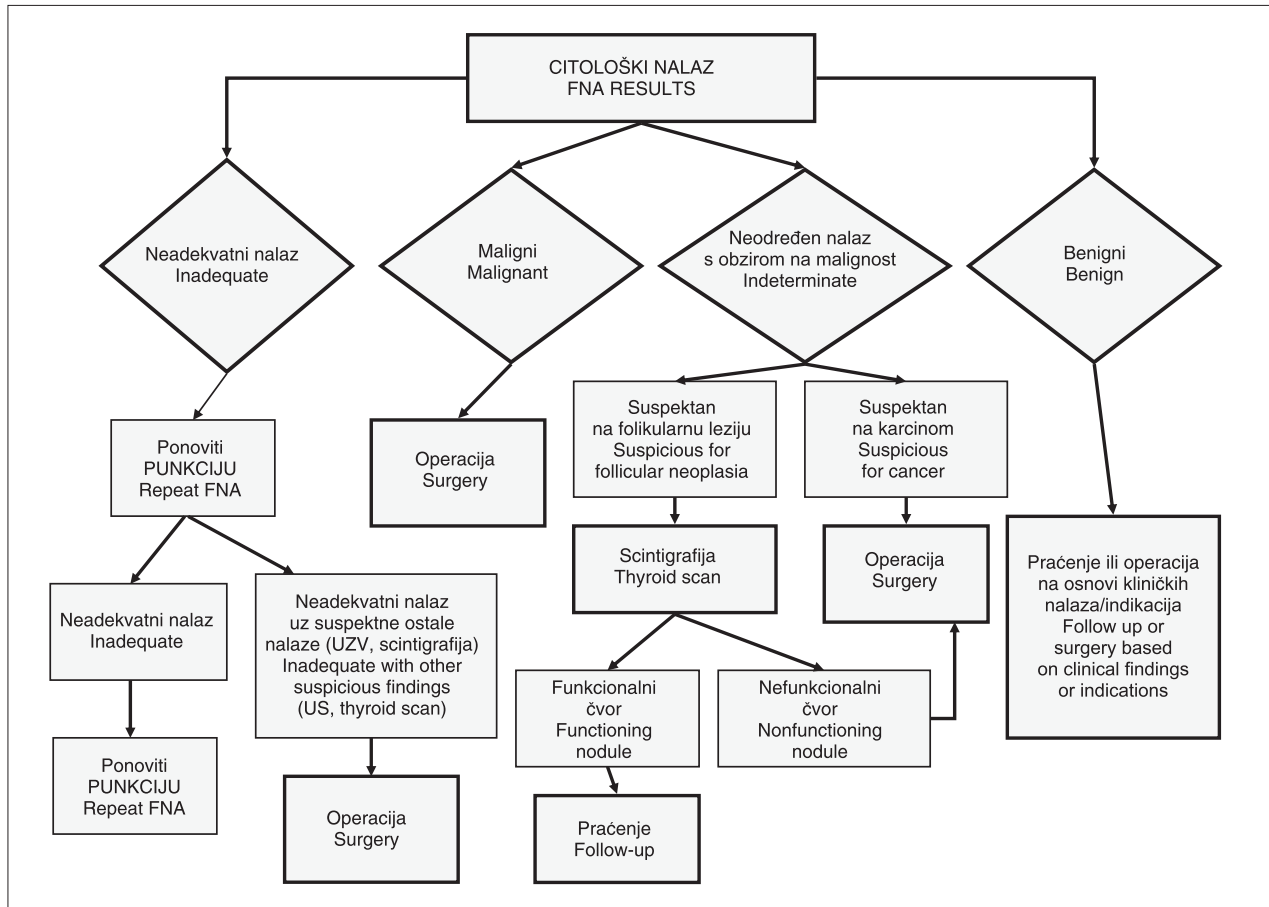
Kirurško liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače je totalna (gotovo totalna) tireoidektomija.^{33–38} Uz totalnu tireoidektomiju indicirana je disekcija vrata koja uključuje regije VI i VII, a prema potrebi može uključivati i modificiranu radikalnu disekciju vrata (tip I, II, III). Kod invazivnijeg oblika bolesti može biti indicirana i radikalna (proširena) disekcija vrata uz odstranjenje dodatnih nelimfatičkih struktura.^{39–49} Kod kirurškog zahvata zbog benignih promjena, ako se intraoperativnim patohistološkim nalazom kao slučajnim nalaz otkrije karcinom, također se izvodi totalna tireoidektomija. Od dovršenja kirurškog zahvata (reoperacije) mogu se izuzeti niskorizični bolesnici s izoliranim

papilarnim karcinomom manjim od 1 cm bez zahvaćenosti limfnih čvorova i proboja kapsule štitnjače. Kao alternativa dovršetku kirurškog zahvata (totalna odnosno gotovo totalna tireoidektomija) može se provesti radiojodna ablacija ostatnog tkiva štitnjače.^{50,51} U tablici 8. prikazane su smjernice za kirurško liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače.

Postoperacijska primjena radiojoda (ablacija ostatnog tkiva štitnjače)

Ablacija ostatnog tkiva štitnjače je postupak postoperativne primjene radiojoda s ciljem uništavanja ostatnog tkiva štitnjače. Primjena radiojoda temelji se na sljedećim postavkama.^{33,34,52–54}

1. Uništavanje mikroskopskih žarišta tumora jodom-131 (¹³¹I) zaostalih nakon kirurškog zahvata čime se može



Slika 2. Algoritam citološke obrade čvorova štitnjače: Ako citološkom punkcijom čvora pod kontrolom ultrazvuka dobijemo nalaz koji upućuje na malignom, tada je potrebno bolesnika uputiti na kirurški zahvat i patohistološku dijagnostiku. Ako punkcijom dobijemo neadekvatan nalaz, tada je potrebno ponoviti punkciju. Ako je nalaz i nadalje neadekvatan, a čvor je klinički, ultrazvučno i scintigrafski suspektan na malignom, tada je potrebno bolesnika uputiti na kirurški zahvat. Ako je citološki nalaz neodređen s obzirom na malignost, tada je u slučaju nalaza suspektnog na karcinom potreban kirurški zahvat, a ako je nalaz suspektan na folikularnu leziju, tada je potrebno učiniti scintigrafiju štitnjače. Ako je čvor scintigrafski funkcionalan, tada je potrebno daljnje praćenje. Ako je čvor scintigrafski nefunkcionalan, tada je potrebno bolesnika uputiti na kirurški zahvat. Ako citološki nalaz upućuje na benigni čvor štitnjače, tada je potrebno daljnje praćenje čvora ultrazvukom, a u slučaju kliničkih indikacija potreban je kirurški zahvat.

Figure 2. Algorithm for fine-needle aspiration biopsy: If FNA reveals finding suspicious for malignancy, surgery with pathohistology is indicated. If FNA reveals inadequate finding, it is necessary to repeat FNA. If FNA finding is still inadequate, and nodule is according to clinical, US and thyroid scan findings suspicious for malignancy, surgery is indicated. If FNA finding is indeterminate, surgery is indicated in the case of finding suspicious for malignancy, while thyroid scan is indicated in the case of FNA finding suspicious for follicular lesion. If thyroid scan reveals functioning nodule, follow-up is warranted. If thyroid scan reveals nonfunctioning nodule, surgery is indicated. If FNA finding is indicative of benign thyroid nodule, US follow-up is warranted, with surgery if there is clinical indication.

Tablica 8. Kirurško liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače
Table 8. Surgical treatment of differentiated thyroid cancer

Totalna (gotovo totalna) tireoidektomija uz disekciju vrata (regije VI i VII)
/ Total (near-total) thyroidectomy with neck dissection (compartments VI, VII)
Prema potrebi modificirana radikalna disekcija vrata (tip I, II, III)
/ Modified radical neck dissection if indicated (type I, II, III)
Kod invazivnijeg oblika bolesti radikalna disekcija vrata uz odstranjenje dodatnih nelimfatičkih struktura / In case of locally invasive cancer radical neck dissection with removal of additional non-lymphatic structures
Kod kirurškog zahvata zbog benignih promjena, ako se intraoperativnim patohistološkim nalazom utvrdi karcinom, također se izvodi totalna tireoidektomija / If pathohistology reveal carcinoma during thyroid surgery due to benign disease, total thyroidectomy is also indicated
Od dovršenja kirurškog zahvata (reoperacije) mogu se izuzeti niskorizični bolesnici s izoliranim papilarnim karcinomom manjim od 1 cm bez zahvaćenosti limfnih čvorova i proboja kapsule štitnjače
/ Low risk patients with solitary papillary thyroid carcinoma less than 1 cm in diameter with no evidence of regional metastases and extrathyroidal extension may be operated by less than total thyroidectomy
Alternativa dovršetku kirurškog zahvata (totalna odnosno gotovo totalna tireoidektomija): radiojodna ablacija ostatnog tkiva štitnjače
/ An alternative for completion thyroidectomy: radioiodine remnant ablation

smanjiti lokalni i regionalni recidiv bolesti, a vjerojatno i smrtnost od karcinoma štitnjače.

2. Ablacija ostatnog tkiva štitnjače omogućava rano otkrivanje recidiva bolesti koje se temelji na praćenju serumske vrijednosti tumorskog biljega tireoglobulina (Tg) i scintigrafiji cijelog tijela ¹³¹I.
3. Primjena visoke aktivnosti ¹³¹I omogućava izvođenje postterapijske scintigrafije cijelog tijela 5–8 dana nakon primjene ¹³¹I, čime se značajno povećava osjetljivost pretrage u otkrivanju novih žarišta tumora.

Ablacija ¹³¹I indicirana je u svih bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, osim za skupinu vrlo niskog rizika (tablica 9).^{11,12,55}

Skupina vrlo niskog rizika obuhvaća bolesnike s diferenciranim karcinomom štitnjače u kojih je proveden potpuni kirurški zahvat, s unifokalnim tumorom manjim od 1 cm, bez regionalnih i udaljenih metastaza, bez širenja tumora izvan kapsule štitnjače i s povoljnim histološkim nalazom.

Visokorizična skupina obuhvaća bolesnike s udaljenim metastazama (M1) ili u kojih primarni tumor nije potpuno odstranjen, ili ako je tumor potpuno odstranjen, ali u bolesnika postoji visok rizik od recidiva ili mortaliteta – tumor se širi izvan kapsule štitnjače (T3 ili T4) ili su zahvaćeni limfni čvorovi (N1) ili je nepovoljan histološki nalaz. U visokorizičnoj skupini indicirana je upotreba visoke aktivnosti ^{131}I : 3,7 – 7,4 GBq (100 – 200 mCi) uz prekid hormonske supresijske terapije L-tiroksinom (bez L-T4).

Niskorizična skupina obuhvaća sve ostale bolesnike. U niskorizičnoj skupini indicirana je upotreba niskih ili visokih aktivnosti ^{131}I : 1,1; 1,85; 2,78 ili 3,7 GBq (30, 50, 75 ili 100 mCi) uz prekid hormonske supresijske terapije L-T4 ili uz rekombinantni humani TSH (rhTSH) kada se preporučuje upotrijebiti aktivnost ^{131}I od 3,7 GBq (100 mCi). Na tablici 9. prikazane su indikacije za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače jodom-131.

Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela radiojodom

Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela izvodi se uz primjenu 37-111 MBq (1–3 mCi) aktivnosti ^{131}I , a snima se gama-kamerom 2–3 dana kasnije. Danas se često izbjegava dijagnostička scintigrafija cijelog tijela prije terapije ^{131}I , jer su pojedini autori uočili negativan učinak dijagnostičke primjene ^{131}I na kasniju terapiju ^{131}I , u anglosaksonskoj literaturi »stunning«. ^{56,57} Taj je učinak osobito zabilježen kod primjene viših dijagnostičkih doza ^{131}I (5–10 mCi). ⁵⁶ Dijagnostička scintigrafija ^{131}I nije rutinski indicirana u praćenju bolesnika bez znakova bolesti, a u niskorizičnih bolesnika s

negativnim stimuliranim tireoglobulinom (Tg) i urednim ultrazvukom vrata nakon provedene ablacijske terapije ^{131}I često se ne preporučuje. ⁵⁸ Uspješno provedena ablacija definira se nemjerljivo niskom vrijednošću Tg-a nakon stimulacije s TSH i urednim ultrazvukom vrata. ⁵⁹ Dijagnostička scintigrafija cijelog tijela ^{131}I primjenjuje se prije ablacije kada je upitan opseg provedenoga kirurškog zahvata ili kada je nalaz potreban za odluku o terapiji ili dozi radiojoda. Na tablici 10. prikazane su indikacije za dijagnostičku scintigrafiju cijelog tijela ^{131}I .

Preporuke za liječenje radiojodom

Razlikujemo tri pristupa terapiji ^{131}I : empirijske fiksne doze, najviše sigurne doze temeljene na dozimetriji cijelog tijela i krvi i kvantitativnu tumorsku dozimetriju. ^{52,53} Do danas nema sigurnih dokaza prednosti jedne metode određivanja doze ^{131}I pred drugom. ⁵² Nedostaju dokazi za preporuku primjene rhTSH u liječenju metastatske bolesti radiojodom. Dijeta s malo joda preporučuje se u periodu 3 tjedna prije terapijske primjene radiojoda (manje od 50 $\mu\text{g}/\text{dan}$), osobito u osoba s velikim unosom joda. Kod sumnje na kontaminaciju jodom savjetuje se određivanje izlučivanja joda u urinu. ^{11,12,52,53,60} Postterapijska scintigrafija cijelog tijela izvodi se 5–8 dana nakon terapijske primjene radiojoda i znatno je osjetljivija nego dijagnostička scintigrafija cijelog tijela. U slučaju prekida supresijske terapije, L-T4 se ponovno uvodi drugi do treći dan nakon primjene radiojoda. Litij može biti korisno pomoćno sredstvo uz radiojodnu terapiju u bolesnika s udaljenim metastazama. ^{61,62} U tablici 11. prikazane su preporuke za liječenje radiojodom.

Tablica 9. Indikacije za ablaciju ostatnog tkiva štitnjače – rizične skupine
Table 9. Indications for thyroid remnant ablation – risk stratification

Skupina vrlo niskog rizika / Very low risk group	Niskorizična skupina / Low risk group	Visokorizična skupina / High risk group
Nije indicirana ablacija / No indication for ablation	Niska ili visoka aktivnost ^{131}I / Low or high activity of ^{131}I	Visoka aktivnost ^{131}I (bez L-T4) / High activity of ^{131}I (off L-T4)
Potpuni kirurški zahvat / Complete surgery	Svi ostali bolesnici / All other patients	Nepotpuno odstranjenje tumora / Incomplete tumor resection
Unifokalni tm ($\leq 1\text{cm}$), N0, M0 / Unifocal tm ($\leq 1\text{cm}$), N0, M0	T1>1 cm, T2, N0, M0	Udaljene ili regionalne metastaze / Distant or regional metastases (M1, N1)
Nema proboja kapsule štitnjače / No extrathyroidal extension	T1 višezarišni / T1 multifocal	Proboj kapsule štitnjače (T3,T4) / Extrathyroidal extension (T3, T4)
Povoljan histološki nalaz / Favorable histology		Nepovoljan histološki nalaz / Unfavorable histology

Napomena: prema TNM-klasifikaciji UICC iz 2002. godine

Tablica 10. Indikacije za dijagnostičku scintigrafiju cijelog tijela
Table 10. Indications for diagnostic whole body scan (WBS)

Nije rutinski indicirana u praćenju bolesnika bez znakova bolesti / Not routinely indicated in follow-up of patients if there are no signs of disease
Poslije prve postterapijske scintigrafije, nakon ablacije u niskorizičnih bolesnika s negativnim stimuliranim tireoglobulinom (Tg) i ultrazvukom vrata, često se ne preporučuje dijagnostička scintigrafija cijelog tijela / After the first post-treatment scan, following ablation in low-risk patients with undetectable stimulated thyroglobulin and negative neck US, diagnostic WBS is usually not recommended
Uspješno provedena ablacija: nemjerljiva vrijednost Tg-a nakon stimulacije s TSH i urednim UZ vratima / Successful ablation: undetectable Tg following TSH stimulation and normal neck US
Primjenjuje se prije ablacije kada je upitan opseg provedenog kirurškog zahvata ili kada je nalaz potreban za odluku o terapiji ili dozi radiojoda (1–3 mCi ^{131}I) / It can be useful before ablation when the extent of surgical resection cannot be accurately ascertained, or when the results would alter either the decision to treat or the activity of radioiodine that is administered (1–3 mCi ^{131}I)

Stimulacija tireotropinom

Stimulacija TSH je nužna za terapijsku primjenu ^{131}I , praćenje bolesnika scintigrafijom cijelog tijela ^{131}I i određivanje tumorskog biljega tireoglobulina. Porast TSH može se postići prekidom supresijske terapije tiroksinom u trajanju od četiri tjedna ili se primjena radiojoda izvodi četiri tjedna nakon odstranjenja štitnjače. U slučaju stimulacije TSH prekidom supresijske terapije L-T4, alternativno se može posljednja tri tjedna umjesto T4 uvesti T3, a potom prekinuti T3 dva tjedna prije primjene radiojoda. Prije primjene radiojoda potrebno je odrediti TSH u serumu koji mora biti veći od 30 mU/L. ^{63,64} Upotrebom rekombinantnoga humanog TSH (rhTSH, Thyrogen®, Genzyme Transgenic Corporation, Cambridge, MA) može se postići zadovoljavajuća stimulacija TSH za dijagnostičku scintigrafiju cijelog tijela ^{131}I i određivanje tumorskog biljega Tg-a, a da bolesnici ne

Tablica 11. Preporuke za liječenje radiojodom
Table 11. Recommendations for radioiodine therapy

Nema sigurne prednosti jedne metode određivanja doze radiojoda pred drugom (empirijska, dozimetrija i opterećenje koštane srži) / None of the methods for radioiodine therapy has advantages over another (empiric, dosimetry or bone marrow dosimetry)

Nedostaju dokazi za preporuku primjene rhTSH u liječenju metastatske bolesti radiojodom / Evidences for the application of rhTSH in the treatment of metastatic disease with ^{131}I are insufficient

Dijeta s malo joda preporučuje se u periodu 3 tjedna prije terapijske primjene radiojoda (manje od 50 $\mu\text{g}/\text{dan}$), osobito u osoba s velikim unosom joda. Kod sumnje na kontaminaciju jodom savjetuje se određivanje izlučivanja joda u urinu / A low iodine diet should be advised for a period of 3 weeks before ^{131}I administration (less than 50 $\mu\text{g}/\text{day}$), especially in persons with increased iodine intake. If iodine contamination is suspected, urinary iodine excretion should be measured

Postterapijska scintigrafija cijelog tijela 5–8 dana nakon primjene radiojoda / Post-treatment WBS 5–8 days after the administration of ^{131}I

U slučaju prekida supresijske terapije, L-T4 se ponovno uvodi drugi do treći dan nakon primjene radiojoda / In case of thyroid hormone withdrawal, L-T4 is introduced 2nd to 3rd day after the administration of ^{131}I

Litij može biti korisno pomoćno sredstvo uz radiojodnu terapiju u bolesnika s udaljenim metastazama diferenciranog karcinoma štitnjače / Lithium may be useful adjuvant for radioiodine therapy of metastatic well differentiated thyroid carcinoma

prekidaju supresijsku terapiju L-T4.^{65,66} Primjena rhTSH također je odobrena za ablacijsku terapiju ostatnog tkiva štitnjače ^{131}I u niskorizičnih bolesnika uz 100 mCi ^{131}I ⁶⁷ (EMEA 2005, Hrvatska 2007). Prilikom primjene rhTSH, po jedna intramuskularna injekcija od 0,9 mg rhTSH aplicira se bolesniku dva dana za redom i potom se daje radiojodna terapija 24 sata nakon druge injekcije. Primjena rhTSH kod liječenja metastatske bolesti radiojodom može biti indicirana u sljedećih bolesnika: ne može se postići endogeni porast TSH u serumu, kontraindiciran je dulji prekid liječenja L-T4, prekid se teško podnosi ili bi odgađanje liječenja bilo štetno.⁶⁸ U rijetkih bolesnika s pritiskom metastaza na leđnu moždinu ili metastazama u mozgu potrebna je kratka primjena kortikosteroida radi izbjegavanja pogoršanja neuroloških simptoma. Na tablici 12. prikazane su preporuke za stimulaciju TSH.

Supresijska terapija L-tiroksinom

Stanice diferenciranog karcinoma štitnjače imaju na staničnoj membrani receptore za TSH. Supresijskom terapijom L-tiroksinom održava se TSH na niskoj razini s ciljem sma-

Tablica – Table 12. Stimulacija TSH / TSH stimulation

Terapijska primjena radiojoda – četiri tjedna nakon kirurškog zahvata ili prekida supresijske terapije / Therapeutic application of radioiodine – four weeks after operation or off L-T4

Alternativno se može posljednja tri tjedna umjesto T4 uvesti T3, a potom prekinuti T3 dva tjedna prije primjene radiojoda / Alternatively, T4 may be switched to T3 for three weeks, and then T3 is withdrawn for two weeks

Prije primjene radiojoda potrebno je odrediti TSH u serumu, koji treba biti iznad 30 mU/L / Serum TSH should be measured prior to radioiodine administration and be above 30 mU/L

Primjena rhTSH odobrena je za ablacijsku terapiju ostatnog tkiva štitnjače u niskorizičnih bolesnika uz 100 mCi ^{131}I (EMEA 2005, Hrvatska 2007) / rhTSH was approved for radioiodine remnant ablation in low risk patients with 100 mCi ^{131}I (EMEA 2005, Croatia 2007)

Prilikom primjene rhTSH, po jedna im. injekcija od 0,9 mg rhTSH aplicira se bolesniku dva dana za redom i potom daje radiojodna terapija 24 sata nakon druge injekcije / When using rhTSH, the patients should receive one i.m. injection of 0.9 mg rhTSH on 2 consecutive days and receive radioiodine 24 h after the second injection

Primjena rhTSH kod liječenja metastatske bolesti radiojodom može biti indicirana u sljedećih bolesnika: ne može se postići endogeni porast TSH u serumu, kontraindiciran je dulji prekid liječenja L-T4, prekid se teško podnosi ili bi odgađanje liječenja radiojodom bilo štetno / rhTSH mediated treatment of metastatic disease with radioiodine may be indicated in following patients: unable to raise endogenous serum TSH, prolonged L-T4 withdrawal is contraindicated, withdrawal is poorly tolerated or delay in therapy might be deleterious

U rijetkih bolesnika s pritiskom metastaza na leđnu moždinu ili metastazama u mozgu potrebna je kratka primjena kortikosteroida radi izbjegavanja pogoršanja neuroloških simptoma / In sporadic patients with spinal cord compression or brain metastases, a short course of corticosteroids may be indicated to avoid worsening of neurological symptoms

Tablica 13. Terapija supresije tireotropina
Table 13. Thyrotropin suppressive therapy

U niskorizičnih bolesnika potrebno je održavati TSH $\leq 0,1$ mU/L do potvrde remisije, a potom se supresijska terapija zamjenjuje nadomjesnom (TSH 0,5 – 2,0 mU/L) / In low risk patients TSH should be kept $\leq 0,1$ mU/L until complete remission. When complete remission is assessed, suppressive therapy can be shifted to replacement therapy (TSH 0.5 – 2.0 mU/L).

U visokorizičnih bolesnika potrebno je održavati TSH $\leq 0,1$ mU/L do postizanja potpune remisije, a potom 0,1–0,5 mU/L sljedećih 5 godina / In high risk patients TSH should be kept $\leq 0,1$ mU/L until complete remission. Following complete remission, TSH should be kept in the range 0.1–0.5 mU/L in next 5 years.

Supresijska terapija (serumski TSH $\leq 0,1$ mU/L) obvezna je u bolesnika s potvrđenom stalno prisutnom bolesti, uključujući i bolesnike s mjerljivom razinom Tg-a i bez drugih znakova bolesti / Suppressive therapy (serum TSH $\leq 0,1$ mU/L) is mandatory in patients with confirmed persistent disease including patients with elevated serum Tg and without other signs of disease

TSH se mjeri najmanje tri mjeseca nakon početka liječenja, a potom FT4 i TSH svakih 6–12 mjeseci / TSH should be measured at least three months following initial treatment, and FT4 and TSH every 6–12 months thereafter

U starijih bolesnika s poznatom bolesti srca ne preporučuje se supresijska terapija / In elderly patients with known cardiac disease suppressive therapy is not recommended

U trudnoći je potrebna prilagodba doze L-T4 ovisno o vrijednosti TSH / It is necessary to adjust L-T4 dose in pregnancy in relation to TSH value

njenja rizika recidiva.⁶⁹ U niskorizičnih bolesnika potrebno je održavati TSH $\leq 0,1$ mU/L do potvrde remisije, a potom se supresijska terapija zamjenjuje nadomjesnom (TSH 0,5 – 2,0 mU/L). U visokorizičnih bolesnika potrebno je održavati TSH $\leq 0,1$ mU/L do postizanja potpune remisije, a potom 0,1 – 0,5 mU/L sljedećih 5 godina. Supresijska terapija (serumski TSH $\leq 0,1$ mU/L) obvezna je u bolesnika s potvrđenom stalno prisutnom bolesti, uključujući i bolesnike s mjerljivom razinom Tg-a i bez drugih znakova bolesti.⁵⁹ Tireotropin se mjeri najmanje tri mjeseca nakon početka liječenja, a potom FT4 i TSH svakih 6–12 mjeseci. U starijih bolesnika s poznatom bolesti srca ne preporučuje se supresijska terapija. U trudnoći je potrebna prilagodba doze L-T4 ovisno o vrijednosti TSH (u oko 30% bolesnica potrebno je u trudnoći povišenje doze L-T4). Na tablici 13. prikazane su preporuke za supresiju TSH.

Ultrazvuk vrata u praćenju

Ultrazvuk vrata uz određivanje Tg-a u serumu ima ključnu ulogu u praćenju bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače.^{70,71} Uz ultrazvučni pregled ležišta štitnjače, analiziraju se ultrazvučna obilježja limfnih čvorova vrata, a kod

ultrazvučno suspektnih čvorova nužna je citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka s određivanjem tireoglobulina u punktatu. Bolesnike s vrlo niskim rizikom u kojih je učinjena lobektomija potrebno je kontrolirati periodično – ultrazvukom vrata i mjerenjem Tg-a uz nadomjesnu terapiju L-T4 (tablica 14).

Tablica 14. Ultrazvuk vrata u praćenju
Table 14. Neck ultrasound (US) in follow up

Analiza ležišta štitnjače i ultrazvučnih obilježja limfnih čvorova vrata uz citološku punkciju suspektnih čvorova pod kontrolom ultrazvuka uz određivanje tireoglobulina u punktatu / Neck US analysis of the thyroid bed and lymph nodes and US guided fine-needle aspiration biopsy of suspicious lymph nodes with Tg measurement in the aspirate
Bolesnike s vrlo niskim rizikom u kojih je učinjena lobektomija potrebno je kontrolirati periodično – ultrazvukom vrata i mjerenjem Tg-a uz nadomjesnu terapiju / Low risk patients treated with lobectomy alone are followed-up periodically with neck US and Tg on L-T4

Određivanje serumske razine tireoglobulina (Tg)

Tireoglobulin je specifični tumorski biljeg diferenciranih karcinoma štitnjače. Određivanje tireoglobulina u serumu ima visoku osjetljivost i specifičnost u otkrivanju diferenciranog karcinoma štitnjače u bolesnika u kojih je provedena totalna tireoidektomija i radiojodna ablacija ostatnog tkiva štitnjače, osobito nakon prekida hormonske supresijske terapije L-T4 ili uz rhTSH.⁷² Određivanje Tg-a uz supresiju TSH nije dovoljno osjetljiva metoda za otkrivanje recidiva

Tablica 15. Određivanje serumske razine tireoglobulina
Table 15. Serum thyroglobulin measurement

Pri svakom određivanju Tg-a potrebno je odrediti TSH i anti-Tg-protutijela / Serum TSH and Tg antibodies should always be measured with Tg
Funkcionalna osjetljivost metode određivanja Tg-a mora biti < 1 ng/mL / Functional sensitivity of method for Tg determination should be < 1 ng/mL
Nakon totalne ablacije operacijom i radiojodom, Tg mora biti nemjerljivo nizak / After total ablation with surgery and radioiodine Tg should be undetectable

U slučaju prekida supresijske terapije, Tg je nužno mjeriti neposredno prije primjene radiojoda, a u slučaju pripreme s rhTSH treći dan nakon druge injekcije / In case of LT4 withdrawal, Tg should be measured just before radioiodine therapy, while in case of rhTSH mediated TSH stimulation Tg should be measured the 3rd day after the 2nd injection

Pojava lažno negativnog nalaza Tg-a u serumu uglavnom je rezultat metastaza u malim limfnim čvorovima vrata koji se registrijuju UZ-om / False negative serum Tg is mainly due to small cervical lymph node metastases that are detected by US

U bolesnika s vrlo niskim rizikom u kojih nije provedena radiojodna ablacija, praćenje se temelji na određivanju Tg-a u serumu tijekom liječenja L-T4 i UZ-om vrata / In very low-risk patients, not submitted to radioiodine ablation, follow up is based on serum Tg determination during L-T4 treatment and neck US

Stimulirana vrijednost Tg-a u serumu nakon primjene rhTSH obično je niža u odnosu na vrijednost Tg-a nakon prekida L-T4 / Stimulated serum Tg level following rhTSH is usually lower than after LT4 withdrawal

Određivanje serumske vrijednosti Tg-a ima manju osjetljivost u bolesnika sa slabije diferenciranim tumorom / Serum Tg measurements are less sensitive in patients with less differentiated cancer

U bolesnika u kojih je učinjena poštenija operacija ili nije izvršena radiojodna ablacija, vrijednost Tg-a veća od 2 ng/mL koja s vremenom raste, upućuje na recidiv / In patients who had undergone surgery less than total thyroidectomy or not submitted to radioiodine ablation, Tg level greater than 2 ng/ml that increases over time may represent recurrent disease

Bolesnike s pozitivnim anti-Tg-protutijelima potrebno je pratiti dijagnostičkom scintigrafijom cijelog tijela radiojodom i ultrazvukom vrata (po potrebi: CT, MR, ¹⁸F-FDG-PET) / Patients with positive Tg antibodies should be followed-up by diagnostic WBS and neck US (CT, MRI, ¹⁸F-FDG-PET, if indicated)

Nestanak anti-Tg-protutijela tijekom praćenja može se smatrati znakom remisije / Disappearance of Tg antibodies during time may be regarded as a sign of remission

Tablica 16. Tireoglobulin uz supresiju TSH
Table 16. Thyroglobulin during TSH suppression

Nemjerljiv / Undetectable	< 1 ng/mL
Mjerljiv / Detectable	1–2 ng/mL
Povišen / Elevated	> 2 ng/mL

Tablica 17. Tireoglobulin uz stimulaciju TSH
Table 17. TSH stimulated thyroglobulin

	bez LT4 / off LT4	rhTSH
Uredan / Normal	< 2 ng/mL	< 2 ng/mL
Blago povišen / Mildly elevated	2 – 10 ng/mL	2 – 5 ng/mL
Povišen / Elevated	> 10 ng/mL	> 5 ng/mL

ili stalno prisutne bolesti u bolesnika s malom količinom tumorskog tkiva.⁵⁹ Pri svakom određivanju Tg-a potrebno je odrediti TSH i protutijela na Tg. Funkcionalna osjetljivost metode određivanja Tg-a mora biti < 1 ng/mL.¹² Nakon totalne ablacije operacijom i radiojodom, Tg mora biti nemjerljivo nizak.⁵⁸ U slučaju prekida supresijske terapije L-T4, Tg je nužno mjeriti neposredno prije primjene radiojoda, a u slučaju pripreme s rhTSH treći dan nakon druge injekcije. Stimulirana vrijednost Tg-a nakon primjene rhTSH je obično niža u odnosu na vrijednost Tg-a nakon prekida L-T4.⁷³ Pojava lažno negativnog nalaza Tg-a uglavnom je rezultat metastaza u malim limfnim čvorovima vrata koji se registrijuju ultrazvukom.⁷¹ Određivanje serumske vrijednosti Tg-a također ima manju osjetljivost kod slabije diferenciranih tumora.^{74–76} U bolesnika s vrlo niskim rizikom u kojih nije provedena radiojodna ablacija, praćenje se temelji na određivanju Tg-a tijekom liječenja L-T4 i ultrazvukom vrata.¹² Vrijednost Tg-a uz TSH supresiju ili stimulaciju koja s vremenom raste, pokazatelj je bolesti koja će vjerojatno postati klinički izražena.⁷⁷ U bolesnika u kojih je učinjena poštenija operacija ili nije izvršena radiojodna ablacija, vrijednost Tg-a veća od 2 ng/mL koja s vremenom raste također upućuje na recidiv. U bolesnika s pozitivnim antitireoglobulinskim protutijelima vrijednost Tg-a je nepouzdana, pa se praćenje temelji na dijagnostičkoj scintigrafiji cijelog tijela radiojodom i ultrazvuku vrata (po potrebi: CT, MR, ¹⁸F-FDG-PET). Nestanak anti-Tg-protutijela tijekom praćenja može se smatrati znakom remisije.⁷⁸ Nužno je dugoročno rabiti istu metodu određivanja Tg-a kako bi se osigurao kontinuitet praćenja bolesnika. Druge laboratorijske metode praćenja bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače nisu ušle u svakodnevnu primjenu.⁷⁹ Na tablici 15. prikazane su preporuke za određivanje serumske razine Tg-a, na tablici 16. vrijednosti Tg-a uz supresiju TSH, a na tablici 17. vrijednosti Tg-a uz stimulaciju TSH.

Empirijska primjena radiojoda u bolesnika s porastom Tg-a

U bolesnika s porastom tumorskog biljega tireoglobulina, a negativnom dijagnostičkom scintigrafijom cijelog tijela, vrlo se često primjenjuje terapijska doza ¹³¹I, obično 3,7–7,4 GBq (100 – 200 mCi), jer se neke metastaze mogu registriirati samo na postterapijskim scintigramima.^{52,53,80} Može se primijeniti u bolesnika s povišenim Tg-om kada je Tg > 10 ng/mL uz prekid supresijske terapije L-T4 ili uz Tg > 5 ng/mL i uz rhTSH,^{52,80–82} ili kada je registriran porast Tg-a.⁸³ Ovim pristupom ponekad se može otkriti mjesto tumora, a time usmjeriti daljnja obrada i liječenje.^{81,82} Ponovna terapijska primjena ¹³¹I dolazi u obzir u slučaju pozitivnog

Tablica 18. *Empirijska primjena radiojoda u bolesnika s porastom Tg-a*
Table 18. *Empiric administration of radioiodine in patients with rising Tg*

Radiojodna terapija empirijskom dozom od 100 do 200 mCi može se primijeniti u bolesnika s povišenim Tg-om kada je Tg > 10 ng/mL bez L-T₄, ili je Tg > 5 ng/mL uz rhTSH, ili je registriran porast Tg-a / Empiric radioiodine therapy with 100–200 mCi might be considered in patients with elevated Tg level: Tg > 10 ng/mL off L-T₄, or Tg > 5 ng/mL with rhTSH, or Tg level that is rising

Ponovna terapijska primjena radiojoda u slučaju pozitivnog učinka terapije i/ili pada vrijednosti Tg-a / Repeated radioiodine therapy in case of positive therapeutic outcome or decrease in serum Tg level

Ne preporučuje se ponovna primjena visoke aktivnosti radiojoda u bolesnika s negativnom postterapijskom scintigrafijom cijelog tijela / In patients with negative posttreatment WBS, administration of high activity of radioiodine should not be repeated

Ako se aplikacijom radiojoda (100–200 mCi) ne utvrdi mjesto tumora, preporučuje se učiniti ¹⁸F-FDG-PET, posebice kod vrijednosti Tg-a iznad 10–20 ng/mL / If empiric dose of radioiodine (100–200 mCi) fails to localise persistent disease, ¹⁸F-FDG-PET scanning should be considered, especially in patients with Tg more than 10–20 ng/mL

učinka terapije i/ili pada vrijednosti Tg-a.^{81,82} Ne preporučuje se ponovna primjena visoke aktivnosti radiojoda u bolesnika s negativnom postterapijskom scintigrafijom cijelog tijela. Ako se aplikacijom radiojoda (100–200 mCi) ne utvrdi mjesto tumora, preporučuje se učiniti ¹⁸F-FDG-PET, posebice kod vrijednosti Tg-a iznad 10–20 ng/mL.^{83,84} Na tablici 18. prikazane su preporuke za empirijsku primjenu radiojoda u bolesnika s porastom Tg-a.

Terapija u bolesnika s porastom Tg-a i negativnom postterapijskom radiojodnom scintigrafijom

U bolesnika s prisutnom bolešću, a negativnim nalazom postterapijske radiojodne scintigrafije cijelog tijela, mogu se, ovisno o indikaciji, primjenjivati različiti oblici onkološkog liječenja ili se u slučaju stabilne bolesti indicira samo praćenje, a onkološka terapija u slučaju progresije bolesti. ¹⁸F-FDG-PET koristan je za otkrivanje tumorskih žarišta u bolesnika s povišenom razinom Tg-a i negativnom radiojodnom scintigrafijom cijelog tijela (tablica 19). Metastaze diferenciranog karcinoma štitnjače koje su ¹⁸F-FDG-PET- pozitivne obično su slabije diferencirane i ne nakupljaju ¹³¹I, a takvi bolesnici imaju lošiju prognozu.^{84–86}

Tablica 19. *Terapija u bolesnika s porastom Tg-a i negativnom postterapijskom scintigrafijom cijelog tijela*

Table 19. *Therapy in patients with rising Tg and negative posttreatment WBS*

U bolesnika s prisutnom bolešću, a negativnim nalazom postterapijske radiojodne scintigrafije cijelog tijela, mogu se, ovisno o indikaciji, primjenjivati različiti oblici onkološkog liječenja, ili se, u slučaju stabilne bolesti, indicira samo praćenje, a onkološka terapija u slučaju progresije bolesti / Patients with persistent disease and negative posttreatment WBS can be managed with different oncological treatment if there is evidence of progressive disease or followed-up without additional therapy if stable

¹⁸F-FDG-PET koristan je za otkrivanje tumorskih žarišta u bolesnika s povišenom razinom Tg-a i negativnom radiojodnom scintigrafijom cijelog tijela / ¹⁸F-FDG-PET scanning is useful for detection of tumor foci in patients with elevated Tg level and negative posttreatment WBS

Lokalni i regionalni recidiv

Liječenje lokalnog i regionalnog recidiva diferenciranog karcinoma štitnjače provodi se kombinacijom kirurškog liječenja i radiojodne terapije ako tumorsko tkivo nakuplja radiojod. Uporaba intraoperativne sonde može poboljšati uspješnost kirurškog zahvata. Kada nije moguće potpuno kirurško odstranjenje tumora, a nakupljanje radiojoda u tumoru nije dostatno, indicirana je primjena zračenja vanjskim

Tablica 20. *Liječenje lokalnog i regionalnog recidiva*
Table 20. *Treatment of local and regional recurrence*

Kombinacija kirurškog liječenja i radiojodne terapije ako tumorsko tkivo nakuplja radiojod / Combination of surgery and radioiodine if tumor tissue is radioiodine avid

Korištenje intraoperativne sonde može poboljšati uspješnost kirurškog zahvata / The use of an intraoperative probe may improve the success rate of surgery

Kada nije moguće potpuno kirurško odstranjenje tumora, a nakupljanje radiojoda u tumoru nije dostatno, indicirana je primjena zračenja vanjskim snopom / When complete surgical resection is not possible and radioiodine uptake in tumor is insufficient, external beam radiotherapy is indicated

snopom.¹² Na tablici 20. prikazane su smjernice za liječenje lokalnog i regionalnog recidiva diferenciranog karcinoma štitnjače.

Plućne metastaze

Plućne metastaze diferenciranog karcinoma štitnjače koje nakupljaju radiojod liječe se empirijskim aktivnostima ¹³¹I u rasponu od 100 do 200 mCi^{12,52,53} ili aktivnostima određenima dozimetrijom⁸⁷ uz ograničenje retencije za cijelo tijelo od 80 mCi nakon 48 sati i ozračenje od 200 cGy na koštano srž. Radiojodna terapija se ponavlja u rasponu od 6 do 12 mjeseci do postizanja remisije ili dok traje odgovor na terapiju.¹¹ Osobito se dobro liječe difuzne milijarne plućne metastaze u mlađih bolesnika koje se mogu registrirati samo scintigrafijom cijelog tijela ¹³¹I, a ne radiološkim metodama.^{88,89} Konzervativno praćenje uz supresivnu terapiju indicirano je kod minimalnih dokaza radiološke ili simptomatske progresije. Ostale mogućnosti liječenja plućnih metastaza diferenciranog karcinoma štitnjače su operacija, laserska ablacija, zračenje vanjskim snopom i drenaža izljeva (tablica 21).

Tablica 21. *Liječenje plućnih metastaza*
Table 21. *Treatment of pulmonary metastases*

Aktivnost radiojoda za plućne metastaze određena empirijski (100–200 mCi) ili dozimetrijom uz ograničenje retencije za cijelo tijelo od 80 mCi nakon 48 sati i ozračenje od 200 cGy na koštano srž / The activity of radioiodine for pulmonary metastases can be empiric (100–200 mCi) or estimated by dosimetry to limit whole body retention to 80 mCi at 48 hours and 200 cGy to the bone marrow

Radiojodna terapija se ponavlja u rasponu od 6 do 12 mjeseci do postizanja remisije ili dok traje odgovor na terapiju / Radioiodine therapy should be repeated every 6–12 months until complete remission is achieved or as long as disease continues to respond

Konzervativno praćenje uz supresivnu terapiju kod minimalnih dokaza radiološke ili simptomatske progresije / Patients can be followed-up conservatively on TSH suppressive therapy with minimal evidence of radiographic or symptomatic progression

Ostale mogućnosti liječenja: operacija, laserska ablacija, zračenje vanjskim snopom, drenaža izljeva / Other treatment options: surgery, laser ablation, external beam radiation, drainage for effusion

Koštane metastaze

Koštane metastaze diferenciranog karcinoma štitnjače liječe se kombinacijom kirurškog zahvata (ako je moguć) i radiojoda, ako ga metastaze nakupljaju, te zračenja vanjskim snopom kod prijetuće patološke frakture ili za kontrolu boli.^{90–93} Aktivnosti radiojoda mogu se odrediti empirijski (150–300 mCi) ili procijeniti dozimetrijom.⁹⁴ Liječenje bolnih neresektibilnih lezija može se provesti jednom vrstom liječenja ili kombinacijom, ovisno o indikaciji: radiojodna terapija, različiti oblici palijativnog onkološkog liječenja kao što su zračenje vanjskim snopom, embolizacija,^{95,96} bifosfonati, injekcije »cementa«, aplikacije 89-stroncija ili 153-samarija⁹⁷ ili radiofrekvencijska ablacija.⁹⁸ Na tablici 22. prikazane su

Tablica 22. *Liječenje koštanih metastaza*
Table 22. *Treatment of bone metastases*

Kombinacijom kirurškog zahvata (ako je moguć) i radiojoda, ako ga metastaze nakupljaju, te zračenja vanjskim snopom kod prijeteće patološke frakture ili za kontrolu boli / Combination of surgery (if possible) and radioiodine therapy if uptake is present in the metastases, and external beam radiotherapy for pathologic fracture or pain control

Aktivnosti radiojoda mogu se odrediti empirijski (150–300 mCi) ili dozimetrijom / Activity of radioiodine can be empiric (150–300 mCi) or estimated by dosimetry

Liječenje bolnih neresektibilnih lezija – jednom vrstom liječenja ili kombinacijom (ovisno o indikaciji): radiojodna terapija, različiti oblici palijativnog onkološkog liječenja (zračenje vanjskim snopom, embolizacija, injekcije »cementak«, bifosfonati, aplikacije 89-stroncija ili 153-samarija ili radiofrekvencijska ablacija) / Painful lesions that cannot be resected can be treated with single modality or in combination, depending on indication: radioiodine therapy, different modalities of palliative oncological treatment (external beam radiation, embolization, cement injections, bisphosphonates, applications of strontium-89 or samarium-153 or radiofrequency ablation)

smjernice za liječenje koštanih metastaza diferenciranog karcinoma štitnjače.

Moždane metastaze

Bolesnici s metastazama u mozgu su rijetki i imaju lošu prognozu.^{99,100} Prednost u liječenju ima kirurška resekcija metastaza, neovisno o nakupljanju radiojoda. Za neresektibilne lezije može se primijeniti standardno zračenje vanjskim snopom ili metode ciljanog pristupa (radiokirurgija).¹¹ Za multiple metastaze primjenjuje se zračenje cijelog mozga. Ako metastaze nakupljaju radiojod, može se primijeniti radiojodna terapija kojoj prethodi vanjsko zračenje cijelog mozga uz antiedematoznu terapiju.⁶⁸ Na tablici 23. prikazane su smjernice za liječenje moždanih metastaza diferenciranog karcinoma štitnjače.

