UDK 61(061.231)=862=20

CODEN LIVJA5
ISSN 0024-3477 (TISAK)
ISSN 1849-2177 (ONLINE)

LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

SMJERNICE

Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva
Eduard Vrdoljak, Stjepko Pleština, Tomislav Omrčen, Antonio Juretić, Ingrid Belac Lovasić, Željko Krznarić, Josipa Flam, Hrvoje Šobat, Robert Šeparović, Ante Bolanča, Željko Vojnović, Marijo Boban, Zdravko Perko, Leonardo Patrlj, Marko Zelić, Slavko Gašparov, Ilijan Tomaš, Liana Cambj Sapunar, Damir Miletić, Davor Štimac
241

IZVORNI RADOVI

100 godina nakon prve splenektomije u imunosnoj trombocitopeniji – je li laparoskopska splenektomija još i danas dobra terapijska metoda? Prikaz vlastitih iskustava
Zdravko Mitrović, Igor Stipančić, Josip Baković, Višnja Hariš, Radmila Ajduković, Ozren Jakšić, Željko Prka, Mario Piršić, Mario Knežević, Vlatko Pejša
248

KLINIČKA ZAPAŽANJA

Opstrukcija tankog crijeva stranim tijelom u bolesnika s Crohnovom bolesti
Viktor Domislović, Marko Brinar, Nikša Turk, Silvija Čuković-Čavka, Ana Barišić, Tihomir Kekez, Željko Krznarić
254

Prikaz bolesnice s reumatoidnim artritisom i višestrukim osteoporotskim prijelomima
Mateja Kisić, Vinka Vukosav, Ana Marija Valetić, Melanie-Ivana Čulo, Jadranka Morović-Vergles
257

PREGLEDI

Celijakija – nedovoljno prepoznat javnozdravstveni problem
Marcela Marčec, Nataša Antoljak, Tomislav Benjak
261

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA

Prisilni smještaj okrivljenika kao duševno oboljelih osoba – ustavni i konvencijski standardi u praksi hrvatskih sudova
Ivana Đuras
267

IN MEMORIAM

Prof. dr. sc. Živojin Žagar, akademkinja Krista Kostial-Šimonović, dr. Krunoslav Jerčinović
274

VIJESTI

260, 273

BROJ 9–10

LIJEČ VJESN 140:241–278 **ZAGREB, RUJAN–LISTOPAD 2018.**

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

GUIDELINES

Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring patients with colorectal cancer
Eduard Vrdoljak, Stjepko Pleština, Tomislav Omrčen, Antonio Juretić, Ingrid Belac Lovasić, Željko Krznarić, Josipa Flam, Hrvoje Šobat, Robert Šeparović, Ante Bolanča, Željko Vojnović, Marijo Boban, Zdravko Perko, Leonardo Patrlj, Marko Zelić, Slavko Gašparov, Ilijan Tomaš, Liana Cambj Sapunar, Damir Miletić, Davor Štimac
241

ORIGINAL ARTICLES

A hundred years after first splenectomy for immune thrombocytopenia, is laparoscopic splenectomy still valid as a treatment option? A single center experience
Zdravko Mitrović, Igor Stipančić, Josip Baković, Višnja Hariš, Radmila Ajduković, Ozren Jakšić, Željko Prka, Mario Piršić, Mario Knežević, Vlatko Pejša
248

CLINICAL OBSERVATIONS

Foreign body as a cause of small bowel obstruction in patient with Crohn's disease
Viktor Domislović, Marko Brinar, Nikša Turk, Silvija Čuković-Čavka, Ana Barišić, Tihomir Kekez, Željko Krznarić
254

Patient with rheumatoid arthritis and multiple osteoporotic fractures – a case report
Mateja Kisić, Vinka Vukosav, Ana Marija Valetić, Melanie-Ivana Čulo, Jadranka Morović-Vergles
257

REVIEWS

Celiac disease – insufficiently recognized public health problem
Marcela Marčec, Nataša Antoljak, Tomislav Benjak
261

HEALTH CARE

Forced accommodation of mentally ill defendant – constitutional and conventional standards in Croatian jurisprudence
Ivana Đuras
267

OBITUARIES

Prof. dr. sc. Živojin Žagar, akademician Krista Kostial-Šimonović, dr. Krunoslav Jerčinović
274