Tablica 23. *Liječenje moždanih metastaza*
Table 23. *Treatment of brain metastases*

Prednost u liječenju ima kirurška resekcija metastaza – neovisno o nakupljanju radiojoda / Surgical resection of metastases is preferred – regardless of radioiodine uptake

Za neresektibilne lezije može se primijeniti standardno zračenje vanjskim snopom ili metode ciljanog pristupa (radiokirurgija) / Lesions that are not amenable to surgery should be considered for external beam radiotherapy or very targeted approach (radiosurgery)

Za multiple metastaze primjenjuje se zračenje cijelog mozga / Whole brain irradiation should be considered if multiple metastases are present

Ako metastaze u mozgu nakupljaju radiojod, može se primijeniti radiojodna terapija, kojoj prethodi vanjsko zračenje cijelog mozga uz antiedematoznu terapiju / If brain metastases do concentrate radioiodine, radioiodine therapy should be considered. However, prior to radioiodine therapy external beam radiotherapy and antiedematous therapy is recommended

Uloga lokoregionalnog zračenja vanjskim snopom

Zračenje vrata primjenjuje se kod lokalno neresektibilnih ili nepotpuno resektibilnih tumora, osobito ako ne nakupljaju radiojod, te stalnih lokalnih recidiva, dok je uloga adjuvantnog zračenja u visokorizičnih bolesnika kontroverzna, no njegova se primjena može razmotriti (tablica 24).

Uloga citotoksične kemoterapije i eksperimentalnih terapija

Primjena kemoterapije ograničena je na bolesnike s progresivom inoperabilne bolesti, koja ne odgovara na radiojodnu terapiju. Najučinkovitijim lijekom smatra se doksorubicin, sam^{101,102} ili u kombinaciji s drugim citostaticima¹⁰³ (spojevi platine, taksani, bleomicin, vinkristin...). Od novih

Tablica 24. *Uloga lokoregionalnog zračenja vanjskim snopom*
Table 24. *The role of locoregional external beam radiotherapy*

Zračenje vrata primjenjuje se kod lokalno neresektibilnih ili nepotpuno resektibilnih tumora, osobito ako ne nakupljaju radiojod, te stalnih lokalnih recidiva, dok je uloga adjuvantnog zračenja u visokorizičnih bolesnika kontroverzna, no može se razmotriti / External beam radiotherapy of the neck should be used in the management of unresectable or partially resectable tumors, especially if there is no radioiodine uptake, and in case of persistent local recurrence, while the role of adjuvant external beam radiotherapy is controversial but can be considered.

Tablica 25. *Uloga citotoksične kemoterapije i eksperimentalnih terapija*
Table 25. *The role of cytotoxic chemotherapy and experimental therapies*

Primjena kemoterapije ograničena je na bolesnike s progresivom inoperabilne bolesti, koja ne odgovara na radiojodnu terapiju / The use of chemotherapy is restricted to patients with progressive inoperable disease uncontrolled by radioiodine therapy

Najučinkovitijim lijekom smatra se doksorubicin, sam ili u kombinaciji s drugim citostaticima (spojevi platine, taksani, bleomicin, vinkristin...) / The most successful drug is doxorubicin alone or in combination with other cytostatic agents (platinum agents, taxans, bleomycin, vinkristin...)

Od novih lijekova, u kliničkim studijama intenzivno se istražuju inhibitori tirozin-kinaze i ostalih molekula duž signalnog puta uključenih u angiogenezu i proliferaciju (primjenom tzv. *antisense* tehnologije ili spojeva koji djeluju kao protutijela, receptorski antagonisti, multikinazni inhibitori ili stimulatori apoptoze). Također se ispituju različite metode genske terapije, a već dulje vrijeme pokušava se, uglavnom primjenom retinske kiseline, postići rediferencijacija stanica dediferenciranih tumora / Ongoing clinical trials of new drugs include research of tyrosine-kinase inhibitors and other molecules along the signal pathway included in angiogenesis and proliferation (by using *antisense* technology and compounds working as antibodies, receptor antagonists, multikinase inhibitors or stimulators of apoptosis). Different methods of gene therapy are also investigated, along with attempts for redifferentiation of the cells of dedifferentiated tumors, mostly with retinoic-acid

lijekova, u kliničkim studijama intenzivno se istražuju inhibitori tirozin-kinaze i ostalih molekula duž signalnog puta uključenih u angiogenezu i proliferaciju (primjenom tzv. *antisense* tehnologije ili spojeva koji djeluju kao protutijela, receptorski antagonisti, multikinazni inhibitori ili stimulatori apoptoze). Također se ispituju različite metode genske terapije, a već dulje vrijeme pokušava se, uglavnom primjenom retinske kiseline, postići rediferencijacija stanica dediferenciranih tumora¹⁰⁴ (tablica 25).

Štetni učinci terapijske primjene radiojoda

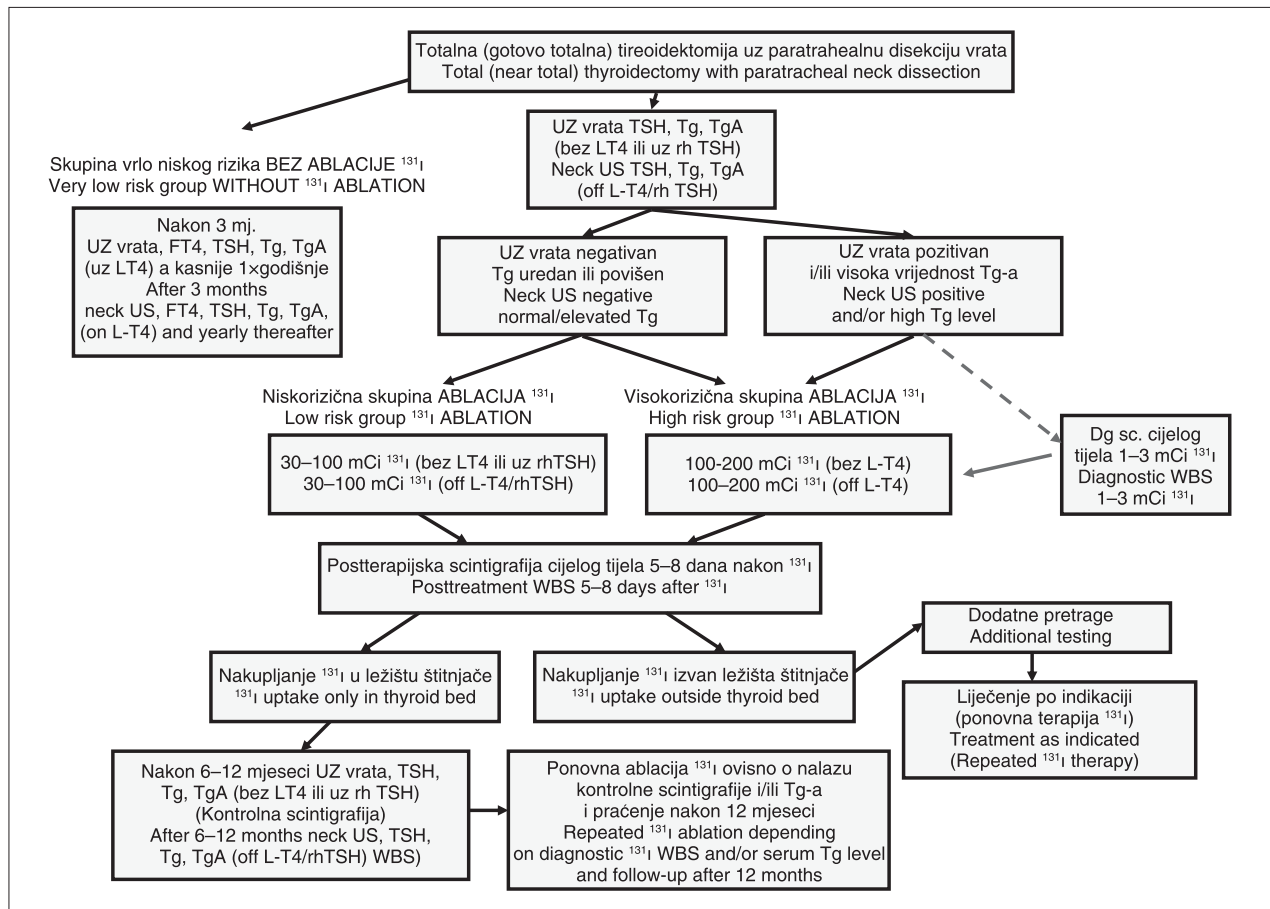
Liječenje ¹³¹I sigurna je i ciljana terapija, a najčešće nuspojave su prolazne. Štetne učinke možemo podijeliti na

Tablica 26. *Štetni učinci terapijske primjene radiojoda*
Table 26. *Adverse effects of radioiodine therapy*

Radiojodna terapija ne smije se provoditi u trudnica i dojilja / Radioiodine therapy should not be applied in pregnant and breast feeding woman
Radijacijska izloženost mjehura i gonada može se smanjiti obilnom hidracijom, a crijeva primjenom laksativa / Radiation exposure to the bladder and gonads may be limited by good hydration and colon exposure by laxative treatment

U žena, trudnoća se mora dogoditi najmanje šest mjeseci nakon liječenja radiojodom, a po mogućnosti godinu dana / In women, pregnancy should be postponed a minimum of six months after radioiodine treatment, or after one year if possible

U muškaraca, začeće treba odgoditi minimalno četiri mjeseca nakon primjene radiojoda kako bi se omogućio životni ciklus stanice spermija / In men, conception should not occur before a minimum of four months after radioiodine treatment as this allows for the life span of a sperm cell
Ponuditi mogućnost pohrane sjemena u banku sperme muškarcima kod kojih se planiraju multiple aplikacije radiojoda / Pre-treatment sperm banking should be offered to male patients if multiple applications of radioiodine are planned



Slika 3. Algoritam liječenja diferenciranog karcinoma štitnjače: Kirurško liječenje diferenciranog karcinoma štitnjače je totalna (gotovo totalna) tiroidektomija uz paratrahealnu disekciju vrata. U skupini bolesnika vrlo niskog rizika nije indicirana postoperacijska ablacijska terapija ^{131}I , već se bolesnicima odmah uvodi L-T4, a prva kontrola je 3 mjeseca nakon kirurškog zahvata kada će se bez prekidanja supstitucijske terapije L-T4 učiniti UZ vrata, FT4, TSH, Tg i TgA. Potom se bolesnici redovito prate jednom na godinu. U niskorizičnoj i visokorizičnoj skupini nužno je učiniti postoperacijski UZ vrata i Tg, TgA uz TSH stimulaciju. Ako bolesnici pripadaju niskorizičnoj skupini, a postoperacijski UZ vrata je negativan uz uredan ili povišen Tg, tada je indicirana ablacija ^{131}I u dozi 30–100 mCi (uz prekid L-T4 ili uz rhTSH). Ako bolesnici pripadaju visokorizičnoj skupini, ili je postoperacijski UZ vrata pozitivan i/ili visoka vrijednost Tg-a, tada je indicirana ablacija ^{131}I u dozi 100–200 mCi uz prekid L-T4. U slučaju pozitivnog UZ vrata ili visoke vrijednosti Tg-a, može se prije ablacije ^{131}I učiniti dijagnostička scintigrafija cijelog tijela u dozi 1–3 mCi ^{131}I , a temeljem toga nalaza može se odrediti terapijska doza ^{131}I . Postterapijska scintigrafija cijelog tijela ^{131}I izvodi se 5–8 dana nakon terapijske primjene ^{131}I . Ako se na postoperacijskim scintigramima cijelog tijela ^{131}I registrira nakupljanje samo u ležištu štitnjače, tada se bolesnici prate nakon 6 mjeseci do godinu dana kontrolnim UZ vrata, TSH, Tg, TgA i kontrolnom scintigrafijom cijelog tijela ^{131}I uz prekid L-T4 ili uz rhTSH. Ovisno o nalazu kontrolne scintigrafije cijelog tijela i Tg-a, indicirana je ponovna ablacijska terapija ^{131}I uz daljnje praćenje nakon 12 mjeseci. Ako se na postoperacijskim scintigramima cijelog tijela ^{131}I registrira nakupljanje izvan ležišta štitnjače, potrebne su dodatne pretrage i daljnje liječenje prema indikaciji (ponovna terapija ^{131}I).

Figure 3. Treatment of differentiated thyroid carcinoma: Surgical treatment of differentiated thyroid carcinoma is total (near total) thyroidectomy with paratracheal neck dissection. In very low risk patients thyroid remnant ablation is not indicated and L-T4 therapy has to be introduced immediately after surgery with first control after 3 months on L-T4 therapy performing neck US, FT4, TSH, Tg and TgA, and with regular follow-up yearly thereafter. In low and high risk patients, postoperative neck US, TSH, Tg, TgA is obligatory off L-T4 therapy. If patients are in low risk group and postoperative neck US is negative with normal or elevated Tg, thyroid remnant ablation with ^{131}I (off L-T4 or with rhTSH) is indicated with the activity 30–100 mCi. If patients are in high risk group or postoperative neck US is positive and/or serum Tg is high, thyroid remnant ablation with ^{131}I (off L-T4) is indicated with the activity of 100–200 mCi. In the case of positive neck US or high serum Tg, diagnostic WBS can be used before ablation with the activity of 1–3 mCi ^{131}I , and according to finding, the amount of administered activity of ^{131}I can be determined. Posttreatment WBS is done 5–8 days after therapeutic ^{131}I administration. If posttreatment WBS reveals ^{131}I uptake only in thyroid bed, these patients are followed-up after 6–12 months with neck US, TSH, Tg, TgA and diagnostic WBS (DxWBS). Repeated ^{131}I ablation is indicated depending on DxWBS finding and serum Tg with further follow up after 12 months. If posttreatment WBS reveals uptake outside thyroid bed, additional testing is mandatory and treatment as indicated (repeated ^{131}I therapy).

akutne i kronične. Najčešće akutne nuspojave su radijacijski sijaloadenitis, a u slučaju velikog ostatnog tkiva štitnjače radijacijski tireoiditis. Neki bolesnici mogu imati mučninu i povraćanje koji se javljaju nekoliko sati nakon primjene ^{131}I i ubrzo se smiruju. Mogu se također javiti poremećaji okusa i mirisa koji su prolazni.¹⁰⁵ Kao prevencija sijaloadenitisa savjetuje se pojačan unos tekućine te davanje limunova soka 24 sata nakon primjene radiojoda.^{106,107} Akutni tireoiditis

može se ublažiti primjenom kortikosteroida tijekom nekoliko dana. Kronični sijaloadenitis može se javiti kod viših primljenih doza ^{131}I , a tegobe su suhoća usta i povećan rizik od razvoja zubnog karijesa.^{105,106} Akutni učinci radiojoda na koštanu srž odnosno hematopoezu zanemari su ako je primljena doza na koštanu srž manja od 200 cGy.⁸⁷ Uočeno je samo neznatno prolazno smanjenje broja leukocita i trombocita. Preporučuje se u svih bolesnika prije terapijske

hura i gonada može se smanjiti obilnom hidracijom, a crijeva primjenom laksativa. U nekih bolesnika s plućnim metastazama koji su liječeni visokim dozama ^{131}I , zabilježena je plućna fibroza.

Radiojodna terapija ne smije se provoditi u trudnica i dojilja. U žena se trudnoća mora odgoditi najmanje šest mjeseci nakon liječenja radiojodom, a po mogućnosti godinu dana.¹¹⁰

Nakon radiojodne terapije u muškaraca, začecje treba odgoditi minimalno četiri mjeseca nakon primjene radiojoda kako bi se omogućio životni ciklus stanice spermija. Muškarcima u kojih se planiraju multiple aplikacije ^{131}I preporučuje se ponuditi mogućnost pohrane sjemena u banku sperme (tablica 26).

Na slici 3. prikazan je algoritam liječenja diferenciranog karcinoma štitnjače, a na slici 4. algoritam postablacijskog praćenja i liječenja bolesnika.

Sukob interesa

Svi autori Dijagnostičkih i terapijskih smjernica za diferencirani karcinom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču potpisali su izjavu o nepristranosti i izostanku sukoba interesa sljedećeg sadržaja: »Ovom izjavom potvrđujem da je moj doprinos ovom radu temeljen na poznavanju stručnih i znanstvenih činjenica vezanih uz zbrinjavanje i liječenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače te je posve neopterećen utjecajem farmaceutske industrije ili osiguravajućeg društva i ne postoji nikakav drugi sukob interesa koji bi mogao utjecati na moje iznesene stavove.

Ovim također potvrđujem suglasnost za koautorstvo u ovom radu nakon uvida u konačnu verziju teksta prije tiskanja, uz mogućnost odustajanja ili davanja izdvojenoga dodatnog mišljenja.«

Zahvala

Zahvaljujemo svim članovima Radne skupine za izradu Dijagnostičkih i terapijskih smjernica za diferencirani karcinom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču, kao i svima onima koji su svojim komentarima i prijedlozima pridonijeli izradi smjernica. Izrada smjernica financirana je dijelom iz sredstava Hrvatskog društva za štitnjaču HLZ-a, a dijelom iz sredstava projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske »Karcinogeneza u štitnjači i gušavost u Hrvatskoj« šifra projekta: 134-1342428-2430.

LITERATURA

1. *Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R i sur.* The spectrum of thyroid disease in the community: The Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1977;7:481-93.
2. *Mazzaferrri EL.* Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
3. *Horlocker TT, Hay JE, James EM, Reading CC, Charboneau JW.* Prevalence of incidental nodular thyroid disease detected during high-resolution parathyroid ultrasonography. U: *Medeiros-Neto G, Gaitan E, ur.* *Frontiers in Thyroidology*. V2. New York: Plenum Medical; 1985, str. 1309-12.
4. *Reiners C, Wegscheider K, Schicha H i sur.* Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees. *Thyroid* 2004;14(11):926-32.
5. *Ross DS.* Editorial: Nonpalpable Thyroid Nodules – Managing an Epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1938-40.
6. *Tan G, Gharib H.* Thyroid incidentalomas. Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
7. *Görges R.* The changing epidemiology of thyroid cancer. U: *Biersack H-J, Grunwald F, ur.* *Thyroid Cancer*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2005, str. 3-27.
8. *Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM.* Occult papillary carcinoma of the thyroid. A »normal« finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56(3):531-8.
9. *Martinez-Tello F, Martinez-Cabrera R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C.* Occult carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1993;12:4022-9.
10. *Neuhold N, Kaiser H, Kaserer K.* Latent carcinoma of the thyroid in Austria: A systematic autopsy study. *Endocr Pathol* 2001;12:23-31.
11. *American Thyroid Association Guidelines Taskforce.* Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:1-33.
12. *Pacini F, Schlumberger M, Dralle H i sur.* European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocr* 2006;154:787-803.
13. *British Thyroid Association Royal College of Physicians.* Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. London: Royal College of Physicians; 2002.
14. *Thyroid Carcinoma Task Force.* AAACE/AAES medical/ surgical guidelines for clinical practice: Management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2001;7:202-20.
15. *American Association of Clinical Endocrinologists.* Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12(1):63-102.
16. *Sundram F, Robinson BG, Kung A i sur.* Well-differentiated epithelial thyroid cancer management in the Asia Pacific region: A report and clinical practice guideline. *Thyroid* 2006;16(5):461-9.
17. *Twaddle S.* Clinical Practice guidelines. *Singapore Med J* 2005;46(12):681-7.
18. *Pacini F, Burroni L, Ciulli C i sur.* Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidencebased approach. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2004;31:1443-9.
19. *Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA.* Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol* 1955;15:1270-80.
20. *Elisei R, Bottici V, Luchetti F i sur.* Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: Experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163-8.
21. *Hahn JR, Lee MS, Min YK i sur.* Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001;11:73-80.
22. *Guarino E, Tarantini B, Pilli T i sur.* Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2005;15:1041-5.
23. *Kusić Z, Becker DV, Saenger EL i sur.* Comparison of 99m-Tc and 123-I imaging of thyroid nodules: correlation with pathologic findings. *J Nucl Med* 1990;31:393-9.
24. *Hegedüs L, Bonnema JS, Bennedbaek FN.* Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 24(1):102-32.
25. *Hegedüs L.* Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71.
26. *Hegedüs L, Karstrup S.* Ultrasonography in the evaluation of cold thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998;138:30-1.
27. *Hegedüs L.* Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metabol Clin N Amer* 2001;30:339-60.
28. *Papini E, Guglielmi R, Bianchini A i sur.* Risk of Malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1941-6.
29. *Gharib H, Goellner JR, Johnson DA.* Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med* 1993;13:699-709.
30. *Mateša N, Dabelić N, Tabain I, Kusić Z.* Fine needle aspiration of the thyroid. *Acta Clin Croat* 2002;41:123-31.
31. *Mateša N, Tabain I, Dabelić N, Petric V, Kusić Z.* Diagnostic Relevance of fine needle aspiration cytology for follicular lesions of the thyroid: Retrospective study. *Croat Med J* 2002;43:606-9.
32. *Tabain I, Mateša N, Kusić Z.* Accuracy of ultrasound guided fine needle aspiration in patients with nodular thyroid disease. *Acta Clin Croat* 2004;43:21-6.
33. *Mazzaferrri EL, Jhiang SM.* Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
34. *Mazzaferrri EL.* An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9:421-7.
35. *Eснаоla NF, Cantor SB, Sherman SI, Lee JE, Evans DB.* Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: A decision analysis. *Surgery* 2001;130:921-30.
36. *Friedman M, Pacella BL Jr.* Total versus subtotal thyroidectomy. Arguments, approaches, and recommendations. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23:413-27.
37. *Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ i sur.* Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998;124:958-66.
38. *Pacini F, Elisei R, Capezzone M i sur.* Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 2001;11:877-81.

39. *Tisell LE, Nilsson B, Molne J i sur.* Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 1996;20:854-9.
40. *Grebe SK, Hay ID.* Thyroid cancer nodal metastases: Biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am* 1996; 5:43-63.
41. *Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H.* Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994;18:559-68.
42. *Ito Y, Uruno T, Nakano K i sur.* An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-87.
43. *Gimm O, Rath FW, Dralle H.* Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:252-4.
44. *Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A, Puccini M, Defechereux T.* Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:167-9.
45. *Cheah WK, Arici C, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH.* Complications of neck dissection for thyroid cancer. *World J Surg* 2002;26:1013-6.
46. *Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS.* Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:857-60.
47. *Kupferman ME, Patterson DM, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS.* Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2004;114:403-6.
48. *Goropoulos A, Karamoshos K, Christodoulou A i sur.* Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004;28:1275-81.
49. *Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD i sur.* Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003;134:946-54; discussion 954-5.
50. *Lin JD, Chao TC, Huang MJ, Weng HF, Tzen KY.* Use of radioactive iodine for thyroid remnant ablation in well differentiated thyroid carcinoma to replace thyroid reoperation. *Am J Clin Oncol* 1998;21:77-81.
51. *Randolph GW, Daniels GH.* Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2002;12:989-96.
52. *Mazzaferri EL, Kloos RT.* Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1447-63.
53. *Robbins RJ, Schlumberger MJ.* The evolving role of 131-I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005;46:285-375.
54. *Hay ID, Bergstrahl EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS.* Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-7; discussion 1057-8.
55. *Pacini F, Schlumberger M, Harmer C i sur.* Post surgical use of radioiodine (131-I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation. A consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005;153:651-9.
56. *Park HM, Park YH, Zhou XH.* Detection of thyroid remnant/metastasis without stuning: An ongoing dilemma. *Thyroid* 1997;7:277-80.
57. *Lassmann M, Luster M, Hanscheid H, Reiners C.* Impact of 131-I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med* 2004;45:619-25.
58. *Pacini F, Capezzone M, Elisei R i sur.* Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1499-501.
59. *Schlumberger M, Berg G, Cohen O i sur.* Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-12.
60. *Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP i sur.* Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2000;10:573-7.
61. *Pons F, Carrio I, Estorch M, Ginjaume M, Pons J, Milian R.* Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1987;12:644-7.
62. *Koong SS, Reynolds JC, Movius EG i sur.* Lithium as a potential adjuvant to 131-I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:912-6.
63. *Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, Lambroso J, Parmentier C, Tubiana M.* Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:513-9.
64. *Edmonds CJ, Hayes S, Kermod JC, Thompson BD.* Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol* 1977;50:799-807.
65. *Haugen BR, Pacini F, Reiners C i sur.* A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877-85.
66. *Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA i sur.* A Consensus Report on the Role of Serum Thyroglobulin as a Monitoring Method for Low-Risk patients with Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-41.
67. *Pacini F, Landenson PW, Schlumberger M i sur.* Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):926-32.
68. *Luster M, Lippi F, Jarzab B i sur.* rhTSH aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocrine-Related Cancer* 2005;12:49-64.
69. *Cooper DS, Specker B, Ho M i sur.* Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998;8:737-44.
70. *Franceschi M, Kusić Z, Franceschi D, Lukinac Lj, Rončević S.* Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37(3):446-51.
71. *Pacini F, Molinaro E, Castagna MG i sur.* Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2003;88:3668-73.
72. *Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA i sur.* Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2004;61:61-74.
73. *Pacini F, Molinaro E, Lippi F i sur.* Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Journal Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5686-90.
74. *Bachelot A, Cailleux AF, Klain M i sur.* Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002;12:707-11.
75. *Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A i sur.* Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6010-6.
76. *David A, Blotta A, Rossi R i sur.* Clinical value of different responses of serum thyroglobulin to recombinant human thyrotropin in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2005;15: 267-73.
77. *Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Lebouilleux S, Travagli JP, Schlumberger M.* Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 1107-11.
78. *Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE i sur.* Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Int Med* 2003;139:346-51.
79. *Lukinac Lj, Franceschi M, Nöthig-Hus D i sur.* Endogenously Labeled Thyroid Hormones (131I-T3/T4) in Sera of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 1996;6(3):201-6.
80. *Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F.* 131-I Therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273-6.
81. *Pacini F, Agate L, Elisei R i sur.* Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic (131I) whole body scan: Comparison of patients treated with high (131I) activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 4092-7.
82. *Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J.* Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1488-92.
83. *Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M i sur.* Does radioiodine therapy have disadvantageous effects in non-iodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? *Clin Endocrinol* 2002;57:117-24.
84. *Wang W, Macapinlac H, Larson SM i sur.* [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131I) whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 2291-302.
85. *Helal BO, Merlet P, Toubert ME i sur.* Clinical impact of (18)F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (131I) scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001; 42:1464-9.
86. *Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P.* Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:91-5.
87. *Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW.* The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Radiol* 1962;87:171-82.

88. Ronga G, Filesi M, Montesano T i sur. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imag* 2004;48:12–9.
89. Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabescu Y i sur. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: Results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2004;3:825–30.
90. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F i sur. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:598–605.
91. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C i sur. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma – Surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol* 2002;56:377–82.
92. Pittas AG, Adler M, Fazzari M i sur. Bone metastases from thyroid carcinoma: Clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 2000;10:261–8.
93. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C i sur. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1568–73.
94. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS i sur. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983;309:937–41.
95. Van Tol KM, Hew JM, Jager PL, Vermey A, Dullaart RP, Links TP. Embolization in combination with radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2000;52:653–9.
96. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ i sur. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3184–9.
97. Hellman RS, Krasnow AZ. Radionuclide therapy for palliation of pain due to osteoblastic metastases. *J Palliative Med* 1998;1:277–83.
98. Posteraro AF, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Related radiofrequency ablation of bony metastatic disease. *Clin Radiol* 2004;59:803–11.
99. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3637–42.
100. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003;98:356–62.
101. Pacini F, Vitti P, Martino E i sur. Treatment of refractory thyroid cancer with adriamycin. *Drug Exp Clin Res* 1984;10:911–6.
102. Gottlieb JA, Hill CS Jr. Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 30 patients. *N Engl J Med* 1974;290:93–197.
103. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol* 1999;16:34–41.
104. Braga B, Ringel MD. Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1947–60.
105. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:1551–4.
106. Mandel SJ, Mandel I. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003;13:265–71.
107. Nakada K, Ishibashi T, Takei T i sur. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005;46:261–6.
108. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME i sur. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:1638–44.
109. Edmonds CJ, Smith T. The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *Br J Radiol* 1986;59:45–51.
110. Balenović A, Vlašić M, Sonicki S, Bodor D, Kusić Z. Pregnancy outcome after treatment with radioiodine for differentiated thyroid carcinoma. *Coll Anthropol* 2006;30(4):315–9.



**SMJERNICE HRVATSKOGA PULMOLOŠKOG DRUŠTVA
ZA DIJAGNOSTICIRANJE I LIJEČENJE ASTME U ODRASLIH**

NEVEN TUDORIĆ, ŽARKO VRBICA, FADILA PAVIČIĆ, DRAGAN KOROLIJA-MARINIĆ, VLADIMIR FIJAČKO,
TANJA FISTRIC, IVAN GUDELJ, SUZANA KUKULJ, DUBRAVKA MATANIĆ, NEVEN MICULINIĆ,
DAVOR PLAVEC, GORAN POPIĆ, SANJA POPOVIĆ-GRLE, MIRJANA TURKALJ

**HRVATSKE SMJERNICE ZA PRIMJENU EIKOZAPENTAENSKE KISELINE I MEGESTROL-ACETATA
U SINDROMU TUMORSKE KAHEKSIJE**

ŽELJKO KRZNARIĆ, ANTONIO JURETIĆ, MIRKO ŠAMIJA, RENATA DOBRILA DINTINJANA,
EDUARD VRDOLJAK, MIROSLAV SAMARŽIJA, SANJA KOLAČEK, DAMIR VRBANEC, DRAGO PRGOMET,
MIRKO IVKIĆ, MARKO ZELIĆ

SMJERNICE HRVATSKOGA PULMOLOŠKOG DRUŠTVA ZA DIJAGNOSTICIRANJE I LIJEČENJE ASTME U ODRASLIH

GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASTHMA IN ADULTS OF THE CROATIAN RESPIRATORY SOCIETY

NEVEN TUDORIĆ, ŽARKO VRBICA, FADILA PAVIČIĆ, DRAGAN KOROLIJA-MARINIĆ,
VLADIMIR FIJAČKO, TANJA FISTRIC, IVAN GUDELJ, SUZANA KUKULJ, DUBRAVKA MATANIĆ,
NEVEN MICULINIĆ, DAVOR PLAVEC, GORAN POPIĆ, SANJA POPOVIĆ-GRLE, MIRJANA TURKALJ*

Deskriptori: Astma – dijagnoza, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Diljem svijeta se radi što učinkovitije kontrole astme primjenjuju smjernice za pravilno dijagnosticiranje i zbrinjavanje ove bolesti. Do sada su u Hrvatskoj najčešće korištene smjernice Globalne inicijative za astmu (GINA). Višegodišnja implementacija ovih smjernica u značajnoj je mjeri poboljšala i ujednačila dijagnosticiranje i liječenje astme na svim razinama sustava zdravstvene skrbi. Postignuta razina znanja otvara prostor za domaće smjernice koje akceptiraju ekonomske, kulturne, pa i tradicijske značajke Hrvatske. Smatra se da liječnici uspješnije koriste smjernice u čijem su stvaranju aktivno sudjelovali, a koje su prilagođene lokalnim uvjetima rada i dostupnim lijekovima. Radi toga je Hrvatsko pulmološko društvo priredilo Hrvatske smjernice za liječenje astme koje se temelje na suvremenim saznanjima o dijagnosticiranju i liječenju ove bolesti te su usklađene s nacionalnim zdravstvenim sustavom.

Descriptors: Asthma – diagnosis, therapy; Practice guidelines; Croatia

Summary. The global use of guidelines for proper diagnosis and management of asthma was worldwide aimed toward obtaining effective control of asthma. Until now, the most often used guidelines in Croatia were the ones issued by the Global Initiative for Asthma (GINA). Their implementation significantly improved and uniformed the diagnosis and management of asthma at different levels of the national health system. The obtained level of knowledge has enabled the making of local guidelines which acknowledge economic, cultural and even traditional specificities of Croatia. It was supposed that Croatian medical professionals would more effectively use guidelines they actively supported to prepare and which were appropriated to local work environment and medicines available. Therefore, based on current scientific evidence, the Croatian Respiratory Society has prepared Croatian Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma in Adults purposed for wide use among Croatian doctors and other health professionals.

Liječ Vjesn 2007;129:315–321

Astma je važan globalni zdravstveni problem. Uočljiv je porast prevalencije astme, kao i troškova njezina zbrinjavanja. To se odnosi na izravne troškove liječenja astme, kao i one neizravne, uzrokovane poglavito izostancima s posla i smanjenom radnom učinkovitošću. Tijekom posljednjih desetljeća postignut je značajan napredak u razumijevanju prirode ove bolesti i njezinu liječenju. Afirmacija kronične upale kao osnovnoga patogenetskog mehanizma astme preusmjerila je liječenje ove bolesti sa simptomatskog k temeljnomu, protuupalnom. Danas se liječenjem astme želi postići što bolja, po mogućnosti potpuna kontrola bolesti, tj. pun, kvalitetan i normalan život. Pravilna primjena postojećih lijekova, uz mjere kontrole okoliša i dobru educiranost, u većine bolesnika omogućuje postizanje ovog cilja.¹ Svakodnevna praksa pokazuje da je usprkos navedenim pretpostavkama samo manji broj bolesnika u zadovoljavajućoj, tj. potpunoj kontroli astme, što sugerira potrebu trajnog promicanja primjerenog zbrinjavanja ove bolesti. U tom cilju rabe se smjernice za pravilno dijagnosticiranje i zbrinjavanje astme. U nas se, kao i diljem svijeta, najčešće rabe smjernice Globalne inicijative za astmu (GINA). Višegodišnja implementacija ovih smjernica u Hrvatskoj poboljšala je i ujednačila dijagnosticiranje i liječenje astme na svim razinama sustava zdravstvene skrbi. Postignuta razina znanja otvorila je

prostor za nacionalne smjernice koje bi akceptirale ekonomske, kulturne, pa i tradicijske značajke Hrvatske. Smatra se da se liječnici uspješnije koriste smjericama prilagođenim lokalnim uvjetima rada i dostupnim lijekovima. Radi toga je Hrvatsko pulmološko društvo odlučilo izraditi Hrvatske smjernice za dijagnosticiranje i liječenje astme temeljene na suvremenim saznanjima o dijagnosticiranju i liječenju ove bolesti te su usklađene s domaćim zdravstvenim sustavom.

Materijal i metode

Na prijedlog Hrvatskoga pulmološkog društva formirana je Radna skupina za izradu nacionalnih smjernica za lije-

* **KB Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Neven Tudorić, dr. med.), **Opća bolnica Dubrovnik** (mr. sc. Žarko Vrbica, dr. med.), **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb** (prof. dr. sc. Fadila Pavičić, dr. med.; Tanja Fistrić, vms; prim. dr. sc. Suzana Kukulj, dr. med.; dr. sc. Neven Miculinić, dr. med.; prim. dr. sc. Sanja Popović-Grle, dr. med.), **KBC Zagreb** (dr. sc. Dragan Korolija-Marinić, dr. med.), **KB Osijek** (mr. sc. Vladimir Fijačko, dr. med.), **KB Firule, Split** (mr. sc. Ivan Gudelj, dr. med.), **KB Sušak, Rijeka** (doc. dr. sc. Dubravka Matanić, dr. med.), **Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb** (dr. sc. Davor Plavec, dr. med.; dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med.), **Opća bolnica Pula** (mr. sc. Goran Popić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. N. Tudorić, Interna klinika Kliničke bolnice Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

Primljeno 20. lipnja 2007., prihvaćeno 27. rujna 2007.

čenje astme. Članovi Radne skupine su liječnici s višegodišnjim iskustvom u liječenju astme, edukacijskim aktivnostima te u metodologiji izrade smjernica. Odabrani su iz različitih centara Republike Hrvatske. Radnu skupinu verificiralo je Upravno vijeće Hrvatskoga pulmološkog društva.

Proces postizanja konsenzusa i izrade lokalnih smjernica proveden je sukladno sa svjetskim standardima, na način precizno definiran u literaturi.²⁻⁴ Postupak izrade radne verzije dokumenta uključio je analizu smjernica Globalne inicijative za astmu, Smjernice Britanskoga i Američkoga pulmološkog društva, kao i pretraživanje važnijih baza podataka stručne medicinske literature (Medline, Cochrane Database of Systemic Reviews).

Navodima u Smjernicama pridruženi su dokazi odgovarajuće razine. Razina dokaza »A« označava usuglašene zaključke temeljene na sustavnim pregledima velikih kontroliranih kliničkih ispitivanja (metaanalize) te rezultatima većeg broja pojedinačnih randomiziranih kliničkih ispitivanja (RKI). Razina dokaza »B« označava usuglašene zaključke temeljene na manjem broju RKI provedenih u manjem broju ispitanika, odnosno analizu podgrupa u RKI ili metaanalizama RI. Razina dokaza »C« označava usuglašene zaključke temeljene na opservacijskim ispitivanjima odnosno na nerandomiziranim KI. Navodi za koje u dostupnoj literaturi ne postoje dovoljno pouzdani dokazi i za koje je bio potreban konsenzus Radne skupine označeni su razinom dokaza »D«. Razina dokaza i njihovo podrijetlo usklađeni su sa Sackettovom klasifikacijom.⁵

U sljedećoj fazi izrade Smjernica članovima Radne skupine dostavljena je radna verzija dokumenta uz naputak da pojedini član uspoređi određeni segment dokumenta sa postojećim stručnim saznanjima te ga po potrebi korigira i/ili dopuni. Na radnom sastanku u ožujku 2006. proveden je postupak usuglašavanja sadržaja Smjernica, formuliran je dokument koji je potom dostavljen članovima Radne skupine na pregled i potvrdu. U svibnju 2006. ovaj je dokument predstavljen zainteresiranim pulmolozima, alergolozima i liječnicima opće medicine pri čemu je auditorij potaknut na diskusiju. Prikupljene primjedbe analizirane su na novom sastanku Radne skupine, a tekst smjernica je potom objavljen na internetskim stranicama Kliničke bolnice Dubrava i Dječje bolnice Srebrnjak uz mogućnost dodatne raščlambe i sugestija. Finalna verzija dokumenta prikazana je na sastanku Radne skupine u lipnju 2006. god.

Radna skupina željela je u konačnici prirediti koncizan i jednostavno primjenjiv dokument radi čega su obrađeni aspekti dijagnosticiranja i liječenja astme s najvećim praktičnim značenjem te pitanja koja prema mišljenju Radne skupine zaslužuju poseban osvrt.

Rezultati

1. Definicija astme

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova u kojoj sudjeluju brojne upalne i konstitutivne stanice te različiti upalni posrednici.⁶ Bolest se klinički manifestira ponavljanim napadajima »piskanja«, zaduhe, pritiska u prsima i kašlja. Ovi su napadaji obično udruženi s difuznom varijabilnom opstrukcijom dišnih putova koja je najčešće reverzibilna, bilo spontano ili uz liječenje. Navedena upala uzrokuje hiperreaktivnost dišnih putova na različite podražaje, a u nekih bolesnika rezultira trajnim morfološkim promjenama struktura dišnih putova što uzrokuje određeni stupanj ireverzibilne bronhoopstrukcije.

2. Dijagnoza

Dijagnoza astme temelji se na simptomima i dijagnostičkim postupcima. Spirometrijsko mjerenje plućne funkcije osnovna je metoda dijagnoze, procjene težine i praćenja liječenja astme. Spirometrijski se mjere razina bronhoopstrukcije i njezina reverzibilnost. Kriterij bronhoopstrukcije jest sniženje FEV₁ ispod 80% od očekivanoga, uz snižen omjer FEV₁/FVC. Dijagnostičku važnost ima dokaz reverzibilnosti bronhoopstrukcije (porast FEV₁ ≥12% i >200 mL) nakon udisanja salbutamola (15–20 minuta). Odsutnost reverzibilnosti ne isključuje astmu. U dijagnozi i praćenju astme može poslužiti i kućno mjerenje dnevne varijabilnosti vršnog ekspiracijskog protoka zraka (PEF). Dijagnostičku važnost ima večernji PEF ≥10% u odnosu na jutarnji (≥20% u bolesnika koji rabi bronhodilatator). U dijagnostici se još izvode specifični (alergen) i nespecifični (metakolin, histamin) bronhoprovokacijski testovi.

2.1. Podjela prema težini bolesti

Podjela prema težini bolesti temelji se na prepoznatljivim simptomima i nalazu plućne funkcije prije primijenjenog liječenja (tablica 1). Stupanj težine određuje se prema najboljem parametru. Svakom stupnju bolesti primjerena je određena razina liječenja.

U situaciji kada bolesnik uzima lijekove za astmu, određivanje stupnja težine bolesti je složeniji postupak. Tada se preporučuje, na temelju nalaza plućne funkcije i procjene simptoma, odrediti stupanj kontrole bolesti, a liječenje prilagoditi utvrđenom stupnju. U procjeni simptoma koristan je validirani upitnik o kontroli astme (ACT, *Asthma control test* Američkoga pulmološkog društva).

Tablica 1. Podjela astme prema stupnju težini u neliječenih bolesnika
Table 1. *Asthma classification (severity-based) in untreated patients*

Stupanj astme Asthma grade	Dnevni simptomi Daytime symptoms	Noćni simptomi Night-time symptoms	Plućna funkcija Pulmonary function
1. stupanj/grade I Povremena /intermittent	<1 × tjedno ili bez simptoma /<1 × weekly or without symptoms	≤2 × mjesečno /≤2 × monthly	FEV ₁ ili/or PEF: ≥80%, PEF varijabilnost <20% /≥80%, PEF variability <20%
2. stupanj/grade II Blaga trajna /mild persistent	≥1 × tjedno ali <1 × dnevno ≥1 × weekly but <1 × daily	>2 × mjesečno />2 × monthly	FEV ₁ ili/or PEF: ≥80%, PEF varijabilnost 20–30% /≥80%, PEF variability 20–30%
3. stupanj/grade III Umjerena trajna /moderate persistent	Svakodnevni, svakodnevno udisanje salbutamola/Every day, everyday salbutamol inhalation	>1 × tjedno />1 × weekly	FEV ₁ ili/or PEF: 60–80%, PEF varijabilnost >30% /60–80%, PEF variability >30%
4. stupanj/grade IV Teška trajna /severe persistent	Trajni, ograničena fizička aktivnost /Continual, limited physical activity	česti/frequent	FEV ₁ ili/or PEF: ≤60%, PEF varijabilnost >30% /≤60%, PEF variability >30%

3. Ciljevi liječenja astme

Cilj liječenja astme je potpuna kontrola bolesti. To znači nestanak simptoma, postizanje i održavanje maksimalne plućne funkcije, smanjenje broja i težine egzacerbacija, postizanje najbolje kvalitete života oboljeloga, smanjenje morbiditeta i mortaliteta te sprječavanje nastanka trajnog oštećenja plućne funkcije. Sve navedeno treba postići uz minimalne nuspojave liječenja.

4. Prevencija astme

Mjere primarne prevencije astme provode se prenatalno i u prvim godinama života. Izloženost duhanskom dimu i produktima izgaranja duhana u prenatalnom periodu i u prvim godinama života djeteta povećava rizik od ranog piskanja (razina dokaza A). Utjecaj prenatalne ekspozicije alergenima (bez obzira na vrijeme ekspozicije, vrstu i koncentracije alergena) jest dvojbena, a provedba dijetetskih mjera u trudnoći radi prevencije alergijskih bolesti u djeteta se ne preporučuje (razina dokaza A). Izbjegavanje proteina kravljeg mlijeka, jaja i ribe u prehrani dojenčeta, kao i dužina dojenja, te prehrana majke tijekom laktacije, nemaju preventivni učinak na pojavu alergijskih bolesti dišnih putova (razina dokaza A). Podaci o značenju izloženosti inhalacijskim alergenima u prvim godinama života su kontradiktorni. Manja izloženost alergenima grinja iz kućne prašine u ranome postnatalnom periodu smanjuje rizik od senzibilizacije i pojave ranih simptoma astme (razina dokaza A). Djeca koja odrastaju u okolišu s većom koncentracijom bakterijskih antigena rjeđe obolijevaju od astme (higijenska hipoteza) (razina dokaza B). Probiotici ne utječu na pojavu astme (razina dokaza B). Sekundarna prevencija astme provodi se u osoba koje su senzibilizirane na okolišne alergene, ali nisu oboljele od astme. Antihistaminici u neke djece s atopijskim dermatitisom smanjuju rizik od pojave astme (razina dokaza B), a specifična imunoterapija smanjuje rizik od astme u djece sa simptomima alergijskog rinokonjunktivitisa (razina dokaza B). Tercijarna prevencija astme znači prevenciju pogoršanja bolesti i učestalosti egzacerbacija astme. Skupe i komplicirane mjere kontrole unutarnjeg okoliša radi smanjenja koncentracije alergena grinja, kućnih ljubimaca i spora plijesni korisne su (razina dokaza B). Izbjegavanje izlaganja duhanskom dimu (aktivno i pasivno pušenje) treba preporučiti svim bolesnicima s astmom jer smanjuje učestalost i težinu simptoma, potrebu za simptomatskim lijekovima te poboljšava učinak protuupalne terapije (razina dokaza B).

5. Liječenje stabilne bolesti

Naputci navedeni u daljnjem tekstu olakšavaju terapijske odluke i pridonose ujednačenom liječenju astme, i to lijekovima za koje postoje čvrsti dokazi učinkovitosti. Astma je heterogena bolest s velikim individualnim razlikama u manifestacijama i odgovoru na primijenjeno liječenje,⁷⁻⁹ pa se nalaže pristup koji akceptira te razlike. Terapijske odluke kliničara trebaju se temeljiti na poznavanju prirodnog tijeka bolesti, mehanizama djelovanja pojedinih lijekova, ali i razumijevanju stanja, želja i mogućnosti samog bolesnika. Sukladno tomu bolesnik može i treba aktivno sudjelovati u liječenju svoje bolesti,^{10,11} a liječnik je dužan poticati i kontrolirati njegovu suradljivost te omogućiti redovito praćenje uspjeha liječenja¹² (razina dokaza B).

5.1. Nefarmakološko liječenje

U bolesnika s alergijskom astmom specifična imunoterapija (SIT) ima koristan terapijski učinak, smanjuje intenzitet, trajanje i učestalost simptoma, potrebu za lijekovima i poboljšava bronhalnu hiperreaktivnost (razina dokaza A). Učinak je bolji u monosenzibiliziranih bolesnika.¹³ Ovi se podaci odnose na supkutanu primjenu imunoterapije, dok su podaci o učinkovitosti oralne, inhalacijske, intranazalne ili sublingvalne primjene značajno oskudniji. Prije provođenja imunoterapije treba razmotriti omjer koristi i potencijalnog rizika liječenja (razina dokaza A). Kontrola okoliša radi smanjenja koncentracije alergena i onečišćenja zraka te izbjegavanje poznatih pokretača astme koristan su čimbenik uspješnog liječenja astme^{14,15} (razina dokaza B) osobito u kombinaciji s farmakološkim liječenjem (razina dokaza A). Nije dokazan učinak dijetetskih mjera na tijek i težinu astme kao ni koristan učinak uređaja za ionizaciju, filtriranje ili ovlaživanje/sušenje zraka u kući.¹⁶ Nema dovoljno dokaza da bi se alternativne i komplementarne metode liječenja (homeopatija, akupunktura, herbalni preparati) preporučile u liječenju astme.

5.2. Farmakološko liječenje

Astmu karakterizira trajno prisutna upala dišnih putova i promjenjivo suženje dišnih putova (razina dokaza A). Sukladno ovim postavkama lijekovi za astmu dijele se na simptomatske (bronhodilatatori) i temeljne (protuupalni). Kombiniranjem ovih lijekova u većine bolesnika može se postići dobra ili potpuna kontrola bolesti. Radi brzog uklanjanja simptoma rabe se simptomatski lijekovi, i to ugl. simpatikomimetici (selektivni beta₂-agonisti) brzog i kratkog djelovanja (SABA) (razina dokaza A). U našim prilikama to je salbutamol za uporabu po potrebi.

Treba istaknuti potrebu dugotrajnoga protuupalnog liječenja u svim oblicima trajne astme, često i nakon nestanka simptoma bolesti (razina dokaza A). Dokazano je da se pokazatelji aktivnosti upalne reakcije kontinuirano poboljšavaju primjenom protuupalnih lijekova u periodu dužem od godine dana (razina dokaza A). Inhalacijski glukokortikoidi (ICS) najučinkovitiji su protuupalni lijekovi u liječenju astme¹⁷⁻¹⁹ (razina dokaza A). Njihova primjena omogućuje dobru kontrolu bolesti i vjerojatno sprječava gubitak plućne funkcije karakterističan za neadekvatno liječene bolesnike (razina dokaza B). Iz praktičnih razloga važno je poznavati niske, srednje i visoke doze pojedinih ICS, kao i ekvipotentne doze različitih ICS.²⁰ Usporedne doze ICS dostupnih na našem tržištu navedene su na tablici 2.

Uz ICS, u liječenju astme se rabe i drugi protuupalni lijekovi od kojih je na našem tržištu dostupan antagonist leukotrijenskih receptora (LTRA) montelukast.²¹ Ovaj se lijek rabi u monoterapiji blage trajne astme te kao dodatak ICS u

Tablica 2. Ekvipotentne doze inhalacijskih glukokortikoida
Table 2. Equipotent doses of inhaled glucocorticoids

IGK /IGC	Niska doza Low dose	Srednja doza Medium dose	Visoka doza High dose
beklometazon /beclomethasone	200–500	500–1000	>1000
budezonid /budesonide	200–600	600–1000	>1000
flutikazon /fluticasone	100–250	250–500	>500
ciklezonid /ciclesonide	80–160	160–320	>320

Legenda/Legend:

IGK/KGC – inhalacijski glukokortikoid/inhaled glucocorticoid

težim oblicima bolesti (razina dokaza A). Simpatikomimetici (bronhodilatatori) s produženim djelovanjem (LABA) dodaju se bolesnicima sa srednje teškom i teškom trajnom astmom²² (razina dokaza A). Povećana ili trajna potreba za SABA, više od jedanput na tjedan, upućuje na lošu kontrolu bolesti i indicira promjenu primijenjene osnovne terapije. Monoterapija s LABA je apsolutno kontraindicirana u astmi jer može dovesti do slabljenja kontrole astme i do egzacerbacija opasnih za život (razina dokaza A).

5.2.1. Povremena astma

Ovaj oblik bolesti karakteriziraju relativno rijetki i blagi simptomi zbog čega u pravilu nije indicirana primjena temeljnih, protuupalnih lijekova. Dostatni su simpatikomimetici kratkog djelovanja (salbutamol) prilikom pojave simptoma, odnosno u njihovoj prevenciji (prije izlaganja poznatim pokretačima) (razina dokaza A). Brojna ispitivanja dokazuju aktivnu upalu u dišnim putovima i ove skupine bolesnika pa se sve češće raspravlja o opravdanosti primjene protuupalnih lijekova osobito radi prevencije remodeliranja bronha (razina dokaza C). Za sada ne postoji dovoljno dokaza za takav pristup, ali se preporučuje redovita kontrola plućne funkcije, uključujući bronhodilatacijski test i kod normalnog nalaza plućne funkcije te stalno praćenje razine kontrole bolesti (ACT), a kada je moguće, pratiti i objektivne pokazatelje upale (FeNO, bronhalna hiperreaktivnost, eozinofili u iskašljaju). U slučaju indikacije čini se oportunistički procijeniti terapijski učinak protuupalnog liječenja tijekom 1–3 mjeseca. Drugi razlog za uvođenje trajnoga protuupalnog liječenja u ovakvih bolesnika je težina napadaja. Protuupalno liječenje je indicirano ako su napadaji, iako rijetki, teški (razina dokaza D).

5.2.2. Blaga trajna astma

U bolesnika s blagom trajnom astmom indicirana je primjena protuupalnih lijekova (razina dokaza A). Liječenje se preporučuje započeti niskim ili srednje visokim dozama ICS.²³ Alternativni izbor je montelukast (razina dokaza A). Pri odabiru treba imati na umu da ICS imaju snažniji protuupalni učinak te učinkovitije korigiraju sve parametre kontrole astme, osobito pokazatelje plućne funkcije, broj egzacerbacija i potrebu za simptomatskim lijekovima (razina dokaza A). Montelukast ima slabiji protuupalni učinak, djelotvoran je u značajno manjeg broja bolesnika (razina dokaza A). Primjena montelukasta je jednostavnija,²⁴ a nuspojave su rjeđe²⁵ (razina dokaza A). U slučaju primjene ICS čini se primjerenijim započeti liječenje srednjim dozama lijeka (razina dokaza A). Pri kontrolnim pregledima, u razmacima od 3 mjeseca, preporučuje se sukladno stupnju kontrole sniziti dozu lijeka na najnižu koja održava potpunu kontrolu bolesti. ICS dostupni na našem tržištu imaju u ekvipotentnim dozama sličan terapijski profil (razina dokaza A). U blagoj trajnoj astmi nije indicirano započeti liječenje kombinacijom lijekova. Potpunu kontrolu bolesti treba pokušati postići i održati monoterapijom prema navedenim naputcima²⁶ (razina dokaza A).

5.2.3. Umjerena trajna astma

U ovom obliku astme liječenje se započinje kombinacijom srednjih doza ICS i simpatikomimetika dugog djelovanja (LABA) (razina dokaza A). Ovaj oblik liječenja učinkovitiji je i sigurniji od monoterapije visokim dozama ICS. Kao zamjena za LABA u kombinacijskom liječenju mogu se rabiti peroralni teofilinski preparati ili montelukast.^{27,28} Kombinacija ICS i LABA učinkovitija je nego kombinacija

ICS s teofilinom (razina dokaza B) ili montelukastom (razina dokaza A) u svim aspektima praćenja bolesti, poglavito nalazima plućne funkcije, broju egzacerbacija i potrebi za simptomatskim lijekovima. Kombinacije flutikazona i salmeterola te budezonida i formoterola imaju sličan terapijski profil (razina dokaza A). Preporučuje se kombinaciju ICS i LABA dati u jednom raspršivaču.²⁹ Ovakav način primjene povećava suradljivost bolesnika³⁰ te onemogućuje potencijalno opasnu primjenu LABA kao monoterapije. U umjerenoj trajnoj astmi cilj liječenja je potpuna kontrola bolesti uz primjenu srednjih doza ICS uz kombinaciju ili bez kombinacije s LABA ili LTRA. Ako to nije moguće postići, cilj nam je postizanje dobre kontrole bolesti kombiniranim liječenjem.

5.2.4. Teška trajna astma

Liječenje ovog oblika astme obično zahtijeva dnevnu primjenu više temeljnih lijekova. Kombinacija ICS (u visokoj dozi) i LABA temelj je liječenja trajne teške astme³¹ (razina dokaza A). Bolju je kontrolu moguće postići primjenom ICS 4 puta na dan umjesto uobičajene primjene 2 puta na dan (razina dokaza A). U slučaju neadekvatne kontrole bolesti dodaju se sustavni glukokortikoidi kao dugotrajna terapija u najnižoj mogućoj dozi (5 mg/dan) prednizolona ili ekvivalenta kao jednokratna jutarnja doza kako bi se smanjile sustavne nuspojave^{32,33} (razina dokaza A). Može se procijeniti uvođenje antikolinergika,³⁴ teofilina (razina dokaza B) i antileukotriena iako ne postoje dokazi da ovi lijekovi imaju dodatni terapijski učinak (razina dokaza B). Cilj liječenja je postići dobru kontrolu bolesti i što manji broj teških egzacerbacija te minimalizirati potrebu za primjenom sustavnih glukokortikoida. Za postizanje tog cilja opravdano je primijeniti trajno visoke doze ICS (razina dokaza A). Dokazano je da flutikazon u dozi višoj od 2.000 µg/dan može značajno smanjiti potrebu za sustavnim glukokortikoidima te smanjiti njihove nuspojave³⁵ (razina dokaza A). I u ovih bolesnika preporučuje se primjena ICS i LABA u jednom raspršivaču (razina dokaza B). U bolesnika s alergijskom srednje teškom i teškom astmom valja razmotriti uporabu monoklonskog anti-IgE-protutijela (omalizumab) kao drugu liniju liječenja (razina dokaza A). Terapijske opcije koje omogućuju sniženje doze peroralnih glukokortikoida u bolesnika s teškom trajnom astmom uključuju troleandromicin, metotreksat (razina dokaza B), ciklosporin i soli zlata.

5.3. Praćenje bolesnika

U bolesnika s astmom potrebno je redovito praćenje simptoma, plućne funkcije i stupnja kontrole astme (razina dokaza B) te nuspojave. Kod stabilne bolesti kontrola se preporučuje u intervalima ne kraćim od 3 mjeseca. Rjeđe kontrole značajno smanjuju suradnju bolesnika i obično rezultiraju lošijom kontrolom bolesti (razina dokaza B). U slučaju potpune kontrole (ACT=25 i spirometrija u granicama očekivanih vrijednosti) u trajanju od 3 do 6 mjeseci može se pokušati postupno smanjivanje terapije (razina dokaza D). U nejasnim slučajevima može se tražiti mjerenje bronhalne reaktivnosti (razina dokaza D). Ako se bolesnik liječi kombinacijom ICS i LABA, treba izostaviti LABA te nastaviti liječenje jednakom dozom ICS u monoterapiji (razina dokaza D). U tom je slučaju moguća daljnja oprezna redukcija doze ICS. Pitanje prekidanja protuupalne terapije, osobito u bolesnika sa srednje teškom trajnom astmom (u onih s teškom trajnom to u pravilu nije moguće) još je uvijek predmet diskusije. Preporučuje se postupno snižavanje do minimalne doze održavanja, evtl. do primjene jedanput na dan.

Kod odluke o prekidu protuupalnog liječenja savjetuje se objektivni pokazatelj kontrole upale (normalizacija broja eozinofila u iskašljaju, normalan nalaz NO u izdahnutom zraku, normalna reaktivnost bronha i sl.) (razina dokaza D). Ove parametre valja kontrolirati unutar nekoliko tjedana nakon izostavljanja protuupalnih lijekova, te u slučaju pogoršanja ovih nalaza, čak i u odsutnosti simptoma, ponovno uvesti temeljne lijekove (razina dokaza D). Ako tijekom redukcije doze ICS dođe do gubitka kontrole bolesti, potrebno je intenzivirati terapiju do razine uz koju je bolest bila pod kontrolom. Za uspješno liječenje astme nužno je i otkrivanje i liječenje pridruženih bolesti. Najčešća bolest pridružena astmi jest alergijski rinitis koji se nalazi kod do 75% oboljelih od astme. Iako aktivni alergijski rinitis pogoršava simptome astme, nema sigurnih dokaza da liječenje alergijskog rinitisa značajno pridonosi boljoj i uspješnijoj kontroli astme (razina dokaza A). U bolesnika s rinitisom i astmom potrebno je primijeniti maksimalno učinkovito liječenje na obje razine^{36,37} (razina dokaza A).

6. Liječenje egzacerbacije

Do akutnog pogoršanja astme najčešće dolazi zbog kontakta s visokim koncentracijama alergena, infekcije (najčešće virusne), napora ili aeroonečišćenja. Akutno pogoršanje može biti posljedica neadekvatnog liječenja protuupalnim lijekovima. Ono može nastati postepeno, za nekoliko dana ili naglo, u nekoliko sati. Odluku o načinu liječenja i potrebi hospitalizacije donosimo na osnovi procjene težine egzacerbacije (tablica 3).

Egzacerbacije astme treba liječiti kratkotrajnom primjenom sustavnih kortikosteroida jer oni smanjuju težinu pogoršanja, duljinu liječenja i potrebu za simpatikomimetikima³⁸ (razina dokaza A). Primjenu sustavnih glukokortikoida treba započeti što prije. Primjena ovih lijekova tijekom prvog sata pogoršanja značajno smanjuje potrebu za hospitalizacijom (razina dokaza B). Ovaj povoljni učinak veći je u težim egzacerbacijama i u bolesnika koji inače ne uzimaju peroralne glukokortikoide.

Doze niže od 80 mg metilprednizolona pokazale su se dovoljnim. Veće doze ne daju dodatni terapijski učinak, a povećavaju rizik od nuspojava³⁹ (razina dokaza B). Peroralna primjena jednako je učinkovita kao i sustavna (razina dokaza B). Uporaba ICS nije indicirana u akutnim pogoršanjima astme.³⁹⁻⁴¹ Uz sustavne glukokortikoide, u teškim egzacerbacijama preporučuje se kontinuirana primjena inhalacijskih simpatikomimetika jer je taj način primjene učinkovitiji od intermitentne primjene,⁴² siguran je i dobro se podnosi. Nema dokaza prednosti iv. primjene simpatikomimetika u odnosu na inhalacijske.⁴³ Magnezij sulfat (MgSO₄) u dozi od 1,2 do 2 g iv./20 min. može se primijeniti kod teškog napadaja astme, i to kod bolesnika koji ne reagiraju na standardnu terapiju. Inhalacijska primjena magnezija nije se pokazala učinkovitom (razina dokaza C).

7. Liječenje astme u trudnica

Astma nije kontraindikacija za trudnoću. U trudnica s loše reguliranom umjerenom i teškom trajnom astmom češći su preeklampsija i prijevremeni porod, a učestaliji su i perinatalni mortalitet i niža porođajna težina novorođenčeta.⁴⁴ Iako su egzacerbacije astme u trudnoći češće u žena s teškom astmom, tijekom trudnoće ne može se pouzdano predvidjeti na temelju stupnja težine astme prije trudnoće.⁴⁵⁻⁴⁷ Zbog toga su u trudnoći potrebne češće liječničke kontrole^{48,49} (razina dokaza B). Primjena simpatikomimetika kratkog djelovanja u trudnoći je sigurna, ne postoje izvještaji o

Tablica 3. Inicijalna procjena težine egzacerbacije
Table 3. Initial assessment of asthma exacerbation severity

	Blaga Mild	Umjerena Moderate	Teška ¹ Severe
Iscrpljenost /Exhaustion	Ne/No	Ne/No	Da uz paradoksnu pokrete prsnog koša Yes, with paradoxical chest wall movement
Govor u ... /Speech in...	rečenicama /sentences	frazama /phrases	riječima /words
Puls/Pulse rate	<100/min	100–120/min	>120/min ²
Paradokсни puls Paradoxical pulse	nije izražen <10 mmHg /not marked <10 mmHg	može biti izražen 10–25 mmHg /can be marked 10–25 mmHg	često izražen >25 mmHg ³ /often marked >25 mmHg ³
Centralna cijanoza Central cyanosis	Nema je /No	Može postojati /Possible	Skoro uvijek prisutna /Almost always
Intenzitet piskanja Wheeze intensity	Varijabilan /Variable	Umjereno jak do jak /Moderate to severe	Često tišina /Often silence
PEF	>75%	50–75%	<50% ili <100 L/min ⁴
Pulsna oksimetrija (HbO ₂) /Pulse oximetry	>95%	92–95%	<92% ⁵
Acidobazni status /Acide-base status	Nije potreban /Not needed	Ukoliko je loš odgovor na početno liječenje If poor response to initial treatment	Da ⁶ /Yes

¹ Bilo koji od ovih parametara ukazuje na tešku egzacerbaciju

² Any of these parameters point to severe exacerbation

³ Moguća bradikardija neposredno prije respiracijskog aresta

⁴ Possible bradycardia immediately before respiratory arrest

⁵ Nepouzdan znak opstrukcije, ukoliko ga nema može značiti i umor miškulature

⁶ Unreliable sign of obstruction, if not present it can mean muscle fatigue

⁷ Često ga nije moguće učiniti/Often it cannot be done

⁸ Mjerenje HbO₂ je važno jer neki bolesnici ne izgledaju cijanotični

⁹ /HbO₂ measurement is important because some patients do not appear cyanotic

¹⁰ PaCO₂>50 mm Hg ili PaO₂<60 mm Hg ukazuju na zatajivanje disanja

¹¹ /PaCO₂>50 mm Hg or PaO₂<60 mm Hg point to respiratory failure

evtl. teratogenosti, a mogu se primijeniti i u laktaciji (razina dokaza B). U trajnim oblicima bolesti svakodnevna primjena ICS je prvi terapijski odabir⁵⁰⁻⁵⁴ (razina dokaza B). Zbog najviše podataka o sigurnosti njihove primjene preporučuje se primjena budezonida⁵⁵⁻⁵⁷ (razina dokaza B). Ako je astma prije trudnoće bila dobro regulirana nekim drugim ICS, u trudnoći ga ne treba mijenjati (razina dokaza C). U umjereno teškoj astmi propisuju se srednje visoke doze ICS, a po potrebi se dodaju LABA (ako se srednje visokim dozama ICS ne može postići zadovoljavajuća razina kontrole bolesti). Alternativno i uz oprez mogu se dodati i teofilini s produženim djelovanjem ili antileukotrijeni. U teškoj trajnoj astmi rabe se visoke doze ICS, a po potrebi i peroralni glukokortikoidi. U egzacerbaciji astme u trudnica rabe se SABA i sustavni glukokortikoidi, a osobita se pažnja posvećuje optimalnoj primjeni kisika radi prevencije hipoksemije ploda.

Rasprava

Skupina stručnjaka okupljena pri Hrvatskome pulmološkom društvu izradila je Nacionalne smjernice za liječenje astme koristeći se međunarodno prihvaćenom znanstvenom

metodologijom.⁵⁸ Prema saznanju autora ovo su prve smjernice izrađene na rečeni način u Republici Hrvatskoj. Radna verzija Smjernica u više navrata izložena je medicinskoj javnosti na konstruktivne i utemeljene sugestije pri čemu je zamijećena potreba za pojednostavnjenjem i većom preciznošću navedenih tvrdnji, a što je u daljnjem postupku i učinjeno.

Članovi Radne skupine smatraju izradu nacionalnih smjernica potrebnom iz više razloga. Postojanje i primjena nacionalnih smjernica pridonose ujednačavaju dijagnostičkih i terapijskih postupaka te povećavaju kvalitetu zdravstvene zaštite. Naime, u kvalitetnoj zdravstvenoj zaštiti provode se samo medicinski postupci s dokazanom kliničkom učinkovitosti. Postupci za koje to ne vrijedi ne uvode se u kliničku praksu ili se iz nje izostavljaju. Ovaj stav višestruko je potvrđen u literaturi. Balogh i sur. pokazali su da je uporaba kliničkih smjernica za liječenje prijeloma zdjelice smanjila smrtnost od ove bolesti pet puta.⁵⁹

Pri donošenju dijagnostičkih i terapijskih naputaka stručne udruge imaju najveću važnost. Od 1999. god. u Velikoj Britaniji djeluje Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, NICE).⁶⁰ Stavovi koje predlaže NICE, tj. sadržaj njihovih smjernica neovisni su o zdravstvenoj administraciji, a zasnivaju se na stavovima pojedinih strukovnih udruženja. Premda ministar zdravstva Velike Britanije ima pravo predložiti administraciji da ne prihvati te stavove, to se do sada nije dogodilo.

Prihvatanje smjernica i njihova primjena lakši su kada u njihovoj izradi sudjeluju lokalni stručnjaci. Takav dokument u pravilu akceptira lokalne ekonomske, kulturne i tradicijske značajke te ima znatno veće izgleda za široku implementaciju. Konačno, nacionalne smjernice trebaju odrediti i pravno-medicinski okvir u prosudbi primjerenosti određenog medicinskog ili dijagnostičko-terapijskog postupka te omogućiti veću sigurnost liječniku-praktičaru u odabiru dijagnostičkog postupka i načina liječenja.

Iznesene nacionalne smjernice temelje se na suvremenim znanstvenim dokazima i posljednjoj reviziji smjernica GINA. Ovi podaci razrađeni su i predloženi na način za koji autori vjeruju da je primjenjiv u svakodnevnoj liječničkoj praksi. Ako je točna tvrdnja da će se smjernice uspješnije implementirati ako su utemeljene na kvalitetnim dokazima, ako nisu kontroverzne u svom sadržaju, ako su kompatibilne sa stavovima liječnika koji ih provode te ako su jasno i precizno napisane,⁶¹ onda valja pretpostaviti da će predložene Smjernice imati dobru budućnost.

Izrada Smjernica samo je prvi korak prema podizanju kvalitete liječenja astme. Nakon tiskanja ovog dokumenta potrebno je odabrati optimalan način njihove implementacije. Stručna literatura sugerira distribuciju tiskanih edukacijskih materijala tijekom kratkih radnih sastanaka s krajnjim korisnicima njihova sadržaja.⁶² Nakon toga potrebno je procijeniti uspješnost implementacije Smjernica i njihovu učinkovitost. Proces uspješne primjene Smjernica usko je vezan uz suradljivost liječnika i ostalih subjekata uključenih u sustav zdravstvene skrbi.

Radna skupina planira redovito, najmanje jedanput u petogodišnjem periodu, prilagoditi sadržaj postojećih Smjernica u skladu s recentnim znanstvenim saznanjima. U slučaju osobito važnih novosti i otkrića, korekcija će se provesti i prije navedenog roka.

LITERATURA

- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J. (GOAL Investigators Group). Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
- Herrin J, Etchason JA, Kahan JP, Brook RH, Ballard DJ, Kerr L. Effect of panel composition on physician ratings of appropriateness of abdominal aortic aneurysm surgery: elucidating differences between multispecialty panel results and specialty society recommendations. *Health Policy* 1997;42:67-81.
- Shekelle PG, Woolf H, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Developing Guidelines. *Br Med J* 1999;318:593-596.
- Korolija D, Sauerland S, Wood-Dauphinée S. Review article: Evaluation of quality of life after laparoscopic surgery. Evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc* 2004;18:879-97.
- Sackett DL, Strauss DE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM, 2. izd. London: Churchill Livingstone; 2000, str. 25-6.
- van Rensen E, Sont J, Evertse C. Bronchial CD₈ cell infiltrate and lung function decline in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:837-41.
- Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta₂ adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000;55:762-7.
- Israel E, Chinchilli VM, Ford JG. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364:1505-12.
- Iannuzzi MC, Maliarik M, Rybicki B. Genetic polymorphisms in lung disease: bandwagon or breakthrough? *Respir Res* 2002;3:15.
- Toelle BG, Ram FSF. Written individualised management plans for asthma in children and adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD002171.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD002171.pub2.
- Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD004107. DOI: 10.1002/14651858.CD004107.
- Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1997, Issue 4. Art. No.: CD000409. DOI: 10.1002/14651858.CD000409.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.
- Götzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD001187.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001187.pub2.
- Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002989. DOI: 10.1002/14651858.CD002989.
- Singh M, Bara A, Gibson P. Humidity control for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003563. DOI: 10.1002/14651858.CD003563.
- Adams N, Bestall J, Jones P. Inhaled budesonide at different doses for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2. Art. No.: CD003271. DOI: 10.1002/14651858.CD003271.
- Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled budesonide for chronic asthma in children and adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4. Art. No.: CD003274. DOI: 10.1002/14651858.CD003274.
- Adams N, Bestall JM, Jones PW. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD003534. DOI: 10.1002/14651858.CD003534.
- Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma in adults and children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD002310.pub3. DOI: 10.1002/14651858.CD002310.pub3.
- Jayaram L, Pizzichini E, Lemiere C. Steroid naive eosinophilic asthma: anti-inflammatory effects of fluticasone and montelukast. *Thorax* 2005;60:100-5.
- EH Walters, Walters JAE, Gibson, MDP. Long-acting beta agonists for stable chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD001385. DOI: 10.1002/14651858.CD001385.
- Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD004109.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004109.pub2.
- Breekveldt-Postma NS, Gerrits CM, Lammers JW. Persistence with inhaled corticosteroid therapy in daily practice. *Respir Med* 2004;98:752-9.
- Diamant Z, van der Molen T. Treating asthma: is there a place for leukotriene receptor antagonists? *Respir Med* 2005;99:655-62.
- Powell H, Gibson PG. Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. *Thorax* 2005;60:93-4.

27. Ducharme F, Schwartz Z, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003133.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003133.pub2.
28. Ram FSF, Cates CJ, Ducharme FM. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD003137.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub2.
29. Lipworth BJ, Fardon TC. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. J Allergy Clin Immunol 2004;113:78.
30. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? Eur Respir J 2005;26:819–828.
31. Walters EH, Walters J, Gibson P, Jones PW. Inhaled short acting beta2-agonist use in chronic asthma: regular versus as needed treatment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD001285. DOI: 10.1002/14651858.CD001285.
32. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled versus oral steroids for adults with chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002160. DOI: 10.1002/14651858.CD002160.
33. Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003537. DOI: 10.1002/14651858.CD003537.
34. Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD003269.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003269.pub2.
35. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD000195. DOI: 10.1002/14651858.CD000195.
36. Taramarcz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD003570. DOI: 10.1002/14651858.CD003570.
37. Cruz A. The «united airways» require an holistic approach to management. Allergy 2005;60:871–4.
38. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002178. DOI: 10.1002/14651858.CD002178.
39. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD002308. DOI: 10.1002/14651858.CD002308.
40. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. Lancet 2004;363:271–5.
41. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Brenner BE, Rowe BH. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3. Art. No.: CD002316. DOI: 10.1002/14651858.CD002316.
42. Camargo CA Jr, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD001115. DOI: 10.1002/14651858.CD001115.
43. Cates CJ, Bara A, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD000052. DOI: 10.1002/14651858.CD000052.
44. Triche EW, Saftlas AF, Belanger K. Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. Obstet Gynecol 2004;104:585–93.
45. Gluck JC. The change of asthma course during pregnancy. Clin Rev Allergy Immunol 2004;26:171–80.
46. Kwon HL. Effect of pregnancy and stage of pregnancy on asthma severity: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2004;190:1201–10.
47. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. J Allergy Clin Immunol 2003;112:283–8.
48. Beckmann CA. The effects of asthma on pregnancy and perinatal outcomes. J Asthma 2003;40:171–80.
49. Blaiss MS. Managing asthma during pregnancy. The whys and hows of aggressive control. Postgrad Med 2004;115:55–8.
50. NAEP Expert Panel Report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacological treatment – update 2004. J Allergy Clin Immunol 2005;115:34–46.
51. Namazy JA, Schatz M, Long L. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. J Allergy Clin Immunol 2004;113:427–32.
52. Namazy JA. Update in the treatment of asthma during pregnancy. Clin Rev Allergy Immunol 2004;26:139–48.
53. Norjavaara E, Gerhardsson de Verdier M. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. J Allergy Clin Immunol 2003;111:736–42.
54. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. J Allergy Clin Immunol 2004;113:1040–5.
55. Bracken MB, Triche EW, Belanger K. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. Obstet Gynecol 2003;102:739–52.
56. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R. Asthma during pregnancy. Obstet Gynecol 2004;103:5–12.
57. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004;190:737–44.
58. The AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care 2003;12:18–23.
59. Balogh Z, Caldwell E, Heetveld M, D'Amours S, Schlaphoff G, Harris I i sur. Institutional practice guidelines on Management of pelvic fracture-related hemodynamic instability: do they make a difference? J Trauma 2005;58:778–82.
60. Rawlins M. In pursuit of quality. The National Institute for Clinical Excellence. Lancet 1999;353:1079–82.
61. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice. Br Med J 1998;317:858–61.
62. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale I i sur. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. Health Technol Assess 2004;8.

**HRVATSKE SMJERNICE ZA PRIMJENU
EIKOZAPENTAENSKE KISELINE I MEGESTROL-ACETATA
U SINDROMU TUMORSKE KAHEKSIJE***

**CROATIAN GUIDELINES
FOR USE OF EICOSAPENTAENOIC ACID AND MEGESTROL ACETATE
IN CANCER CACHEXIA SYNDROME***

ŽELJKO KRZNARIĆ, ANTONIO JURETIĆ, MIRKO ŠAMIJA, RENATA DOBRILA DINTINJANA,
EDUARD VRDOLJAK, MIROSLAV SAMARŽIJA, SANJA KOLAČEK, DAMIR VRBANEC,
DRAGO PRGOMET, MIRKO IVKIĆ, MARKO ZELIĆ**

Deskriptori: Kaheksija – etiologija, patofiziologija, farmakoterapija; Anoreksija – etiologija, patofiziologija, farmakoterapija; Eikozapentaenska kiselina – terapijska upotreba, doziranje i primjena; Megestrol acetat – terapijska upotreba, doziranje i primjena; Tumori – komplikacije; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Kod velikog broja onkoloških bolesnika već pri postavljanju dijagnoze uočavamo značajan gubitak tjelesne mase, masnog tkiva, a osobito proteina uz naglašenu upalnu aktivnost. Takvo tjelesno propadanje u onkoloških bolesnika nazivamo sindromom tumorske kaheksije, uz često prisutnu anoreksiju. Tumorska kaheksija značajno utječe na proces liječenja bolesnika i stopu preživljenja. Standardnom nutritivnom potporom nije moguće zaustaviti tjelesno propadanje u sindromu tumorske anoreksije i kaheksije. U segmentu kliničke prehrane unatrag nekoliko godina osobito se propituje svrhovitost primjene eikozapentaenske kiseline (EPA) i megestrol-acetata (MA) u liječenju onkoloških bolesnika. Radna skupina koju su činili stručnjaci iz različitih područja kliničke medicine sastavila je Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u liječenju tumorske kaheksije. Izrada smjernica temelji se na dokazima iz relevantne medicinske literature. Zaključeno je da je primjena megestrol-acetata i enteralne prehrane s povišenim unosom eikozapentaenske kiseline u trajanju od 8 tjedana poželjna terapijska kombinacija u bolesnika s izraženom tumorskom anoreksijom i kaheksijom.

Descriptors: Cachexia – etiology, physiopathology, drug therapy; Anorexia – etiology, physiopathology, drug therapy; Eicosapentaenoic acid – therapeutic use, administration and dosage; Megestrol acetate – therapeutic use, administration and dosage; Neoplasms – complications; Practice guidelines; Croatia

Summary. Among many oncological patients we can notice a substantial loss of body weight, fat and proteins with significant proinflammatory activity at the time of diagnosis. This wasting condition is well known as cancer cachexia syndrome. Anorexia is important part of this syndrome. Because cancer cachexia reduces tumor response to treatment and it is an indicator of poor prognosis, we need to start correcting these nutritional deficits at once. In the presence of cancer cachexia it is extremely difficult to achieve protein anabolism and stop the body wasting by standard nutritional formulas only. During the last few years, the use of eicosapentaenoic acid (EPA) and megestrol acetate (MA) as anticachectic agents has been tested. These guidelines are intended to give evidence-based recommendations for the use of eicosapentaenoic acid and megestrol acetate in cancer cachexia syndrome. These guidelines have been developed by interdisciplinary expert group of Croatian clinicians. Based on relevant literature, we have concluded that the use of metabolic modulators such as eicosapentaenoic acid and megestrol acetate for 8 weeks may help to improve nutritional status in cachectic patients.

Liječ Vjesn 2007;129:381–386

Gubitak tjelesne mase te nezaustavljivo tjelesno propadanje važan su problem koji nastaje u više od polovice bolesnika sa zloćudnim novotvorinama.^{1,2} Tumorska kaheksija, a češće sindrom anoreksije-kaheksije, pojmovi su kojima se ovaj slijed događaja opisuje u stručnoj literaturi, ali i u svakodnevnoj komunikaciji.^{3,4} Radi se o promjenama metabolizma uz naglašenu upalnu aktivnost koje su uzrokovane brojnim čimbenicima i čija patofiziologija ni danas nije potpuno razjašnjena.

Iz kliničke prakse dobro je znan nepovoljan učinak anoreksije i kaheksije na liječenje i prognozu bolesnika koji bo-

luju od zloćudnih novotvorina.⁵ Nepobitna je činjenica da standardna nutritivna potpora, pa čak ni standardna enteralna i parenteralna prehrana ne mogu na zadovoljavajući način zaustaviti tjelesno propadanje u sindromu tumorske

** **KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.; doc. dr. sc. Drago Prgomet, dr. med.); **Klinika za tumore, Zagreb** (prof. dr. sc. Mirko Šamija, dr. med.); **KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, dr. med.; mr. sc. Marko Zelić, dr. med.); **KBC Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.); **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb** (doc. dr. sc. Miroslav Samaržija, dr. med.); **Klinika za dječje bolesti Zagreb** (prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.); **KB Sestre milosrdnice, Zagreb** (doc. dr. sc. Mirko Ivkić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ž. Krznarić, Zavod za gastroenterologiju i Centar za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr
Primljeno 20. prosinca 2007., prihvaćeno 20. siječnja 2008.

* Smjernice Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu HLZ-a, Hrvatskoga onkološkog društva HLZ-a i Hrvatskoga društva za internističku onkologiju HLZ-a. / Guidelines of Croatian Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Croatian Society of Oncology, Croatian Society of Medical Oncology, Croatian Medical Association

kaheksije. Stoga je nužno propitivanje primjene farmakološki aktivnih tvari kao što su eikozapentaenska kiselina i megestrol-acetat u uspoređivanju nepovoljnih zbivanja u sindromu anoreksije-kaheksije.^{6,7}

Svjesni problema anoreksije i kaheksije u populaciji onkoloških bolesnika u Republici Hrvatskoj te uvelike nekonzistentnog pristupa liječenju s gledišta nutritivne potporne terapije autori su uz potporu stručnih društava Zbora liječnika Hrvatske (Hrvatsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu, Hrvatsko onkološko društvo i Hrvatsko društvo za internističku onkologiju), organizirali izradu smjernica koje u ovom tekstu predstavljamo. Radna verzija smjernica predstavljena je 5. listopada 2006. u Zagrebu. Konačni je tekst revidiran tijekom kolovoza 2007. godine, uz prihvaćanje primjedbi članova radne skupine pristiglih e-poštom.

Cilj rada

Iako uvelike zanemarena u standardnom liječenju onkoloških bolesnika, nutritivna potpora neupitno je važan dio terapijskog spektra i može značajno utjecati na tijek i konačni ishod liječenja.⁸ U situaciji skučenosti materijalnih resursa nametnula se potreba za pokušajem standardiziranja pojedinih terapijskih opcija u liječenju sindroma tumorske kaheksije.

Unatrag nekoliko godina osobito je učestala primjena lijekova s farmakološkim učincima na procese anoreksije i kaheksije. Neki od njih znatno stimuliraju apetit, a drugi pokazuju važne učinke na razini citokina, smanjujući produkciju proinflammatoryh citokina i drugih medijatora koji stimuliraju katabolizam.⁸ U prvom redu nužno je propitati ulogu i mjesto primjene megestrol-acetata (MA) i eikozapentaenske kiseline (EPA) u liječenju onkoloških bolesnika. Izrada smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata učinila se stoga logičnim iskorakom.

Način rada

Tijekom 2006. godine u organizaciji Hrvatskoga liječničkog zbora održano je nekoliko stručnih sastanaka na kojima se raspravljalo o problemu terapije sindroma tumorske kaheksije. U završnoj otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 5. listopada 2006. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog onkološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora te stručnjaci iz KBC-a Zagreb, KBC-a Rijeka, KBC-a Split, KB Sestara milosrdnica, KB Jordanovac i Bolnice za dječje bolesti Zagreb. Nakon detaljnog uvida u hrvatsku medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju medicinskih dokaza, u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade smjernice za primjenu EPA-e i MA u liječenju onkoloških bolesnika u Republici Hrvatskoj.

Tijekom kolovoza 2007. godine, u jeku priprema za publiciranje smjernica, još jednom su kontaktirani svi članovi tima glede možebitnih nadopuna, a primjedbe dostavljene e-poštom uvrštene su u konačni tekst.

Sindrom anoreksije-kaheksije

Korijen riječi kaheksija dolazi od grčke riječi *kakos* koja označava loš ili zao događaj, a *hexis* označava stanje.⁹ Upravo to i jest srž značenja tumorske kaheksije: pothranje-

Tablica 1. Incidencija gubitka tjelesne mase u zloćudnim novotvorinama različitih sijela¹²

Table 1. Loss of body weight in patients with different malignant tumors¹²

Sijelo karcinoma /Cancer site	Incidencija gubitka tjelesne mase (%) /Body weight loss incidence (%)
Gušterača/Pancreas	83
Želudac/Stomach	83
Jednjak/Esofagus	79
Glava i vrat/Head and Neck	72
Kolon i rektum/Colon and rectum	55–60
Pluća/Lungs	50–66
Prostata/Prostate	56
Dojka/Breast	10–35
Onkološki bolesnici općenito /Oncological patients in general	63

nost ili loše nutritivno stanje, kontinuirano i nezaustavljivo tjelesno propadanje te loša prognoza liječenja bolesnika u kojih je sindrom tumorske kaheksije prisutan.⁵ Anoreksija često prethodi ili prati kaheksiju pa sam sindrom najčešće nazivamo sindrom tumorske anoreksije i kaheksije. Do nastanka sindroma dolazi zbog smanjenog apetita i unosa hrane (anoreksije) i povećane potrošnje tjelesnih zaliha, osobito proteina (kaheksije), a prisutan je u velikom postotku bolesnika s različitim zloćudnim tumorima.¹⁰ Gubitak tjelesne mase te gubitak masti i skeletne muskulature najuočljivije su kliničke manifestacije sindroma anoreksije-kaheksije.¹¹ Incidencija gubitka tjelesne mase u zloćudnim novotvorinama različitih sijela prikazana je na tablici 1, prilagođeno prema Lavianu i sur.¹² Sindromom anoreksije i kaheksije osobito je ugrožena skupina bolesnika koja boluje od različitih karcinoma probavnog sustava i karcinoma pluća.^{13–15} Razlozi nastanka kaheksije su primjerice: smanjen unos hrane zbog smanjenog apetita i osjećaja ranije sitosti uzrokovanog izravnim ili neizravnim utjecajem proupalnih citokina na hipotalamus, mučnine (zbog promjena u organizmu uzrokovanih tumorom ili antitumorske terapije), mehaničke opstrukcije ili oštećenja probavnog sustava (tumorom ili stanjem nakon kemoterapije, radioterapije ili kirurškog liječenja). Bol je čest problem koji znatno utječe na smanjenje unosa hrane.¹⁶ Osim poremećaja unosa, često su prisutni i poremećaji apsorpcije hrane.

Danas je neupitna činjenica da je kaheksija za razliku od običnoga gladovanja proinflammatorym zbivanje.^{4,17} Kaheksija dovodi do nastanka hipoalbuminemije i astenije, koje uz anemiju ograničavaju tjelesnu aktivnost bolesnika i smanjuju sintezu proteina. Imunosupresija je samo dio nepovoljnih događaja u ovom sindromu.¹⁸

Kaheksija je uzrokovana brojnim metaboličkim promjenama posredovanim proinflammatorym citokinima.^{19,20} Medijatori povezani s nastankom kaheksije jesu: čimbenik tumorske nekroze α (TNF- α), interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interferon γ (IFN- γ), a izlučuju ih mononuklearne stanice bolesnika. Važnu ulogu u razvoju kaheksije imaju molekule podrijetlom iz tumorskih stanica kao što su činitelj mobilizacije lipida (LMF) i činitelj indukcije proteolize (PIF). Činitelj mobilizacije lipida stimulira hidrolizu triglicerida u masnom tkivu. Činitelj indukcije proteolize aktivira NF κ B i STAT3 koji stimuliraju sintezu IL-6, IL-8, potiče ATP-ubikvintinski proteolitički put koji je najvažniji čimbenik razgradnje mišićne mase, stimulira sintezu proteina akutne faze, poglavito C-reaktivnog proteina (CRP) i smanjuje sintezu ostalih proteina u jetri.

Aktivnost citokina na različite načine mijenja metaboličke putove ugljikohidrata, masti i bjelancevina. Metabo-

lički poremećaji u kaheksiji uzrokuju velik gubitak masnog tkiva, a osobito mišićnog tkiva (čak do 80% svih tjelesnih zaliha). U sindromu tumorske kaheksije povećana je glukoneogeneza iz aminokiselina te iz laktata i glicerola. Aktiviran je Corijev ciklus, povećano je nastajanje i recikliranje glukoze, a inzulinska rezistencija velik je problem. I metabolizam lipida značajno je promijenjen. Povećana je lipoliza, povećan je obrtaj glicerola i masnih kiselina, oksidacija lipida neinhibiranih glukozom, smanjena je lipogeneza, kao i aktivnost lipoprotein lipaze. Nestalan je porast plazmatskih razina neesencijalnih masnih kiselina, kao i porast plazmatskih razina lipida. Promjene metabolizma bjelančevina od životnog su značenja u sindromu tumorske kaheksije. Povećani su mišićni katabolizam bjelančevina, ukupni obrtaj bjelančevina i jetrena sinteza bjelančevina, a smanjena mišićna sinteza bjelančevina.

Također je u dijela bolesnika utvrđeno povećanje bazalnog metabolizma za oko 100 do 300 kcal na dan, ovisno o vrsti tumora, a što može rezultirati gubitkom do kilograma tjelesne težine na mjesec.²¹ Promjene bazalnog metabolizma nisu istovrsne tako da nalazimo stanja kod kojih je bazalni metabolizam normalan ili smanjen, ali to ne utječe značajnije na zaustavljanje tjelesnog propadanja.

Procjena stanja uhranjenosti

Oko 30% hospitaliziranih bolesnika je pothranjeno, a kod većine njih pothranjenost se tijekom boravka u bolnici pogorša.²² Status bolesnika može se procijeniti s pomoću brzih probirnih (*screening*) metoda ili detaljnim i opsežnim metodama vrednovanja metaboličke ugroženosti.²³ Primjer brze probirne metode je NRS-2002, koju preporučuje Europsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu (ESPEN).²⁴ Ova je metoda korisna za procjenu statusa bolesnika pri primitku u bolnicu. Osim brze detekcije nutritivno ugroženih osoba ta metoda omogućuje i procjene mogućega daljnjeg pogoršanja stanja ovisno o popratnim bolestima te reevaluaciju bolesnika u kojih se pri primitku nutritivna ugroženost nije mogla utvrditi.²⁵

Detaljniju procjenu stanja uhranjenosti provodi educirani kliničar, pri čemu se u obzir uzimaju anamnestički podaci, klinički pregled, laboratorijski nalazi, antropometrijska mjerenja te mjerenja bazalnog metabolizma i sastava tijela. Pri pregledu bolesnika moguće je procijeniti njegovo opće stanje, izmjeriti mu tjelesnu težinu i visinu, grubu mišićnu snagu, pokretljivost i stanje hidracije. Ipak, procjena nutritivnog statusa u kliničkoj se praksi najčešće temelji na mjerenju tjelesne mase i izračunu indeksa tjelesne mase (BMI). Ako spontani, nevoljni gubitak tjelesne težine u onkološkog bolesnika u zadnjih 6 mjeseci iznosi više od 5% tjelesne mase, treba sumnjati na tumorsku kaheksiju.