NEWS

260, 273

LIJEČNIČKI VJESNIK

Utemeljen 1877. Founded 1877

SAVJET / ADVISORY BOARD

PREDSJEDNIK / PRESIDENT

Mladen Belicza

TAJNIK / SECRETARY

Miroslav Hromadko

ČLANOVI / MEMBERS

Hedvig Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Mladen Križ (Rijeka) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Petar Reić (Split) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Darko Antičević (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Želimir Bradamante (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Nada Čikeš (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Rudolf Gregurek (Zagreb) – Smilja Kalenić (Zagreb) – Nikola Mandić (Osijek) – August Mijić (Zagreb) – Davor Miličić (Zagreb) – Mislav Planinc (Zagreb) – Stojan Polić (Split) – Željko Reiner (Zagreb) – Darko Richter (Zagreb) – Zvonko Rumboldt (Split) – Juraj Sepčić (Rijeka) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Branimir Anić

TAJNIK UREDNIČKOG ODBORA / SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Željko Ferenčić

Osnivač i izdavač / Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača / For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Tajnica redakcije / Secretary of the Editorial Office
DRAŽENKA KONTEK

Lektor za hrvatski jezik / Croatian Language Revision
BRANKO ERDELJAC

Lektorica za engleski jezik / English Language Revision
MIRJANA MAREČIĆ

Deskriptori / Descriptors
ANAMARIJA LABOŠ

Rješenje naslovne stranice / Front Page Design
BRANKO VUJANOVIĆ

Tehnički urednik / Technical Editor
JOSIP VLAHOVIĆ

Slog / Typesetting
»GREDICE« – Zagreb, Horvaćanska 67

Tisak / Printed by
PRINTERA – Sveta Nedelja

Web stranica / Web page
ALEN BABACANLI

Zagreb 2018.

Naklada 8.200 primjeraka

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika,* Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, odnosno na žiro račun br. 2360000-1101214818 ili devizni račun br. 2100060384, Zagrebačka banka d.d., Savska c. 60, Zagreb, Swift: Zaba HR 2X, IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna; članarina za inozemne članove iznosi 54 eura. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna.

Liječnički vjesnik citiraju: MEDLINE/Index Medicus, PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS i HRČAK.

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

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

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

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

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

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

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

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

Rukopisi upućeni bez priloženih dokumenata neće biti razmatrani.

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

AUTORSTVO

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

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

ABOUT THE JOURNAL

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

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

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

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

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

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

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

Manuscripts submitted without the above attachments will not be considered.

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

AUTHORSHIP

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

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

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

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

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

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

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

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

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

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

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

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

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

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

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

Ispravak (*Erratum*): omogućuje korekciju pogrješaka koje su se pojavile kod pisanja, printanja ili u procesu publikacije članaka. Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

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

2. ***Sažetak i ključne riječi***

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

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

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

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

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

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

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

2. ***Abstract and Keywords***

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

New and important aspects of the study or observation should be emphasized in the abstract. Below should be given four to six keywords or short terms in Croatian and in English, to assist

ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) Indexa Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

3. ***Uvod***

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

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

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

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

5. ***Rezultati***

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

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

6. ***Rasprava***

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

7. ***Zaključci***

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

8. ***Statistička obrada***

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

9. ***Etika i etički standardi***

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

in indexing the article and to be published with the abstract. Terms from the *Medical Subject Headings* (MeSH) list of Index Medicus should be used for keywords. General, plural and multiword concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided. The abstract should not include references.

3. ***Introduction***

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

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

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

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

5. ***Results***

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

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

6. ***Discussion***

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

7. ***Conclusions***

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

8. ***Statistics***

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

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

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

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

10. ***Kratice***

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

11. ***Simboli***

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

12. ***Tablice***

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

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

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

13. ***Slike***

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

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

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

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

14. ***Popis literature***

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

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

10. ***Abbreviations***

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

11. ***Symbols***

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

12. ***Tables***

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

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

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

13. ***Figures***

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

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

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

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

14. ***References***

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

Časopise treba prikazivati kraticom koju rabi *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov)

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

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

Suplement časopisa:

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

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

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

Urednik

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

Poglavlje u knjizi

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

Članak na internetu

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

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

16. ***Zahvala***

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

PROCES OCJENE RADA

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

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

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

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

listed, followed by "et al.". Journals should be cited with abbreviations as used by *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov).

Citing references – examples:

Journal article

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

Journal supplement

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

Books and monographs

Individual author(s)

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

Editor

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

Chapter in a book

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

Article on the Internet

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

15. ***Letter of submission***

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

16. ***Acknowledgements***

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

REVIEW PROCESS

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

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

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

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

https://doi.org/10.26800/LV-140-9-10-31

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTICIRANJE, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA DEBELOG CRIJEVA

CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

EDUARD VRDOLJAK[1], STJEPKO PLEŠTINA[2], TOMISLAV OMRČEN[1], ANTONIO JURETIĆ[2], INGRID BELAC LOVASIĆ[3], ŽELJKO KRZNARIĆ[4], JOSIPA FLAM[5], HRVOJE ŠOBAT[6], ROBERT ŠEPAROVIĆ[6], ANTE BOLANČA[7], ŽELJKO VOJNOVIĆ[8], MARIJO BOBAN[1], ZDRAVKO PERKO[9], LEONARDO PATRLJ[10], MARKO ZELIĆ[11], SLAVKO GAŠPAROV[12], ILIJAN TOMAŠ[13], LIANA CAMBJ SAPUNAR[14], DAMIR MILETIĆ[15], DAVOR ŠTIMAC[16]

Deskriptori: Kolorektalni tumori – dijagnoza, liječenje, patologija; Kombinirani protutumorski kemoterapijski protokoli; Adjuvantna kemoterapija; Multimodalno liječenje; Tumorski stadij; Tumorske metastaze; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak debelog crijeva jedan je od najčešćih zloćudnih tumora u zapadnim zemljama. Ishod liječenja bolesnika s ovom bolešću posljednjih se godina znatno poboljšao zbog napretka u dijagnostici (patohistologija, radiologija, nuklearna medicina), kirurškom i onkološkom liječenju (kemoterapija, imunoterapija, radioterapija) te provođenju probira. Dodatan je napredak postignut u definiranju prognostičkih i prediktivnih čimbenika raka debelog crijeva. Neobično je važno naglasiti multidisciplinarni pristup bolesnicima s rakom debelog crijeva te donošenje odluke o optimalnom cilju i strategiji liječenja na temelju dokaza.

Descriptors: Colorectal neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Chemotherapy, adjuvant; Combined modality therapy; Neoplasm staging; Neoplasm metastasis; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors in Western countries. The treatment outcomes of this disease have improved significantly in recent years due to the improvement of diagnostic methods (pathohistology, radiology, nuclear medicine), screening and treatment improvements: surgical and oncological (chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy). Additional progress has been made in the definition of prognostic and predictive factors of CRC. It is very important to emphasize the multidisciplinary approach to patients with CRC and to make a decision on optimal treatment based on evidence.

Liječ Vjesn 2018;140:241–247

Ove su smjernice napisane za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u dijagnosticiranju, liječenju i praćenju bolesnika s rakom debelog crijeva. Cilj je pisanja ovih smjernica postizanje najviših standarda u dijagnosticiranju, liječenju i praćenju bolesnika s rakom debelog crijeva.

U izradi ovih smjernica sudjelovali su članovi Hrvatskog onkološkog društva, Hrvatskog društva za interni-

[1]**Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.; doc. dr. sc. Marijo Boban, dr. med.), [2]**Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.; prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.), [3]**Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Ingrid Belac Lovasić, dr. med.), [4]**Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), [5]**Zavod za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (dr. sc. Josipa Flam, dr. med.), [6]**Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice** (doc. dr. sc. Hrvoje Šobat, dr. med.; dr. sc. Robert Šeparović, dr. med.), [7]**Zavod za onkologiju i radioterapiju, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Ante Bolanča, dr. med.), [8]**Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, Opća bolnica Varaždin** (dr. sc. Željko Vojnović, dr. med.), [9]**Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Zdravko Perko, dr. med.), [10]**Zavod za abdominalnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava** (prof. dr. sc. Leonardo Patrlj, dr. med.), [11]**Zavod za digestivnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Marko Zelić, dr. med.), [12]**Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet u Zagrebu, KB Merkur** (prof. dr. sc. Slavko Gašparov, dr. med.), [13]**Zavod za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, KBC Osijek** (doc. dr. sc. Ilijan Tomaš, dr. med.), [14]**Zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Liana Cambj Sapunar, dr. med.), [15]**Klinički zavod za radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Damir Miletić, dr. med.), [16]**Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split; e-mail: edo.vrdoljak@gmail.com

Primljeno 13. ožujka 2018., prihvaćeno 9. srpnja 2018.

stičku onkologiju, Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu, Hrvatskog društva radiologa i Hrvatskoga kirurškog društva Hrvatskoga liječničkog zbora.

Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

Inicijalni plan liječenja bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva donosi multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: gastroenterologa, abdominalnog kirurga, radiologa, patologa i onkologa.

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

Incidencija

Incidencija raka debelog crijeva u Hrvatskoj iznosi 72,2 na 100.000 stanovnika na godinu (M = 90,5 i Ž = 55,2).[1]

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti: na osnovi biopsije ili kirurškog zahvata. Tumori koji se nalaze do 5 cm od anokutane granice klasificiraju se kao tumori donjeg rektuma, oni između 5 i 10 cm kao tumori srednjeg rektuma, a oni između 10 i 15 cm kao tumori gornjeg rektuma. Tumori smješteni proksimalnije od 12 cm od anokutane granice liječe se kao tumori kolona.[2] Desnostrani tumori smješteni su u cekumu, uzlaznom kolonu, jetrenoj fleksuri i desnoj (proksimalnoj) polovici poprečnog kolona, dok su ljevostrani tumori smješteni u lijevoj (distalnoj) polovici poprečnog kolona, slezenskoj fleksuri, silaznom kolonu, sigmi i rektumu.[3]

Patologija

Patološki opis mora sadržavati: stupanj zloćudnosti, debljinu perirektalnoga masnog tkiva, dubinu prodora kroz stijenku i širenje tumora na okolne organe i strukture (T), broj pregledanih regionalnih limfnih čvorova, broj zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova (N), podatak o postojanju invazije u limfne i krvne žile, podatak o postojanju perineuralne invazije (PNI), postoje li nakupine tumorskih stanica u perikoličnome masnom tkivu, izvan limfnih čvorova (tumorski depoziti), status proksimalnoga reznog ruba, status distalnoga reznog ruba, status cirkumferencijskoga (radijalnog) ruba, status mezenterijskog ruba, status rubova staplerskih prstenova, status mezorektalne fascije (potpuna ekscizija, gotovo potpuna ekscizija ili nepotpuna ekscizija) (IIIB), status RAS-a (IA), status BRAF-a (samo pri metastatskoj ili inoperabilnoj bolesti) (IB), mikrosatelitsku (ne)stabilnost (MSI ili MSS) (IIB).[4–9]

Dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti

Dijagnostička obrada mora sadržavati: anamnezu i klinički pregled, kompletnu krvnu sliku, biokemijske pretrage krvi, CEA-test, RDG srca i pluća, MSCT abdomena i male zdjelice (s iv. i peroralnim kontrastom; rabi se pri određivanju stadija bolesti, procjeni učinka liječenja i praćenju bolesnika), kolonoskopiju. Prije radikalne resekcije rektuma, a radi definiranja točne udaljenosti tumora od analnog ušća gastroenterolog (kirurg) mora bolesnika pregledati rigidnim rektoskopom (IIIA). Kod bolesnika s operabilnim rakom rektuma kao standardnu metodu potrebno je načiniti transrektalni ultrazvuk (TRUS). Pri sumnji na transmuralnu invaziju (stadiji T3 ili T4), klinički nejasan odnos tumora prema mezorektalnoj fasciji, analnom sfinkteru ili mišićima levatorima (nejasan status potencijalnoga kirurškog resekcijskog ruba) te kod suspektne limfadenopatije kao komplementarnu metodu potrebno je učiniti MR zdjelice s protokolom za rektum koji obvezatno uključuje tanke transverzalne presjeke (1 – 3 mm) u T2-mjerenoj slici visoke rezolucije (HR T2WI), koju treba učiniti u centru s potrebnim iskustvom (prema procjeni interdisciplinarnog tima) (IIIA). U bolesnika kod kojih je provedena neoadjuvantna kemoradioterapija potrebno je ponoviti MR zdjelice identičnim protokolom uz obvezatnu radiološku procjenu terapijskog odgovora (bez odgovora, djelomični terapijski odgovor, potpuni terapijski odgovor) prema zadanim kriterijima.[10,11,12] MR jetre može se rabiti u detekciji jetrenih rasadnica (posebice < 10 mm u promjeru). Prema kliničkoj indikaciji, valja napraviti i scintigrafiju skeleta (i/ili RDG kostiju) i MSCT toraksa (osobito kod rektalnih tumora).[13] PET/CT može se obaviti u procjeni proširenosti bolesti (posebice procjeni ekstrahepatalne bolesti pri planiranju resekcije jetre) (IVB). Potrebno je određivanje stadija bolesti prema TNM-klasifikaciji (tablica 1.).[4]

Stadiji bolesti

Na tablici 1. prikazano je 8. izdanje TNM-klasifikacije raka debelog crijeva.

Na tablici 2. prikazano je određivanje stadija prema TNM-klasifikaciji.

Preporučeno liječenje lokaliziranoga resektabilnog raka kolona

Radikalna resekcija (kolektomija) sa širokim (*en bloc*) uklanjanjem regionalnih limfnih čvorova.[14] Za prikladnu procjenu stadija bolesti nužno je pregledati najmanje 12 regionalnih limfnih čvorova.[5,6,15]

Bolesnicima s rakom debelog crijeva T1-2, N0, M0 savjetuje se redovito kliničko praćenje.[7]

Za rak debelog crijeva T1-4, N1-2 preporučuje se primjena adjuvantne kemoterapije (IA):[16–19]

- šestomjesečni 5-fluorouracil s leukovorinom (5-FU/LV)[16] ili
- šestomjesečna primjena kapecitabina[17] ili
- primjena protokola FOLFOX ili CAPEOX:[18–20]
  - u III. stadiju raka debelog crijeva niskog rizika (T1-3, N1) bolesnicima se može predložiti liječenje prema protokolu CAPEOX u trajanju od 3 mjeseca
  - u III. stadiju raka debelog crijeva visokog rizika (T4 bez obzira na N-status ili N2 bez obzira na T-status) indicirano je liječenje prema protokolu FOLFOX ili CAPEOX tijekom 6 mjeseci.