Od laboratorijskih testova korisno je određivanje upalnih parametara te elektrolita u serumu (uključujući magnezij, fosfat i cink). Treba također uzeti u obzir mogući nedostatak vitamina i elemenata u tragovima. Mjerenje vrijednosti CRP-a nužno je ne samo za dijagnosticiranje stanja tumorske kaheksije. Rutinsko određivanje serumskih koncentracija citokina nije racionalan pristup. Serumski albumin koristan je prediktor kirurškog rizika, ali njegova snižena razina odraz je težine osnovne bolesti, a ne mjera uhranjenosti.

Mjerenje bioelektrične impedancije vrijedna je metoda određivanja postotka masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj težini. Poznato je da onkološki bolesnici u kaheksiji gube otprilike jednaku količinu masnog tkiva (FM), kao i »nemasnog« tkiva (FFM), najvećim dijelom iz skeletnih mišića.

Fearon je nedavno predložio jednostavan model za brzu procjenu nutritivne ugroženosti onkoloških bolesnika.²⁶ Pri gubitku tjelesne mase više od 5% unatrag 3 do 6 mjeseci, unosu hrane manjem od 1500 kcal na dan, uz vrijednost CRP-a od 10 i više možemo posumnjati na razvoj sindroma tumorske kaheksije.

Sindrom tumorske kaheksije i kvaliteta života

Tumor ima velik utjecaj na tjelesne funkcije i aktivnost onkološkog bolesnika, utječe na njegovo psihičko stanje i društveni život. Stoga međuodnos nutritivnog statusa onkološkog bolesnika i kvalitete života postaje važno pitanje, osobito kad smo svjesni silnog napretka u temeljnom onkološkom liječenju, koji je postignut u posljednjih nekoliko godina.^{27,28} Sve učinkovitija onkološka terapija znatno je produljila život mnogih onkoloških bolesnika, što nas neupitno suočava s potrebom za poboljšanjem kvalitete njihova života.²⁹ Nije zanemariv pozitivan psihološki učinak koji se javlja u bolesnika u kojih je moguće zaustaviti gubitak tjelesne težine i propadanja tjelesnih funkcija. Naime, uvriježeno je vjerovanje da održanje tjelesnog integriteta, u prvom redu tjelesne težine, ima važnu ulogu u liječenju osnovnoga tumorskog procesa.³⁰ Nasuprot tomu, gubitak tjelesne težine i drugi nutritivni problemi znatno smanjuju kvalitetu života. Istodobno postoje potvrde o korelaciji smanjenog uzimanja hrane u onkoloških bolesnika i kvalitete života.³⁰ Ravasko i sur. objavili su podatke po kojima uzimanje hrane utječe s gotovo 20% na ocjenu kvalitete života onkoloških bolesnika.³¹ Niska kvaliteta života obrnuto je proporcionalna s učincima antitumorske terapije. Pravilno provedena nutritivna potpora znatno utječe na vjerovanje bolesnika u povoljan ishod liječenja, a time i na poboljšanje kvalitete života.³²⁻³⁴

Liječenje

Kao što je već navedeno, znatan gubitak tjelesne mase utječe na ishod liječenja onkološkog bolesnika. Pogoršava se opće stanje zbog čega je oslabljen odgovor na osnovnu onkološku terapiju, produljen je oporavak nakon kirurškog liječenja te skraćeno vrijeme preživljenja u odnosu na bolesnike s istom dijagnozom koji su bolje uhranjeni.³⁵ Da bi se zaustavio trend gubitka težine, postoji više oblika usmjerene terapije.³⁶

Ovisno o stupnju kaheksije pristupi se kreću od dijetetskih savjeta o vrsti poželjnih namirnica, uvođenja dodataka normalnoj prehrani, gdje posebnu ulogu ima enteralna prehrana te enteralni pripravci s povišenim unosom EPA-e. Enteralnu prehranu na sondu ili stomu moguće je primijeniti kod težih kaheksičnih bolesnika s funkcionalnim probavnim sustavom, a bez mogućnosti dostatnog oralnog unosa. Parenteralna prehrana moguća je terapijska opcija bilo da se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s djelomičnom enteralnom prehranom.

Od svih uzročnika kaheksije najjednostavnije je utjecati na anoreksiju.^{37,38} Brojni radovi upućuju na mogućnost kontrole stvaranja proinflammatoryh citokina koji su molekularni medijatori kaheksije.³⁹⁻⁴³ U liječenju sindroma tumorske anoreksije i kaheksije danas se najviše primjenjuju glukokortikoidi, eikozapentaenska kiselina (EPA) te megestrol-acetat (MA).

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su lijekovi koji se često primjenjuju u onkoloških bolesnika. Njihov palijativni učinak u bolesnika

koji pate od tumorske kaheksije i anoreksije pokazan je u brojnim studijama, a očituje se u ograničenu povoljnom djelovanju na apetit, unos hrane te opće stanje bolesnika.⁴⁴ Kortikosteroidi smanjuju sintezu i otpuštanje IL-1 i TNF- α , čije povećano stvaranje uzrokuje anoreksiju (direktno ili preko drugih medijatora, npr. leptina ili serotonina) te na taj način ostvaruju pozitivan učinak na povećanje apetita i unos hrane. Ipak, nijedna od studija nije dokazala pozitivno djelovanje glukokortikoida na povećanje tjelesne mase. Dugoročna primjena navedenih lijekova i u ovih bolesnika dovodi do razvoja karakterističnih nuspojava (slabost, osteoporoz, imunosupresija). Prednizolon u dnevnoj dozi od 15 mg (podijeljeno na 3 doze od 5 mg) te deksametazon u dozi od 3 do 6 mg na dan imaju pozitivan učinak na apetit onkoloških bolesnika. Kada se propisuje jedan od navedenih lijekova, preporučuje se praćenje učinka liječenja u razdoblju od tjedan dana, nakon čega se liječenje može nastaviti ili prekinuti, ovisno o terapijskom odgovoru.

Eikozapentaenska kiselina

Imunonutricija se može definirati kao modulacija aktivnosti imunskog sustava ili modulacija posljedica aktiviranja imunskog sustava s pomoću nutrijenata ili osobitih sastojaka u pripravcima koji se daju u količinama većim od onih normalno prisutnih u prehrani.⁴⁵ Hrana bogata omega-3 masnim kiselinama pripada u imunomodulacijsku prehranu.⁴⁶ Mehanizam djelovanja kojim lipidi moduliraju imunski sustav prilično je izravan. Unos jednostruko nezasićenih masnih kiselina ili različitih vrsta višestruko nezasićenih masnih kiselina prehranom uvjetuje sastav masnih kiselina membranskih fosfolipida u imunskim stanicama i stanicama ciljnih tkiva na koje djeluju citokini. Djelovanjem fosfolipaza, koje se aktiviraju kao dio odgovora na traumu ili infekciju, proizvode se prostaglandini i leukotrieni. Iz toga slijedi široka lepeza fizioloških i metaboličkih promjena. Davanje različitih masnih kiselina rezultira različitim profilima oslobođenih prostaglandina i leukotriena koji će u stanovitoj mjeri utjecati na jačinu upalnog odgovora. Masti bogate ω -3 masnim kiselinama ili mononezasićene masne kiseline ili pak one siromašne ω -6 masnim kiselinama smanjuju stopu odgovora na citokine i upalu.⁴⁷ Masti bogate ω -6 masnim kiselinama imaju suprotan učinak. U pokusima na kahektičnim miševima pokazano je da eikozapentaenska kiselina (EPA) inducira supresiju »up-regulacije« ekspresije proteosoma, što je povezano s većom ekspresijom miozina, čime se zadržava količina kontraktilnih proteina.⁴⁸ Konkretno, kod raka gušterače dokazano je da je davanjem hrane bogate EPA-om tijekom 12 tjedana zaustavljen trend gubitka težine koji je iznosio prosječno 2 kg na mjesec te su bolesnici prešli u anaboličku fazu uz prosječni dobitak od 0,5 kg na mjesec.⁴⁹ U drugoj studiji utvrđeno je da davanje hrane bogate EPA-om dovodi do znatnog smanjenja proizvodnje IL-6 (16,5 na 13,7 ng/l), rasta serumske koncentracije inzulina (s 3.3 na 5 mU/l) i smanjenja broja pacijenata kod kojih se izlučuje PIF (s 88% na 40%).⁴³

Megestrol-acetat

Megestrol-acetat sintetski je derivat progesterona. Mnoge su studije dokazale da megestrol-acetat ima pozitivan učinak u liječenju tumorske kaheksije. Navedeni učinak ogleda se u poboljšanju apetita te u porastu tjelesne mase, a ovisi o primijenjenoj dozi koja iznosi od 160 mg do 1600 mg na dan (optimalna dnevna doza iznosi 800 mg).^{50,51} Preporučuje se da početna doza iznosi 160 mg na dan te se ovisno o učinku

doza može povisivati do 800 mg. Utvrđeno je, također, da porast tjelesne mase osoba koje su liječene megestrol-acetatom nije posljedica retencije tekućine, već je uglavnom uzrokovan porastom količine masnoga tkiva.⁵² Također je opažen dobitak na težini u gotovo svih bolesnika koji su lijek primali dulje od šest tjedana. Iako je pozitivan učinak navedenog spoja na porast tjelesne mase nedvojbeno dokazan, nije sasvim razjašnjeno kada treba započeti liječenje te koliko bi dugo ono trebalo trajati.⁵³ Mogući neželjeni učinci opisani pri primjeni megestrol-acetata su tromboembolijski incidenti, periferni edemi, hiperglikemija, hipertenzija, krvarenja iz uterusa te adrenalna supresija i, u slučaju naglog prekida uzimanja lijeka, adrenalna insuficijencija. Zbog navedenih nuspojava ne preporučuje se primjena ovog lijeka u bolesnika koji pate od srčanih bolesti, poremećaja zgrušavanja krvi te retencije tekućine.

Rasprava

Gubitak tjelesne mase, osobito skeletne muskulature, kao i nezaustavljivo tjelesno propadanje važni su problemi koji se javljaju u većine bolesnika sa zloćudnim novotvorinama. Tumorska kaheksija, a posebice sindrom anoreksije i kaheksije pojmovi su kojima se ovaj slijed događaja opisuje u stručnoj literaturi, ali i u svakodnevnoj komunikaciji. U ovom sindromu prisutne su metaboličke abnormalnosti uz naglašenu komponentu upalne aktivnosti. Te abnormalnosti uzrokuju brojni čimbenici, a njihov mehanizam djelovanja ni danas nije potpuno poznat.

Provokativna je ali opravdana tvrdnja da indikacija za primjenu nutritivnog liječenja postoji u gotovo svakog bolesnika u kojeg je dijagnosticirana zloćudna bolest.

Osnovni cilj terapijskih intervencija u tumorskoj kaheksiji je zaustavljanje većeg gubitka tjelesne mase i mišićnog tkiva.⁵⁴ Porast tjelesne mase, neovisno o postotku, uvijek se može smatrati pozitivnim događajem. Učinci zaustavljanja gubitka tjelesne mase povezuju se s poboljšanjem kvalitete života, u prvom redu utjecaja na razinu tjelesne aktivnosti i stupnja samopomoći. Istodobno takav trend otvara mogućnosti za agresivnije onkološko liječenje bilo da se radi o kemoterapiji, radioterapiji, kirurškom liječenju ili o njihovoj združenoj primjeni.⁵⁵

Pomnijom analizom rada koji je objavila *Jatoi*, a u kojem su uspoređivani učinci primjene MA, EPA-e ili njihove kombinacije, moguće je zaključiti da se najbolji učinak postiže istodobnom primjenom obaju pripravaka. Naime, porast tjelesne težine od 1% pa navise opažen je u 37% bolesnika koji su primali EPA-u, u 39% bolesnika koji su uzimali MA.⁵⁶ Porast tjelesne mase nalazimo u vrlo značajnih 45% bolesnika koji su istodobno uzimali EPA-u i MA.⁵⁶ U originalnom radu *Jatoi* nije komentirala ovaj rezultat jer je granicu terapijskog učinka vezala uz porast težine od 5% i više, što se u onkoloških bolesnika može smatrati neprimjerenim terapijskim ciljem.⁵⁶ S istodobnom primjenom EPA-e i MA suglasni su *Fearon* i *Laviano*, osobito u bolesnika s izraženom tumorskom kaheksijom.⁵⁷ Na tragu ovih rezultata su i smjernice koje radna skupina iznosi u ovom radu. Detaljan prikaz smjernica nalazi se na tablici 2.

Iz smjernica proizlazi da je prvi korak u pristupu nutritivnoj terapiji onkološkog bolesnika dijetetsko savjetovanje o vrsti prihvatljivih namirnica koje mogu umanjiti stupanj anoreksije ili različitih dispeptičkih tegoba.^{58,59} Drugi je korak uvođenje peroralnih nutritivnih suplemenata od kojih je osobito važno istaknuti enteralne pripravke s povišenim udjelom EPA-e. Enteralna prehrana na sondu ili stomu oblik je

Tablica 2. Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline (EPA) i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije
Table 2. Croatian guidelines for use of eicosapentaenoic acid (EPA) and megestrol-acetate in cancer cachexia syndrome

1. Malnutricija kao sastavni dio sindroma tumorske anoreksije i kaheksije čest je problem u liječenju onkoloških bolesnika
/Malnutrition as a part of tumor anorexia and cachexia syndrome is a frequent problem in the treatment of oncological patients
2. Dijagnostika malnutricije provodi se jednostavnim kliničkim indeksima i osnovnim antropometrijskim parametrima
/Malnutrition diagnostics is performed with simple clinical indexes and basic anthropometric parameters
3. Klinička prehrana je važna komponenta potpornog liječenja onkoloških bolesnika u raznim stadijima bolesti. Sindrom tumorske kaheksije javlja se i u najranijim stupnjevima bolesti.
/Clinical feeding is a significant component of supportive treatment of oncological patients in different stages of the disease. Tumor cachexia syndrome occurs in early stages, too.
4. Ovisno o stupnju tumorske kaheksije dijetetski je pristup ovakav:
/Depending on tumor cachexia grade, dietetic approach is as follows:
a) dijetetski savjet o vrsti prihvatljivih namirnica
/dietetic counselling on acceptable food
b) dodatak standardnoj prehrani u obliku oralnih suplemenata gdje posebnu ulogu ima enteralna prehrana s povišenim unosom EPA-e
/addition of oral supplements to standard nutrition, where enteral feeding with increased EPA intake plays a major role
c) enteralna prehrana na sondu ili stomu kod težih kaheksičnih bolesnika s funkcionalnim probavnim sustavom a bez mogućnosti dostatnog oralnog unosa
/enteral feeding via tube or stoma in severe cachectic patients with functional gastrointestinal tract, but without possibility of sufficient oral intake
d) djelomična ili potpuna parenteralna prehrana primjenjuje se u bolesnika koji ne toleriraju peroralni unos ili enteralnu prehranu sandom zbog oštećenja probavnog sustava
/partial or complete parenteral feeding is applied in patients who do not tolerate oral intake or enteral feeding via tube due to damaged gastrointestinal tract
5. Enteralna prehrana (visokoproteinska s povišenim unosom EPA-e, 2,2 g/dan) prvi je izbor pri primjeni nutritivne potpore u većine onkoloških bolesnika
/Enteral feeding (high in protein with increased EPA intake, 2.2 g/day) is the first choice in nutritional support in the majority of oncological patients
6. Megestrol-acetat je učinkovit u liječenju bolesnika sa sindromom anoreksije-kaheksije (400–800 mg/dan) i prvi je izbor u farmakoterapiji sindroma tumorske anoreksije-kaheksije
/Megestrol acetate is effective in the treatment of patients with anorexia-cachexia syndrome (400–800 mg/day), and the first choice in medical treatment of tumor anorexia-cachexia syndrome
7. Primjena megestrol-acetata i enteralne prehrane s povišenim unosom EPA-e u trajanju od najmanje 8 tjedana poželjna je terapijska kombinacija
/Administration of megestrol acetate and enteral feeding with increased EPA intake during a minimum of 8 weeks is an advisable therapeutic combination

nutritivnog liječenja kod kaheksičnih bolesnika u kojih je probavni sustav u funkciji, a nije moguć peroralni unos hrane.⁸ Djelomična ili potpuna parenteralna prehrana primjenjuje se u bolesnika koji ne podnose peroralni unos ili enteralnu prehranu sandom zbog oštećenja probavnog sustava.⁶⁰ Enteralna prehrana (visokoproteinska s povišenim unosom EPA-e, 2,2 g/dan) prvi je izbor pri primjeni nutritivne potpore u većine onkoloških bolesnika. Prednosti enteralne prehrane u odnosu na druge oblike nutritivne potpore, a osobito u usporedbi s parenteralnom dobro su znane.⁶¹

Megestrol-acetat je učinkovit u liječenju bolesnika sa sindromom anoreksije-kaheksije (400–800 mg/dan) i prvi je izbor u farmakoterapiji sindroma tumorske anoreksije i kaheksije. Iz preporuka proizlazi da je primjena megestrol-acetata i enteralne prehrane s povišenim unosom EPA-e (2,2 g/dan) u trajanju od najmanje 8 tjedana poželjna terapijska kombinacija u bolesnika s različitim stupnjevima sindroma tumorske anoreksije i kaheksije.

Zaključak

Tumorska kaheksija i posljedično tjelesno propadanje neugodno je i frustrirajuće stanje, u prvom redu za bolesnike i njihove obitelji, ali i liječnike koji se suočavaju sa stanjem koje je teško uspješno liječiti. Cilj radne skupine koja je izradila Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u bolesnika sa slikom tumorske anoreksije i kaheksije jest standardiziranje postupaka liječenja u sklopu nutritivne potpore. Eikozapentaenska kiselina i megestrol-acetat učinke postižu interakcijama na staničnim i molekularnim strukturama, a ne samo klasičnim povećanjem unosa nutrijenata i energije.⁶² Brojne pretkliničke i kliničke studije dokazale su učinkovitost obaju pripravaka. Enteralna primjena eikozapentaenske kiseline u standardnoj dnevnoj dozi od 2,2 g te primjena megestrol-acetata u dozi od 400 mg u trajanju od najmanje 8 tjedana poželjna je kombinacija koja je temelj Hrvatskih smjernica predstavljenih u ovom članku.

LITERATURA

1. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002;2: 826–71.
2. Argiles JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9(Suppl 2):S39–S50.
3. Fearon K, Barber M, Moses A. The cancer cachexia syndrome. *Surg Oncol Clin N Am* 2001;10:109–26.
4. Esper D, Harb W. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr Clin Pract* 2005;20:369–76.
5. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345–50.
6. Van Bokhorst-de van der Schueren MA. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9(Suppl 2): S74–S83.
7. Inui A. Cancer anorexia – cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002;52:72–91.
8. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F i sur. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006;25:245–59.
9. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000;133:622–34.
10. Jatoi A, Kumar S, Sloan JA, Nguyen PL. On appetite and its loss. *J Clin Oncol* 2003;21(Suppl 9):79–81.
11. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9(Suppl 2):S51–S63.
12. Laviano A, Meguid MM, Inui A i sur. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome – when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:158–65.
13. Krznarić Z, Vranesic D, Vučelic B. Prevalence of malnutrition in gastroenterology inpatients in Croatia. *Clin Nutr* 2003;22(Suppl 1):S101.
14. Wigmore SJ, Plester CE, Richardson RA, Fearon KC. Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1997;75:106–9.
15. Juretić A, Vegar V, Predrijevac D i sur. Nutritional screening of patients undergoing surgery or oncological treatment in four Croatian hospitals. *Croat Med J* 2004;45:181–7.
16. Kyle UG, Genton L, Pichard C. Hospital length of stay and nutritional status. *Curr Opin Clin Nutr Met Care* 2005;8:397–402.
17. Rosenbaum K, Wang J, Pierson RN Jr, Kotler DP. Time-dependent variation in weight and body composition in healthy adults. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:52–5.
18. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B i sur. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: A randomized control trial. *Cancer* 1998;8:395–402.
19. Morley JE, Thomas DR, Wilson M-MG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83:735–43.
20. Ockenga J, Valentini L. Review article: anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:583–94.
21. Dempsey DT, Feuer ID, Knox LS i sur. Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients. *Cancer* 1984;53:1265–73.
22. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *Br Med J* 1994;308:954–8.
23. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol* 2005;6:334–43.
24. Kondrup J, Allison M, Elia M i sur. ESPEN guidelines for nutritional screening 2002. *Clinical Nutrition* 2003;22(4):415–21.

25. *Davies M.* Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9S2:S64-S73.
26. *Fearon KC, Barber MD, Moses AG i sur.* Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* 2006;24:3401-7.
27. *Sloan JA, Frost MH, Berzon R i sur.* The clinical significance of quality of life assessments in oncology: a summary for clinicians. *Support Care Cancer* 2006;14:988-98.
28. *Gupta D, Lis CG, Granick J i sur.* Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *J Clin Epidemiol* 2006;59:704-9.
29. *Tian J, Chen JS.* Nutritional status and quality of life of the gastric cancer patients in Changle County of China. *World J Gastroenterol* 2005;11:1582-6.
30. *Daputo JJ, Servente L, Francolino C, Hahn EA.* Determinants of quality of life in patients with cancer. *Cancer* 2005;103:1072-81.
31. *Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME.* Impact of nutrition on outcome: A prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005;27:659-98.
32. *Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M.* Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radiother Oncol* 2003;67:213-20.
33. *Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J.* Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 2004;23:239-47.
34. *Bauer JD, Capra S.* Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer* 2005;13:270-4.
35. *Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D.* Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998;34:503-9.
36. *Barber M.* The pathophysiology and treatment of cancer cachexia. *Nutr Clin Pract* 2002;17:203-9.
37. *Femia RA, Goyette RE.* The science of megestrol acetate delivery: potential to improve outcomes in cachexia. *Biodrugs* 2005;19:179-87.
38. *Bruera E, Strasser F, Palmer JL i sur.* Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2003;21:129-34.
39. *Moses AWG, Slater C, Preston T i sur.* Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3-fatty acids. *Br J Cancer* 2004;90:996-1002.
40. *Burns CP, Halabi S, Clamon G i sur.* Phase II study of high dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer* 2004;101:370-8.
41. *Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA i sur.* Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2000;36:177-84.
42. *Barber MD, Ross JA, Voss AC i sur.* The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999;81:80-6.
43. *Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Ross JA.* Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin Sci* 1997;92:215-21.
44. *Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA i sur.* Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus flouxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999;17:3299-306.
45. *Grimble RF.* Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:216-22.
46. *Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MA i sur.* Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006;28:5-23.
47. *Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS i sur.* The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition* 1996;12(Suppl):527-30.
48. *Whitehouse AS, Smith HJ, Drake JL, Tisdale MJ.* Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. *Cancer Res* 2001;61:3604-9.
49. *Barber MD, Fearon KCH, Tisdale MJ i sur.* Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patient with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Cancer* 2001;40(2):118-24.
50. *Aisner J, Parnes H, Tit N i sur.* Appetite stimulation and weight gain with megestrol acetate. *Semin Onc* 1990;17:2-7.
51. *Tchekmedyan NS, Tait N, Moody M, Aisner J.* High-dose megestrol acetate. A possible treatment for cachexia. *JAMA* 1987;257:1195-8.
52. *Loprinzi CL, Schaid DJ, Dose AM i sur.* Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1993;11:152-4.
53. *DeConno F, Zecca ME, Balzarini A i sur.* Caraceni Megestrol acetate for anorexia in patients with far-advanced cancer: A double-blind controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 1998;34:1705-9.
54. *Mutlu E, Mobarhan S.* Nutrition in the care of the cancer patient. *Nutr Clin Care* 2000;3:3-23.
55. *Isering EA, Capra S, Bauer JD.* Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck. *Br J Cancer* 2004;91:447-52.
56. *Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL i sur.* North Central Cancer Treatment Group. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004;22:2469-76.
57. *Fearon K, Laviano A, Bosaeus I.* Nutritional support in cancer patients. LLL Course. 29th ESPEN, Prague 2007. (Krznarić, Ž. usmeno priopćenje).
58. *Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K.* Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001;93:380-3.
59. *Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal P, Camilo M.* Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1431-8.
60. *Fearon KCH, von Meyenfeldt MF, Moses W i sur.* Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: A randomised double blind trial. *Gut* 2003;52:1479-86.
61. *Krznarić Ž, Dika Ž.* Usporedba enteralne i parenteralne prehrane. *Medicina* 2003;42:229-36.
62. *Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M.* How relevant are cytokines in colorectal cancer wasting? *Cancer J* 2007;13(6):392-8.



**SMJERNICE IZ KARDIOPULMONALNE REANIMACIJE
EUROPSKOG VIJEĆA ZA REANIMATOLOGIJU 2005.**

SILVIJA HUNYADI-ANTIČEVIĆ, INGRID BOŠAN-KILIBARDA, ŽELJKO ČOLAK,
BORIS FILIPOVIĆ-GRČIĆ, IVAN GORNIK, INES LOJNA-FUNTAK, ZDRAVKA POLJAKOVIĆ,
ALEKSANDAR SCHNAPP, BRANKA TOMLJANOVIĆ

**SMJERNICE IZ KARDIOPULMONALNE REANIMACIJE
EUROPSKOG VIJEĆA ZA REANIMATOLOGIJU 2005.**

EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL GUIDELINES FOR RESUSCITATION 2005

SILVIJA HUNYADI-ANTIČEVIĆ, INGRID BOŠAN-KILIBARDA, ŽELJKO ČOLAK,
BORIS FILIPOVIĆ-GRČIĆ, IVAN GORNIK, INES LOJNA-FUNTAK, ZDRAVKA POLJAKOVIĆ,
ALEKSANDAR SCHNAPP, BRANKA TOMLJANOVIĆ*

Deskriptori: Kardiopulmonalna reanimacija – standardi, metode; Defibrilacija – standardi, metode;
Srčani arrest – liječenje; Napredno održavanje života; Smjernice

Sažetak. Sažetak smjernica iz kardiopulmonalne reanimacije Europskog vijeća za reanimatologiju 2005.: **Osnovno održavanje života odraslih** – Omjer između kompresija na prsnu kost i udaha je 30:2 za sve odrasle žrtve kardijalnog aresta. **Uporaba automatskih vanjskih defibrilatora** – Dâ se jedan električni šok, nakon čega odmah slijede dvije minute neprekidnog KPR-a. **Napredno održavanje života odraslih** – U izvanbolničkim uvjetima kada zdravstveni djelatnici nisu bili svjedoci kardijalnog aresta, a opremljeni su manualnim defibrilatorom, započinje se KPR u trajanju od 2 minute prije defibrilacije. Preporučena početna energija za bifazne defibrilatore je 150–200 J za prvi električni šok, 150 – 360 J za drugi i sve sljedeće. Preporučena energija za monofazni defibrilator je 360 J za početni i sve sljedeće električne šokove. Provjere ritma moraju biti brze, a puls se provjerava samo onda ako se pojave znakovi života. Adrenalin se daje 1 mg iv. čim se uspostavi intravenski put i ponavlja se svake 3–5 minuta sve dok se ne uspostavi spontana cirkulacija. Treba razmišljati o primjeni trombolitičke terapije ako se misli da je kardijalni arrest posljedica suspektne ili dokazane plućne embolije. Odrasli pacijenti bez svijesti, sa spontanom cirkulacijom, nakon VF kao uzroka izvanbolničkoga kardijalnog aresta, trebaju biti pothlađivani tijekom 12–24 h na 32–34°C. **Osnovno održavanje života djece** – Spašavatelj-laik ili jedan spašavatelj koji je nazočan kardiopulmonalnom arestu djeteta započinje reanimaciju s 5 udaha i nastavlja s omjerom 30:2 kao kod osnovnog održavanja života odraslih. Dva ili više spašavatelja s dužnošću da reagiraju primjenjivat će omjer 15:2 u djece do početka puberteta. **Napredno održavanje života djece** – Pri uporabi manualnog defibrilatora za prvi i za sljedeće električne šokove treba koristiti energiju od 4 J/kg (bifaznog ili monofaznog oblika vala). Adrenalin treba primijeniti intravenski ili intraosealno u dozi od 10 µg/kg (0,01 mg/kg) i ponavljati svake 3 – 5 min. **Održavanje života novorođenčadi** – Zaštititi novorođenče od gubitka topline. Standardna reanimacija u rađaonici provodi se 100%-tnim kisikom. Sukcija mekonija iz nosa i usta novorođenčeta prije rođenja njegovih prsa (intrapartalna sukucija) nije učinkovita i više se ne preporučuje.

Descriptors: Cardiopulmonary resuscitation – standards, methods; Electric countershock – standards, methods;
Heart arrest – therapy; Advanced cardiac life support; Practice guidelines

Summary. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005 summary: Adult basic life support – The ratio of compressions to ventilations is 30:2 for all adult victims of cardiac arrest. **Automated external defibrillation** – A single defibrillatory shock is delivered, immediately followed by two minutes of uninterrupted CPR. **Adult advanced life support** – In out-of-hospital cardiac arrest attended, but unwitnessed, by healthcare professionals equipped with manual defibrillators, give CPR for 2 minutes before defibrillation. The recommended initial energy for biphasic defibrillators is 150–200 J, for second and subsequent shocks is 150–360 J. The recommended energy when using a monophasic defibrillator is 360 J for both the initial and subsequent shocks. Rhythm checks must be brief, and pulse checks undertaken only if an organised rhythm is observed. Adrenaline is given 1 mg i.v. as soon as intravenous access is obtained, and repeated every 3–5 min thereafter until return of spontaneous circulation is achieved. Consider thrombolytic therapy when cardiac arrest is thought to be due to proven or suspected pulmonary embolus. Unconscious adult patients, with spontaneous circulation, after out-of-hospital VF cardiac arrest should be cooled to 32–34°C for 12–24 hours. **Paediatric basic life support** – Lay rescuers or lone rescuers witnessing paediatric cardiac arrest will start with 5 rescue breaths and continue with the 30:2 ratio as taught in adult BLS. Two or more rescuers with a duty to respond will use the 15:2 ration in a child up to the onset of puberty. **Paediatric advanced life support** – When using a manual defibrillator, a dose of 4 J/kg (biphasic or monophasic waveform) should be used for the first and subsequent shocks. Adrenaline iv. or i.o. should be given at the dose of 10 µg/kg (0.01 mg/kg) and repeated every 3–5 minutes. **Neonatal life support** – Protect the newborn from heat loss. Standard resuscitation in delivery room should be made with 100% oxygen. Suctioning meconium from the baby's nose and mouth before delivery of the baby's chest (intrapartum suctioning) is not useful and no longer recommended.

Liječ Vjesn 2006;128:3–12

* **Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb** (Silvija Hunyadi-Antičević, dr. med.; dr. sc. Ivan Gornik, dr. med.); **Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Zagreb** (Željko Čolak, dr. med.); **Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb** (Boris Filipović-Grčić, dr. med.); **Klinika za neurologiju, KBC Zagreb** (Zdravka Poljaković, dr. med.); **Klinika za otorinolaringologiju, KBC Zagreb** (Ines Lojna-Funtak, dr. med.);

Ustanova za hitnu medicinsku pomoć Zagreb (Ingrid Bošan-Kilibarda, dr. med.; Aleksandar Schnapp, dr. med.; Branka Tomljanović, dr. med.)
Adresa za dopisivanje: Dr. S. Hunyadi-Antičević, Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora, Šubićeva 9, 10 000 Zagreb
Primljeno 3. siječnja 2006., prihvaćeno 10. siječnja 2006.

1. UVOD

Prošlo je pet godina od izdavanja preporuka za kardiopulmonalnu reanimaciju »Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiovascular Care (ECC)«.¹

Europsko vijeće za reanimatologiju [European Resuscitation Council (ERC)] na tom je dokumentu baziralo svoje upute za reanimaciju.²⁻⁷

Znanost o reanimaciji neprestano se razvija te se kliničke smjernice moraju redovito obnavljati u skladu s novim dostignućima i tako upućivati zdravstvene djelatnike na najbolju kliničku praksu. U razdoblju unutar svakih pet godina, nakon kojih se obavljaju značajnije revizije smjernica, privremene savjetodavne tvrdnje služe informiranju zdravstvenih djelatnika o novim terapijskim mogućnostima koje bi mogle značajno utjecati na ishod liječenja.

1.1. Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora

Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora jedan je od 22 punopravna člana Europskog vijeća za reanimatologiju (ERC). Od svog osnutka 2002. godine naše društvo provodi edukaciju iz kardiopulmonalne reanimacije (KPR) za zdravstvene djelatnike i jedino je stručno društvo u Hrvatskoj koje je od ERC-a opunomoćeno za prevođenje, prilagođavanje i primjenu njihovih smjernica u našoj zemlji. Stoga ovaj pregled najnovijih smjernica iz kardiopulmonalne reanimacije 2005. godine na hrvatskom jeziku, odmah nakon njihova objavljivanja, pruža našim liječnicima mogućnost da putem nacionalnoga stručnog časopisa budu upoznati s najvažnijim promjenama te da ih što prije mogu početi primjenjivati u svojoj svakodnevnoj kliničkoj praksi. Uz ovaj tekst priložena je džepna kartica s najvažnijim algoritmima osnovnog i naprednog oživljavanja odraslih i djece, kao i s pregledom najčešće davanih lijekova u reanimaciji i zbrinjavanju hitnog bolesnika. Naše društvo uskoro će objaviti i prijevod džepnog izdanja smjernica ERC-a, dok će polaznicima tečajeva iz kardiopulmonalne reanimacije biti dostupni priručnici na hrvatskom jeziku, kao i ostali edukacijski materijali. Detalji o datumima tečajeva, kao i ostale korisne informacije mogu se naći na našoj web stranici www.crorc.org.

1.2. Znanstveni konsenzus

Međunarodna organizacija »International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)« osnovana je 1993. godine. Njezina se zadaća sastoji u tome da identificira i u cijelo-

sti sagleda međunarodne znanstvene dosege koji se odnose na kardiopulmonalnu reanimaciju te da ponudi konsenzus u svezi s preporukama za liječenje. Proces najnovije revizije smjernica za reanimaciju počeo je 2003. godine kada su predstavnici ILCOR-a definirali teme koje su zahtijevale evaluaciju dokaza, te su imenovali međunarodne stručnjake za njihovu reviziju. Da bi se osigurao konzistentan i temeljit pristup, izrađen je radni predložak koji sadržava upute razrađene korak po korak kako bi se stručnjacima olakšalo dokumentiranje pregledane literature, evaluacija različitih studija, određivanje razine dokaza i stvaranje preporuka. Sveukupno je 281 stručnjak obradio 403 radna predloška s 276 naslova. Ukupno je 380 ljudi iz 18 zemalja prisustvovalo je međunarodnoj konferenciji »International Consensus Conference on ECC and CPR Science with Treatment Recommendations (C2005)« koja se održala u Dallasu u siječnju 2005. godine. Znanstveni stavovi i preporuke za liječenje prihvaćeni su od sudionika konferencije te su objavljeni kao »2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations (CoSTR)«.⁸⁻¹¹

1.3. Od znanosti do smjernica

Organizacije za reanimatologiju koje djeluju u okviru ILCOR-a objavljuju zasebne preporuke za reanimaciju u skladu sa znanstvenim postavkama sadržanima u konsenzusu, koje također podrazumijevaju geografske, ekonomske i sistemske razlike u praksi kao i dostupnost medicinske opreme i lijekova. »Smjernice za reanimaciju ERC-a 2005« izvedene su iz gore navedenog CoSTR dokumenta, a ujedno predstavljaju i konsenzus članova Izvršnog odbora ERC-a. Navedeni odbor smatra ove nove preporuke najučinkovitijim intervencijama koje se ujedno i lako usvajaju, a koje su bazirane na sadašnjim znanstvenim dostignućima, istraživanjima i iskustvima. Neizbježno je, čak i u granicama Europe da će razlike u raspoloživosti lijekova, opreme i osoblja, zahtijevati određene prilagodbe ovih uputa na lokalnoj, regionalnoj i nacionalnoj razini.¹²

1.4. Lanac preživljavanja

Aktivnosti koje pridonose preživljavanju osoba s iznenadnim kardijalnim arestom definirane su pojmom »lanac preživljavanja«. Prijašnji »lanac preživljavanja« sastojao se od ranog prepoznavanja hitnog stanja i zvanja hitne medicinske pomoći, ranog započinjanja kardiopulmonalne reanimacije, rane defibrilacije i ranog započinjanja naprednih mjera održavanja života. Lanac preživljavanja kod novoro-



Slika 1. Lanac preživljavanja

denčadi i djece podrazumijeva prevenciju stanja koja mogu dovesti do kardiopulmonalnog aresta, rano započinjanje kardiopulmonalne reanimacije, rano zvanje hitne medicinske pomoći i rano započinjanje naprednih mjera održavanja života. U bolnicama je značenje ranog prepoznavanja kritično bolesnog pacijenta i pozivanje hitnoga medicinskog tima već dobro prihvaćeno. Prijašnje smjernice za reanimaciju nisu pružale dovoljno informacija o liječenju bolesnika tijekom postreanimacijske faze. Postoje značajne razlike u načinu liječenja komatoznih bolesnika koji su preživjeli kardijalni arest, u prvih nekoliko sati, kao i u prvih nekoliko dana nakon što je uspostavljena spontana cirkulacija. Razlike u načinu liječenja među bolnicama u ovoj fazi mogu objasniti određene varijabilnosti i u ishodu liječenja nakon kardijalnog aresta.

Važnost prepoznavanja kritičnog stanja i /ili angine pektoris te prevencija kardijalnog aresta (unutar ili izvan bolnice) i postreanimacijsko liječenje istaknuti su uvođenjem tih elemenata u ovaj novi »lanac preživljavanja« sastavljen od četiri prstena (Slika 1). Prvi prsten upozorava na važnost prepoznavanja rizika od nastanka kardijalnog aresta kod pojedinih osoba i pozivanja stručne pomoći s namjerom da se ranim započinjanjem liječenja arest spriječi. Dva središnja prstena prikazuju povezanost KPR-a i defibrilacije kao osnovnih komponenata rane reanimacije u namjeri da se ponovno uspostavi život. Posljednji prsten, postreanimacijsko liječenje, upućuje na održavanje funkcija, posebice funkcije mozga i srca.

1.5. Univerzalni algoritam

Algoritmi za osnovne i napredne mjere održavanja života u djece i odraslih izmijenjeni su u skladu s preporukama ERC-a. Naravno se težilo tomu da algoritmi budu što jednostavniji te prikladni za reanimaciju u različitim okolnostima. KPR započinjemo ako je osoba bez svijesti ili ne reagira te ne diše normalno (zanemarujući rijetke povremene uzdahe). Isti odnos kompresije prsnog koša i ventilacije u omjeru **30:2** primjenjuje se ako jedna osoba izvodi reanimaciju odrasle osobe ili djeteta (isključujući novorođenčad) u izvanbolničkim uvjetima, što vrijedi i za sve kardiopulmonalne reanimacije odraslih osoba. Taj jedinstveni odnos kompresije prsnog koša i ventilacije preporučuje se da bi se olakšalo učenje i zadržavanje vještine te povećao broj kompresija, a smanjilo njihovo prekidanje.

Nakon što je priključen defibrilator, ako se radi o ritmu koji se defibrilira, izvodi se samo jedna defibrilacija. Neovisno o tome koji smo ritam dobili, nastavlja se s vanjskom masažom srca i kompresijama (u trajanju od 2 minute, omjer kompresija-ventilacija 30:2) odmah nakon defibrilacije, s ciljem skraćivanja vremena »bez cirkulacije«. Mjere naprednog održavanja života predstavljene su u središnjem okviru algoritma. Nakon što je dišni put osiguran trahealnim tubusom, laringalnom maskom ili Combitubeom, za vrijeme kompresija izvodi se kontinuirana ventilacija frekvencije 8–10/min bez pauze za vrijeme kompresija.

1.6. Kvaliteta kardiopulmonalne reanimacije

Prekidi kompresija prsnog koša moraju se svesti na najmanju moguću mjeru. Nakon prekida kompresija protok kroz koronarne krvne žile značajno se smanji, s ponovnim započinjanjem kompresija prsnog koša potrebno je nekoliko kompresija prije nego se koronarni protok vrati na prijašnju razinu. Noviji podaci upućuju na to da se kompresija prsnog koša vrlo često nepotrebno zaustavlja i u bolničkim i u iz-

vanbolničkim uvjetima. Instruktori reanimacije moraju upozoravati na važnost kontinuiranih kompresija prsnog koša.

1.7. Sažetak novih smjernica

Cilj ovih novih smjernica je poboljšati kliničku praksu u reanimaciji, s krajnjim ciljem poboljšanja ishoda kardijalnog aresta.

Univerzalni omjer od 30 kompresija i 2 ventilacije smanjiti će broj prekida kompresija prsnog koša i vjerojatnost hiperventilacije, pojednostavniti će učenje i poboljšati zadržavanje vještine. Strategija samo jedne defibrilacije skratit će vrijeme »bez cirkulacije«.

2. NAJVAŽNIJE PROMJENE U OSNOVNOM ODRŽAVANJU ŽIVOTA ODRASLIH

Svrha je ovih promjena pojednostavnjenje postupaka osnovnog održavanja života.

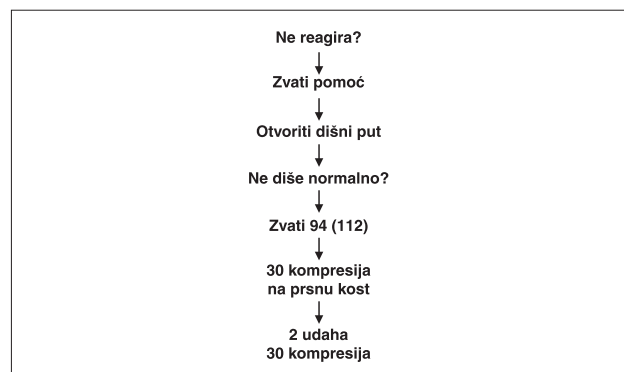
- Odluka o započinjanju reanimacije sada se donosi kada je unesrećeni bez svijesti i ne diše normalno. Postupak provjere disanja sastoji se od otvaranja dišnog puta zabacivanjem glave i podizanjem donje čeljusti te osluškivanjem šuma disanja, gledanjem odizanja prsnog koša i osjećanjem strujanja zraka na svom obrazu. Cijeli postupak ukupno traje do 10 sekundi. Ovdje je provjera pulsa izostavljena stoga što se smatra nepouzdanom, i za laike, i za medicinsko osoblje.

- Kod izvođenja vanjske masaže srca ruke smještamo na prsni koš tako da korijen dlana jedne ruke položimo na sredinu prsnog koša te ga prekrijemo dlanom druge ruke. Ova je metoda jednako učinkovita kao i metoda orijentacije po rebrenom luku, no brža je i jednostavnija. Sama se tehnika izvođenja masaže ne mijenja (frekvencija 100/min, dubina kompresije je 4–5 cm).

- Duljina upuhivanja sada iznosi 1 sekundu, no iako je trajanje upuhivanja skraćeno, treba izbjegavati brzo i snažno upuhivanje. I dalje je od iznimne važnosti pravilan položaj glave unesrećenog, odnosno pravilno otvaranje dišnog puta.

- Omjer izvođenja vanjske masaže srca i umjetnog disanja kod odraslih je **30:2**. Omjer se temelji na matematičkom modelu i na rezultatima istraživanja na životinjama. Time se kvalitetno i kontinuirano održava cirkulacija te adekvatna oksigenacija unesrećenoga. Spomenuti se omjer izvođenja vanjske masaže srca i umjetnog disanja primjenjuje i kod reanimacije djece koju provode laici.

- Pri započinjanju kardiopulmonalne reanimacije odraslih izostavljaju se dva početna udaha te se započinje s vanjskom masažom srca (30 kompresija na prsni koš). Naglašava se važnost vanjske masaže srca stoga što dokazi upućuju na to da u izvanbolničkim uvjetima kod kardiopul-



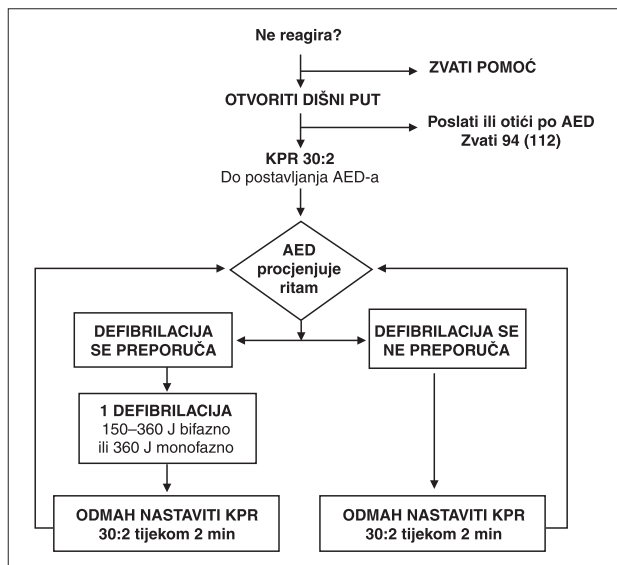
Slika 2. Osnovno održavanje života odraslih (Basic Life Support-BLS)

monalno aresta bez svjedoka razdoblje izvođenja vanjske masaže srca prije defibrilacije može poboljšati preživljenje.