Bolesnicima s rakom debelog crijeva T3, N0, a visokim rizikom od povratka bolesti (*loši prognostički čimbenici jesu: slaba diferenciranost tumora, mucinozni tip tumora, MSS, limfovaskularna i perineuralna invazija, opstrukcija crijeva kao prva prezentacija bolesti, perforacija debelog crijeva na mjestu tumora, nedovoljan broj pregledanih limfnih čvorova – mora biti prisutan barem jedan čimbenik)* može se predložiti nastavak liječenja adjuvantnom kemoterapijom samo prema odluci multidisciplinarnog tima (IIB). Ti se bolesnici mogu i pažljivo pratiti.[21]

Preporučeno liječenje lokaliziranoga resektabilnog raka rektuma

Za bolesnike s tumorima T1-2 u obzir dolazi i transanalna ekscizija ako su zadovoljeni ovi kriteriji: tm zahvaća < 30% cirkumferencije, tm < 3 cm, tm je mobilan, ne-

Tablica – Table 1. *TNM-klasifikacija raka debelog crijeva / TNM classification of colorectal cancer*

Primarni tumor (T) / Primary tumor (T)	
TX	Primarni se tumor ne može procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0	Nema dokaza primarnog tumora / No evidence of primary tumor
Tis	Karcinom *in situ*: intraepitelni ili intramukozni karcinom (zahvaćenost lamine proprije bez širenja u mišićni sloj sluznice) / Carcinoma in situ: intraepithelial or intramucosal carcinoma (involvement of lamina propria with no extension through the muscularis mucosa)
T1	Tumor prodire u submukozu (kroz mišićni sloj sluznice, ali ne u mišićni dio stijenke) / Tumor invades submucosa (through the muscularis mucosa but not into the muscularis propria)
T2	Tumor prodire u mišićni dio stijenke / Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor prodire kroz mišićni dio stijenke u perikolorektalno tkivo
T4	Tumor zahvaća visceralni peritonej ili zahvaća okolne organe ili strukture ili prianja na njih / Tumor invades through the muscularis propria into the pericolorectal tissues Tumor invades the visceral peritoneum or invades or adheres to adjacent organ or structure
T4a	Tumor prodire kroz visceralni peritonej (uključujući veliku perforaciju crijeva na mjestu tumora i prodor kroz područje upale do površine visceralnog peritoneja) / Tumor invades through the visceral peritoneum (including gross perforation of the bowel through tumor and continuous invasion of tumor through areas of inflammation to the surface of the visceral peritoneum)
T4b	Tumor izravno zahvaća ostale organe ili strukture ili prianja na njih / Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures

Regionalni limfni čvorovi (N) / Regional lymph nodes (N)	
NX	Regionalni limfni čvorovi ne mogu se opisati / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	Bez rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima / No regional lymph node metastasis
N1	Rasadnice u 1 – 3 regionalna limfna čvora (tumor u limfnim čvorovima mjeri ≥ 0,2 mm) ili postojanje tumorskih depozita bez zahvaćenosti limfnih čvorova / Metastasis in 1-3 regional lymph nodes (tumor in lymph nodes measuring ≥0.2 mm) or any number of tumor deposits are present and all identifiable nodes are negative
N1a	Rasadnice u 1 regionalnom limfnom čvoru / Metastasis in 1 regional lymph node
N1b	Rasadnice u 2 – 3 regionalna limfna čvora / Metastasis in 2-3 regional lymph nodes
N1c	Tumorski depoziti u supserozi, mezenteriju ili neperitonealiziranom, perikoličnom ili perirektalnom/mezorektalnom tkivu bez zahvaćenosti limfnih čvorova / Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized, pericolic, or perirectal/mesorectal tissues without regional nodal metastasis
N2	Rasadnice u 4 ili više limfnih čvorova / Metastasis in 4 or more lymph nodes
N2a	Rasadnice u 4 – 6 regionalnih limfnih čvorova / Metastasis in 4-6 regional lymph nodes
N2b	Rasadnice u 7 ili više regionalnih limfnih čvorova / Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