3. NAJVAŽNIJE PROMJENE U UPORABI AUTOMATSKIH VANJSKIH DEFIBRILATORA (Automated External Defibrillator – AED)

- Program defibrilacije dostupne javnosti (Public Access Defibrillation-PAD) preporučuje se na mjestima gdje se kardijalni arrest dogodi češće nego jednom u dvije godine. Defibrilacija je postupak izbora u liječenju kardijalnog aresta u većini slučajeva. Zbog jednostavnosti uporabe AED-a svaki je pojedinac u blizini potencijalni spašavatelj.

- Defibrilacija se sada izvodi pojedinačno a ne u sljedovima po tri. Energija defibrilacije iznosi najmanje 150 J kod bifaznih te 360 J kod monofaznih defibrilatora. Odmah nakon defibrilacije slijede 2 minute kardiopulmonalne reanimacije bez prekida, stoga se tijekom toga razdoblja odgađa provjera ritma, pulsa i ostalih znakova života. Defibrilacija i kardiopulmonalna reanimacija nastavljaju se naizmjenično do dolaska stručne pomoći, uspostave normalnog disanja ili iscrpljenosti spašavatelja.



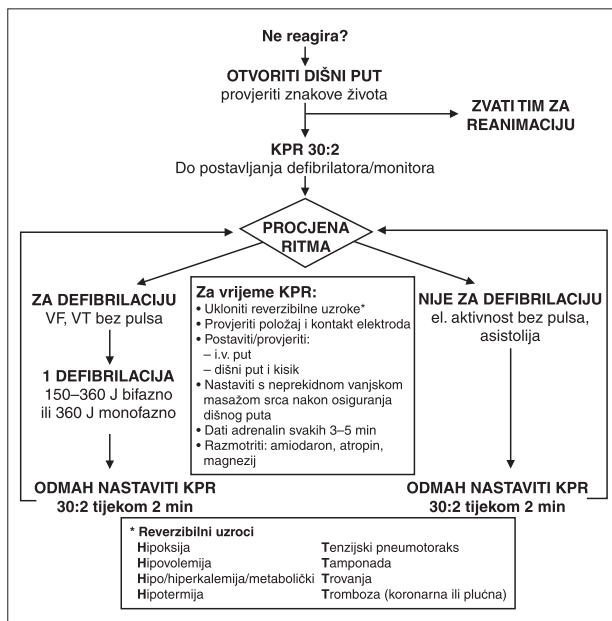
Slika 3. Uporaba automatskih vanjskih defibrilatora (AED)

4. NAJVAŽNIJE PROMJENE U NAPREDNOM ODRŽAVANJU ŽIVOTA ODRASLIH

Novo smjernice naprednog održavanja života odraslih (ALS) Europskog vijeća za reanimatologiju objavljene 2005. godine sadržavaju neke važne promjene posebno kada se govori o naglašavanju važnosti provođenja učinkovitog i neprekidnog KPR-a, odnosno vanjske masaže srca i umjetnog disanja u omjeru 30:2 tijekom 2 minute; odnosu vanjske masaže srca i umjetnog disanja prema defibrilaciji; odabiru količine električne energije prve i sljedećih defibrilacija prema tome da li se rabi monofazni ili bifazni defibrilator, odnosno o kakvom obliku vala defibrilacije se radi kod određenoga bifaznog defibrilatora.

Ujedno je promijenjen i pristup prema bolesniku s kardiopulmonalnim arestom u izvanbolničkim uvjetima. Donešene su i nove preporuke koje upućuju na postupke i indikacije za davanje adrenalina, amiodarona, bikarbonata i trombolitičke terapije kod kardiopulmonalnog aresta, kao i za

održavanje blage hipotermije kod besvjesnih pacijenata za spontanom cirkulacijom nakon kardiopulmonalnog aresta u izvanbolničkim uvjetima.



Slika 4. Napredno održavanje života odraslih (Advanced Life Support-ALS)

4.1. KPR prije defibrilacije

- Uspjeh defibrilacije opada dramatično s protjecanjem vremena, za svaku minutu odgode defibrilacije (bez KPR) preživljavanje se smanjuje za 7–10%. Iako je u prethodnim smjernicama bila preporučena trenutačna neodgodiva defibrilacija za sve ritmove za koje je indicirana, nedavni dokazi upućuju na to da period KPR-a prije defibrilacije može biti koristan kod dugotrajnog aresta. U kliničkim studijama u kojima je vrijeme do početka KPR-a bilo duže od 4 do 5 minuta, uz provođenje KPR-a (»paramedikusi« – liječnici hitne medicinske pomoći) tijekom 1,5–3 minute prije defibrilacije, preživljavanje nakon otpusta iz bolnice se povećalo kod odraslih s ventrikularnom fibrilacijom (VF) ili ventrikularnom tahikardijom (VT) u izvanbolničkim uvjetima u odnosu na one kod kojih se defibrilacija izvršila odmah. Nije moguće ekstrapolirati ishode postignute u slučaju kad KPR-a provode »paramedikusi« – liječnici hitne medicinske pomoći (što uključuje intubaciju i dostavu 100% kisika) s onima koje mogu postići laici provodeći KPR relativno slabije kvalitete s umjetnim disanjem usta na usta.

Prema tome, ako se u izvanbolničkim uvjetima zatekne pacijent u kardiopulmonalnom arestu, zdravstveni djelatnici-profesionalci (u Hrvatskoj najčešće timovi hitne medicinske pomoći) prvo moraju dvije minute provoditi vanjsku masažu srca i umjetno disanje u omjeru 30:2 (otprilike 5 ciklusa 30:2) pa tek onda pristupiti izvođenju defibrilacije.

- Izuzetak je situacija u kojoj pacijent doživi kardiopulmonalni arest pred timom hitne medicinske pomoći, kada je indicirana neodgodiva defibrilacija ako se radi o ritmovima koji se defibriliraju (VF/VT bez palpabilnog pulsa).

- Nema dokaza koji podupiru ili pobijaju provođenje KPR-a prije defibrilacije kod kardijalnog aresta u bolnici pa ostaje preporuka da je kod aresta s VF/VT bez palpabilnog

pulsa u bolnici, defibrilaciju potrebno izvesti što je moguće prije.

4.2. Postupak defibrilacije

Odnos vanjske masaže i umjetnog disanja i provođenje defibrilacije te odabir energije defibrilacije također su doživjeli promjene u novim smjernicama.

- VF/VT bez palpabilnog pulsa defibriliraju se jednim električnim šokom nakon čega odmah slijedi KPR tijekom dvije minute bez prethodne provjere ritma i pulsa. Tek nakon isteka te dvije minute kratko se provjerava ritam i ako VF/VT bez palpabilnog pulsa i dalje perzistira, ponovno se defibrilira nakon čega odmah slijedi KPR tijekom dvije minute.

Ovakve preporuke ističu važnost neprekidne i učinkovite vanjske masaže srca i umjetnog disanja. Naime, tijekom liječenja VF/VT zdravstveni djelatnik mora provoditi učinkovitu koordinaciju između postupaka KPR-a i defibrilacije. Kada VF traje dulje od nekoliko minuta, srčani mišić ostaje bez kisika i metaboličkih tvari. Kratki period vanjske masaže srca nakon defibrilacije dopremit će kisik i energente te povećati vjerojatnost uspostave djelotvornog ritma. Analiziranjem oblika valova VF koji su karakteristični za uspješnost defibrilacije pokazalo se da što je period između KPR-a i defibrilacije kraći, to je vjerojatnije da će defibrilacija biti uspješna. Smanjenje intervala između KPR-a i defibrilacije čak i za nekoliko sekundi može povećati vjerojatnost uspješnosti električnog šoka. Kod protokola od tri električna šoka iz smjernica iz godine 2000. pri uporabi AED-a postojalo je signifikantno prekidanje KPR-a zbog analize ritma. Zabilježene su odgode sve do 37 sekundi između davanja električnog šoka i ponovnog započinjanja vanjske masaže srca. Neuspjeh od 90% pri pokušaju da se prvim električnim šokom bifaznih valova VF kardiovertira upućuje na to da je vjerojatnija potreba za periodom KPR-a negoli za daljnjom defibrilacijom. To znači da se odmah nakon prve defibrilacije bez provjere ritma ili palpacije pulsa nastavlja s KPR-om (30 masaža : 2 udaha) tijekom 2 minute prije negoli se defibrilira drugi put (ako je indicirano). Čak i kada je pokušaj defibrilacije bio uspješan u uspostavljanju djelotvornog ritma, vrlo rijetko će puls biti odmah palpabilan nakon defibrilacije, a gubljenje vremena na palpaciju pulsa će dalje kompromitirati miokard ako djelotvorni ritam nije uspostavljen. Ako je djelotvorni ritam uspostavljen, vanjska masaža srca ne povećava rizik od povratka VF-a. Kod postdefibrilacijske asistolije vanjska masaža srca može proizvesti VF. Strategija jednog električnog šoka odnosi se i na monofazne i na bifazne defibrilatore.

- Električna energija prvog šoka defibrilacije kod bifaznih defibrilatora iznosi 150–200 J, a svih sljedećih 150–360 J. Kod monofaznih defibrilatora defibrilira se uvijek energijom od 360 J.

Učinkovitost prvog električnog šoka za VF/VT produljenog trajanja veća je kod bifaznog negoli kod monofaznog oblika vala pa se zato bifazni val preporučuje kada god je to moguće.

Zbog manje učinkovitosti monofaznih u odnosu na bifazne oblike valova defibrilacije, preporučena količina energije defibrilacije kod isporuke prvog električnog šoka i svih sljedećih za monofazne defibrilatore je zato 360 J. Početna energija bifaznog električnog šoka ne smije biti manja od 120 J za prigušeno sinusni val (*RLB**), odnosno 150 J za odsječeno eksponencijski val (*BTE**). Idealno, početna energija bifaznog šoka trebala bi biti najmanje 150 J za sve oblike valova. Proizvođači moraju na prednjoj strani bifaz-

nog aparata navesti opseg učinkovitih razina energije za taj oblik vala. Ako one nisu navedene, rabi se energija od 200 J za prvi električni šok. Energija od 200 J je odabrana zato što pada unutar preporučenog opsega izabranih učinkovitih razina energije za prvi i sljedeće bifazne šokove, a može ga proizvesti svaki danas dostupan bifazni defibrilator. To nije idealna nego konsenzusom utvrđena razina energije. Ako je bifazni aparat jasno deklariranih svojstava, a korisnik upoznat s njegovom kliničkom primjenom, razina energije može biti i manja (150–200 J). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se čvrsto utvrdio najprikladniji početni opseg energije i za monofazne i za bifazne defibrilatore. Ako je početni bifazni električni šok bio neuspješan, isplatio bi se drugu i sljedeće defibrilacije provesti s višom razinom energije. Usprkos tomu nema dokaza koji bi podupirali protokol s fiksnom ili rastućom energijom. Obje su strategije prihvatljive. Ako korisnik ne zna učinkoviti opseg razina energije bifaznog aparata, a energija od 200 J se već primjenila za prvi električni šok, za drugi ili sljedeće može se primijeniti bilo ista ili viša razina energije ovisno o mogućnostima aparata.

4.3. Fina ventrikularna fibrilacija

Ako postoji nedoumica o tome radi li se o finoj VF, ili asistoliji, defibrilacija se ne izvodi već se nastavlja provoditi učinkovita vanjska masaža srca i umjetno disanje. Fina VF koju je teško razlikovati od asistolije neće se uspješno defibrilirati, dok dobro izvođenje KPR-a može povećati amplitudu i frekvenciju fibrilacije te pospješiti mogućnost uspješne defibrilacije i konvertiranje u djelotvorni ritam. Pokušaji defibrilacije fine VF pospješit će ozljeđivanje srčanog mišića bilo direktno utjecajem struje bilo indirektno prekidima protoka krvi kroz koronarne arterije.

4.4. Adrenalin i vazopresin

Adrenalin i dalje ostaje lijek izbora u kardijalnom arestu bez obzira na postojeći ritam. Daje se u intervalima od 3 do 5 minuta i dozi od 1mg iv. sve dok se ne uspostavi djelotvorni ritam.

- Kod postojane VF/VT bez palpabilnog pulsa daje se nakon 2. defibrilacije, za vrijeme provođenja KPR-a tijekom dvije minute kada se kratkom procjenom ritma utvrdilo da VF/VT bez palpabilnog pulsa i dalje perzistira, neposredno prije 3. defibrilacije. Davanje adrenalina neposredno prije 3. defibrilacije nakon koje ponovno slijedi KPR, omogućit će da on procirkulira brže. Adrenalin se u slučaju indikacije ponavlja dalje u svakom drugom ciklusu, i to uvijek neposredno prije defibrilacije.

- Kod električne aktivnosti bez pulsa (engl. pulseless electric activity, PEA) ili asistolije adrenalin se daje čim se uspostavi venski put i ponavlja se svake 3–5 minuta sve dok ne dođe do uspostave spontane cirkulacije.

Usprkos široko raširenoj uporabi adrenalina tijekom reanimacije i nekoliko studija koje uključuju vazopresin, nema placebom kontrolirane studije koja pokazuje da rutinska uporaba bilo kojeg vazopresora u bilo kojem stupnju kardijalnog aresta kod ljudi povećava preživljavanje nakon otpusta iz bolnice. Trenutačni dokazi nisu dovoljni da podupru ili ospore rutinsku uporabu bilo kojeg određenog lijeka ili slijeda lijekova. Usprkos nedostatku podataka za ljude, rutinska se uporaba adrenalina i dalje preporučuje, temeljeno uglavnom na životinjskim podacima. Alfa-adrenergično djelovanje adrenalina izaziva vazokonstrikciju, što povisuje tlak perfuzije miokarda i mozga. Veći koronarni protok krvi

povećava frekvenciju valova VF i trebao bi povećati šansu za uspostavljanje cirkulacije pri pokušaju defibrilacije. Optimalno trajanje KPR-a i broj defibrilacija prije davanja lijekova nisu poznati. Na temelju konsenzusa eksperata, kada VF/VT traje i nakon druge defibrilacije daje se adrenalin koji se ponavlja svakih 3–5 minuta (svaki drugi ciklus) tijekom kardijskog aresta.

- Nedavne metaanalize pet randomiziranih studija ne pokazuju statistički značajnu razliku između vazopresina i adrenalina za uspostavu spontane cirkulacije, smrti unutar 24 sata ili smrti prije otpusta iz bolnice. Podskupina analizirana na temelju inicijalnog srčanog ritma nije pokazala nikakvu statistički značajnu razliku u odnosu na smrt prije otpusta iz bolnice. Usprkos izostanku placebom kontroliranih studija, adrenalin je standardni vazopresor u kardijskom arestu. Nedovoljno je dokaza koji podupiru ili osporavaju upotrebu vazopresina kao alternative ili u kombinaciji s adrenalinom u bilo kojem ritmu kardijskog aresta. Zbog toga adrenalin i dalje ostaje primarni vazopresor za liječenje svih ritmova u kardijskom arestu.

4.5. Amiodaron, atropin i bikarbonat

- Kada VF/VT perzistira i nakon 3. defibrilacije daje se 300 mg amiodarona iv. u bolusu, i to neposredno prije 4. defibrilacije nakon koje ponovno slijedi KPR, što će omogućiti da lijek bolje procirkulira. Nema dokaza da rutinsko davanje bilo kojeg antiaritmika tijekom kardijskog aresta u ljudi povećava preživljenje do otpusta iz bolnice. U usporedbi s placebom i lidokainom, amiodaron kod VF refraktornog na defibrilaciju kratkotrajno poboljšava ishod preživljavanja do primitka u bolnicu. U ovim studijama antiaritmici su davani ako je VF/VT trajala nakon najmanje tri defibrilacije; međutim oni su davani kod strategije tri šoka u slijedu. Nema podataka o uporabi amiodarona kod refraktorne VF/VT kada se primjenjuje jedna defibrilacija. Na temelju konsenzusa eksperata, ako VF/VT traje nakon tri defibrilacije, amiodaron se daje intravenski u bolusu od 300 mg. Sljedeća doza od 150 mg može se dati kod povratne ili refraktorne VF/VT praćena infuzijom od 900 mg tijekom 24 sata. Lidokain 1 mg/kg može se dati kao alternativa kada nema amiodarona, ali ne i nakon amiodarona. Ne smije se prijeći ukupna doza lidokaina od 3 mg/kg tijekom prvog sata.

- Asistolija je stanje koje se može pogoršati ili kojemu može prethoditi previsok vagalni tonus što se teoretski može poništiti vagolitičkim lijekovima. Zbog toga se usprkos nedostatku dokaza da njegovo davanje povećava preživljenje, kod asistolije ili spore PEA-e (frekvencija <60/min) daju 3 mg atropina i.v. (doza koja će izazvati maksimalnu vagalnu blokadu). Nakon dvije minute KPR-a ponovno se provjerava ritam.

- I u novim smjernicama ostaje naglasak na korekciji potencijalno reverzibilnih uzroka kardiopulmonalnog aresta uz preporuku da se bikarbonati ne daju rutinski, posebno ne u izvanbolničkim uvjetima.

4.6. Slijed postupaka tijekom reanimacije

• Ventrikularna fibrilacija/Ventrikularna tahikardija bez pulsa

Kada se nakon druge defibrilacije i provedenog KPR započne s davanjem lijekova pravilan slijed je: lijek – defibrilacija – KPR – provjera ritma – lijek – defibrilacija – KPR – provjera ritma, uz naglasak da se KPR ne prekida zbog davanja lijekova. Kada se dvije minute nakon defibrilacije dobije organizirani ritam koji nije indicirano defibrilirati (uski

i regularni kompleksi), palpira se puls. Provjera ritma mora biti kratka, a palpacija pulsa se izvodi samo ako se primijeti organizirani ritam. Kada se tijekom 2 min KPR-a primijeti organizirani ritam, vanjska masaža srca se ne prekida zbog palpacije pulsa osim ako bolesnik ne počne pokazivati znakove života koji upućuju na povrat spontane cirkulacije. Ako postoji ikakva nedoumica oko palpacije pulsa u prisutnosti organiziranog ritma, KPR se nastavlja. Nakon povratka spontane cirkulacije započinje se postreanimacijsko zbrinjavanje pacijenta.

• Asistolija ili električna aktivnost bez pulsa

Važno je odmah započeti KPR te provjeriti pravilnu poziciju elektroda i dati adrenalin svake 3–5 minuta čim se uspostavi venski put. KPR se ne prekida zbog provjere pozicije elektroda niti zbog davanja adrenalina. Dišni put se osigurava što je moguće prije da bi se vanjska masaža srca mogla provoditi bez prekidanja zbog ventilacije. Provjera ritma se obavlja svake dvije minute izvođenja KPR-a. Ako nema električne aktivnosti (asistolija) ili promjene na EKG-u, odmah se nastavlja KPR. Puls se palpira tek kada je prisutan organizirani ritam. Ako pulsa nema ili postoji ikakva nedoumica oko palpacije pulsa, KPR se nastavlja. Tijekom KPR-a provjera ritma i palpacija pulsa izvodi se samo ako se pojave znakovi života. Kada kod bolesnika dođe do povratka spontane cirkulacije, započinje se postreanimacijsko zbrinjavanje.

Kad god se postavi dijagnoza asistolije, treba pažljivo pregledati EKG tražeći P-valove jer takvo stanje može reagirati na električnu stimulaciju srca. Nema koristi od električne stimulacije srca kod prave asistolije.

4.7. Osiguranje dišnog puta

Kada se govori o osiguranju dišnog puta u kardiopulmonalnom arestu, i dalje ostaje naglasak na endotrahealnoj intubaciji koju trebaju izvoditi vješti i uvježbani profesionalci s preporukom da to ne ometa istodobno izvođenje vanjske masaže srca. Osoblje uvježbano u naprednom zbrinjavanju dišnog puta treba laringoskopirati bez prekidanja vanjske masaže srca, a kratka stanka može biti potrebna za vrijeme dok tubus prolazi između glasnica. Alternativno, kako bi se izbjeglo prekidanje vanjske masaže, endotrahealna intubacija se može odgoditi do povratka spontane cirkulacije. Pokušaj endotrahealne intubacije ne smije trajati duže od 30 sekundi te ako se u tom vremenu ne intubira, ventilacija se nastavlja maskom i balonom. Nakon endotrahealne intubacije, provjerava se pozicija i fiksacija tubusa. Kod intubiranog bolesnika, vanjska masaža srca izvodi se frekvencijom od 100/min bez pauze za ventilaciju, a pluća se ventiliraju s 10 udaha u minuti. Bolesnika se ne smije hiperventilirati. Pauza kod vanjske masaže srca dovodi do znatnog pada tlaka koronarne perfuzije. Nastavljanjem masaže potrebno je određeno vrijeme za uspostavu prvobitnog tlaka koronarne perfuzije, pa zbog toga vanjska masaža neprekinuta ventilacijom dovodi do znatnog povišenja srednjeg tlaka koronarne perfuzije. Prihvatljive zamjene za osiguranje dišnog puta su Combitube, laringalna maska (LMA), ProSeal LMA ili laringalni tubus. Kada je jedno od ovih pomagala postavljeno, pokušava se kontinuirano izvoditi vanjska masaža srca bez prekidanja zbog ventilacije. Ako veliko propuštanje zraka izaziva neadekvatnu ventilaciju, vanjska masaža srca se mora prekidati kako bi se omogućila ventilacija (u omjeru 30 kompresija i 2 ventilacije).

4.8. Trombolitička terapija u kardijalnom arestu

Ako se pretpostavlja da je kardijalni arrest uzrokovan plućnom embolijom, razumno je dati odmah trombolitičke lijekove. Na trombolizu treba pomišljati kod kardijalnog arresta odraslih nakon neuspješnih početnih pokušaja reanimacije bolesnika kod kojeg se sumnja na akutnu tromboembolijsku etiologiju. Provođenje KPR-a nije kontraindikacija za trombolizu. U tom slučaju treba imati na umu da bi se KPR trebao provoditi tijekom 60–90 minuta kada se daju trombolitički lijekovi.

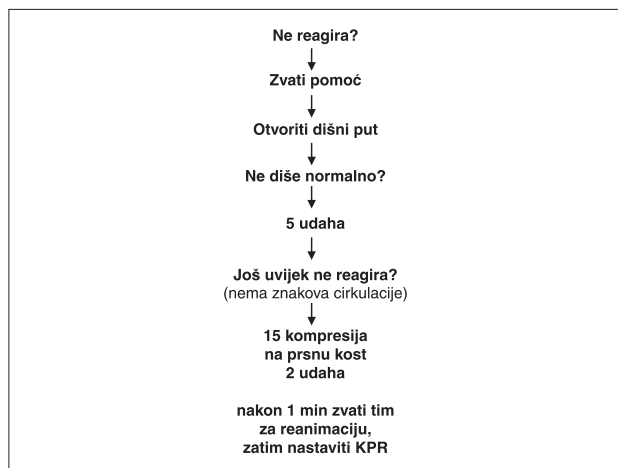
4.9. Postreanimacijsko zbrinjavanje – terapijska hipotermija

U postreanimacijskom zbrinjavanju odraslih pacijenata bez svijesti sa spontanom cirkulacijom nakon arresta u izvanbolničkim uvjetima preporučuje se izazivanje hipotermije od 32 do 34 °C tijekom 12–24 sata. Blaga hipotermija mogla bi imati pozitivan učinak i kod zbrinjavanja odraslih pacijenata bez svijesti sa spontanom cirkulacijom nakon asistolijske/električne aktivnosti bez pulsa u izvanbolničkim uvjetima, kao i nakon arresta u bolnici.¹³

5. NAJVAŽNIJE PROMJENE U OSNOVNOM ODRŽAVANJU ŽIVOTA DJECE

Cilj revizije smjernica je pojednostavnjenje postupaka osnovnog održavanja života djece, temeljeno na saznanju da mnoga djeca ne budu reanimirana zbog straha spašavatelja da će im naškoditi jer se smjernice KPR djece razlikuju od onih za odrasle. Zato je glavno područje istraživanja temeljeno na provedivosti primjene istih smjernica za odrasle i djecu.

KPR koji provode očevidci značajno poboljšava ishod, a postoje dokazi na pedijatrijskim životinjskim modelima kako samo vanjska masaža srca ili ventilacija s izdahnutim zrakom rezultira boljim ishodom nego kada se ne čini ništa. Iz toga slijedi da očevidce treba poticati da započnu KPR, čak i ako ne slijede algoritam koji se specifično odnosi na djecu.



Slika 5. Osnovno održavanje života djece (Basic Life Support-BLS)

5.1. Definicije dobnih skupina

Dojenče je dijete mlađe od 1 godine. Dijete je između 1. godine života i puberteta.

• Nema jedinstvenih anatomskih ili fizioloških karakteristika koje bi razlikovale »dijete« od »odrasle« žrtve kao ni znanstvenih dokaza koje precizno identificiraju dobnu gra-

nicu od koje treba započeti s tehnikama koje se rabe kod odraslih. Podjela djece iznad i ispod 8 godina života je nepotrebna. Najlogičnije obilježje gornje dobnе granice do koje se rabe pedijatrijske smjernice je početak puberteta, što je i fiziološki završetak djetinjstva. Neprikladno je i nepotrebno formalno utvrditi početak puberteta. Ako spašavatelj vjeruje da je žrtva djeteta, treba provoditi pedijatrijske smjernice.

• Potrebno je, ipak, razlikovati dojenčad (ispod 1 godine života) i starije djeteta jer postoji nekoliko važnih razlika između ove dvije skupine.

5.2. Omjer kompresija:ventilacija

• Spašavatelj-laik ili jedan spašavatelj koji je nazočan kardiopulmonalnom arestu djeteta primjenjuje omjer 30 kompresija na prsnu kost : 2 ventilacije. Započinje se s 5 udaha i nastavlja s omjerom 30 kompresija : 2 ventilacije kao kod osnovnog održavanja života odraslih.

• Dva ili više spašavatelja s dužnošću da reagiraju primjenjivat će omjer 15:2 u djece do početka puberteta.

Omjer kompresija:ventilacija ovisi o tome je li nazočan jedan ili više spašavatelja. Spašavatelji-laici, obično educirani samo u tehnikama za jednu osobu, primjenjuju omjer 30 kompresija na prsnu kost : 2 ventilacije, što je jednako smjernicama za odrasle, a omogućava KPR djece s minimalnim dodatnim informacijama svakomu tko je educiran u tehnikama osnovnog održavanja života.

Postoje, međutim, jasne razlike između arresta odraslih koji je pretežito kardijalnog podrijetla i asfiktičnog arresta koji je najčešći kod djece, zbog čega je i različit algoritam opravdan za one čija je obveza odgovarati na pedijatrijske hitnoće. Ovu skupinu čine uglavnom zdravstveni djelatnici s dodatnom izobrazbom KPR-a djece. Stoga će dva ili više spašavatelja kojima je dužnost reagirati primjenjivati omjer 15 kompresija na prsnu kost : 2 ventilacije. Omjeri između 5:1 i 15:2 bili su istraživani na lutkama za reanimaciju, životinjskim i matematičkim modelima i iako nema dokaza koji podupiru prednost bilo kojeg omjera kod djece, sve je više pokazatelja da omjer 5:1 pruža nedovoljan broj kompresija. Sigurno je da nema opravdanja za dva različita omjera kod djece starije i mlađe od 8 godina, stoga je jedan omjer 15:2, u slučajevima kada je nazočno više spašavatelja kojima je dužnost da reagiraju, logično pojednostavnjenje.

Korist pojednostavnjenja ne bi postojala kada bi se spašavatelji-laici učili različitim omjerima koji bi primjenjivali ako ih je prisutno dvoje. No, i oni kojima je dužnost da reagiraju mogu primijeniti omjer 30:2 ako su sami, posebice ako ne postižu dovoljan broj kompresija zbog teškoća u izmjeni između ventilacije i kompresije.

5.3. Tehnika vanjske masaže srca

• Kod dojenčeta (<1 god.) tehnika vanjske masaže srca ostaje ista: masaža s 2 prsta za jednog spašavatelja ili 2 palca s obuhvaćanjem prsnoga koša za dva ili više spašavatelja. Iznad jedne godine života nema razlike u primjeni tehnike s jednom ili dvije ruke ovisno o izboru spašavatelja

Promjena definicije podjele prema dobi dopušta i pojednostavnjenje savjeta za vanjsku masažu srca. Određivanje mjesta kompresije kod dojenčeta je sada isto kao za stariju djecu jer postoje dokazi da dosadašnje smjernice mogu rezultirati kompresijama gornjeg dijela abdomena. Tehnika vanjske masaže srca kod dojenčeta ostaje ista: kompresija s dva prsta za jednog spašavatelja i tehnika dva palca s obuhvaćanjem prsnoga koša za dva ili više spašavatelja. Za stariju djecu nema razlike u tehnici vanjske masaže srca s jednom ili dvije ruke. Naglasak je na postizanju odgovarajuće

dubine kompresije s minimalnim prekidima koristeći se jednom ili dvjema rukama, prema izboru spašavatelja.

5.4. Automatski vanjski defibrilator

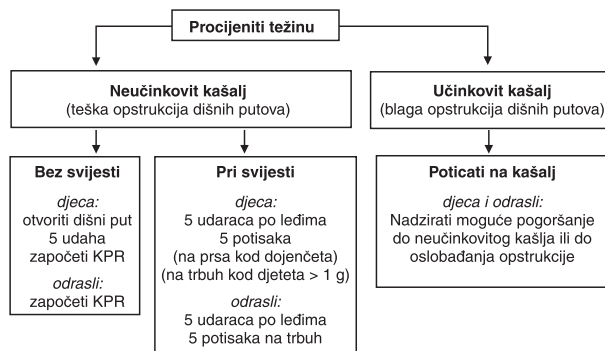
• Automatski vanjski defibrilator (AED) može se rabiti u djece iznad jedne godine života. Između 1. i 8. godine života preporučuje se primjena prigušnika izlazne energije defibrilatora.

Standardni AED-i su pogodni za primjenu kod djece starije od 8 godina. Kod djece u dobi između 1. i 8. godine rabe se posebne elektrode za djecu odnosno pedijatrijski način rada AED-a, ako je moguće. Ako to nije moguće, AED se rabi na uobičajeni način. Primjena AED-a se ne preporučuje kod djece mlađe od godine dana.

5.5. Opstrukcija dišnog puta stranim tijelom

Smjernice za postupanje u slučaju opstrukcije dišnog puta stranim tijelom kod djece su pojednostavnjene i sličnije postupku koji se primjenjuje kod odraslih.

• Za prekidanje opstrukcije dišnog puta stranim tijelom kod djeteta ili dojenčeta bez svijesti, primijeniti 5 udaha i ako nema odgovora, započeti vanjsku masažu srca bez daljnje provjere cirkulacije.



Slika 6. Postupak kod stranog tijela u dišnom putu

Algoritam iz Internacionalnih smjernica 2000. teško je naučiti, a zadržavanje znanja je oskudno. U novim smjernicama je algoritam opstrukcije dišnog puta stranim tijelom za djecu pojednostavnjen i doveden u bliski odnos s postupkom koji se primjenjuje kod odraslih. Cilj ovih promjena je poboljšati retenciju vještine i ohrabriti ljude koji bi se inače opirali provoditi potrebne postupke u slučaju opstrukcije dišnog puta stranim tijelom u djece.

Najvažnija razlika u odnosu na algoritam odraslih je da se pritisci na trbušnu stijenku ne rabi u postupku kod gušenja dojenčadi. Iako pritisci na trbušnu stijenku uzrokuju ozljede u svim dobnim skupinama, taj je rizik veći u dojenčadi i mlađe djece jer vodoravni položaj rebra omogućuje veću izloženost abdominalnih organa traumi. Zbog tog razloga je postupak kod opstrukcije dišnog puta stranim tijelom različit za dojenčad i djecu.

6. NAJVAŽNIJE PROMJENE U NAPREDNOM ODRŽAVANJU ŽIVOTA DJECE

6.1. Osiguranje dišnog puta

Laringalna se maska od strane iskusna spašavatelja može iskoristiti kao početni način osiguranja dišnog puta. U bolničkim se uvjetima može, pod posebnim okolnostima (primjerice uz slabu rastegljivost pluća, visok otpor prolasku

zraka ili velik gubitak zraka kroz glotis) za osiguranje dišnog puta koristiti endotrahealni tubus sa zračnim jastukom. Inflacijski tlak zračnog jastuka treba redovito nadzirati i mora uvijek biti ispod 20 cm H₂O.

Primjena laringalne maske zahtijeva stanovito iskustvo spašavatelja jer se još uvijek ne rabi u većoj mjeri u pedijatriji. Laringalna maska može biti posebice korisna u slučajevima opstruktivnih malformacija gornjih dišnih putova. No, njezina primjena ne osigurava bolesnika od aspiracije sekreta ili želučanog sadržaja u dišni put. U usporedbi s odraslima u djece je veća učestalost komplikacija pri primjeni laringalne maske, pa je potreban poseban nadzor pri njezinoj uporabi.

6.2. Hiperventilacija

• Hiperventilacija za vrijeme kardijalnog aresta je opasna. Optimalnim volumenom udara treba postizati umjereno dizanje prsnog koša.

Često se pri KPR-u žrtva izvrgne ekscesivnoj ventilaciji, što može biti štetno. Hiperventilacija dovodi do povišenja intratorakalnog tlaka i smanjenja cerebralne i koronarne perfuzije. To rezultira nižim stopama preživljavanja odraslih i životinja. Optimalnim volumenom udara treba postizati umjereno dizanje prsnog koša, i to 12–20 puta u minuti, bez prekida vanjske masaže srca.

6.3. Postupak defibrilacije

• Pri uporabi manualnog defibrilatora za prvi kao i za sljedeće električne šokove treba rabiti energiju od 4 J/kg (bifaznog ili monofaznog oblika vala).

Idealna energija za sigurnu i učinkovitu defibrilaciju nije poznata. Bifazni valovi su jednako učinkoviti, a uzrokuju manje oštećenja miokarda nego monofazni valovi. U istraživanjima na životinjama bolji se rezultati postižu pedijatrijskim dozama (3–4 J/kg) nego manjim ili dozama za odrasle. I doze veće od 4 J/kg (čak do 9 J/kg) dovode do učinkovite defibrilacije djece s neznatnim nuspojavama.

6.4. Slijed postupaka tijekom reanimacije

• Asistolija, električna aktivnost bez pulsa

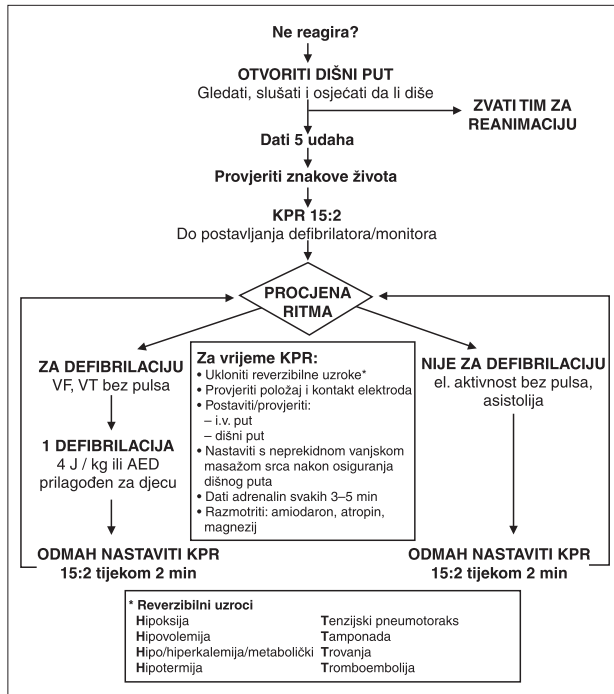
Treba primijeniti adrenalin intravenski ili intraosealno u dozi od 10 µg/kg (0,01 mg/kg) i ponavljati svake 3–5 min. Adrenalin se može primijeniti i endotrahealno u dozi od 100 µg/kg (0,1 mg/kg) dok se ne uspostavi intravenski ili intraosealni put.

Osim gore navedenoga, valja prepoznati i liječiti potencijalne reverzibilne uzroke asistolije odnosno električne aktivnosti bez pulsa (4H i 4T).

• Ventrikularna fibrilacija/ventrikularna tahikardija bez pulsa (VF/VT)

Liječi se jednim električnim šokom, nakon čega odmah slijedi nastavak KPR (omjer 15 kompresija prsnog koša prema 2 udaha). Ne treba provjeravati ritam niti palpirati tragajući za pulsom. Nakon 2 minute KPR-a treba provjeriti ritam i ako je potrebno, primijeniti drugi električni šok.

Osnovna odrednica preživljavanja u slučaju VF/VT bez pulsa jest vrijeme do prve defibrilacije. Defibrilacija u izvanbolničkim uvjetima unutar tri minute od osvjedočene VF u odraslih rezultira stopom preživljavanja većom od 50%.



Slika 7. Napredno održavanje života djece (Paediatric Life Support-PLS)

Uspjeh defibrilacije opada dramatično s protjecanjem vremena; za svaku minutu odgode defibrilacije (bez KPR) preživljavanje se smanjuje za 7–10%.

- Adrenalin intravenski ili intraosealno lijek je izbora u liječenju VF/VT rezistentne na defibrilaciju. Ako VF/VT perzistira i nakon drugog električnog šoka, treba primijeniti adrenalin 10 µg/kg, potom ponavljati svake 3–5 minuta.
- Kada VF/VT perzistira nakon 3. defibrilacije, daje se amiodaron.

6.5. Kontrola temperature

- Vrućicu nakon kardijalnog aresta treba agresivno suzbiti.

Nakon kardiopulmonalne reanimacije vrućica je česta, povezana je s lošim neurološkim ishodom koji je proporcionalan visini febriliteta. Postoje ograničeni podaci eksperimentalnih istraživanja u kojima je vrućica tretirana medikamentno i/ili fizikalno smanjila neurološko oštećenje. Antipiretici se smatraju sigurnim lijekovima pa ih u liječenju vrućice treba agresivno primijeniti.

- Bolesnik koji vrati spontanu cirkulaciju, ali ostane u komi nakon kardijalnog aresta može imati koristi od pothlađivanja na centralnu temperaturu od 32 do 34 °C tijekom 12–24 sata. Nakon razdoblja blage hipotermije, žrtvu treba postupno zagrijavati po 0,25–0,5°C/sat.

Hipotermija je također česta u djece nakon KPR. Premda pedijatrijske studije ne postoje, blaga hipotermija pokazuje prihvatljiv sigurnosni okvir u odraslih i u novorođenčadi, pa bi mogla smanjiti udio neuroloških oštećenja u preživjelih. Postoji nekoliko metoda za indukciju, nadzor i održavanje tjelesne temperature u djece. Mogu se rabiti vanjske i/ili unutrašnje tehnike pothlađivanja. Drhtanje se prevenira dubokom sedacijom i neuromuskularnom blokadom. Mogu nastupiti i komplikacije koje uključuju povećani rizik od infekcije, kardiovaskularnu nestabilnost, koagulopatiju, hiperglikemiju i elektrolitske poremećaje.

7. NAJVAŽNIJE PROMJENE U ODRŽAVANJU ŽIVOTA NOVOROĐENČADI

7.1 Gubitak topline

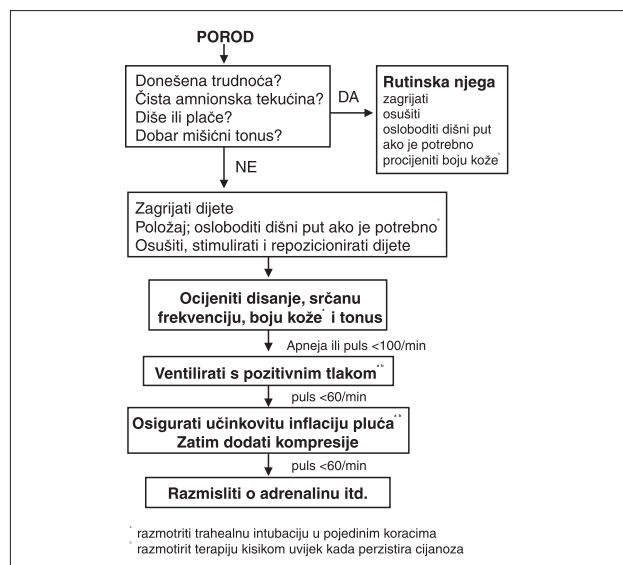
- Zaštitite novorođenče od gubitka topline. Nedonoščad trebaju biti pokrivena plastičnim omotačem po glavi i tijelu (osim po licu) bez prethodnog sušenja. Tako umotano nedonošče treba staviti ispod radijacijskoga grijača.

Golo i mokro novorođenče ne može održavati svoju tjelesnu toplinu ni onda kad se odraslima prostorija čini toplom, a posebice su osjetljiva ugrožena novorođenčad. Izlaganje novorođenčeta hladnoći smanjit će arterijski parcijalni tlak kisika i pojačati metaboličku acidozu. Gubitak topline se prevenira smanjenjem propuha i održavanjem radionice toplom, zatim neodgovidim sušenjem novorođenčeta toplim ručnicima odmah nakon rođenja ili osiguranjem kontakta s majkom »kožom na kožu« i zajedničkim pokrivanjem toplim ručnicima, te postavljanjem novorođenčeta pod radijacijski grijač ako se provode reanimacijske mjere. Ako se radi o izrazito nezrelom nedonoščetu (ispod 28 tjedana trudnoće), sušenje i povijanje u ručnik može biti nedovoljno. Učinkovitija je metoda u toj situaciji zamatanje cijelog nedonoščeta, osim lica, u plastični omotač bez prethodnog sušenja ručnicima te postavljanje tako umotanog nedonoščeta pod radijacijski grijač. Tako umotano i zagrijavano nedonošče može biti i pregrijano, pa je potrebno stalno nadzirati tjelesnu temperaturu. Svi reanimacijski postupci (intubacija, vanjska masaža srca, postavljanje venskih putova) mogu se provoditi uz plastični pokrivač na nedonoščetu.

7.2. Početni udasi i ventilacija

- Za postizanje prvih nekoliko udaha potrebno je zadržati inspirij 2–3 sekunde u cilju postizanja bolje plućne ekspanzije.

Ako su nakon rođenja respiracije odsutne ili neodgovarajuće, najvažnije je osigurati ventilaciju pluća. Optimalni tlak, vrijeme inspirija i protok potreban za uspostavljanje učinkovitoga funkcionalnog rezidualnog kapaciteta nisu određeni. Za prvih nekoliko udaha novorođenčeta koje ne diše ili ne diše dovoljno dobro poželjno je zadržati inspiratorni tlak inflacije pluća 2–3 sekunde i to će pomoći ekspanziji



Slika 8. Održavanje života novorođenčadi (Neonatal Life Support – NLS)

pluća. Prosječni početni vršni tlak inflacije pluća od 30 do 40 cm H₂O (uz nedefinirano trajanje inflacije) obično će osigurati ventilaciju ugroženog novorođenčeta. Osnovna je mjera adekvatnosti inflacije pluća ubrzanje srčane akcije ili odizanje prsnog koša pri inflaciji pluća. Stoga treba osigurati umjetnu ventilaciju s 30–60 udaha/min za postizanje ili održavanje srčane frekvencije veće od 100 otkucaja/min.

7.3. Endotrahealna primjena adrenalina

- Endotrahealna primjena adrenalina se ne preporučuje. Ako se mora provesti, dozu treba udeseterostručiti na 100 µg/kg (0,1 mg/kg).

Unatoč manjku podataka ispitivanja u ljudi, razumno je primijeniti adrenalin kad odgovarajuća ventilacija pluća i vanjska masaža srca nisu dovele do ubrzanja srčane frekvencije iznad 60 otkucaja/min. Preporučena intravenska doza je 10–30 µg/kg. Endotrahealna se primjena adrenalina ne preporučuje, ali ako nema drugog načina primjene adrenalina, valja endotrahealno primijeniti doze i do 100 µg/kg premda sigurnost ovih većih endotrahealnih doza nije ispitana.

7.4. Sukcija mekonijske plodne vode

- Sukcija mekonija iz nosa i usta novorođenčeta prije rođenja njegovih prsa (intrapartalna sukcija) nije učinkovita i više se ne preporučuje.

Prije pet godina je velika, randomizirana, kontrolirana studija pokazala da intubacija i sukcija aspiriranog mekonija pri porodu u živahne novorođenčadi nema pozitivnog učinka. Novija studija nije pokazala smanjenje učestalosti ili težine aspiracijskog sindroma u novorođenčadi kojoj su aspirirani nos i usta prije rođenja prsnog koša (prije prvog udaha – intrapartalna sukcija), pa se intrapartalna sukcija više ne preporučuje. I dalje se preporučuje intubacija i sukcija traheje kod ugrožene novorođenčadi rođene u mekonijskoj plodnoj vodi.

7.5. Koncentracija kisika

- Standardna reanimacija u rudaonici provodi se 100%-tnim kisikom. Međutim, prihvatljive su i niže koncentracije kisika.

Nekoliko je studija u zadnje vrijeme izazvalo zabrinutost zbog primjene 100%-tne koncentracije kisika pri reanimaciji novorođenčadi zbog potencijalnih nuspojava na respiratornu fiziologiju i cerebralnu cirkulaciju te potencijalnih oštećenja tkiva uzrokovana slobodnim radikalima kisika. Istraživanja krvnog tlaka, cerebralne perfuzije, različitih biokemijskih mjera staničnog oštećenja u asfikičnih životinja reanimiranih 100%-tnim odnosno 21%-tnim kisikom su kontroverzna. Sadašnji je stav da se u standardnoj reanimaciji rabi 100%-tni kisik. Također, prihvatljivo je započeti reanimaciju i s nižim postotkom kisika. Potrebno je osigu-

rati dostupnost veće koncentracije kisika ako se nižim koncentracijama ne postigne željeni učinak nakon odgovarajuće ventilacije pluća. Dodatni se kisik preporučuje u novorođenčadi koja dišu spontano, ali imaju centralnu cijanozu. Monitoriranje saturacije kisikom za vrijeme reanimacije može biti korisno, ali treba znati da nekoj terminskoj novorođenčadi može trebati i više od 10 min za postizanje preduktalne saturacije kisikom veće od 95% i sat vremena da to postigne postduktalno.