Udaljene rasadnice (M) / Distant metastasis (M)	
M0	Bez radiološkog ili drugog dokaza udaljenih rasadnica, bez dokaza tumora na udaljenim sijelima ili organima. (Ova kategorija nije određena od patologa.) / No distant metastasis by imaging or other studies, no evidence of tumor in distant sites or organs. (This category is not assigned by pathologists.)
M1	Rasadnice u jednom ili više udaljenih sijela ili organa ili rasadnice po peritoneju / Metastasis to one or more distant sites or organs or peritoneal metastasis
M1a	Rasadnice ograničene na 1 organ ili sijelo (jetra, pluća, jajnik, neregionalni limfni čvorovi) bez rasadnica po peritoneju
M1b	Rasadnice u 2 ili više sijela ili organa bez rasadnica po peritoneju / Metastasis confined to 1 organ or site (e.g. liver, lung, ovary, nonregional node) without peritoneal metastasis Metastasis to two or more sites or organs without peritoneal metastasis
M1c	Rasadnice po površini peritoneja s rasadnicama ili bez njih u drugim sijelima ili organima / Metastasis to the peritoneal surface alone or with other site or organ metastases

Deskriptori T, N, M 8. izdanja TNM-klasifikacije raka debelog crijeva / T, N, M deskriptors 8th edition TNM classification of colorectal cancer

fiksiran, do 8 cm od analnog ruba, bez limfadenopatije na predterapijskoj radiološkoj obradi (IIIA).[22,23]

Bolesnicima kojima je izvedena transanalna ekscizija, a imaju tumor T1 bez negativnih osobitosti (pozitivan rub, slabo diferencirani tumor, limfovaskularna invazija, invazija najdublje trećine submukoze) nije potrebno adjuvantno liječenje. Kod bolesnika s tumorom T1 i prisutnim navedenim negativnim osobitostima ili s tumorom T2 potrebno je radikalno liječenje transabdominalnom resekcijom s kasnijim liječenjem ovisno o definitivnome patohistološkom nalazu ili liječenje kemoradioterapijom koja uključuje infuzijski 5-FU ili kapecitabin ili bolus 5-FU u kombinaciji s radioterapijom i kasnijim liječenjem ovisno o ishodu kemoradioterapije (IA).[22,23]

Kod bolesnika s rakom rektuma T3-4, N1-2 preporučuje se neoadjuvantna kemoradioterapija. Radioterapija se primjenjuje u dozi od 45 do 50 Gy s 25 – 28 frakcija uz konkomitantnu primjenu kapecitabina ili kontinuiranu infuziju 5-FU ili bolus 5-FU/leukovorina u prvom i posljednjem tjednu zračenja (IA).[24,25]

Kao alternativa navedenome u obzir dolazi hipofrakcionirana radioterapija u dozi od 25 Gy s 5 Gy po frakciji (ne preporučuje se kod tumora T4). Kod hipofrakcionirane radioterapije konkomitantna se primjena citostatika ne preporučuje (IA).[26]

Nakon završetka neoadjuvantne kemoradioterapije radikalni kirurški zahvat trebao bi uslijediti poslije 6 – 8 tjedana: za tumore donjeg dijela rektuma abdominoperinealna resekcija ili niska prednja restorativna resekcija s koloanalnom anastomozom, a za tumore srednjeg i gornjeg rektuma niska prednja resekcija. Oba kirurška zahvata moraju uključiti potpunu mezorektalnu resekciju.[22]

Tablica 2. *Stadiji raka debelog crijeva određeni prema TNM-klasifikaciji*
Table 2. *Overall stage according TNM classification*

Stadij	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	–	–
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-2	N1/1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-4a	N1/1c	M0	C	C2
	T2-3	N2a	M0	C	C1/2
	T1-2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-2	M0	C	C3
IVA	Bilo koji T / Any T	Bilo koji N / Any N	M1a		
IVB	Bilo koji T / Any T	Bilo koji N / Any N	M1b		
IVC	Bilo koji T / Any T	Bilo koji T / Any T	M1c		

Prikladna mezorektalna resekcija znači resecirati rektum s 4 – 5 cm zdravog tkiva ispod distalnog ruba tumora: kod distalnih rektalnih tumora (< 5 cm od anokutane granice) dovoljan je zdravi rub od 1 do 2 cm (patohistološka analiza mora potvrditi odsutnost tumorskih stanica) uz potpunu resekciju mezorektalne fascije.[27]

Nakon kirurškog zahvata bolesnicima se ordinira adjuvantna kemoterapija temeljena na oksaliplatini (FOLFOX, CAPEOX) ili kao alternativa kapecitabin ili 5-FU/LV (IIC).[28]

Neoadjuvantno liječenje može započeti u obliku kemoterapije temeljene na oksaliplatini (FOLFOX, CAPEOX) ili kapecitabinu ili 5-FU/LV, praćeno prethodno opisanom kemoradioterapijom te zatim već opisanom kirurškom resekcijom.[29,30]