LITERATURA

1. American Heart Association, In collaboration with International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and cardiovascular care – an international consensus on science. *Resuscitation* 2000;46:3–430.
2. Handley AJ, Monsieurs KG, Bossaert LL. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Adult Basic Life Support. A statement from the Basic Life Support and Automated External Defibrillation Working Group. *Resuscitation* 2001;48:199–205.
3. Monsieurs KG, Handley AJ, Bossaert LL. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Automated External Defibrillation. A statement from the Basic Life Support and Automated External Defibrillation Working Group. *Resuscitation* 2001;48:207–9.
4. de Latorre F, Nolan J, Robertson C, Chamberlain D, Baskett P. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Adult Advanced Life Support. A statement from the Advanced Life Support Working Group. *Resuscitation* 2001;48:211–21.
5. Phillips B, Zideman D, Garcia-Castrillo F, Felix M, Schwarz-Schwieirin U. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Basic Paediatric Life Support. A statement from the Paediatric Life Support Working Group. *Resuscitation* 2001;48:223–9.
6. Phillips B, Zideman D, Garcia-Castrillo F, Felix M, Schwarz-Schwieirin U. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Advanced Paediatric Life Support. A statement from the Paediatric Life Support Working Group. *Resuscitation* 2001;48:231–4.
7. Phillips B, Zideman D, Wyllie J, Richmond S, van Reempts P. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Newly Born Life Support. A statement from the Paediatric Life Support Working Group. *Resuscitation* 2001;48:235–9.
8. The Founding Members of the International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) – past, present and future. *Resuscitation* 2005;67:167–70.
9. Morley P, Zaritsky A. The evidence evaluation process for the 2005 International Consensus on Cardiopulmonary resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2005; 67:167:167–70.
10. Nolan JP, Hazinski MF, Steen PA, Becker LB. Controversial topics from the 2005 International Consensus Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2005;67:175–9.
11. International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International Consensus Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2005;67:157–341.
12. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. *Resuscitation* 2005;67S1:S1–S189.
13. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advanced Life Support task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003;57:231–5.



SMJERNICE ZA HORMONSKO LIJEČENJE U ŽENA U PERIMENOPAUZI I POSTMENOPAUZI

Stajalište Izvršnog povjerenstva Međunarodnog društva za menopauzu

F. NAFTOLIN, H. P. G. SCHNEIDER I D. W. STURDEE za radnu skupinu Međunarodnog društva za menopauzu
uz doprinos ostalih članova Izvršnog povjerenstva: M. BIRKHÄUSER, M. P. BRINCAT, M. GAMBACCIANI,
A. R. GENAZZANI (ex officio), K. K. LIMPAPHAYOM, S. O'NEIL, S. PALACIOS, A. PINES, N. SISELES,
D. TAN I H. G. BURGER (ex officio)

**SMJERNICE ZA HORMONSKO LIJEČENJE U ŽENA
U PERIMENOPAUI I POSTMENOPAUI**

Stajalište Izvršnog povjerenstva Međunarodnog društva za menopauzu

**GUIDELINES FOR HORMONE TREATMENT OF WOMEN
IN THE MENOPAUSAL TRANSITION AND BEYOND**

Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society

F. NAFTOLIN, H. P. G. SCHNEIDER I D. W. STURDEE za radnu skupinu Međunarodnog društva za menopauzu uz doprinos ostalih članova Izvršnog povjerenstva: M. BIRKHÄUSER, M. P. BRINCAT, M. GAMBACCIANI, A. R. GENAZZANI (ex officio), K. K. LIMPAPHAYOM, S. O'NEIL, S. PALACIOS, A. PINES, N. SISELES, D. TAN I H. G. BURGER (ex officio)

Liječ Vjesn 2005;127:94–96

Novija priopćenja u vezi s hormonskom terapijom u postmenopauzi i njezinim efektima na rizike od krvnožilnih bolesti i raka dojke te fiziologiju mozga zbudila su i zabrinula ne samo korisnice terapije i medije već i medicinske profesionalce. Reagirajući na objavu podataka iz istraživanja Women's Health Initiative (WHI) i Million Women Study (MWS),¹⁻⁴ dodatnu zabrinutost potencirale su svojim priopćenjima Američka agencija za hranu i lijekove (U.S. Food and Drug Administration, FDA) i Europska agencija za lijekove (European Medicines Agency, EMEA). Izvršno povjerenstvo Međunarodnog društva za menopauzu (International Menopause Society, IMS) razmatralo je navedena priopćenja predstavljena na IV. radionici IMS-a u prosincu 2003. g. Nakon analize svih trenutno dostupnih informacija iz opservacijskih studija, randomiziranih kontroliranih ispitivanja i pretkliničkih istraživanja Izvršno povjerenstvo IMS ističe:

- Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) odnosi se na primjenu hormona u žena sa simptomima nedostatka estrogena, kao što su one u opservacijskim studijama. Primjena hormona u žena bez simptoma, primjerice onih u nedavnim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima, naziva se hormonskim liječenjem (HL),^{5,6} a perimenopausalno hormonsko liječenje (PHL) odnosi se općenito na primjenu hormona u žena u perimenopauzi.

- Studija WHI najnovije je od nekoliko randomiziranih kontroliranih ispitivanja čiji je cilj provjera kardioprotektivnog učinka HNL-a koji su pokazale opservacijske studije. Istraživanja Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) te Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study (ERAS) rabe isti hormonski pripravak kao u studiji WHI. Zajednička karakteristika dizajna svih navedenih istraživanja jest početak hormonskog liječenja znatno nakon menopauze. Zato ovaj dokument razmatra vrijednost usporedbe zaključaka iz randomiziranih kontroliranih studija (HL) s onima koji su izvedeni iz opservacijskih (HNL) te procjenjuje rezultate Million Women Study⁴ koja je pokazala povišenu pojavnost raka dojke u ispitanica koje su uzimale HNL. Predložene su i smjernice za kliničku praksu za žene u razdoblju nakon perimenopausalne tranzicije.

- WHI je randomizirano kontrolirano ispitivanje učinaka HL-a u žena u dobi 50–79 godina. Samo je manji broj ispitanica bio u ranoj postmenopauzi. Potpuni rezultati ispitivanja nisu objavljeni i neće biti dostupni još neko vrijeme. Na kraju pete godine ispitivanja nezavisno je Povjerenstvo za praćenje sigurnosti liječenja zaustavilo granu ispitivanja u kojoj je davana kombinacija estrogena i gestagena zbog očiglednog povećanja rizika od raka dojke te nepovoljnoga globalnog (sveukup-

nog) indeksa. Uz povećani rizik od raka dojke, čimbenici koji određuju globalni indeks bili su: povećanje učestalosti tromboembolije, koronarne srčane bolesti, moždanog udara i plućne embolije. *Analiza (u petoj godini istraživanja) estrogeno-gestagenske grane studije WHI pokazala je neobjašnjivo prolazno smanjenje pojavnosti događaja (koji određuju globalni indeks) u placeboj grupi, prije negoli povećanje njihova broja u skupini koja je dobivala estrogen i gestagen.*^{1,7} U svakom slučaju, male razlike u apsolutnom broju događaja između skupina čine zaključivanje u vezi s mogućom vrijednosti HL-a vrlo nesigurnim i obezvređuju ili čine manje vrijednim zaključke koji su početno objavljeni i iz kojih je bilo izvedeno toliko kliničkih zaključaka.

- Granu ispitivanja sa samim estrogenima u žena nakon histerektomije zaustavio je u sedmoj godini američki Državni institut za zaštitu zdravlja (National Institute for Health, NIH), a ne prije spomenuto Povjerenstvo za praćenje sigurnosti liječenja u studiji. Odluka je donesena, kao i u estrogeno-gestagenskoj grani, zbog nedostatka dokaza o kardioprotektivnosti i većoj učestalosti moždanog udara. U suprotnosti s tom granom ispitivanja, žene koje su uzimale samo estrogene imale su 23 posto manju učestalost invazivnog raka dojke u usporedbi sa skupinom na placebo (p<0,06).⁸

- Razmotrena je i općenita primjenjivost rezultata iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja poput WHI, HERS i ERAS.^{9,10} *U ispitivanju WHI istaknuto je kako je, na osnovi dizajna ispitivanja, udio žena sa simptomima bio ograničen na 10 posto od ukupnoga broja ispitanica.*¹¹ *Prosječna dob žena u ispitivanjima WHI, HERS i ERAS bila je 63, 67 odnosno 65 godina.*^{1,8-10} *Rezultati dobiveni na takvim populacijama ne mogu i ne smiju biti generalizirani i nisu primjenjivi za žene u ranoj postmenopauzi.* Žene iz grane ispitivanja s kombinacijom estrogena i gestagena bile su srednje dobi 63,3 godine i prosječno dvanaest godina u postmenopauzi (trinaest godina nakon zadnje mjesečnice). Ispitanice koje su dobivale samo estrogen bile su iste prosječne dobi, no nepoznato je koliko je vremena proteklo nakon histerektomije (s ovariektomijom ili bez nje). One su na početku imale ponešto veću učestalost bolesti srca i predisponirajućih čimbenika, što možda odražava dulje razdoblje života sa smanjenom razinom estrogena. Samo mali broj (oko 10%) tih žena bio je u kritičnim prvim godinama nakon menopauze.¹²

- Istraživanje Million Women Study (MWS) britanska je opservacijska studija u kojoj su sudjelovale ispitanice koje su se dobrovoljno odazvale nacionalnom programu probira za rak

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ivan Fistonić, Ginekološka ordinacija, Preradovićeveva 10, 10000 Zagreb

dojke. Rezultati studije pokazali su kako svi tipovi HL-a uzrokuju povećanje rizika od raka dojke, počevši od prve godine uzimanja. Uz to, rizik nestaje 1–5 godina nakon prestanka uzimanja HL-a. Pojava znatnog povećanja rizika u prvoj godini liječenja snažno sugerira kako je povećanje broja karcinoma dojke proisteklo iz tzv. opservacijske pristranosti i nije uzrokovano hormonima.^{4,7,13}

- U razmatranju očiglednih razlika između kardioprotektivnosti u opservacijskim ispitivanjima, koja su nadahnula provođenje nedavnih randomiziranih prospektivnih ispitivanja u kojima su utvrđeni »negativni« nalazi, Izvršni je odbor IMS-a uočio bitne razlike između istraživanih populacija u te dvije vrste studija. U opservacijskim su studijama hormoni propisivani ženama u perimenopauzi, većina je imala simptome, a prosječna je dob u trenutku početka liječenja bila manja od 55 godina. Nasuprot tomu, u tri randomizirana kontrolirana ispitivanja HL je u 89% žena započeto u dobi višoj od 55 godina.^{8,11,12} Općenito, žene u opservacijskim studijama bile su uglavnom u perimenopauzalnoj tranziciji i tražile su pomoć zbog simptoma nedostatka estrogena, dok su u randomizirana kontrolirana ispitivanja regrutirane žene koje su većinom bile asimptomatske i u kasnijoj postmenopauzi, što upućuje na narušen fiziološki status koji je mogao biti povezan s različitim ishodima. Ovo nesuglasje će možda razriješiti dvije nedavno objavljene randomizirane kontrolirane studije u kojima je istraživano djelovanje HNL-a na ublažavanje simptomatologije u skupini mlađih postmenopauzalnih ispitanica. Ni u HNL-u ni u placebnoj grupi nije došlo do povećanja broja kardiovaskularnih incidenata.¹⁴ To je u skladu s nalazima studije WHI da je pojava venske tromboembolije ovisna o dobi.¹⁵

- Dob i zdravstveni status ispitanica uključenih u studiju WHI ne podupiru tvrdnju da je ona istraživala primarnu prevenciju kardiovaskularnih ishoda, ili da je ona istraživala HNL onako kako je to bilo u opservacijskim studijama. WHI je, zapravo, randomizirano kontrolirano ispitivanje posebnoga kontinuirano-kombiniranog estrogeno-gestagenskog ili samo estrogenog režima liječenja (a ne cikličkog, karakterističnog za perimenopauzu), u starijih žena od kojih su mnoge imale supkliničku vaskularnu ili kardiovaskularnu bolest u doba kada su ušle u istraživanje.^{11,16} To je glavna razlika između opservacijskih studija koje su pokazale kardioprotektivni učinak HNL-a i randomiziranih kontroliranih ispitivanja u kojima kardioprotektivnost HL-a nije pokazana.

- Analiza grane ispitivanja WHI s kombinacijom estrogena i gestagena pokazala je kako je ona deseterostruko manje statističke snage za detekciju ranoga kardioprotektivnog učinka estrogena u odnosu na statističku snagu koja proizlazi iz dizajna opservacijskog istraživanja poznatog kao Nurses' Health Study.^{12,17} Stoga nije ni vjerojatno da bi navedena grana studije WHI mogla imati dovoljno snage da otkrije statistički značajnu razliku između HT-a i placeba u žena koje su počele liječenje tijekom menopauzalne tranzicije.¹² Usprkos tomu, analiza ispitanica, koje su počele liječenje uz pomoć samih estrogena u dobi od 50 do 59 godina, sugerirala je drukčiji učinak s trima slučajevima koronarne bolesti manje i samo jednim dodatnim slučajem venske tromboembolije te 0,1 moždanim udarom na deset tisuća žena. Studija WHI također jasno pokazuje korelaciju između dobi i broja venskih tromboembolija.¹⁵

- Rezultati studije WHI ne mogu se primijeniti na populacije za čije istraživanje ta studija nije bila dizajnirana, odnosno uspoređivati s rezultatima opservacijskih istraživanja na perimenopauzalnoj populaciji žena koje zbog simptoma estrogenog deficita uzimaju HNL. Stoga u procjeni kardioprotektivnosti perimenopauzalnoga hormonskog liječenja (PHL) trenutno jedinu vrijednost imaju epidemiološka i opservacijska istraživanja. Njihovi su rezultati sukladni onima iz laboratorijskih animalnih modela, upućujući na kardioprotektivnost estrogena čija je primjena započeta u razdoblju perimenopauzalne tranzicije.

Istraživanja WHI i MWS nisu razjasnila mogućnost da vremenski ograničeno perimenopauzalno hormonsko liječenje (PHL) uzrokuje povećanje rizika od raka dojke.^{1–3,8}

Zaključno, randomizirana kontrolirana ispitivanja s HL-om do danas nisu pokazala je li vremenski ograničena primjena estrogena ili kombinacije estrogena i gestagena započeta tijekom prirodne perimenopauzalne tranzicije ili inducirane postmenopauze (većinom riječ je o HNL-u) učinkovita u primarnoj prevenciji kardiovaskularne bolesti ili drugih dugoročnih posljedica nedostatka spolnih steroida.

Imajući na umu navedene činjenice, Povjerenstvo predlaže smjernice za konzultacije sa ženama u klimakteriju.

I. Danas dostupni rezultati randomiziranih kontroliranih ispitivanja s hormonskim liječenjem (HL) nemaju statističku snagu za procjenu ishoda hormonskog liječenja započetog tijekom perimenopauzalne tranzicije (PHL). U nedostatku novih, relevantne informacije o HNL-u započetom u vrijeme perimenopauze (pozitivni rezultati iz estrogenске grane studije WHI u mlađoj skupini žena), Izvršno povjerenstvo preporučuje nastavak trenutno prihvaćene prakse u svijetu: koristiti se kombinacijama estrogena i gestagena (ili samih estrogena u žena koje su histerektomirane) za ublažavanje menopauzalnih i urogenitalnih tegoba, izbjegavanje propadanja kostiju i koštanih prijeloma te atrofije vezivnog tkiva i epitela. Mogući povoljni klinički učinci u prevenciji kardiovaskularne bolesti i zaštita živčanog sustava čine se vjerojatnim, ali ih treba još potvrditi.

II. Ne postoje novi razlozi koji nalazu ograničenje trajanja liječenja kao ni prekid HNL-a u žena koje su započele s liječenjem tijekom perimenopauze i koje su, zahvaljujući hormonima, bile bez simptoma. S obzirom na ubranu stopu pojavnosti kardiovaskularnih incidenata nakon prerane menopauze i nestanka kardioprotektivnosti nakon prekida perimenopauzalnoga hormonskog liječenja (PHL), odluka o prekidu terapije može biti štetna.^{17–19} Protuslovlje podataka iz studije WHI o učestalosti raka dojke ne pojašnjavaju ovo područje.

III. Tijekom svake konzultacije moraju se raspraviti saznanja o rizicima i povoljnim učincima HNL-a tako da zainteresirana osoba može donijeti primjerenu, informiranu, individualnu odluku o nastavku ili prekidu liječenja. Takva bi odluka morala biti dio godišnje procjene odnosa koristi i rizika HNL-a koju treba raspraviti sa svakom pacijenticom u kontekstu redovitih protokola za probir.

IV. Rizik od komplikacija perimenopauzalnoga hormonskog liječenja (PHL) i dalje je važno kliničko pitanje. Nema općenito primjenjivih smjernica, osim onih koje pokazuju da je kombinirano estrogeno-gestagensko i samo estrogeno perimenopauzalno hormonsko liječenje (PHL) povezano s malim apsolutnim povećanjem broja slučajeva duboke venske tromboze, s posljedičnim moždanim udarom i plućnom embolijom. Ispitivanje WHI nastavlja trend suprotnih učinaka na rak dojke (malo apsolutno povećanje u grani s kombinacijom estrogena i gestagena te smanjen rizik u grani sa samim estrogenima) i smanjenje rizika od kolorektalnog raka, prijeloma kostiju, uključujući prijelome kuka.^{1,3,8} Ta pitanja ostaju temom razgovora između pacijenta i liječnika. Nijedan od tih općenitih zaključaka ne smije unaprijed isključiti redovite preglede odgovarajućih organskih sustava, neovisno o odluci hoće li se perimenopauzalno hormonsko liječenje (PHL) započeti ili nastaviti. Rak, metaboličke bolesti, krvožilne bolesti i moždana distrofija nisu samo briga žena koje rabe perimenopauzalno hormonsko liječenje (PHL), nego su univerzalna briga svih žena nakon razdoblja reprodukcije.

V. Uporaba hormona/hormonskih nadomjestaka, kao dijela skrbi za populaciju koja stari, bit će od povećane važnosti za oba spola.

Načela za produljenje trajanja i kvalitete života:

(a) Prevencija umjesto liječenja osnovno je načelo. Uporaba hormona/hormonskih nadomjestaka treba biti dio opće strategije koja uključuje prilagodbe načina života i druge preven-

tivne mjere, poglavito prekid pušenja i prekomjerna uzimanja alkohola.²⁰

(b) *Nema dokaza da HL ima povoljan učinak na srčanu bolest ili demenciju, ali početak primjene HNL-a tijekom perimenopauze, izgleda, pruža zaštitu od komplikacija klimakterija kao što su prijelomi, srčana bolest i bolest mozga.*^{21–23} Budući da ni u jednom randomiziranom kontroliranom ispitivanju nisu primjereno obuhvaćene žene koje s liječenjem započinju tijekom menopauzalne promjene, prethodni je zaključak utemeljen na opservacijskim i pretkliničkim istraživanjima.²⁴ Zaključci studije WHI vezani uz demenciju ne smatraju se vrijednima s obzirom na kasni početak hormonskog liječenja, nedostatak promjena u minimalnoj kognitivnoj disfunkciji i mogućnost da se u žena iz skupine sklone tromboemboliji pojavila vaskularna demencija prije negoli Alzheimerova bolest.^{15,25}

(c) *Za svaki sustav koji je potrebno zaštititi/liječiti potrebno je odrediti odgovarajuće i učinkovite doze. Dozu HNL-a treba individualizirati.* Starije žene u perimenopauzi i žene u postmenopauzi općenito zahtijevaju niže doze nego mlađe žene.

(d) *Pitanje puta primjene HNL-a ostaje i dalje otvoreno.* Izbjegavanje učinka prvog prolaza oralnog liječenja može biti prednost poglavito u žena s povećanim čimbenicima rizika od venske tromboze. Potrebno je više podataka iz dugotrajnih istraživanja kliničkih ishoda pri neoralnim putovima primjene.

(e) *Različiti tipovi i vrste HNL-a nemaju nužno iste tkivne i metaboličke učinke i ne smiju se svrstavati u zajedničku skupinu s istim učinkom.* Idealno, kvalitetne podatke trebalo bi prikupiti za svaki hormonski pripravak, ali kako to nije moguće, nedostatak takve informacije ne znači da rezultati istraživanja nekih pripravaka trebaju biti automatski preneseni na druge.

(f) *Progesteron/gestageni nužni su samo za zaštitu endometrija.* Taj povoljni efekt treba biti u ravnoteži s drugim tkivnim i metaboličkim učincima. Sustavi koji izravno oslobađaju aktivnu tvar u genitalne organe mogu imati neke prednosti. Potrebno je dalje istraživati uloge progesterona/gestagena i različitih putova njihove primjene.

(g) *Kombinacija hormona s ostalim načinima liječenja može biti korisna.*

(h) *Dokazi izvedeni iz rezultata populacijskih studija ne mogu se izravno primijeniti na svaku korisnicu HT-a.* Ipak, takvi se dokazi mogu iskoristiti kao opće smjernice u kliničkom donošenju odluke, pri čemu naglasak treba biti na apsolutnom, a ne relativnom riziku.

Istraživanja (opservacijska i randomizirana) treba podupirati u svrhu poboljšanja kliničke prakse. *Čak i u najvećim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima kvaliteta dizajna istraživanja je ključni čimbenik u prosudbi primjenjivosti rezultata.*¹³ Zato Izvršno povjerenstvo IMS-a predlaže da se što prije omogući neovisni uvid u bazu podataka iz estrogensko-gestagenske grane WHI i MWS.

IMS posebno podupire proširenje istraživanja hormonskih učinaka na krvožilni, mišićno-koštani i živčani sustav, kao i na ulogu hormona i tvari nalik hormonima u karcinogenezi i njezinoj prevenciji. Suočavamo se s rastućim brojem žena i muškaraca u postreprodukcijskoj dobi. *Uz promjene u načinu života i prehrani, HNL je i dalje glavno oruđe u prevenciji bolesti i održanju kvalitete života.* Stoga ono mora biti predmet stalnoga znanstvenog interesa.

13. veljače 2004, revizija 15. listopada 2004.

Izvorni pozicijski članak IMS-a objavljen u časopisu *Climacteric* 2004;7:8–11. Revidirani pozicijski članak objavljen je u časopisu *Climacteric* 2004;7:333–7.

Preveo i obradio: I. Fističić
tajnik Hrvatskoga društva za menopauzu HLZ-a

LITERATURA

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL i sur: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:321–33.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC i sur: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–34.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD i sur: Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Am Med Assoc* 2003;289:3243–53.
- Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27.
- Sturdee DW, MacLennan A: HT or HRT, that is the question? *Climacteric* 2003;6:1.
- Gambacciani M, Genazzani AR: The missing R. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:91–4.
- Kuhl H: Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? *Climacteric* 2004;7:319–22.
- The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004;291:1701–12.
- Hulley S, Grady D, Bush T i sur: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1998;280:605–13.
- Herrington DM, Reboussin DR, Brosnihan KB i sur: Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522–9.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL i sur: Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839–54.
- Naftolin F, Taylor HS, Karas R: Early initiation of hormone therapy and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004;81:1498–501.
- Shapiro S: Effects of HRT on the risks of breast cancer and cardiovascular disease: the validity of the epidemiological evidence. U: Schneider HPG, Naftolin F, ur. *Climacteric Medicine – Where Do We Go? Proceedings of the 4th Workshop of the International Menopause Society*. London, New York: Parthenon Publishing, 2004:166–74.
- Lobo RA: Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from two large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004;64:482–4.
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R i sur: Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *J Am Med Assoc* 2004;292:1573–80.
- Karas RH, Clarkson TB: Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 2003;10:8–12.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ: A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933–41.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA i sur: Postmenopausal hormone treatment and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769–75.
- Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK: Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis. *J Clin Epidemiol* 2000;53:525–30.
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE i sur: Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000;343:530–7.
- Mack WJ, Hameed AB, Xiang M i sur: Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the estrogen in the prevention of atherosclerosis trial. *Atherosclerosis* 2003;168:91–8.
- Tang MX, Jacobs D, Stern Y i sur: Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:429–32.
- Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL i sur: Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *J Am Med Assoc* 2002;88:2123–9.
- Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB i sur: Inhibition of coronary atherosclerosis by 17 β -estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990;10:1051–7.
- Shumakers SA, Legault C, Kuller i sur: Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Med Assoc* 2004;291:2947–58.



SMJERNICE ANTIMIKROBNOG LIJEČENJA I PROFILAKSE INFEKCIJA MOKRAĆNOG SUSTAVA
VIŠNJA ŠKERK, IVAN KRHEN, SMILJA KALENIĆ, IGOR FRANCETIĆ, BRUNO BARŠIĆ,
ANDREJA CVITKOVIĆ KUZMIĆ, DANIJEL DEREŽIĆ, TATJANA JEREN, PETAR KES, OGNJEN KRAUS,
IVAN KUVAČIĆ, ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ, GORAN TEŠOVIĆ, HRVOJE VRČIĆ

SMJERNICE ANTIMIKROBNOG LIJEČENJA I PROFILAKSE INFEKCIJA MOKRAĆNOG SUSTAVA

GUIDELINES FOR ANTIMICROBIAL TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF URINARY TRACT INFECTIONS

VIŠNJA ŠKERK, IVAN KRHEN, SMILJA KALENIĆ, IGOR FRANCETIĆ, BRUNO BARŠIĆ,
ANDREJA CVITKOVIĆ KUZMIĆ, DANIJEL DEREŽIĆ, TATJANA JEREN, PETAR KES, OGNJEN KRAUS,
IVAN KUVAČIĆ, ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ, GORAN TEŠOVIĆ, HRVOJE VRČIĆ*

Deskriptori: Infekcije mokraćnog sustava – mikrobiologija, farmakoterapija, prevencija;
Antimikrobni lijekovi za mokraćni sustava – terapijska upotreba, doziranje i primjena; Smjernice

Sažetak. Preporuke za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava (IMS) donesene su prema rezultatima ispitivanja rezistencije najčešćih uzročnika IMS-a na antimikrobike, što ga unatrag sedam godina provodi Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj, uz suglasnost osam stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora. Nekomplicirani cistitis liječi se 1, 3 ili 7 dana, komplicirani cistitis 7 dana, pijelonefritis 10–14 dana, a komplicirane IMS 7 do 14 dana, malokad dulje. U liječenju cistitisa rabe se fluorokinoloni, nitrofurantoin, betalaktamski antibiotici te u područjima niže rezistencije trimetoprim/sulfametoksazol. Jednokratna terapija fluorokinolonima primjenjuje se u inače zdravih mladih žena s normalnim urotaktom u kojih su simptomi cistitisa prisutni kraće od sedam dana. Empirijska antimikrobna terapija pijelonefritisa, rekurentnih i svih kompliciranih IMS-a mora se revidirati nakon nalaza urinokulture. U liječenju bakterijskoga prostatitisa i febrilnih IMS u muškaraca lijek je prvog izbora ciprofloksacin. Asimptomatska bakteriurija (AB) liječi se u trudnica, novorođenčadi, predškolske djece s abnormalnim urotaktom, prije invazivnih uroloških i ginekoloških zahvata, u primalaca presađenog bubrega, u prvim danima kratkotrajne kateterizacije mokraćnoga mjehura. Preporuke su za liječenje AB-a u bolesnika sa šećernom bolesti unatrag dvije godine kontroverzne. Antimikrobna profilaksa primjenjuje se ponajprije jedan sat prije dijagnostičkoga ili terapijskoga invazivnog urološkog postupka odabranim antimikrobnim sredstvima.

Descriptors: Urinary tract infections – microbiology, drug therapy, prevention and control;
Anti-infective agents, urinary – therapeutic use, administration and dosage; Practice guidelines

Summary. Recommendations for antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections (UTI) have been made according to the results of investigation of resistance of the most frequent causative agents of UTI to antimicrobial drugs. This investigation has been conducted for the past seven years by the Committee for monitoring bacterial resistance to antibiotics in the Republic of Croatia, with consensus of eight professional societies of the Croatian Medical Association. Uncomplicated cystitis is treated 1, 3, or 7 days, complicated 7 days, pyelonephritis 10–14 days, and complicated UTI 7 to 14 days, rarely longer. For the treatment of cystitis fluorokinolons, nitrofurantoin, betalactam antibiotics, and in the fields of lower resistance trimethoprim/sulfamethoxazol are being used. Single treatment with fluorokinolons is administered to otherwise healthy young women with normal urinary tract in whom cystitis symptoms have been present for less than 7 days. Empiric antimicrobial treatment of pyelonephritis, recurrent and all complicated UTI must be reviewed after urine culture finding is obtained. In the treatment of bacterial prostatitis and febrile UTI in males, the drug of first choice is ciprofloxacin. Asymptomatic bacteriuria (AB) is treated in pregnant women, newborns, preschool children with urinary tract abnormalities, before invasive urologic and gynecologic procedures, in kidney transplant recipients, and in the first days of short term urinary bladder catheterization. Recommendations for the treatment of AB in patients with diabetes mellitus have been controversial in the past two years. Antimicrobial prophylaxis is administered mostly one hour prior to the diagnostic or therapeutic invasive urological procedure, using selected antimicrobial agents.

Liječ Vjesn 2004;126:169–181

Uvod¹⁻³

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije i jedan su od najčešćih razloga propisivanja antimikrobnih lijekova. Oko 50% žena najmanje jedanput u životu ima IMS. IMS čine 40–60% svih bolničkih infekcija.

Svrha terapije IMS-a jest nestanak kliničkih simptoma i iskorjenjivanje infekcije radi sprječavanja recidiva.

Potrebno je liječiti sve simptomatske IMS i asimptomatsku bakteriuriju u odabranim osoba primijenom najmanje toksičnog i ujedno najjeftinijega antimikrobnog lijeka u adekvatnoj dozi i u dovoljno dugom razdoblju za eradikaciju infekcije. Antimikrobni spektar primijenjenog lijeka mora pokrivati spektar dokazanog ili očekivanog uzročnika i što je moguće manje

* **Klinika za infektivne bolesti »Dr Fran Mihaljević« Zagreb** (prof. dr. sc. Višnja Škerk, dr. med.; prof. dr. sc. Bruno Baršić, dr. med.; prof. dr. sc. Tatjana Jeren, dr. med.; Arjana Tambić Andrašević, dr. med.; Goran Tešović, dr. med.), **Klinika za urologiju KBC-a Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Krhen, dr. med.; prof. dr. sc. Danijel Derežić, dr. med.), **Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Smilja Kalenić, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb** (prof. dr. sc. Igor Francetić, dr. med.), **Klinika za dječje bolesti Klaićeva** (Andreja Cvitković Kuzmić, dr. med.), **Zavod za dijalizu KBC-a Zagreb** (prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.), **Klinika za urologiju KB »Sestre milosrdnice« Zagreb** (prof. dr. sc. Ognjen Kraus, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Kuvačić, dr. med.; Hrvoje Vrcić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. V. Škerk, Klinika za infektivne bolesti, Mirogojska c. 8, 10000 Zagreb

Primljeno 17. rujna 2004., prihvaćeno 24. rujna 2004.

poremetiti normalnu crijevnu floru. Pri odabiru antimikrobnog lijeka treba paziti na njegovu farmakodinamiku, farmakokinetiku, nuspojave, interakcije s drugim lijekovima, kontraindikacije za primjenu, cijenu, poziciju na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, jednostavnost primjene, te individualne osobine pojedinačnog bolesnika i pojedinačne infekcije. IMS čine heterogenu skupinu kliničkih sindroma i bolesti koji se osim po lokaciji, međusobno razlikuju po epidemiologiji i etiologiji, težini poremećaja općega stanja i općim simptomima infekcije, izraženosti lokalnih simptoma infekcije, učestalosti pojavljivanja i sklonosti recidiviranju, prisutnosti komplikirajućih čimbenika i riziku od njihova dodatnog nastanka, potrebnoj antimikrobnoj terapiji, ishodu i prognozi.

Djelotvornost primijenjenoga antimikrobnog lijeka korelira s njegovom inhibitornom koncentracijom u mokraći, a ne u plazmi i tkivu. Koncentracije mnogih antimikrobnih lijekova mnogo su više u mokraći od odgovarajućih koncentracija u drugim tkivnim tekućinama pa mogu doseći minimalnu inhibitornu koncentraciju nekih *in vitro* rezistentnih mikroorganizama. Serumске koncentracije antimikrobnih lijekova važne su u liječenju bolesnika s pijelonefritisom i bakterijemijom. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom potrebno je modificirati dozu antimikrobnog lijeka koji se primarno izlučuje bubrežom te se iz organizma ne može odstraniti drugim mehanizmima. Insuficijentni bubrezi neće moći koncentrirati antimikrobni lijek u mokraći, što će rezultirati otežanom eradikacijom bakteriurije. To je i razlog neuspjele terapije urinarnih infekcija aminoglikozidima u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom sredstva su prvog izbora za liječenje IMS-a penicilini i cefalosporini.

Posljednjih desetak godina više smo puta upozoravali na važnost IMS-a te, komparirajući upute iz svjetske literature nastojali dati za nas prihvatljive smjernice dijagnostike i liječenja.⁴⁻¹⁴

Te smo smjernice priređivali dulje od godinu dana. Proučili smo opsežnu svjetsku literaturu, održali niz predavanja širom Hrvatske, proanalizirali pitanja i primjedbe što su ih nakon predavanja kolege postavljali, te uskladili međusobna stajališta.

Preporuke su napravljene u skladu sa zbirnim podacima Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj prema kojima je *E. coli*, koja uzrokuje >80% nekomplikiranih IMS-a u razdoblju praćenja od godine 1996. do 2003. bila *in vitro* dobro osjetljiva na nitrofurantoin (rezistencija 3–4%), norfloksacin (rezistencija 5–8%), koamoksiklav (rezistencija 6–12%), cefaleksin (rezistencija 9–13%), cefuroksim (rezistencija 3–12%), te gentamicin (rezistencija 5–8%).¹⁵⁻¹⁸ Rezistencija na amoksicilin bila je 47 do 54%, a na kotrimoksazol od 22 do 25%.¹⁵⁻¹⁸ Ti podaci bili bi još korisniji kada bi se mikroorganizmi razvrstali prema uzorcima iz kojih su izolirani i kada bi se posebno prikazali uzročnici bolničkih infekcija. Pri određivanju empirijske antimikrobne terapije IMS-a od neprocjenjive je važnosti uvid u lokalna istraživanja uzročnika određenih kliničkih sindroma i njihova osjetljivost na antimikrobna sredstva, zbog čega ove smjernice treba smatrati orijentacijskim i općim uputama koje treba uskladiti s lokalnom situacijom.¹⁹⁻²²

Biološki i dijagnostički kriteriji i ocjena djelotvornosti antimikrobnog IMS-a

Djelotvornost provedene terapije IMS-a može se objektivno procijeniti praćenjem urinokulture. Simptomi IMS-a često prolaze i bez primijenjene antimikrobne terapije i uz daljnju prisutnost signifikantne bakteriurije, odnosno simptomi IMS-a mogu perzistirati mjesecima uz odsutnost signifikantne bakteriurije.¹⁻³

Tablica 1. *Signifikantna bakteriurija u različitim tipovima IMS-a*
Table 1. *Significant bacteriuria in different types of UTI*

Tip infekcije Type of infection	Signifikantna bakteriurija Significant bacteriuria
Akutni nekomplikirani simptomatski cistitis u žene Acute uncomplicated symptomatic cystitis in women	
infekcija uzrokovana gram-negativnim bakterijama infection caused by gram-negative bacteria	≥10 ³ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
infekcija uzrokovana stafilokokima infection caused by staphylococci	≥10 ² bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
infekcija uzrokovana koliformnim bakterijama infection caused by coliform bacteria	≥10 ² bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
infekcija uzrokovana gore navedenim bakterijama infection caused by other bacteria	≥10 ⁵ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
Akutni nekomplikirani simptomatski pijelonefritis u žene Acute uncomplicated symptomatic pyelonephritis in women	
infekcija uzrokovana gram-negativnim bakterijama infection caused by gram-negative bacteria	≥10 ⁴ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
infekcija uzrokovana stafilokokima infection caused by staphylococci	≥10 ³ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
Komplicirane simptomatske IMS Complicated symptomatic UTI	≥10 ⁴ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
Simptomatske IMS u muškaraca Symptomatic UTI in men	≥10 ³ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine
Bolesnici s asimptomatskom bakteriurijom Patients with asymptomatic bacteriuria	
žene/women	≥10 ⁵ bakterija/mL mokraće u dva uzastopna uzorka ≥10 ⁵ bacteria/mL urine in two consecutive samples
muškarci/men	≥10 ⁴ bakterija/mL mokraće bacteria/mL urine

Uzorak mokraće za bakteriološku analizu uzima se nakon što osoba barem tri sata nije mokrila. Najčešće je obavlja metodom čistoga srednjeg mlaza mokraće, znatno rjeđe uzimanjem mokraće urinarnim kateterom ili suprapubičnom punkcijom.

Bakteriološka analiza mokraće obvezna je prije početka antimikrobne terapije IMS-a u trudnica, bolesnika sa šećernom bolesti, pri sumnji na pijelonefritis, kod rekurentnih IMS-a, kod kompliciranih IMS-a, te ako prethodna terapija nije bila uspješna.^{1-3,23} Signifikantna bakteriurija dogovoren je broj bakterija po 1 mL mokraće kojim se želi razgraničiti značajna patološka bakteriurija kao znak IMS-a, od kontaminacije mokraće.²⁴⁻²⁷ Kriteriji signifikantne bakteriurije prikazani su na tablici 1.^{1,3,24-27} Za bolesnike sa simptomatskim IMS-om za dijagnozu je, uz signifikantnu bakteriuriju potrebna i leukociturija.²⁸ Urinokultura se ne mora učiniti u bolesnika sa simptomima nekomplikiranog cistitisa, nego se u njih može započeti empirijska antimikrobna terapija na temelju prisutnosti kliničkih simptoma i leukociturije.²³

Bakteriološka kontrola mokraće provodi se 48–72 sata nakon završetka terapije, 5–9 dana (1–2 tjedna) nakon završetka terapije i 4–6 tjedana nakon završetka terapije.^{29,30} U odabranih bolesnika bakteriološka kontrola mokraće provodi se i 48 sati nakon početka liječenja. Kontrola 48–72 sata nakon završetka liječenja toliko je često lažno negativna da je izgubila na svojem značenju. Kontrola 4–6 tjedana nakon terapije odnosi se u prvom redu na muškarce i žene s kompliciranim IMS-om.

Ako se u mokraći uzetog 48–72 sata nakon započete terapije dokaže signifikantna bakteriurija, riječ je o neprikladnoj terapiji, premaloj koncentraciji lijeka ili o rezistenciji uzročnika IMS-a na primijenjeni lijek. Premaloj koncentraciji lijeka može biti uzrok neredovito uzimanje lijeka, premale doze, loša crijevna resorpcija ili slaba bubrežna ekskrecija kao posljedica bubrežne insuficijencije.

Ako se u mokraći uzetog 48–72 sata nakon započete terapije dokažu bakterije u nižem broju nego što je to bilo prije početka liječenja, može biti posrijedi kontaminacija iz uretre ili vagine, ili perzistencija infekcije u urotaktu. Jednostavan način za određivanje značenja nalaza toga malog broja bakterija jest prekinuti antimikrobnu terapiju i pratiti nalaz urinokulture. Perzistencija bakterija u urotaktu vrlo brzo će se očitovati nalazom signifikantne bakteriurije.

Dijagnoza akutnoga bakterijskog prostatitisa uz prisutnost tipičnih kliničkih simptoma temelji se na nalazu od $\geq 10^4$ bakterija u mililitru prvog ili srednjeg mlaza mokraće i nalazu od ≥ 10 leukocita u svakom vidnom polju sedimenta prvog ili srednjeg mlaza mokraće gledanog pod velikim povećanjem.³¹

Razlikovanje kroničnih oblika sindroma prostatitisa moguće je određivanjem leukocita i sekvencijalnim kvantitativnim bakteriološkim kulturama triju mlazova mokraće i eksprimata prostate (test »četiriju čaša«), metodom koju su godine 1968. opisali Meares i Stamey.³² Budući da je ovaj test kompliciran i skup, u novije se vrijeme upotrebljava jednostavnija i jeftinija metoda, test »dviju čaša«. Pretražuju se dva uzorka mokraće: srednji mlaz mokraće koji je uzet prije masaže i uzorak mokraće uzet neposredno nakon masaže prostate.³³

Kriterij za dijagnozu kroničnoga bakterijskog prostatitisa jest nalaz od $\geq 10^3$ gram-negativnih ili $\geq 10^4$ gram-pozitivnih bakterija u mililitru eksprimata prostate ili u mililitru uzorka mokraće uzetom neposredno nakon masaže prostate uz istodobnu prisutnost ≥ 10 leukocita u svakom vidnom polju sedimenta tih uzoraka gledano pod velikim povećanjem.^{31,34–36}

Na dijagnozu kroničnoga bakterijskog prostatitisa upućuje i nalaz od 10 i više puta većega broja bakterija u prostatnom eksprimatu i uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže nego u prvom i u srednjem mlazu mokraće.^{31,34–36}

Bolesnici s upalnim oblikom sindroma kronične boli u zdjelici bez dokaza infekcije (nebakterijski prostatitis) imaju upalni nalaz, odnosno 10 i više leukocita u svakom vidnom polju sedimenta prostatnog eksprimata ili sedimenta uzorka mokraće uzetog neposredno nakon masaže prostate, nakon centrifugiranja tijekom 5' na 2000 okretaja u minuti i gledanjem pod velikim povećanjem. U tih se bolesnika standardnim mikrobiološkim metodama ne može odrediti bakterijska etiologija prostatitisa.^{31,34–36}

Bolesnici s neupalnim oblikom sindroma kronične boli u zdjelici bez dokaza infekcije (prostatodinija) nemaju upalnog nalaza u eksprimatu prostate, odnosno u uzorku mokraće uzetom neposredno nakon masaže. U tih se bolesnika ni primjenom najsuvremenijih mikrobioloških i molekularnih dijagnostičkih metoda ne mogu dokazati eventualni i potencijalni uzročnici prostatitisa.^{31,34–36}

Asimptomatski upalni prostatitis otkrije se tijekom dijagnostičke obrade infertiliteta, supfebrilnosti, reaktivnog artritisa, povišene vrijednosti PSA, te patohistološkim pregledom dijelova prostate odstranjenih operacijom.^{31,34–36}

Ocjena uspješnosti provedene antimikrobne terapije bakterijskoga prostatitisa donosi se standardiziranim kontrolnim postupcima: sekvencijalne, kvantitativne bakteriološke kulture i nalaz leukocita u trima mlazovima mokraće i u prostatnom eksprimatu rade se 4–6 tjedana nakon završene antimikrobne terapije (rano praćenje) i 6 mjeseci nakon završene antimikrobne terapije (kasno praćenje), a urinokultura 5–9 dana od početka antimikrobnog liječenja i 3 mjeseca nakon završene antimikrobne terapije.³⁷

Akutni cistitis

Akutni je cistitis jedna od najčešćih bakterijskih infekcija u žena.²⁸ Većina je bolesnica u dobi su od 15 do 50 godina.^{1–3} Seksualna aktivnost, primjena raznih lokalnih ili hormonskih kontracepcijskih sredstava, odgađanje mokrenja nakon spolnog odnosa, kao i nedavna upotreba antibiotika čimbenici su koji povećavaju učestalost.^{38–44} U žena s akutnim cistitisom vjerojatnost postojanja okultne bubrežne infekcije veća je ako simptomi traju 7 dana ili dulje, ako postoji podatak o nedavnom IMS-u i u žena nižeg socijalno-ekonomskog statusa.^{45,46} Najčešći uzročnici akutnoga nekomplikiranog cistitisa jesu *Escherichia coli* (oko 85%), *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus*, te *Staphylococcus saprophyticus*. Prema podacima iz svjetske literature *Staphylococcus saprophyticus* uzročnik je oko 10% cistitisa.^{1–3,28} U sjevernoeuropskim zemljama *S. saprophyticus* u ljetnim je mjesecima (lipanj – kolovoz) uzročnik i do 40 % svih nekomplikiranih IMS-a.^{47,48} Razlog tomu nije razjašnjen. Zapaža se sve veća učestalost enterokoka, što je posebno zapaženo u Hrvatskoj.^{20,21} *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, te *Citrobacter spp.*, tipično se pojavljuju u bolesnika koji su višekratno primali antimikrobna sredstva ili koji su IMS stekli u bolnici. *Proteus spp.*, *Morganella morganii* i *Providentia spp.* češće se nalaze u alkalnoj mokraći bolesnika s urolitijazom i tumorima urotakta. *Proteus spp.* povremeno se nalazi kao kontaminant u mokraći dječaka jer je dio normalne flore prepucija.²⁸

Liječenje cistitisa uobičajeno se započinje empirijskom antimikrobnom terapijom, pri čemu je posebno važno poštovati lokalno praćenu rezistenciju bakterija na antimikrobna sredstva.⁴⁹

U oko 50 % bolesnica cistitis je samoograničena benigna infekcija.^{3,28} Najvažniji razlog antimikrobnog liječenja jest prevencija ascendentne infekcije bubrega.⁵⁰ U liječenju cistitisa rabe se različiti antimikrobni lijekovi tijekom 1, 3 ili 7 dana (tablica 2).^{28,49,51–53} Općenito je pravilo da su betalaktamski antibiotici (ampicilin, amoksicilin, cefalosporini, različite kombinacije betalaktamskih antibiotika i inhibitora betalaktamaze) u eradikaciji bakteriurije slabije djelotvorni od trimetoprim-sulfametoksola (TMP-SMX), trimetoprima i fluorokinolona.^{3,28,49,54,55} Razlog tomu nije veća rezistencija uzročnika na betalaktame, nego je mogući razlog brza eliminacija betalaktama iz mokraće i »subinhibitorni efekt« TMP/SMX i fluorokinolona zahvaljujući kojem ti antimikrobici u koncentracijama nižima od minimalnih inhibitornih koncentracija djeluju na bakterijsku virulenciju, posebno na adherenciju.^{28,56}

Bez obzira na to je li bakteriurija eliminirana ili nije, klinički simptomi cistitisa obično nestaju nakon tri dana.⁴⁹ U liječenju akutnog cistitisa postoji slaba korelacija između bakteriološke

Tablica 2. Antimikrobno liječenje akutnoga nekomplikiranog cistitisa
Table 2. Antimicrobial treatment of acute uncomplicated cystitis

Trajanje liječenja (dani) Duration of treatment	Empirijska terapija Empirical therapy
7	nitrofurantion/nitrofurantoin
3	norfloksacin/norfloxacin
3–7	cefaleksin/cefalexin
3–7	koamoksiklav/coamoxiclav
1	norfloksacin/norfloxacin 800 mg
jednokratna terapija single dose	ciprofloksacin/ciprofloxacin 500 mg trimetoprim/sulfametoksazol 1,92 g trimetoprim/sulfamethoxazole

Antibiotici za koje nije navedena doza primjenjuju se prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu
Antibiotics for which no dose is listed are administered according to manufacturer's instructions in medium dose for adults

i kliničke djelotvornosti raznih antimikrobika, a nije niti dokazana razlika u kliničkoj djelotvornosti betalaktamskih antibiotika i TMP-SMX, odnosno fluorokinolona.²⁸

Antibiotici za koje nije navedena doza primjenjuju se prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu.

Kratkotrajno liječenje osigurava bolju suradljivost bolesnika, reducira troškove liječenja i minimalizira rizik od nuspojava.⁵⁰ Svi testirani antimikrobici pokazali su slabiju djelotvornost ako su primijenjeni u jednokratnoj dozi, nego ako su primijenjeni u tijeku tri i više dana.^{50,53,55,57} Trimetoprim-sulfametoksazol u usporedbi s nizom ostalih antimikrobika, pokazao je u jednokratnoj primjeni najvišu bakteriološku djelotvornost, koja je još porasla u trodnevnoj terapiji.²⁸ To je, uz nisku cijenu, bio razlog što je TMP-SMX godinama bio lijek prvog izbora u empirijskoj terapiji akutnog cistitisa. Budući da unatrag desetak godina rezistencija *E. coli* u mnogim dijelovima svijeta i u Hrvatskoj doseže 10–20%, pa i više, te ta *in vitro* rezistencija reducira klinički uspjeh TMP-SMX s 95 na 60%, a bakteriološku eradikaciju s 93 na 50%, jasno je da se pozicija kotrimoksazola mijenja.⁵¹ U zemljama u kojima je *in vitro*

rezistencija *E. coli* viša od 15%, TMP-SMX ne može biti lijek za empirijsku antimikrobnu terapiju IMS-a.

Jednokratna i jednodnevna terapija nekomplikiranog cistitisa pogodna je u spolno aktivnih žena, te općenito u mlađih žena koje imaju normalan urotrakt i u kojih simptomi traju kraće od sedam dana.^{28,49,51} U područjima niske rezistencije na TMP/SMX lijek je prvog izbora TMP/SMX, a u područjima više rezistencije na TMP/SMX, to su fluorokinoloni. Betalaktamski antibiotici pokazali su u ovom režimu prenikak postotak izlječenja i pogodni su samo za višednevnu terapiju. Nedostatak jednodnevne terapije jest u tome što ne djeluje na okultne infekcije bubrega i što ne postiže dovoljne koncentracije u rodnicima.^{28,49,51}

Trodnevna antimikrobna terapija nekomplikiranog cistitisa, učinkovitija je od jednokratne i jednodnevne, a ima manje potencijalnih nuspojava od sedmodnevne terapije (kolpitis uzrokovan kandidom, alergijske reakcije).⁵⁰ Za trodnevnu terapiju primarno se preporučuju fluorokinoloni, odnosno TMP/SMX u područjima niže rezistencije, te kao drugi izbor cefalosporini prve generacije i koamoksiklav.^{28, 49–53}

Ako akutni nekomplikirani cistitis želimo liječiti nitrofurantoinom, treba ga primijeniti tijekom sedam dana.^{40, 58} Za sada nema dovoljno podataka o učinkovitosti trodnevne terapije nitrofurantoinom.

Kada u bolesnika s cistitisom postoje čimbenici komplikacija, liječenje traje sedam dana (tablica 3). U tih je bolesnika indicirano učiniti urinokulturu, prema čijem će se nalazu empirijska terapija eventualno naknadno korigirati.²³

Tablica 3. Antimikrobno liječenje akutnog cistitisa
Table 3. Antimicrobial treatment of acute cystitis

Komplicirajući čimbenici Complicating factors	Trajanje liječenja Duration of treatment (dani/days)	Empirijska terapija Empirical therapy
anatomski ili funkcionalno promijenjeni urotrakt anatomic or functional urinary tract abnormalities urolitijaza uroolithiasis		cefalosporini II. generacije* II nd generation cephalosporines norfloksacin koamoksiklav/coamoxiclav* ciprofloksacin/ciprofloxacin* nitrofurantoin/nitrofurantoin
zahvat na urogenitalnome traktu unatrag 2 tjedna intervention on urogenital tract in past 2 weeks		
šećerna bolest/diabetes imunosupresija postmenopauza/postmenopause primjena kontracepcijskih sredstava ako simptomi traju dulje od 7 dana use of contraceptives if symptoms persist over 7 days kod relapsa infekcije in recurrent infection preboljeli pijelonefritis previous pyelonephritis nedavna primjena antibiotika recent use of antibiotics hospitalno akvirirani IMS nosocomial UTI dob iznad 65 godina age above 65 years cistitis u muškarca cystitis in men	7	kotrimoksazol/cotrimoxazole
trudnoća/pregnancy	7–14	cefalosporini II. i III. generacije* II nd and III rd generation of cephalosporins koamoksiklav/coamoxiclav* amoksicilin/amoxicillin* nitrofurantoin/nitrofurantoin**

Antimikrobici se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu.

Antimicrobial drugs are used according to manufacturer's instructions in medium dose for adults

* peroralni oblici/oral forms

** ne u II trimestru/not in the IInd trimester

Akutni uretritis/Uretralni sindrom/ Dizurija-Piurija sindrom

Preporuke za liječenje akutnoga negonokoknog uretritisa/uretralnog sindroma čiji su najčešći uzročnici *C. trachomatis* i *U. urealyticum* jesu: azitromicin 1×1,0 g po., jednokratno, doksiciklin 2×100 mg po./7 dana, eritromicin 4×500 mg po./7 dana, ofloksacin 2×300 mg po/7 dana ili levofloksacin 1×500 mg po./7 dana.^{59, 60} U trudnica se može primijeniti azitromicin i eritromicin tijekom cijele trudnoće te doksiciklin tijekom prvog trimestra.^{59–62} Za ovu indikaciju u trudnoći može se primijeniti amoksicilin, eventualno i klindamicin.^{61,62} Istodobno treba liječiti i seksualnog partnera.^{59,60}

Mnoge žene s akutnim uretralnim sindromom imaju periuretralnu kolonizaciju uropatogenim bakterijama te neznajčan broj bakterija (npr. *E. coli*, *S. saprophyticus*, druge koliformne bakterije) u mokraći. U tih bolesnica primjenjuju se antimikrobni lijekovi koji se rabe u liječenju cistitisa.^{28,51,52}

Akutni nekomplikirani pijelonefritis

Akutna upala bubrega praćena signifikantnom bakteriurijom u osoba s anatomski i funkcionalno normalnim urotraktom i odsutnošću drugih bolesti i stanja koja mogu pospješiti infekciju i povećati učestalost relapsa i reinfekta jest akutni nekomplikirani pijelonefritis. U više od 80% bolesnika uzročnik akutnoga nekomplikiranog pijelonefritisa jest *E. coli*.

Bolesnike s akutnim pijelonefritsom treba zbog težine općega stanja često hospitalizirati. Potrebno je osigurati dobru hidraciju i analgetike po potrebi. Za liječenje pijelonefritisa preporučuje se što prije staviti infekciju pod nadzor velikim dozama parenteralnih antibiotika i time spriječiti ireverzibilno oštećenje samog bubrega, pa zatim relativno rano (24–72 sata od postizanja afebrilnosti) prijeći na peroralnu primjenu prikladnog antibiotika.^{28,63,64} Preporuke za liječenje akutnog pijelonefritisa prikazane su u tablici 4. Prije započinjanja antimikrobne terapije u bolesnika s pijelonefritsom indicirano je učiniti urinokulturu.²³

Tablica 4. Antimikrobno liječenje akutnoga nekomplikiranog pijelonefritisa

Table 4. Antimicrobial treatment of uncomplicated acute pyelonephritis

Trajanje liječenja (dani) Duration of treatment (days)	Empirijska terapija Empirical therapy
10–14	cefalosporini II. i III. generacije II nd and III rd generation of cephalosporins koamoksiklav/coamoxiclav gentamicin/gentamicin ciprofloksacin/ciprofloxacin TRUDNOĆA/PREGNANCY: cefalosporini II. i III. generacije II nd and III rd generation of cephalosporins koamoksiklav/coamoxiclav

Antimikrobnici se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu / Antimicrobial drugs are administered according to manufacturer's instructions in medium dose for adults

Tablica 5. Komplikirajući čimbenici infekcija mokraćnog sustava
Table 5. Complicating factors in urinary tract infections

Komplikirajući čimbenici u IMS-u/Complicating factors in UTI	
Opstrukcija Obstruction	urolitijaza, tumori, benigna prostatična hiperplazija, strikture, kongenitalne abnormalnosti, divertikuli, ciste, stenoza p-u vrata uroolithiasis, tumors, benign prostatic hyperplasia, strictures, congenital abnormalities, diverticula, cysts
Strana tijela Foreign bodies	urinarni kateter, proteze, nefrostamski kateteri urinary catheter, prosthesis, nephrostomic catheters
Metaboličke i druge bolesti Metabolic and other diseases	šećerna bolest, imunosupresija, insuficijencija bubrega, stanje nakon transplantacije, spužvasti bubrežni diabetes, immunosuppression, renal insufficiency, condition after transplantation, sponge kidney
Funkcionalne abnormalnosti Functional abnormalities	neurogeni mjehur, vezikouretralni refluks neurogenic bladder, vesicourethral reflux
Drugo Other	dijagnostički i terapijski instrumentalni i kirurški zahvati na urotaktu, derivacije mokraćne, muški rod, trudnoća dob >65 godina, bolnički IMS, nedavna uporaba antibiotika diagnostic and therapeutic instrumental and surgical procedures on urinary tract, urine derivation, male gender, pregnancy, age >65 years, nosocomial UTI, recent use of antibiotics

Tablica 6. Antimikrobno liječenje komplikiranih ili bolničkih infekcija mokraćnog sustava

Table 6. Antimicrobial treatment of complicated or nosocomial urinary tract infection

Trajanje liječenja (dani) Duration of treatment (days)	Prema antibiogramu ili empirijska terapija naknadno usklađena prema antibiogramu According to antibiogram or empirical therapy subsequently adjusted to antibiogram
7–14–21 iznimno do 12 mjeseci exceptionally up to 12 months	ciprofloksacin/ciprofloxacin cefalosporini II. i III. generacije II nd and III rd generation of cephalosporins amoksicilin-klavulanska kiselina+aminoglikozid amoxicillin-clavulonic acid+aminoglycoside cefepim/cefepim piperacilin-tazobaktam/piperacillin aminoglikozidi/aminoglycosides meropenem/meropenem imipenem-cilastatin/imipenem-cilastatin vankomicin/vancomycin kombinacije/combinations

Antimikrobnici se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj ili višoj dozi za odraslu osobu / Antimicrobial drugs are used according to manufacturer's instructions in medium or higher dose for adults

Kao inicijalna empirijska terapija preporučuje se cefalosporin II. ili III. generacije, koamoksiklav, gentamicin ili ciprofloksacin. Kod klinički težih oblika primjenjuju se različite kombinacije navedenih antibiotika.

Pijelonefritis se liječi 10–14 dana. U slučaju žarišne upale ili formiranja apscesa, liječenje se provodi 4 i više tjedana.⁶³ Pijelonefritis u trudnica liječi se 10–14 dana, najbolje bolnički, primjenom cefalosporina ili aminopenicilina.⁶²

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava

Komplicirane IMS čine heterogenu skupinu kliničkih sindroma koji se razlikuju po prisutnim komplikirajućim čimbenicima, po tijeku, težini kliničke slike, razvoju dodatnih komplikacija, te po potrebnom terapijskom režimu glede duljine liječenja i izbora antimikrobnog lijeka (tablica 5).^{65,66}

Komplicirane IMS vrlo su rijetko pojedinačne, a često rekurentne s relapsima i recidivima. Najčešći uzročnici komplikiranih IMS jesu *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Providentia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staph. aureus* i drugi. U >10% bolesnika s komplikiranim IMS istodobno su prisutna 2 ili više uzročnika.^{1–3, 65, 66}

Za liječenje komplikiranih IMS-a važno je utvrditi i pokušati ukloniti ili barem staviti pod kontrolu čimbenike koji tu IMS čine komplikiranom.^{1–3, 65, 66} Preporučuje se sedmodnevno do četrnaestodnevno antimikrobno liječenje samo u relapsima i reinfektima, odnosno u slučajevima akutnih egzacerbacija, i to u prvom redu prema antibiogramu uzročnika.^{68–70} Kadkada je međutim, liječenje potrebno započeti empirijskom antimikrobnom terapijom, za čije je određivanje važno poštovati lokalne nalaze najčešćim uzročnikom IMS-a i njihovu osjetljivost na antimikrobna sredstva (tablica 6). U liječenju komplikiranih IMS-a nerijetko je potrebna kombinirana antimikrobna terapija.

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom u liječenju IMS-a treba dati prednost betalaktamskim antibioticima.^{71, 72}

Kod opstruktivne uropatije potrebno je rano uklanjanje uzroka opstrukcije bubrega da bi se poboljšala opskrba bubrega krvlju, povećala koncentracija antibiotika u tkivu i mokraći i izbjegnula trajna oštećenja bubrega.⁷³

IMS su najčešće bolnički akvirirane infekcije i gotovo uvijek povezane su s trajnim urinarnim kateterom.⁶³ Najčešći izvor bakterijemije gram negativnim štapićima jest kateterizirani urotakt.⁷⁴ Većina je uz trajni urinarni kateter povezanih infekcija asimptomatska, no mogu nastati simptomatske teške infekcije, uključujući bakterijemiju i sindrom sepse, te uzrokovati i smrt. Dokazano djelotvorni postupci koji će spriječiti nastanak uz urinarni kateter povezanih infekcija jesu: izbjegavati primjenu urinarnoga katetera, primijeniti ga kada je to nužno, aseptično ga uvesti, što više skratiti vrijeme kateterizacije, održavati zatvoren drenažni sustav, te eventualno primijeniti antiseptičku prva četiri dana kateterizacije.^{74, 75, 76} Liječiti treba samo simptomatske IMS. Većina IMS-a uzrokovanih kandidom upravo je u bolesnika s trajnim urinarnim kateterom. Izlječenje kandidurije katkad se postiže odstranjenjem urinarnoga katetera, a katkad je potrebna primjena flukonazola 100 mg na dan tijekom 7 dana ili jednokratna intravenska primjena amfotericina B (0,3 mg/kg).^{51, 77, 78} Liječenje ili kemoprofilaksa asimptomatske kandidurije nije potrebno, osim u osoba s pretrađenim bubregom i osoba kojima predstoji kirurški zahvat na urotaktu.⁷⁹

Jedan od razloga neuspjeha antimikrobne terapije komplikiranih IMS-a jest formiranje bakterijskog biofilma.⁸⁰ Postojanje biofilma dokazano je na trajnome urinarnom kateteru, inficiranim kamencima, ožiljkastom i nekrotičnom bubrežnom tkivu, i to najčešće u bolesnika s kroničnom opstruktivnom

uropatijom i kroničnim bakterijskim prostatitisom. Protiv biofilma dokazano su djelotvorni ciprofloksacin, ofloksacin, klaritromicin, eritromicin, rifampin i linezolid. Zlatni standard u liječenju infekcija biofilmom jest prevencija.

Infekcije mokraćnoga sustava u muškaraca

IMS u muškaraca mlađih od 50 godina jesu rijetkost i njihova pojava mora biti poticaj za traženje eventualnih uroloških abnormalnosti i ispitivanje prostate.^{66,81,82} Nekomplicirane IMS, pijelonefritis i cistitis češće nastaju u homoseksualaca, u osoba s infekcijom virusom humane imunodeficijencije, u muškaraca čije seksualne partnerice imaju vaginalnu kolonizaciju uropatogenim bakterijama, te u osoba u kojih nije učinjena cirkumcizija.^{83,84} Uzročnici tih infekcija istovjetni su uzročnicima nekomplikiranih IMS-a u žena.^{85,86}

Preporuke za antimikrobno liječenje akutnog cistitisa, akutnog pijelonefritisa i asimptomatske bakteriurije prikazani su na tablicama 3., 4., i 9.

U >90 % bolesnika s febrilnim IMS-om dokazana je supklinička koinfekcija prostate, te se u tih bolesnika preporučuje liječenje ciprofloksacinom tijekom 2 tjedna.^{86,87}

Akutni bakterijski prostatitis

Akutni bakterijski prostatitis (ABP) očituje se burnom kliničkom slikom, naglim početkom, visokom temperaturom, tressavicom, općim simptomima infekcije, bolovima perinealno, u donjem dijelu leđa i trbuha, bolnim urgentnim mokrenjem, katkad i opstruktivnim poremećajima sve do retencije.^{31,34-36} Ti se bolesnici zbog općega lošeg stanja, potrebe parenteralne terapije i retencije mokraće često hospitaliziraju. U početku bolesti potrebni su adekvatna hidracija, analgetici, antipiretici i regulacija stolice. Bolesnici s ABP-om moraju barem u prvo vrijeme mirovati kako se infekcije ne bi proširila na susjedne organe. Antimikrobno liječenje treba početi čim se postavi klinička dijagnoza (tablica 7). Nakon dokaza uzročnika infekcije i nalaza njegove antimikrobne osjetljivosti, empirijska se antimikrobna terapija po potrebi korigira. Najčešći uzročnici ABP-a

Tablica 7. Antimikrobno liječenje akutnoga bakterijskog prostatitisa i akutne egzacerbacije kroničnoga bakterijskoga prostatitisa

Table 7. Antimicrobial treatment of acute bacterial prostatitis and acute exacerbations of chronic bacterial prostatitis

Duljina liječenja (tjedni) Duration of treatment (weeks)	Empirijska terapija Empirical therapy
4-6*	betalaktamski antibiotici (cefalosporini II. i III. generacije, koamoksiklav) beta-lactam antibiotics (IInd and IIIrd generation of cephalosporins, coamoxiclav)
4-12**	aminoglikozidi/aminoglycosides fluorokinoloni – ciprofloksacin, ofloksacin fluorokinolons – ciprofloxacin, ofloxacin kotrimoksazol/cotrimoxazole azitromicin/azithromycin
2-4***	tetraciklini – doksiciklin tetracyclines – doxycycline eritromicin/erythromycin kombinacije/combinations

Antimikrobnici se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu, osim azitromicina za koji se preporučuje pulsna terapija. Antimicrobial drugs are used according to manufacturer's instructions in medium dose for adults, except azithromycin for which pulsed therapy is recommended.

* akutni bakterijski prostatitis/acute bacterial prostatitis

** akutna egzacerbacija kroničnoga bakterijskog prostatitisa
acute exacerbation of chronic bacterial prostatitis

*** kada su uzročnici *C. trachomatis* i urogenitalne mikoplazme

when causative agents are *C. trachomatis* and urogenital mycoplasma

jesu *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella spp.*, *Enterococcus spp.* i rjeđe *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus epidermidis*. U ABP-u dolazi do brzog umnožavanja bakterija, a integritet prostatične kapsule je narušen. Za empirijsku se terapiju prema mišljenju eksperata preporučuju betalaktamski antibiotici, aminoglikozidi, fluorokinoloni i kotrimoksazol.^{31,34,35}

Objavljenih kliničkih studija o liječenju ABP-a betalaktamima u literaturi nema.

U slučaju primijenjene adekvatne antimikrobne terapije bolesnikovo će se opće stanje brzo poboljšati, a lokalni simptomi smiriti. Liječenje je apscedirajućeg prostatitisa kirurško.

Akutni je prostatitis onaj u kojeg klinički simptomi traju do 3 mjeseca.⁸⁸ Ako su uzročnici ABP-a *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* ili *Mycoplasma hominis*, klinička slika nije osobito burna, a glavni kriterij za dijagnozu jest duljina trajanja kliničkih simptoma i dokaz uzročnika.^{89,90} Liječenje tih bolesnika provodi se azitromicinom, doksiciklinom, ofloksacinom ili eritromicinom.^{59,60} Doze i duljina liječenja nisu još standardizirani. Azitromicin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira, brzo distribuira po organizmu, postiže visoke koncentracije u tkivima i polako se izlučuje iz organizma. Rezultat novih istraživanja farmakodinamike i farmakokinetike azitromicina jest preporuka da se u bolesnika s klamidij-skim prostatitisom i prostatitisom uzrokovanim ureaplazmom urealitikom, azitromicin treba primjenjivati periodično u dozi 1,0 do 1,5 grama, tri ili više puta s razmakom od 7 do 10 dana u ukupnoj dozi 3,0 do 6,0 grama.⁹¹ Doksiciklin se primjenjuje u dozi 2×100 mg, a ofloksacin u dozi 2×300 do 2×400 mg tijekom 2 do 4 tjedna.^{31,34-36} Istodobno treba liječiti i seksualnu partnericu.^{59,60} Preporučuje se upotreba kondoma.

Kronični bakterijski prostatitis

Kronični bakterijski prostatitis (KBP) najčešći je uzrok relapsirajućih IMS-a u muškaraca.^{31,34,35,36} Klinički simptomi kroničnog prostatitisa traju 3 mjeseca i dulje.⁸⁸ Očituje se dužim asimptomatskim razdobljima između rekurentnih epizoda prisutnosti uretralnih, prostatičnih i drugih simptoma te seksualnih poremećaja. Uzročnici KBP-a ujedno su i uzročnici drugih IMS-a, a uvjet je da se u prostati mogu multiplicirati i dokazati u prostatnom eksprimatu. To su *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Enterococcus spp.* i drugi.

Liječenje KBP-a podrazumijeva primjenu nekoliko antimikrobnih lijekova u vremenu od 4 do 12 tjedana, pa i do 6 mjeseci.^{31,88,92} Izbor antimikrobnog lijeka ovisan je o vrsti izoliranog ili očekivanog uzročnika, a njegovoj antimikrobnoj osjetljivosti te o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim osobinama lijeka (tablica 8). Za prolazak kroz intaktnu kapsulu u tkivo i sekret kronično upalno promijenjene prostate lijek mora biti u plazmi slobodan, a ne vezan za proteine, topljiv u lipidima, neioniziran u plazmi s mogućnošću ionizacije u sekretu prostate. U normalnim okolnostima pH prostate niži je od pH plazme. U kroničnom prostatitisu raste pH prostate, postaje neutralan ili alkalni, pa se mijenjaju uvjeti za ionizaciju antimikrobnog lijeka i za njegov prolazak kroz prostatnu kapsulu. Budući da fluorokinoloni imaju osobitosti kiselina i baza, oni mogu bez obzira na različite pH vrijednosti dosežati u prostati potrebne terapijske koncentracije.

Lijek prvog izbora u liječenju kroničnoga bakterijskog prostatitisa jest ciprofloksacin.^{12,31,34-36,92-94}

Ciprofloksacin je izrazito aktivan prema mnogim gram-negativnim bakterijama, osobito enterobakterijaceama. Od svih fluorokinolona najaktivniji je prema *Pseudomonas*. Nije lijek izbora za infekcije uzrokovane klamidijom trahomatis jer se u stanici zadržava kratko, i to lokaliziran u citoplazmi izvan fa-

Tablica 8. Antimikrobno liječenje kroničnoga bakterijskog prostatitisa
Table 8. Antimicrobial treatment of chronic bacterial prostatitis

Duljina liječenja (tjedni) Duration of treatment (weeks)	Antimikrobno sredstvo Antimicrobial drug
4–6 i dulje 4–6 and longer	fluorokinoloni – ciprofloksacin, ofloksacin fluorokinolons – ciprofloxacin, ofloxacin kotrimoksazol/cotrimaxazole azitromicin/azithromycin tetraciklini – doksiciklin tetracyclines – doxycycline eritromicin/erythromycin

Antimikrobi se primjenjuju prema uputi proizvođača u srednjoj dozi za odraslu osobu, osim azitromicina za koji se preporučuje pulsna terapija. Antimicrobial drugs are used according to manufacturer's instructions in medium dose for adults, except azithromycin for which pulsed therapy is recommended

Tablica 9. Antimikrobno liječenje asimptomatske bakteriurije
Table 9. Antimicrobial treatment of asymptomatic bacteriuria

Bolesnici Patients	Antimikrobna terapija Antimicrobial therapy
– trudnice/pregnant women – novorođenčad/newborns – predškolska djeca s V-U refluksom i s abnormalnim urotraktom preschool children with V-U reflux and abnormal urinary tract – prije invazivnih uroloških ili ginekoloških zahvata before invasive urologic or gynecologic procedures – primaoci transplantiranog bubrega kidney transplant recipients – kratkotrajna kateterizacija short term catheterization – šećerna bolest/diabetes	tijekom 3–7 dana prema antibiogramu 3–7 days according to antibiogram

gosoma i lizozoma. U prostatnome tkivu doseže koncentracije 2–3 puta više nego u serumu.^{31,93} U seminalnom vezikula koncentracija mu je 7–9 puta više nego u serumu. Ciprofloksacin kao niti jedan od fluorokinolona ne doseže u prostatnom sekretu odgovarajuće koncentracije u serumu.

U svrhu prevencije nastanka rekurentnih infekcija urotrakt kojima je kronični bakterijski prostatitis najčešći uzrok, može se prema nalazu uzročnika i njegove antimikrobne osjetljivosti primijeniti dugotrajna supresivna antimikrobna terapija niskim dozama kotrimoksazola, nitrofurantoina ili fluorokinolona.^{31,34–36}

U bolesnika s rekurirajućim epizodama kroničnoga bakterijskog prostatitisa može se primijeniti intermitentna antimikrobna terapija koja se započinje pri pojavi prvih kliničkih simptoma prostatitisa.^{31,34–36}

Uz antimikrobnu terapiju može se kombinirati periodična masaža prostate i termoterapija.^{31,34–36,95} Vrlo se rijetko mora primijeniti transuretralna elektroresekcija prostate s tendencijom uklanjanja većine žarišta inficiranoga tkiva.

Liječenje kroničnoga klamidijškoga prostatitisa i kroničnoga prostatitisa uzrokovanog urogenitalnim mikoplazmama, koji su »neobičajeni«, ali ne i rijetki uzročnici kroničnoga prostatitisa, provodi se kao i kod ostalih kliničkih sindroma uzrokovanih tim spolno prenosivim uzročnicima: azitromicinom, doksiciklinom, ofloksacinom ili eritromicinom.^{59,60,96,97,98} Duljina liječenja i doze za liječenje kronične klamidijske infekcije nisu standardizirani.^{99,100} Naša je preporuka da duljina liječenja mora odgovarati (standardno preporučenoj) duljini liječenja kroničnoga bakterijskog prostatitisa – 4 tjedna. Preporučujemo pulsnu primjenu azitromicina u dozi 1,0 do 1,5 g, 4 ili više

puta s razmakom 7–10 dana u ukupnoj dozi 4,0 do 6,0 grama.^{101–105} Istodobno treba liječiti i spolnu partnericu.^{59–60} Prema rezultatima malobrojnih pilot studija liječenje kroničnoga klamidijškoga prostatitisa može se uspješno provesti klaritromicinom koji, međutim, u kliničkim indikacijama za primjenu nema urogenitalne infekcije.^{106–109}

Bolesnici s akutnom egzacerbacijom kroničnoga bakterijskog prostatitisa liječe se istovjetno kao bolesnici s akutnim bakterijskim prostatitisom (tablica 7).

Upalni oblik kronične boli u zdjelici bez dokaza infekcije – kronični nebakterijski prostatitis

Ove bolesnike treba liječiti ponajprije antibioticima.^{31,34–36,92} Budući da etiologija nije poznata, liječenje je empirijsko. Preporučuje se primjena fluorokinolona – ciprofloksacin ili ofloksacin tijekom 4 tjedna.^{8,12,31,34–36,92,110}

Ako se kao uzročnik prostatitisa dokaže vaginalni trihomonas, bolesnika i partnericu treba liječiti metronidazolom ili tinidazolom.^{111,112} Bolesnika treba liječiti dnevnom dozom metronidazola od 1500 do 2000 mg tijekom dva tjedna.¹¹¹ Tinidazol se primjenjuje u dozi 1,0 g na dan tijekom dvaju šestodnevni razdoblja s razmakom od jednoga mjeseca.¹¹²

Prostatitis nastao u tijeku sistemnih mikoza liječi se fungicidima, a virusni prostatitis najčešće samo simptomatski.^{34–36}

Asimptomatski upalni prostatitis

U većine muškaraca liječenje nije potrebno. Antimikrobno se liječenje provodi prije endoskopskog ili kirurškog zahvata u bolesnika s benignom prostatičnom hiperplazijom ili karcinomom prostate, u kojih je slučajno dokazana i upala. Antimikrobno liječenje provodi se u infertilnih, a inače zdravih i asimptomatskih osoba s dokazanim upalnim prostatitisom, te ako je uzročnik *C. trachomatis*.^{12,31,34–36,113}

Asimptomatska bakteriurija

Nije jasno zašto osobe s asimptomatskom bakteriurijom (AB) nemaju kliničkih simptoma jer je uzrokuju istovjetne bakterije koje uzrokuju cistitis, a najčešće *E. coli*.¹¹⁴ Jedan od mogućih razloga jest smanjena virulencija mikroorgazama koji mogu kolonizirati urotrakt, ali ne i uzrokovati simptomatski IMS.^{114,115}

Prevalencija AB-a u trudnoći je oko 5% i slična je prevalenciji AB-a u žena iste dobi koje nisu trudnice.¹¹⁴ No, u 20% trudnica s neliječenim AB-om razvit će se pijelonefritis, za razliku od 1 do 2% trudnica u kojih je AB bilo liječen.^{114,115} S obzirom na moguće komplikacije pijelonefritisa u trudnoći, kao što su prerani porođaj, mala porođajna težina, pa čak i smrt novorođenčeta, jasno je da AB u trudnoći treba liječiti.^{117,118}

AB u djece koristan je pokazatelj mogućih kongenitalnih malformacija urotrakta, posebno veziko-uretralnoga refluksa, koje mogu za neko vrijeme uzrokovati bubrežnu insuficijenciju i hipertenziju.¹¹⁹ AB u predškolske djece s anatomski i funkcionalno normalnim urotraktom benigno je stanje koje ne zahtijeva posebno liječenje.¹²⁰

Incidencija AB-a u bolesnika s trajnim urinarnim katetrom ovisi o duljini i tipu kateterizacije. AB se dokazuje u 1% bolesnika s jednokratnom kateterizacijom, u 1–5% bolesnika na kratkotrajnoj (do 30 dana) kateterizaciji, u 20% bolesnika na dugotrajnoj (više od 30 dana) kateterizaciji zatvorenim drenažnim sustavom, te u gotovo 100% bolesnika na trajnoj kateterizaciji u kojih se primjenjuje otvoreni drenažni sustav.^{121–123} U bolesnika s dugotrajno uvedenim urinarnim katetrom AB će se liječiti ako postoji visok rizik od nastanka komplikacija kao što je to u imunokompromitiranih bolesnika i u onih s

ugrađenim stranim tijelima u urotaktu.¹¹⁴ U bolesnika na kratkotrajnoj kateterizaciji djelotvornom se pokazala primjena antimikrobika samo u prva četiri dana.⁷⁴

AB je tri do četiri puta učestaliji u žena sa šećernom bolesti nego u žena koje tu bolest nemaju.^{124,125} I u žena i u muškaraca sa šećernom bolesti veća je učestalost razvoja komplikacija u tijeku infekcije bubrega, kao što su bakterijemija, bubrežni apsces, papilarna nekroza i emfizematozni pijelonefritis.¹²⁶

Gledišta o značenju AB-a u žena sa šećernom bolesti nisu usklađena. Nakon objavljivanja rezultata randomizirane studije u kojoj je ispitivano više od 100 bolesnica sa šećernom bolesti i s AB-om, koji su pokazali da AB u tih bolesnica nije pretkazatelj simptomatskih IMS-a, od početka godine 2003. zauzet je stav da sama šećerna bolest nije indikacija za probir AB-a, te da AB u tih bolesnica ne treba liječiti.^{114,127,128} Prigovor dolazi, međutim, od grupe autora koji su dokazali da u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti prisutnost AB-a povećava rizik za razvoj simptomatskih IMS-a, dok u bolesnica s tipom 1 i s AB brže dolazi do smanjenja vrijednosti kreatinin klirensa, odnosno do razvoja bubrežne insuficijencije.^{129–131} Budući da je u tijeku petogodišnje istraživanje više od 200 bolesnica s tipom 1 i tipom 2 dijabetesom i AB-om, bilo bi razumljivo pričekati rezultate te studije i tada donijeti revidirane preporuke za liječenje AB-a u bolesnica sa šećernom bolešću, a do tada postupati prema vlastitom nahođenju i ranijim preporukama (liječiti AB!) ili prema novim, godine 2003. donesenim preporukama (ne liječiti AB!).^{129,132}

Asimptomatska bakteriurija liječi se 3–7 dana u odabranih osoba prema antibiogramu uzročnika (tablica 9).¹¹⁴ Kriteriji signifikantne bakteriurije u asimptomatskih žena jest nalaz 3 10⁵ bakterija/mL mokraće u dva uzastopna uzorka, a u asimptomatskih muškaraca $\geq 10^4$ bakterija/mL mokraće.¹²⁴

Asimptomatska bakteriurija se ne liječi u starijih osoba, djevojaka školske dobi, žena u premenopauzi, te osoba na intermitentnoj ili dugotrajnoj kateterizaciji.

Rekurentne IMS

Rekurentne IMS jesu one koje se pojavljuju dva ili više puta u šest mjeseci, odnosno tri ili više puta u jednoj godini.^{1–3}

Rekurentne IMS češće su reinfekcije, a rjeđe relapsi. Više od 95 % epizoda rekurentnoga nekompliranog cistitisa u žena jesu reinfekcije.^{133,134} U tih se žena vrlo često iz obriska rodnice izoliraju bakterije koje su uzročnici IMS-a. Relapsi su češći u kompliciranim IMS.^{65,135} Relapsi su uzrokovani istovjetnim uzročnikom kao i IMS prije provedene terapije, a pojavljuju se unutar dva tjedna nakon završene terapije inicijalnog uroinfekta. Najčešća mjesta bakterijske perzistencije su bubreg, kamenac i prostata. Većina reinfekcija nastane nakon više od dva tjedna, a unutar tri mjeseca nakon završene terapije inicijalnog uroinfekta. Rezervoar za reinfekciju jest fekalna flora.

Tablica 10. Profilaktične doze (prema antibiogramu, šest mjeseci i duže)
Table 10. Prophylactic doses (according to antibiogram, six months or longer)

	¼ ili ½ terapijske doze ¼ ili ½ of therapeutic dose
nitrofurantoin/nitrofurantoin	50–100 mg
kotrimoksazol/cotrimoxazole	240–480 mg
cefaleksin/cefalexin	125–250 mg
norfloksacin/norfloraxacin	200 mg
ciprofloksacin/ciprofloxacacin	125 mg
TRUDNOĆA/PREGNANCY	
nitrofurantoin/nitrofurantoin*	
cefaleksin/cefalexin	

* ne u III. trimestru/not in the IIIrd trimester

Tablica 11. Antimikrobna profilaksa rekurentnog cistitisa u žena
Table 11. Antimicrobial prophylaxis of recurrent cystitis in women

Broj uroinfekcija u godini dana Number of urinary infections in one year	Antimikrobna profilaksa Antimicrobial prophylaxis
≤ 2	Samoinicijalno uzimanje lijeka prema nalazu prethodne uroinkulture i uspjehu liječenja prethodne uroinfekcije tijekom 3 dana Self-initiated use of a drug according to finding of previous urine culture and success of treatment of previous urinary infection during 3 days
≤ 3	Kontinuirano uzimanje profilaktične doze lijeka svaku večer ili triput na tjedan Continued use of prophylactic dose of drug each evening or three times a week Uzimanje profilaktične doze lijeka nakon spolnog odnosa Use of prophylactic dose of drug after sexual intercourse

Terapija relapsirajućih urinarnih infekcija u osoba sa stalnim simptomima ili s visokim rizikom od progresivnog oštećenja bubrega u svakom novom napadaju, posebno u osoba koje nemaju strukturne abnormalnosti mokraćnog sustava, može se provoditi 2, 4 ili 6 tjedana, pa i 6 mjeseci.^{1–3,68,136} Tijekom toliko dugih razdoblja mogu se primijeniti: amoksicilin, cefaleksin, kotrimoksazol, trimetoprim, norfloksacin i ciprofloksacin u uobičajenim terapijskim dozama te nitrofurantoin prvih tjedan dana u punoj terapijskoj dozi, a zatim dalje u pola uobičajene pune doze.⁶⁸ Uroinkultura se kontrolira jedanput na mjesec, a lijek se obvezno mijenja ako se u vrijeme liječenja dokaže signifikantna bakteriurija. Zbog mogućega toksičnoga djelovanja lijeka povremeno se kontrolira kompletna krvna slika, krvni jetreni testovi te klirens kreatinina. Moguće posljedice ovako duge terapije jesu da će u perspektivi uzročnik postati rezistentan, a bolesnik preosjetljiv na primijenjeni lijek. Zato se u ovih bolesnika ponajprije preporučuje sedmodnevno do četrnaestodnevno liječenje samo u relapsima, odnosno u akutnim egzacerbacijama, i to prema antibiogramu uzročnika.^{1–3} U rijetkim slučajevima, kada se dokaže da je uzrok rekurentnom nekompliranom cistitisu relaps, tada treba antimikrobno liječenje cistitisa provoditi 2–6 tjedana.^{1–3}

Antimikrobna profilaksa recidivirajućih infekcija mokraćnog sustava (tablica 10), a najčešće je riječ o akutnim nekompliranim rekurentnim cistitisima u mladih žena uzrokovanim reinfekcijom, provodi se odabranim antimikrobnim sredstvima.

Antimikrobna profilaksa provodi se 6 mjeseci i duže, i to primjenom profilaktične doze svaku večer ili triput u tjednu; ili neposredno nakon spolnog odnosa (tablica 11).^{133,134,135}

Bolesnicama koje imaju do dva IMS-a u godini dana preporučuje se samoinicijativno uzimanje lijeka u terapijskoj dozi tijekom tri dana, prema nalazu prethodne uroinkulture i uspjeha liječenja prethodne uroinfekcije.^{136,137}

Smatra se da je redovita primjena estrogenske vaginalne kreme u žena u postmenopauzi jednako profilaktički učinkovita kao i dugotrajna redovita profilaktična primjena nekog antimikrobnog lijeka.¹³⁸ Djelotvornost estrogena tumači se smanjenjem vaginalnog pH, povećanom kolonizacijom vagine laktobacilima s posljedičnim smanjenjem kolonizacije enterobakterijama.

Sličan se učinak može postići vaginalnom ili peroralnom primjenom laktobacila.^{139,140}

U nastanku simptomatskih i asimptomatskih IMS-a dokazana je profilaktična djelotvornost redovite svakodnevne primjene soka od brusnica. Brusnice imaju značajno antiadherentno djelovanje na tip 1 i P-fimbrije *E. coli* i drugih gram-negativnih uropatogenih bakterija za uropitel.^{141,142}

Tablica 12. Indikacije i izbor primjene profilaktičnoga antimikrobika pri urološkim invazivnim postupcima
 Table 12. Indications and choice of prophylactic antimicrobial drug in urologic invasive procedures

Zahvat Procedure	Očekivane bakterije Expected bacteria	Antimikrobna profilaksa/Antimicrobial prophylaxis	
		Da/Ne kojim pacijentima Yes/No to which patients	Antimikrobik Antimicrobial drug
Transrektalna biopsija prostate Transrectal prostatic biopsy	enterobakterijaceje anaerobi? enterobacteriaceae anaerobic	svima all	cefazolin 1 g iv., ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. (po. – im.) cefazolin 1 g iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv. (po. – im.)
Cistoskopija Urodinamsko ispitivanje Cystoscopy Urodynamic investigation	enterobakterijaceje enterokoki stafilokoki enterobacteriaceae enterococci staphylococci	Ne ili ovisno o rizicima za bolesnika No, or depending on patient's risk	ciprofloksacin 500 mg po ili 400 mg iv., ev. jednokratno aminoglikozid, gentamicin 2 mg/kg iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv. possibly single dose of aminoglycoside, gentamicin 2 mg/kg iv.
Uretroskopija Urethroscopy	enterobakterijaceje enterokoki stafilokoki enterobacteriaceae enterococci staphylococci	Ne ili ovisno o rizicima za bolesnika No, or depending on patient's risk	cefazolin 1 g iv., ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. cefazolin 1 g iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Endourološki zahvati i ESWL Endourologic procedures and ESWL	enterobakterijaceje enterokoki enterobacteriaceae enterococci	Ne, osim u bolesnika sa stentom ili nefrostomskim kateterom No, except in patients with stent or nephrostomic catheter	ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Uretroskopija zbog nekomplikiranoga kamenca Uretroscopy for uncomplicated calculus	enterobakterijaceje enterokoki stafilokoki enterobacteriaceae enterococci staphylococci	Ne, osim u bolesnika sa stentom ili nefrostomskim kateterom, ovisno o rizicima za bolesnika No, except in patients with stent or nephrostomic catheter, depending on patient's risk	ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Uretroskopija zbog proksimalnog ili impaktiranog kamenca i perkutana nefrolitotripsija Uretroscopy for proximal or impacted calculus and percutaneous nephrolithotripsy	enterobakterijaceje enterokoki stafilokoki enterobacteriaceae enterococci staphylococci	svima iv. all iv.	ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Čiste operacije (nefrektomija, orhiopexija) Clean surgery (nephrectomy, orchiopexy)	kožne bakterije bakterije povezane s kateterizacijom skin bacteria bacteria associated with catheterization	Ne, osim u bolesnika s visokim rizikom; kratkotrajna profilaksa kateterizacije No, except in high risk patients; short term catheterization prophylaxis	kloksacilin 1 g iv. + gentamicin 2 mg/kg iv.; cefazolin 1,0 g iv. + cefuroksim 750 mg iv. cloxacillin 1 g iv. + gentamicin 2 mg/kg iv. cefazolin 1.0 g iv. + cefuroxime 750 mg iv.
Čiste-kontaminirane operacije (radikalna cistektomija, radikalna prostatektomija) Clean-contaminated surgery (radical cystectomy, radical prostatectomy)	enterobakterijaceje enterokoki enterobacteriaceae enterococci	Preporučuje se svima jednokratna perioperativna primjena Single dose perioperative administration is recommended for all	cefazolin 1 g iv., gentamicin 2 mg/kg, ciprofloksacin 500 mg po. ili 400 mg iv. cefazolin 1 g iv., gentamicin 2 mg/kg/iv.; ciprofloxacin 500 mg po. or 400 mg iv.
Kontaminirane operacije (čiste i čiste-kontaminirane uz istodobni IMS, plastika m. mjehura uporabom tankog ili debelog crijeva, kirurški zahvat kod vezikovaginalne fistule) Contaminated surgery (clean and clean-contaminated surgery with concomitant UTI, plastic surgery of urinary bladder using small or large intestine, surgery in vesicovaginal fistula)	enterobakterijaceje enterokoki anaerobi kožne bakterije enterobacteriaceae enterococci anaerobic skin bacteria	Svima, kao kod kirurgije kolona All, as in colon surgery	ampicilin 1 g + gentamicin 2 mg/kg + + metronidazol 500 iv.; cefuroksim 750 mg iv. + metronidazol 500 mg iv. ampicillin 1 g + gentamicin 2 mg/kg + + metronidazole 500 iv.; cefuroxime 750 mg iv. + metronidazole 500 mg iv.
Prljave-inficirane operacije (zahvat kod pijelonefroze, operacije kolovezikalne fistule) Infected surgery (in pyelonephrosis, colovesical fistula)	enterobakterijaceje enterokoki anaerobi enterobacteriaceae enterococci anaerobic	svima all	ampicilin 1 g + gentamicin 2 mg/kg + + metronidazol 500 iv.; cefuroksim 750 mg iv. + metronidazol 500 mg iv. ampicillin 1 g + gentamicin 2 mg/kg + + metronidazole 500 iv.; cefuroxime 750 mg iv. + metronidazole 500 mg iv.
Ugradnja proteza Prosthesis implantation	stafilokoki kožne bakterije staphylococci skin bacteria	svima all	cefazolin 1 g iv. ???
Laparoskopski zahvati Laparoscopic procedure	kožne bakterije skin bacteria	kao kod »Open urologic surgery« as in open urologic surgery	cefazolin 1,0 g iv. + cefuroksim 750 mg iv.; kloksacilin 1 g iv. + gentamicin 2 mg/kg iv. cefazolin 1.0 g iv. + cefuroxime 750 mg iv.; cloxacillin 1 g iv. + gentamicin 2 mg/kg iv.