Adjuvantna kemoradioterapija indicirana je bolesnicima s rakom rektuma T3-4, N1-2, a primjenjuje se na isti način kao i neoadjuvantna kemoradioterapija, nakon čega slijedi nastavak adjuvantne kemoterapije prema prije definiranim smjernicama adjuvantnog liječenja (IA).[28,31–34] Perioperativno onkološko liječenje ne bi trebalo trajati više od 6 mjeseci.[34]

Liječenje primarno neresektabilnog raka rektuma i lokalnih recidiva

Kod fiksiranih neresektabilnih tumora ili lokalnih recidiva u bolesnika koji prethodno nisu liječeni radioterapijom savjetuje se primjena radioterapije s primjenom kemoterapije ili bez nje (ovisno o statusu bolesnika) te zatim valja pokušati radikalno operirati tumor 4 – 8 tjedana nakon radioterapije. Produžavanjem vremena do planirane operacije na 12 tjedana, tijekom kojih se primjenjuje sustavno liječenje prema protokolu FOLFOX ili CAPEOX, može se povećati vjerojatnost radikalnoga kirurškog zahvata.[35]

Ako se ne može primijeniti radiokemoterapija (ili sama radioterapija) ili nije moguć radikalni kirurški zahvat, ordinira se terapija prema protokolima za lokalno uznapredovalu ili diseminiranu bolest.[34]

Liječenje uznapredovalog raka debelog crijeva

Dijagnostičkom obradom potrebno je izdvojiti bolesnike s *operabilnim rasadnicama* (jetrenim i/ili plućnim) kod kojih treba napraviti radikalnu resekciju primarnog tumora i udaljenih rasadnica. Kod bolesnika koji su kandidati za radikalni kirurški zahvat potrebno je napraviti PET/CT.[36]

Liječenje bolesnika s resektabilnim udaljenim rasadnicama može se započeti neoadjuvantnom kemoterapijom temeljenom na oksaliplatini (FOLFOX ili CAPEOX) tijekom 2 – 3 mjeseca (bez uporabe bioloških lijekova) (IB).[37]

Nakon potpune resekcije jetrenih ili plućnih rasadnica (resekcija R0) treba ordinirati postoperativnu („adjuvantnu“) kemoterapiju:

- temeljenu na oksaliplatini (protokoli FOLFOX, CAPEOX) ili
- 5-FU/LV ili
- kapecitabin.

Perioperativno liječenje treba trajati 6 mjeseci.[38,39]

Pri *granično operabilnim rasadnicama (jetrene i/ili plućne)* poželjno je ordinirati sustavnu terapiju (IIA):

- FOLFIRI (preferirani protokol) ili FOLFOX ili CAPEOX +/– bevacizumab (bez obzira na KRAS--status tumora) ili
- FOLFOXIRI +/– bevacizumab (bez obzira na KRAS-status tumora) ili
- FOLFIRI ili FOLFOX +/– cetuksimab ili panitumumab kod tumora s KRAS-om/NRAS-om divljeg tipa.[40–45]

Svaka dva mjeseca potrebno je procjenjivati status odgovora. Ako se sustavnom terapijom postigne resektabilnost rasadnica, indiciran je kirurški zahvat u obliku njihove resekcije (zahvat je potrebno učiniti što prije, čim se postigne resektabilnost, kako bi se izbjegla hepatotoksičnost kemoterapije i *overtreatment* resektabilnih bolesnika; očekuje se da se maksimalni učinak postigne nakon 12 – 16 tjedana sustavnoga predoperativnog liječenja).

Nakon potpune (R0) resekcije inicijalno neoperabilnih jetrenih ili plućnih rasadnica i primarnog tumora valja nastaviti liječenje prije ordiniranim protokolom, ali bez biološke terapije (ukupno perioperativno liječenje traje 6 mjeseci).

Primarni tumor nije nužno inicijalno operirati, već samo pri postojanju opasnih simptoma poput znatnog krvarenja, prijeteće opstrukcije ili perforacije. Kod bolesnika s opstrukcijom može se postaviti stent trajno ili kao metoda premošćivanja (*bridging*) do kirurškog zahvata.[46–48]

Pri *neresektabilnoj bolesti* savjetuje se primjena prve linije sustavne kemoimunoterapije metastatske bolesti (odabir terapije ovisi o obilježjima tumora – mutacijski status gena RAS, stanju i komorbiditetima bolesnika, očekivanom preživljenju te primijenjenoj adjuvantnoj terapiji). Kod bolesnika sa sinkronom peritonealnom diseminacijom bez znakova opstrukcije indicirano je liječenje sustavnom terapijom kako slijedi. U bolesnika s peritonealnom diseminacijom i znakovima opstrukcije prije sustavnog liječenja potrebno je osigurati crijevnu pasažu (resekcija crijeva ili postavljanje stome, premosnice ili stenta).