S obzirom na rastuću rezistenciju bakterija na antimikrobike, jasno je da je neantimikrobna profilaksa IMS-a, kao što je primjena estrogena, laktobacila, brusnica, te buduća primjena cjepiva posebno važna.

U svrhu prevencije rekurentnih infekcija mokraćnog sustava, posebice žene treba poučiti pravilima »zdravog života«, kao što su na primjer: piti na dan najmanje 8 čaša vode, mokriti svaka 2–4 sata, popiti dvije čaše prije i dvije nakon spolnog odnosa, mokriti nakon spolnog odnosa, ne nositi usku odjeću na donjem dijelu tijela, uzimati svaki dan vitamin C, tuširati se, a ne namakati se u kadi, nakon stolice brisati se od sprijeda prema straga, izmokriti se do kraja, promijeniti način kontracepcije.¹²⁹

Antimikrobna profilaksa pri urološkim dijagnostičkim i terapijskim postupcima

Urološki dijagnostički i terapijski invazivni postupci mogu potaknuti nastanak različitih nozokomijalnih infektivnih komplikacija kao što su: bakterijemija, pijelonefritis, sepsa, površinska ili duboka infekcija na mjestu kirurškog zahvata te infekcija na udaljenim mjestima.¹⁴³ Rizik od nastanka infektivnih nuspojava određuju vrsta i vremensko trajanje zahvata te individualne osobine bolesnika. Čimbenici koji izrazito smanjuju otpornost bolesnika jesu ekstremi starosne dobi, debljina, pothranjenost, ciroza, uremija, šećerna bolest, malignost, opekline, splenektomija, AIDS, imunosupresivne bolesti, akutne infekcije, strana tijela, primjena kortikosteroida i citostatika, te transfuzija pune krvi (ne i koncentrata eritrocita).¹⁴⁴ Cilj je antimikrobne profilakse smanjiti incidenciju nakon zahvata nastale infekcije u bolesnika u kojih je bakterijska kontaminacija prigodom zahvata neizbježna i u bolesnika u kojih je ona neočekivana, ali moguća.^{143,144} Antimikrobna je profilaksa najvažniji način za smanjivanje ili eliminaciju rizika od nastanka nozokomijalnih infekcija. Antimikrobnu profilaksu treba razlikovati od antimikrobne terapije koja se primjenjuje u bolesnika koji se u tijeku infektivne bolesti podvrgavaju različitim hitnim invazivnim postupcima i u kojih se antimikrobnom terapijom liječi već prije etablirana infekcija.⁶⁵

Profilaktički primijenjeni antimikrobni lijek mora pokrivati spektar očekivanih uzročnika, a, ako se prigodom zahvata prepoznaju dodatna infekcija, prema potrebi se odmah primjenjuje i dodatni antimikrobik.¹⁴⁵ Svaki antimikrobni lijek, u određenim okolnostima, pogodan je za profilaktičnu primjenu, a izbor mu, među ostalim, određuje lokalna prevalencija relevantnih patogena i lokalna rezistencija bakterija na antimikrobike.¹⁴³ Zato je najbolje da svaka zdravstvena institucija donosi svoje preporuke za izbor profilaktičnoga antimikrobnog lijeka. Učinkovitost profilaktički primijenjenog antimikrobika izravno je ovisna o vremenu njegove primjene, jer je maksimalna koncentracija u krvi i u tkivima potrebna baš u vrijeme zahvata. Prva doza profilaktičnoga antimikrobika primjenjuje se iv. ili im., poglavito jedan sat prije zahvata.^{145–147} Profilaksa se može primijeniti do dva sata prije zahvata, odnosno do tri sata nakon zahvata, no u tim je slučajevima njezina djelotvornost bitno niža.^{144–147} Preporučene su doze srednje doze za odraslog bolesnika koje prema potrebi treba prilagoditi individualnom bolesniku. Profilaktički primijenjen antimikrobni lijek može se dati jednokratno ili višekratno tijekom 24 do 72 sata, iznimno i duže. Kod nekih uroloških zahvata profilaksa može biti peroralna. Preporuke za indikacije i izbor profilaktičnog antimikrobika, s obzirom na vrstu zahvata prikazani su u tablici 12.^{143,144,148,149}

Osobitosti IMS-a u djece

IMS se ubrajaju u najčešće bakterijske infekcije u djece.¹⁵⁰

Nastaju ascendentnim putem, osim u dobi od 8 do 12 tjedna života, kada nastaju sekundarno hematogenim širenjem.¹⁵¹ Najčešće ih uzrokuju *E. coli* (70–90% nekomplikiranih IMS-a), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, rjeđe *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, a vrlo rijetko *Haemophilus influenzae* tipa B, anaerobi, salmonele, šigele i kampilobakter. Infekcija kandidom susreće se kao nozokomijalna infekcija kod invazivnih zahvata na urotaktu.^{150,151} Adenovirusi mogu uzrokovati hemoragični cistitis, a enterobius dizurija-piurija sindrom.

Kliničke manifestacije IMS-a u djece vrlo su različite od asimptomatske do fulminantne infekcije. Rana dijagnoza IMS-a u djece važna je kao pokazatelj eventualnih abnormalnosti urotakta, a u novorođenčadi ishodišta sepsa. Promptnom dijagnozom i liječenjem IMS novorođenčeta sprečavaju se trajno oštećenje bubrega i nastanak hipertenzije.¹⁵² Rekurentne IMS dokazuju se u 30–50% djece nakon inicijalne IMS. Važni predisponirajući čimbenici jesu vezikoureteralni refluks (VUR), opstrukcija urotakta, disfunkcija mokrenja i opstipacija.¹⁵³ Nije rijetkost da se u djece, pa čak i u novorođenčadi s rekurentnim IMS-om ne dokažu predisponirajuće abnormalnosti.¹⁵⁴

U djece do dvije godine simptomi IMS-a opći su i nespecifični: klonulost, nevoljkost, odbijanje jela i pica, povraćanje i febrilnost. Korisni su pokazatelji neugodan miris mokraće i noćna enureza u djece koja su već prije regularila mokrenje.

Prema kliničkim simptomima, često se ne može razlikovati cistitis od pijelonefritisa, jer ¼ djece sa simptomima donjega urotakta ima istodobno zahvaćen i bubreg.¹⁵⁰

Poseban problem u djece koja ne kontroliraju mokrenje jest uzimanje uzorka mokraće za urinokulturu. Brojne studije pokazuju visok stupanj kontaminacije (do 63%) uzorka mokraće uzete vrećicom sakupljačem, dok su ostale metode uzimanja mokraće, kateterizacija i suprapubična punkcija mjehura, invazivne i tehnički neizvedive u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.¹⁵⁵

Prema većini autora, nakon prvog IMS-a u djece do 5 godina života i u dječaka svake dobi indicirana je daljnja obrada urotakta: ehosonografija, mikcijska cistouretrografija ili direktna radionuklidna cistografija radi postavljanja dijagnoze VUR-a te renalna kortikalna scintigrafija koja je posebno značajna radi procjene ožiljenja bubrežnog parenhima.¹⁵⁶

Ciljevi dijagnostičke obrade i liječenja IMS-a u malog djeteta, osobito u dojenčeta, jesu promptna dijagnoza eventualne konkomitantne bakterijemije i meningitisa, prevencija progresivnog oštećenja bubrega eradikacijom bakterijskih patogena, otkrivanje abnormalnosti urotakta, prevencija rekurentnih IMS-a i nestanak akutnih simptoma IMS-a. Mali je broj kontroliranih studija o liječenju uroinfekcija u dječjoj dobi.

Izbor antimikrobnog liječenja IMS-a u djece ovisan je o kliničkoj slici i o težini IMS-a, dječjoj dobi, poznavanju najčešćih uzročnika IMS-a u određenoj dobi i o lokalnoj razistenciji bakterija na antimikrobna sredstva.

U novorođenačkoj je dobi obvezno indicirana hospitalizacija, te liječenje parenteralnom primjenom najčešće kombinacije ampicilin + gentamicin ili cefotaksim. Prema većini autora, preporučuje se parenteralno liječenje tijekom 10–14 dana.^{150,156}

Djeca u dobi od 1 do 3 mjeseca s febrilnim IMS-om hospitaliziraju se te liječe parenteralno najčešće cefalosporinom ili aminoglikozidom. Duljina hospitalizacije ne ovisi samo o težini bolesti nego i o mogućnostima i organizaciji zdravstvene službe. U uvjetima dobre organizacije ambulantne zaštite s mogućnošću redovitog nadzora, dijete se nakon što je afebrilno 24–48 sati, može liječiti kod kuće peroralnim antimikrobikom odabranim prema antibiogramu uzročnika, ukupno 10–14 dana.^{150,156–159}

Djeca svake dobi s kompliciranim pijelonefritisom, sa znakovima sepse ili poremećajem moraju se hospitalizirati, liječiti parenteralno te nakon poboljšanja nastaviti kućno liječenje peroralnim antimikrobikom.¹⁵⁶

U djece s klinički blagim cistitisom pričekat će se nalaz urinokulture, a u onih sa srednje i jače izraženim simptomima započinje se empirijska antimikrobna terapija cefalosporinom druge ili treće generacije ili koamoksiklavom.^{159,160} Kod adekvatne terapije simptomi nestaju za 2–3 dana. Liječenje se provodi 3, 5 ili 7 dana, o čemu još nema decideranoga stava.^{161–163}

U djece s rekurentnim simptomatskim IMS-om i u djece sa znatnim abnormalnostima urotakta, ponajprije s VUR-om, može se provesti dugotrajna antimikrobna profilaksa kotrimoksazolom, nitrofurantoinom, cefaklorom ili cefiksimum uz redovite mjesečne kontrole urinokulture.^{151–153,164–166}

Pitanje je, međutim, hoće li se upute o provođenju ove dugotrajne antimikrobne profilakse IMS-a u djece mijenjati s obzirom na rastuću rezistenciju bakterija i na objektivno nedovoljno čvrsto dokazanu korisnost takve profilakse.^{167, 168}

Smjernice je prihvatilo osam stručnih društava Hrvatskog liječničkog zbora: Hrvatskog društva za urogenitalne infekcije, Hrvatskoga urološkog društva, Hrvatskoga društva za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju, Hrvatskoga društva za kliničku farmakologiju, Hrvatskoga društva za kemoterapiju, Hrvatskoga društva infektologa, Hrvatskoga društva za ginekologiju i opstetriciju i Hrvatskoga društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju.

LITERATURA

- Sobel DJ, Kaye D. Urinary tract infections. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE, ur. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000, str. 773–805.
- Schaeffer AJ. Infections of the urinary tract. U: Walsh PC, ur. Campbell's urology. Philadelphia: Saunders; 2002, str. 515–602.
- Stamm WE, Stapleton AE. Approach to the patients with urinary tract infection. U: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, ur. Infectious diseases. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998, str. 943–54.
- Schönwald S, Car V, Škerk V, Škalko D. Treatment of urinary tract infections in the outpatient department. Antibiotika Monitor 1986;6:96–8.
- Škerk V, Schönwald S, Car V. Infekcije urinarnog trakta – klasifikacija, dijagnostika, antimikrobno liječenje. Pharmaca 1995;34:223–34.
- Škerk V. Infekcije urinarnog trakta. Medicus 1999;8:207–13.
- Škerk V, Krhen I, Schönwald S, Mareković Z. Prevencija i antimikrobno liječenje infekcija mokraćnog sustava. Infektol Glasn 2000;20:109–17.
- Škerk V, Krhen I, Schönwald S. Suvremena dijagnostika i liječenje prostatitisa. Infektol Glasn 2000;20:55–62.
- Štimac G, Dimanovski J, Reljić A. New prospects for chronic prostatitis. Acta Clin Croat 2001;40:109–16.
- Škerk V, Krhen I, Schönwald S, Mareković Z. Antimikrobno liječenje infekcija mokraćnog sustava. Liječ Vjesn 2001;123:16–25.
- Krhen I, Škerk V, Schönwald S, Mareković Z. Klasifikacija, dijagnostika i liječenje sindroma prostatitisa. Liječ Vjesn 2002;124:89–98.
- Krhen I, Škerk V, Schönwald S, Jakšić J. Osnovne smjernice za liječenje prostatitisa. Medicus 2002;11:271–5.
- Krhen I. Sindrom prostatitisa. Medicus 2003;12:205–16.
- Škerk V. Infekcije mokraćnog sustava – novosti u patogenezi i liječenju. Medicus 2003;12:197–204.
- Kalenić S, Tambić T, Tambić A, Francetić I. Rezistencija bakterija na antibiotike u Hrvatskoj godine 1998. i 1999. Liječ Vjesn 2000;122:198–9.
- Tambić T, Tambić A, Kalenić S i sur. Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj. Liječ Vjesn 2000;122:160–4.
- Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2002. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2003.
- Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2003. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2004.
- Škerk V, Popović-Uroić T, Bobinać E, Schönwald S. Promjena antimikrobne rezistencije iz krvi izoliranih sojeva E. coli u desetogodišnjem razdoblju. Pharmaca 1991;29:211–6.
- Škerk V, Krhen I, Šterk-Kuzmanović N, Barišić B, Vicković N, Schönwald S. Otpornost uzročnika infekcija mokraćnog sustava na antimikrobna sredstva. Pharmaca 2001;39:89–96.
- Tambić-Andrašević A, Andrašević S, Škerk V. Antibiotic resistance among urinary tract pathogens. Int J Antimicrob Agents 2001;17(Suppl.1):S91.
- Rušinović M, Vicković N, Krhen I, Škerk V, Šterk-Kuzmanović N, Schönwald S. Antimicrobial resistance of pathogens causing urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2001;17(Suppl.1):S159.
- Andriole VT. When to do culture in urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 1999;11:253–5.
- Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. Arch Intern Med 1957;100:709–14.
- Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. N Engl J Med 1982;307:463–8.
- Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. Am J Med 1983;75(1B):53–8.
- Kunin CM, White LV, Hua TH. A reassessment of the importance of »low-count« bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. Ann Intern Med 1993;119:454–60.
- Norby SR. Urinary tract infections. U: Finch RG, Greenwood D, Norby SR, Whitley RJ, ur. Antibiotic and Chemotherapy. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003, str. 764–71.
- Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992;15(Suppl.1):216–27.
- Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. With modifications by a European Working Party (Norby SR). General guidelines of urinary tract infection. Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Taufkirchen, 1993, str. 240–310.
- Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis and orchitis. U: Cohen J, Powderly WG, ur. Infectious diseases. London: Mosby, 2004, str. 745–52.
- Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968;5:492–518.
- Nickel JC. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. Tech Urol 1997;3:38–43.
- Krieger JN. Prostatitis, epididymitis and orchitis. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE, ur. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000, str. 1243–50.
- Meares EM. Urethritis, prostatitis, epididymitis and orchitis. U: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, ur. Infectious diseases. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998, str. 954–61.
- Nickel JC. Prostatitis and related conditions. U: Walsh PC, ur. Campbell's urology. Philadelphia: Saunders; 2002, str. 603–630.
- Naber KG. Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections. 1999;11:189–96.
- Hooton TM, Scholes D, Hughes JP i sur. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 1996;335:468–74.
- Stamey TA, Timothy M, Millar M, Mihara G. Recurrent urinary infections in adult women. The role of intra-uterine enterobacteria. Calif Med 1971;115:1–19.
- Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 2001;17:259–68.
- Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH i sur. Association between use of spermicide-coated condoms and Escherichia coli urinary tract infection in young women. Am J Epidemiol 1996;144:512–20.
- Fihn SD, Boyko EJ, Chen CL, Normand EH, Yarbrow P, Scholes D. Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by Staphylococcus saprophyticus. Arch Intern Med 1998;158:281–7.
- Smith HS, Hughes JP, Hooton TM i sur. Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. Clin Infect Dis 1997;25:63–8.
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. J Infect Dis 2000;182:1177–82.
- Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993;329:1328–34.
- Schaeffer AJ. Diagnostics and categories of patients. Infection 1992;20(Suppl.3):S138–42.
- Hovelius B, Mardh PA. Staphylococcus saprophyticus as a common cause of urinary tract infections. Rev Infect Dis 1984;6:328–37.
- Schneider PF, Riley TV. Staphylococcus saprophyticus urinary tract infections: epidemiological data from Western Australia. Eur J Epidemiol 1996;12:51–4.
- Krieger JN. Urinary tract infections: what's new? J Urol 2002;168:2351–8.
- Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999;29:745–58.
- Chambers ST. Cystitis and urethral syndromes. U: Cohen J, Powderly WG, ur. Infectious Diseases. London: Mosby, 2004, str. 737–44.
- Bint AJ, Krause A. Infekcije mokraćnog sustava. U: Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Zagreb: Školska knjiga, 2004, str. 503–12.

53. Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl.1):23–7.
54. Swedish Urinary Tract Infection Study Group. Interpretation of the bacteriologic outcome of antibiotic treatment for uncomplicated cystitis: impact of the definition of significant bacteriuria in a comparison of ritipenem acoxil with norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995;20:507–13.
55. Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1990;12:458–67.
56. Lo Bue AM, Geremia E, Castagna C, Chisari G, Nicoletti G. Sub-MIC ciprofloxacin effect on fimbrial production by uropathogenic *Escherichia coli* strains. *J Chemother* 1999;11:357–62.
57. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551–81.
58. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA* 1995;273:41–5.
59. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002. *MMWR* 2002; 51(No. RR-6).
60. WHO: Guidelines for the management of sexually transmitted infections. 2003.
61. Francetić I. Liječenje urogenitalnih infekcija u trudnoći. *Medicus* 2003; 12:217–21.
62. Hay P, Pittrof R. Infections in pregnancy. U: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. *Antibiotic and Chemotherapy*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003, str. 772–84.
63. Johnson JR. Pyelonephritis and abscessus of the kidney. U: Cohen J, Powderly WG, ur. *Infectious diseases*. London: Mosby, 2004, str. 753–63.
64. Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl.2): 65–72.
65. Nicolle LE. Complicated urinary tract infection, including postsurgical and catheter related infections. U: Cohen J, Powderly WG, ur. *Infectious diseases*. London: Mosby, 2004, str. 763–71.
66. Kunitz CM. Urinary tract infections: detection, prevention and management. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
67. Bergan T. Urinary tract infection. Switzerland: Karger, 1997.
68. Warren JW. Nosocomial urinary tract infections. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE, ur. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000, str. 3028–39.
69. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs* 1997;53:583–92.
70. Wagenlehner FM, Naber KG. Emergence of antibiotic resistance and prudent use of antibiotic therapy in nosocomially acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(Suppl.1):S24–9.
71. Kunitz CM, Finkelberg Z. Oral cephalixin and ampicillin: antimicrobial activity, recovery in urine, and persistence in blood of uremic patients. *Ann Intern Med* 1970;72:349–56.
72. Škerk V, Schönwald S, Krhen I, Čeljuska-Tošev E, Kopričanec M, Ledić-Drvar D. Klinička primjena piperacilin/tazobaktama. *Infektol Glasn* 2002; 22:159–61.
73. Krhen I, Škerk V, Mareković Z, Davila NJ. Gentamicin concentrations in urine, cortex and medulla in an acutely obstructed kidney animal model. *J Chemother* 2001;13:389–94.
74. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:823–54.
75. Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Am J Med* 1991;91(3B):655–71S.
76. Benčić J, Benčić J. Kako spriječiti bolničke infekcije mokraćnog sustava nastale uslijed primjene katetera? *Medicus*;2003;12:249–51.
77. Guglielmo BJ, Staller ML, Jacobs RA. Management of candiduria. *Int J Antimicrob Agents* 1994;4:135–9.
78. Fisher JF, Newman CL, Sobel JD. Yeast in the urine: solutions for a budding problem. *Clin Infect Dis* 1995;20:183–9.
79. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D i sur. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;30:19–24.
80. Tsukamoto T, Matsukawa M, Sano M i sur. Biofilm in complicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:233–6.
81. Smith JW, Jones SR, Reed WP, Tice AD, Deupree RH, Kaijser B. Recurrent urinary tract infections in men. Characteristics and response to therapy. *Ann Intern Med* 1979;91:544–8.
82. Eykyn S, Bultitude MI, Mayo ME, Lloyd-Davies RW. Prostatic calculi as a source of recurrent bacteriuria in the male. *Br J Urol* 1974;46:527–32.
83. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 1989;110:138–50.
84. Schönwald S, Begovac J, Škerk V. Urinary tract infections in HIV disease. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:309–11.
85. Krieger JN, Ross SO, Simonsen JM. Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol* 1993;149:1046–8.
86. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl.2):89–93.
87. Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T. Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. *BJU Int* 1999;84:470–4.
88. European Association of Urology. Guidelines on urinary and male genital tract infections. Arnhem, the Netherlands: Drukkerij Gelderland bv, 2002, str. 49–50.
89. Škerk V, Hadjina G. Chlamydia trachomatis infekcije. *Infektol Glasn* 1999;19:17–23.
90. Mareković I. *Ureaplasma urealyticum* i *Mycoplasma hominis* – dosadašnje spoznaje. *Infektol Glasn* 2002;22:153–7.
91. Amsden GW. Pharmacology of Azithromycin. U: CTSG Workshop. Bri-juni, 19.–22. svibnja 2002.
92. Bjerklund Johansen TE, Gruneberg RN, Guibert J i sur. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol* 1998;34:457–66.
93. Naber KG, Busch W, Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:143–9.
94. Krhen I, Škerk V, Puntarić A i sur. Djelotvornost i podnošljivost ciprofloksacina u liječenju bolesnika s kroničnim prostatitisom. *Infektol Glasn* 2003;23:17–21.
95. Čičin-Šajin D, Kalauz N. Liječenje benigne hiperplazije prostate i kroničnog prostatitisa mikrovalnom termoterapijom. *Docum Urol* 1998;34: 457–66.
96. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmann-berger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection* 1991;19(Suppl.3): S119–25.
97. Škerk V, Schönwald S, Krhen I i sur. Aetiology of chronic prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:471–4.
98. Škerk V, Krhen I, Schönwald S i sur. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2004;21: u tisku.
99. Gombert M. Perzistentna klamidijaska infekcija. *Medicus* 2003;12: 179–88.
100. Škerk V, Schönwald S, Strapac Z i sur. Duration of clinical symptoms in female patients with acute urethral syndrome caused by Chlamydia trachomatis treated with azithromycin or doxycycline. *J Chemother* 2001; 13:176–81.
101. Škerk V, Schönwald S, Krhen I i sur. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *J Chemother* 2001; 13:664–5.
102. Škerk V, Schönwald S, Krhen I i sur. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:457–62.
103. Škerk V, Krhen I, Lisić M i sur. Azithromycin: 4,5- or 6,0- gram dose in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis – a randomized study. *J Chemother* 2004;16: u tisku.
104. Škerk V, Krhen I, Lisić M i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by Chlamydia trachomatis. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:188–191.
105. Škerk V, Mareković I, Markovinović L i sur. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by *Ureaplasma urealyticum*. *Chemotherapy* 2004;24:188–191.
106. Blažeković M. Klinička primjena klaritromicina – može li se proširiti? *Infektol Glasn* 2003;23:67–71.
107. Giannopoulos A, Koratzanis G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Panou C, Adamakis I, Giamarellou H. Pharmacokinetics of clarithromycin in the prostate: implications for the treatment of chronic abacterial prostatitis. *J Urol* 2001;165:97–9.
108. Škerk V, Krhen I, Schönwald S i sur. Klaritromicin u liječenju kroničnog prostatitisa izazvanog bakterijom Chlamydia trachomatis – probno ispitivanje. *Pharmaca* 2001;39:193–201.
109. Škerk V, Schönwald S, Krhen I i sur. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *J Chemother* 2002; 14:384–9.
110. Krhen I, Škerk V, Schönwald S, Jakić J. Otkrivanje i liječenje prostatitisa. *Medix* 2002;8:100–2.
111. Škerk V, Schönwald S, Granic J i sur. Chronic prostatitis caused by *Trichomonas vaginalis* – diagnosis and treatment. *J Chemother* 2002;14: 537–8.
112. Vergs J. Les prostatites a trichomonas formes rondes (T.F.R.). *J Urol Nephrol (Paris)* 1979;85:357–61.
113. Puntarić A. Iskustva u liječenju kronične klamidijске infekcije. *Medicus* 2003;12:243–6.
114. Raz R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl.2):45–7.
115. Hanson LA. Prognostic indicators in childhood urinary infections. *Kidney Int* 1982;21:659–67.
116. Shortliffe LM. Asymptomatic bacteriuria: should it be treated? *Urology* 1986;27(Suppl.2):19–25.

117. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989;73:576–82.
118. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:273–6; discussion 276–7.
119. Whitworth JA. Management of asymptomatic bacteriuria. *Aust N Z J Med* 1981;11:321–8.
120. Sidor TA, Resnick MI. Urinary tract infection in children. *Pediatr Clin North Am* 1983;30:323–32.
121. MacFarlane DE. Catheter-associated urinary tract infections. Part I: Epidemiology, pathogenesis and bacteriology. *West Indian Med J* 1984;33:146–50.
122. Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, Smith CB. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med* 1974;291:215–9.
123. Uehling DT, Smith J, Meyer J, Bruskevitz R. Impact of an intermittent catheterization program on children with myelomeningocele. *Pediatrics* 1985;76:892–5.
124. Zhanell GG, Harding GK, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis* 1991;13:150–4.
125. Geerlings SE, Stolck RP, Camps MJ i sur. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:744–9.
126. Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980;3:187–97.
127. Harding GK, Zhanell GG, Nicolle LE, Cheang M. Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347:1576–83.
128. Geerlings SE, Meiland R, Hoepelman AI. Treatment of asymptomatic bacteriuria in diabetic women. *N Engl J Med* 2003;348:957–8.
129. Hoepelman AI, Meiland R, Geerlings SE. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl.2):35–43.
130. Geerlings SE, Stolck RP, Camps MJ i sur. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1737–41.
131. Geerlings SE, Stolck RP, Camps MJ i sur. Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001;161:1421–7.
132. Geerlings SE, Meiland R, Hoepelman AI. Antibiotic treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med*, u tisku.
133. Schönwald S, Škerk V, Puntarić A i sur. Djelotvornost i podnošljivost profilaktičke primjene nitrofurantoina u žena s rekurentnim nekompliranim infekcijama donjeg mokraćnog sustava. *Infektol Glasn* 2002;22:97–100.
134. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997;157:935–9.
135. McGeach J. Recurrent infection of the urinary tract: reinfection or recrudescence? *Br Med J* 1966;1:952–4.
136. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001;135:9–16.
137. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999;161:207–11.
138. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753–6.
139. Boris S, Suarez JE, Vazquez F, Barbes C. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun* 1998;66:1985–9.
140. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001;322:1571.
141. Zafiri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:92–8.
142. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998;339:1085–6.
143. Grabe M. Controversies in antibiotic prophylaxis in urology. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(Suppl.1):S17–23.
144. Taylor EW. Abdominal and other surgical infections. U: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. *Antibiotic and Chemotherapy*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003, str. 526–43.
145. Norrby SR. Principles of chemoprophylaxis. U: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur. *Antibiotic and Chemotherapy*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003, str. 120–2.
146. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281–6.
147. Nielsen OS, Madsen PO. Importance and timing of prophylactic antibiotics in urology with a special reference to growth and kill rates of *E. coli* in genitourinary organs. *J Urol* 1982;128:608–14.
148. Naber KG, Bergman B, Bishop MC i sur. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol* 2001;40:576–88.
149. Johansen TE. Nosocomially acquired urinary tract infections in urology departments. Why an international prevalence study is needed in urology. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(Suppl.1):S30–4.
150. Lohr JA, Downs SM, Schlager TA. Urinary tract infections. U: Long SS, Pickering LK, Prober CG (ur). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 2003:323–8.
151. Schlager TA. Urinary tract infections in children younger than 5 years of age: epidemiology, diagnosis, treatment, outcomes and prevention. *Paediatr Drugs* 2001;3:219–27.
152. Hiraoka M, Hashimoto G, Tsuchida S, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M. Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol* 2003;18:115–8.
153. Hari P, Mantan M, Bagga A. Management of urinary tract infections. *Indian J Pediatr* 2003;70:235–9.
154. Biyikli NK, Alpay H, Ozek E, Akman I, Bilgen H. Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. *Pediatr Int* 2004;46:21–5.
155. Al-Orijfi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? *J Pediatr* 2000;137:221–6.
156. Hellerstein S. Antibiotic treatment for urinary tract infections in pediatric patients. *Minerva Pediatr* 2003;55:395–406.
157. Chong CY, Tan AS, Ng W, Tan-Kendrick A, Balakrishnan A, Chao SM. Treatment of urinary tract infection with gentamicin once or three times daily. *Acta Paediatr* 2003;92:291–6.
158. Goldraich NP, Manfroi A. Febrile urinary tract infection: *Escherichia coli* susceptibility to oral antimicrobials. *Pediatr Nephrol* 2002;17:173–6.
159. Fanos V, Cataldi L. Cefixime in urinary tract infections with special reference to pediatrics: overview. *J Chemother* 2001;13:112–7.
160. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2003;88:215–8.
161. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Mayer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(1):CD 003966.
162. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short compared with standard duration of antibiotic treatment for urinary tract infection: a systematic review of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2002;87:118–23.
163. Keren R, Chan E. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children. *Pediatrics* 2002;109:E70–0.
164. Kaneko K, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamataka A, Miyano T. Antibiotic prophylaxis by low-dose cefaclor in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2003;18:468–70.
165. Stranieri G, Zampogna S, Ielapi V i sur. Cefixime for the prophylaxis of urinary tract infections in children with malformative uropathies: an open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003;7:57–64.
166. Nuutinen M, Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol* 2001;16:69–72.
167. Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(4):CD 001534.
168. Le Saux N, Pham B, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review. *CMAJ* 2000;163:523–9.

KAZALO AUTORA

A

Aberle Neda 48
Abram Maja 336
Acketa Lorena 217
Aganović Izet 360
Andrašević Saša 322
Anić Branimir 48, 170
Anić Darko 249
Augustin Goran 232
Aurer Igor 93

B

Babić Damir 121, 126, 131
Babok-Flegarić Renata 300
Bagatin Jugoslav 322
Balenić Antonija 93, 138
Ban Marija 126, 131
Banić Marko 34, 268
Baretić Maja 297
Barišić Dubravko 121, 126, 131
Baršić Bruno 307, 424
Bašić-Jukić Nikolina 360
Baudoin Tomislav 336
Bejuk Danijela 336
Beketić Orešković Lidija 158
Belaj Nenad 126, 149
Belev Borislav 162, 232, 275
Belina Dražen 217, 249, 282
Bence-Žigman Zdenka 347
Benko Ivan 217
Bergovec Mijo 210
Betica-Radić Ljiljana 282
Birkhäuser M. 420
Bolanić Ante 138, 317
Boraska Jelavić Tihana 121, 126, 131
Borzan Vladimir 268
Bošan-Kilibarda Ingrid 408
Bošnjak Jasna 239
Bošnjak Bojana 182
Bošnjak Danica 217
Bošnjak Zrinka 217
Božikov Jadranka 360
Božikov Veljko 314
Brajac Ines 115
Brincat M. P. 420
Brkljačić Boris 158, 188
Brnčić-Fischer Alemka 121, 131
Brnić Zoran 188
Buća Ante 162
Budimir Ana 217, 307
Bukovski-Simonoski Suzana 282
Bulat Vedrana 115
Burcar Ivan 307
Burger H. G. 420

C

Car Nikica 314
Cazin Irina 322
Cievarić Tedi 67

Cigrovski Berković Maja 275
Coha Božena 300
Crnčević Orlić Željka 166
Crnčević Urek Marija 34
Cvitković Kuzmić Andreja 424

Č

Čanadija Marino 196
Čaržavec Dubravka 300
Čeović Romana 115
Čikeš Maja 360
Čivljak Rok 307
Čolak Željko 196, 408
Čorović Elizabeta 300
Čuković Čavka Silvija 170, 268
Čulo Marija 217
Čuljak-Aleksić Marlena 182

Ć

Ćorić Mario 322
Ćorušić Ante 121, 126, 131

D

Dabelić Nina 347, 378
Dasović-Buljević Andrea 249
Debeljak Željko 182
Derežić Danijel 424
Dika Živka 360
Dobrić Ivan 282
Dobrića Dintinjana Renata 317, 401
Dodig Damir 347
Dodig Javorka 182
Drinković Ivan 158, 188
Duletić-Načinović Antica 93
Duraković Zijad 239
Durut Iva 67
Dušek Tina 166
Duvnjak Marko 6

Đ

Đapić Tomislav 282
Đelmiš Josip 360
Đorđević Gordana 143, 149

E

Erdelez Lidija 282

F

Fajdić Josip 158
Ferlin Daniel 322
Fijačko Vladimir 394
Filipec Kanižaj Tajana 6
Filipović-Grčić Boris 196, 408
Fistrić Tanja 394
Franceschi Maja 347, 378
Francetić Igor 282, 424
Fröbe Ana 121, 131, 149
Fučkar Željko 143

G

Galešić Krešimir 360
Galić Josip 138
Gambacciani M. 420
Gamulin Marija 138, 143
Gašparov Slavko 34, 93
Gašparović Vladimir 82
Genazzani A. R. 420
Gilja Ivan 143, 149
Gjergja Zdravka 249
Gnjidić Živko 166, 282
Gojčeta Koraljka 182
Golubić-Čepulić Branka 182
Gornik Ivan 82, 408
Grdinić Boris 48
Grgić Mislav 138, 143, 149
Grgurev Zdravko 336
Gudelj Ivan 394
Gugić Damir 138, 158, 317
Gverić-Krečak Velka 300

H

Hajredini Adem 121, 126, 131
Haller Herman 121, 126, 131
Heinrich Zdravko 166
Horvatić Jasminka 307
Houra Karlo 74, 107
Hrabak-Žerjavić Vlasta 360
Hrabar Davor 275
Hrštić Irena 232
Huić Dražen 93
Hunyadi-Antičević Silvija 196, 408
Husedžinović Ino 82

I

Ivančan Višnja 249
Ivanović Dragutin 82
Ivanuša Mario 360
Ivkić Mirko 282, 401

J

Jajić Ines 217
Jakić-Razumović Jasminka 188, 232, 275
Jakšić Branimir 300
Jazvić Marijana 143
Jelaković Bojan 23, 44, 360
Jelčić Jozo 297
Jeren Tatjana 424
Joachim Grah Josip 93
Jukić Tomislav 347, 378
Jukić Zlatica 115
Jureša Vesna 360
Juretić Antonio 138, 401

K

Kaić-Rak Antoinette 239
Kalenić Smilja 217, 307, 424

Kapural Leonardo 74, 107
 Karadža-Lapić Ljerka 48
 Karanović Boris 48
 Kardum-Skelin Ika 177, 188
 Karnjuš-Begonja Ružica 121, 126, 131
 Kaštelan Darko 166
 Kaštelan Marija 115
 Kaštelan Željko 138, 143, 149
 Katičić Miroslava 6, 34
 Katić Milica 360
 Kekez Domina 258
 Kekez Tihomir 67
 Kern Josipa 360
 Kes Petar 360, 424
 Kinda Emil 232
 Kiš Marina 217
 Knežević Aleksandar 314
 Knežević-Obad Anka 177
 Kniewald Hrvoje 196, 249
 Kogler-Majerić Višnja 182
 Kojić-Katović Sandra 177
 Kokić Slaven 314
 Kolaček Sanja 268, 401
 Korolija-Marinić Dragan 394
 Koršić Mirko 166, 297, 347
 Korušić Anđelko 307
 Kos Jelena 23
 Kos Karmela 217
 Košćak Darko 217
 Kovač Damir 107
 Kovačić Bornja 67
 Kovačić Ksenija 275
 Krajina Zdenko 188
 Kralik Marko 93
 Krašević Maja 121
 Kraus Ognjen 424
 Krhen Ivan 322, 424
 Krivak Bolanča Ines 121
 Krnjević Pezić Gordana 115
 Krolo Ivan 149
 Krušlin Božo 143, 149, 275
 Krznarić Željko 6, 34, 67, 82, 170, 239, 258, 268, 401
 Kukulj Suzana 394
 Kukura Vlastimir 121, 126, 131
 Kusić Zvonko 347, 378
 Kušec Rajko 300
 Kušec Vesna 166
 Kuvačić Ivan 424
 Kuveždić Hrvoje 44, 143
 Kuzman Ilija 217
 Kuzmanić Duško 360
 Kvenić Barbara 48
 Kvesić Dražen 74, 107

L

Labar Boris 300
 Labar Željka 347
 Laganović Mario 23, 360
 Lang Nada 300
 Ledić Darko 74
 Ledina Dubravka 138, 162
 Lekić Dušica 217
 Librenjak Davor 44, 143, 149

Lide Škalec Suzana 126, 131
 Limpaphayom K. K. 420
 Lojen-Nemet Zlata 300
 Lojna-Funtak Ines 196, 408
 Lukić Anita 196
 Lukinac Ljerka 347

LJ

Ljubas Kelečić Dina 67, 258, 268
 Ljubičić Neven 170

M

Madžar Tomislav 67
 Mađarić Vesna 322
 Mahovlić Vesna 126
 Majerović Mate 67
 Malčić Ivan 249
 Maldini Branka 67
 Mamula Ozren 121, 131
 Margaritoni Marko 188
 Marušić Marinko 6
 Matanić Dubravka 394
 Mateša Neven 177, 347
 Matić Mate 121, 131, 143
 Matković Višnja 121, 126, 131, 317
 Merkler Marijan 61, 64
 Mesarić Jasna 170, 182
 Meštrović Tomislav 307
 Metelko Željko 314
 Miculinić Neven 394
 Mihaljević Dubravka 44
 Mihaljević Ferari Ani 126
 Mihaljević Silvijo 6
 Mijandrušić Sinčić Brankica 268
 Miletić Damir 143
 Miličić Davor 314, 360
 Milić Sandra 170
 Milutinović Slobodan 322
 Mimica Matanović Suzana 336
 Mlinarić Džepina Ana 322
 Moslavac Sandra 177
 Mrazovac Danijel 44
 Mrčela Milanka 131
 Muačević-Katanec Diana 61, 64
 Mustać Elvira 158

N

Načinović-Duletić Antica 300
 Naftolin F. 420
 Nemet Damir 317
 Novak Srđan 48

O

Oguić Romano 44
 Omrčen Tomislav 138, 143, 149, 162
 O'Neil S. 420
 Ostojić-Kolonić Slobodanka 93
 Ostojić Rajko 170, 232, 275

P

Pajtlar Marija 126
 Palacios S. 420
 Pandak Tatjana 196

Pasini Josip 138, 143
 Pauzar Biljana 177
 Pavičić Fadila 394
 Pavić Tajana 258
 Pavlić-Renar Ivana 82
 Pavlović Draško 360
 Pavlović Ružić Ira 143, 162
 Payerl Pal Marina 307
 Pećin Ivan 61, 64, 360
 Pejša Vlatko 93
 Peraica-Planinc Ana 182
 Perić Ljiljana 322
 Perić Mladen 282
 Perko Zdravko 67
 Perović Darko 74, 107
 Peršić Mladen 268
 Pešutić Pisac Valdi 162
 Petković Marija 138, 143, 149, 162, 317
 Petričević Branka 232
 Petričević-Sinčić Jasminka 300
 Petrić Miše Branka 121, 158
 Pines A. 420
 Plavec Davor 394
 Plečko Vanda 6
 Pleština Stjepko 158, 317
 Počanić Darko 360
 Podolski Paula 158
 Polić Stojan 314
 Poljaković Zdravka 196, 408
 Popić Goran 394
 Popović-Grle Sanja 394
 Premužić Vedran 23
 Prgomet Drago 401
 Prinčić Meri 182
 Pristaš Irina 336
 Protić Alen 196
 Prpić-Massari Larisa 115
 Prskalo Marija 34
 Prugovečki Danijela 217
 Puizina-Ivić Neira 115
 Pulanić Roland 6
 Puljiz Mario 121, 126
 Puževski Diana 336

R

Račić Goran 48
 Rački Sanjin 360
 Radoš Ivan 74, 107
 Rahelić Dario 82
 Rahelić Velimir 67
 Ražov Radas Melanija 48
 Reiner Željko 61, 64, 239, 258, 314, 360
 Reljić Ante 44
 Rode Bojan 182
 Rončević Sanja 347
 Rožmanić Vojko 48
 Rumboldt Zvonko 2
 Rustemović Nadan 170, 232, 275
 Ružić Boris 143, 149, 162

S

Sabljar-Matovinović Mirjana 360
 Samaržija Miro 317

Samaržija Miroslav 401
 Santini Marija 282
 Sardelić Sanda 282
 Schnapp Aleksandar 408
 Schneider H. P. G. 420
 Seili-Bekafigo Irena 177
 Sertić Jadranka 275
 Simonić Edita 115
 Siseles N. 420
 Skorić Boško 182
 Smolej Narančić Nina 239
 Solarić Mladen 138, 143, 149
 Soldić Željko 158
 Solter Miljenko 347
 Sonicki Zdenko 360
 Stamenić Valerija 307
 Stančić Marin 307
 Stančić Vladimir 182
 Stipić Marković Asja 48
 Strinić Tomislav 121, 126, 131
 Strnad Marija 188
 Sturdee D. W. 420
 Sunara Davor 48
 Sušić Edita 322
 Suvić-Križanić Višnjica 182

Š

Šamija Mirko 401
 Šantek Fedor 93
 Šarčević Božena 188
 Šarić Dalibor 249
 Šimić Iveta 61, 64
 Šimunić Miroslav 6, 268
 Šimunović Dalibor 44
 Šitum Marijan 143, 149, 162
 Škare-Librenjak Ljubica 300
 Škegro Mate 67, 232, 275
 Škerk Višnja 322, 424
 Škrilin Jasenka 282

Škrtić Anita 34
 Štern Padovan Ranka 121, 126, 131,
 138, 149, 232, 275
 Štimac Davor 34, 170, 268
 Šturm Deana 182
 Šučur Nediljko 61, 64
 Šundov Dinka 131
 Šustić Alan 67

T

Tadić Tade 143
 Tambić Andrašević Arjana 322, 336,
 424
 Tan D. 420
 Tešović Goran 336, 424
 Težak Stanko 275
 Tomac Gordana 322, 336
 Tomek Rokсандić Spomenka 239,
 258
 Tomek Rudolf 158, 162, 317
 Tomičić Maja 182
 Tomić Juraga Ana 217
 Tomić Snježana 121, 126, 131, 158,
 188
 Tomljanović Branka 196, 408
 Tonkić Ante 6
 Topolovec Zlatko 121, 131
 Tripković Vesna 282
 Trnski Davor 138
 Trutin Ostović Karmen 177
 Tudorić Neven 394
 Turkalj Mirjana 394

U

Udovičić Mario 210

V

Vasilj Ankica 177
 Vidaković Marija 249
 Vilović Katarina 143, 149
 Vitale Ksenija 23
 Vizner Branka 166
 Vlahović Palčevski Vera 307
 Vojnović Željko 131, 149, 158
 Vražić Hrvoje 210
 Vranešić Bender Darija 67, 170, 239,
 258, 268
 Vrbaneč Damir 232, 275, 317, 401
 Vrbica Žarko 394
 Vrcić-Keglević Mladenka 360
 Vrcić Hrvoje 424
 Vrdoljak Ana 23
 Vrdoljak Danko Velimir 158
 Vrdoljak Eduard 121, 126, 131, 149,
 158, 162, 317, 401
 Vrdoljak-Mozetić Danijela 121
 Vrkljan Milan 166
 Vucelić Boris 34, 268
 Vučić Marinko 307
 Vukelić Dalibor 336
 Vuletić Silvije 360

Z

Zahirović Dag 143
 Zaputović Luka 314, 360
 Zekan Joško 131
 Zelić Marko 67, 401
 Zjačić-Rotkvić Vanja 275, 314
 Zorica Robert 138, 143, 149

Ž

Željšković Vrkčić Tajana 23
 Žić Rado 188
 Župan Željko 67