U bolesnika kod kojih se može provesti intenzivno liječenje primjenjuju se ovi protokoli:

- FOLFIRI + cetuksimab ili panitumumab za tumore s KRAS-om/NRAS-om divljeg tipa do progresije bolesti (IA) ili
- FOLFIRI +/- bevacizumab bez obzira na KRAS-status tumora (IA) ili

– FOLFOXIRI +/- bevacizumab (IIB) ili
– FOLFOX ili CAPEOX +/- bevacizumab bez obzira na KRAS-status tumora do progresije bolesti (IA) ili
– FOLFOX + cetuksimab ili panitumumab za tumore s KRAS-om/NRAS-om divljeg tipa do progresije bolesti (IA).

Kod bolesnika koji su primali adjuvantnu kemoterapiju temeljenu na oksaliplatini, a neresektabilne su se rasadnice razvile do 12 mjeseci od završetka liječenja, indicirano je prvolinijsko kemoterapijsko liječenje, s biološkom terapijom ili bez nje, temeljeno na irinotekanu kao što je prethodno opisano.

Kod bolesnika koji su primali adjuvantnu kemoterapiju temeljenu na oksaliplatini, a prošlo je više od 12 mjeseci od njezina završetka ili su primali adjuvantnu kemoterapiju s 5-FU/LV ili kapecitabinom bez obzira na vrijeme proteklo od završetka liječenja, indicirano je sustavno liječenje prema prethodnim uputama.

U bolesnika kod kojih se ne može provesti intenzivno liječenje primjenjuju se:
– 5-FU/LV +/- bevacizumab bez obzira na KRAS-status tumora do progresije bolesti (IB) ili
– kapecitabin +/- bevacizumab bez obzira na KRAS--status tumora do progresije bolesti (IB)
– cetuksimab ili panitumumab za tumore s KRAS-om/NRAS-om divljeg tipa do progresije bolesti.[34,45,49–51]

Primjena *drugolinijske* kemoimunoterapije/kemoterapije rezervirana je za bolesnike dobra općeg stanja (ECOG 0 – 2) i ovisi o primijenjenoj kemoimunoterapiji/kemoterapiji u prvoj liniji.

Kod bolesnika koji su u prvoj liniji primali kemoterapiju temeljenu na irinotekanu primjenjuju se:
– FOLFOX ili CAPEOX +/- bevacizumab bez obzira na KRAS/NRAS-status tumora do progresije bolesti (IA) ili
– irinotekan + cetuksimab ili panitumumab ako nisu primijenjeni u prvoj liniji za KRAS/NRAS divljeg tipa do progresije bolesti (IIA).

Kod bolesnika koji su u prvoj liniji primali kemoterapiju temeljenu na oksaliplatini primjenjuju se:
– FOLFIRI +/- bevacizumab ili aflibercept ili ramucirumab bez obzira na status KRAS-a/NRAS-a (IA) ili
– irinotekan +/- bevacizumab ili
– FOLFIRI + cetuksimab ili panitumumab ako nisu primijenjeni u prvoj liniji kod tumora s KRAS-om/NRAS-om divljeg tipa (IIA) ili
– irinotekan + cetuksimab ili panitumumab ako nisu primijenjeni u prvoj liniji kod tumora s KRAS-om/NRAS-om divljeg tipa (IIA).[52–57]

Primjena *treće* linije kemoimunoterapije/kemoterapije rezervirana je za bolesnike dobra općeg stanja (ECOG 0 – 2) i ovisi o ordiniranoj prethodnoj kemoimunoterapiji/kemoterapiji.

Nakon druge linije kemoterapije temeljene na oksaliplatini primjenjuju se irinotekan + cetuksimab ili panitumumab kod divljeg tipa KRAS-a/NRAS-a ako prethodno nije ordinirana terapija usmjerena na EGFR (IIB).

Nakon druge linije kombinacije irinotekana i biološke antiEGFR-terapije primjenjuje se FOLFOX ili CAPEOX bez biološkog lijeka ako je terapija temeljena na oksaliplatini u prvoj liniji liječenja imala dobar omjer učinkovitosti i toksičnosti te ako je prošlo dovoljno vremena od njezine primjene.

Za bolesnike koji su liječenje započeli prema protokolu FOLFOXIRI u drugoj je liniji indicirano liječenje irinotekanom + cetuksimab ili panitumumab kod KRAS-a/NRAS-a divljeg tipa.

Kod bolesnika koji su liječenje započeli manje intenzivnom terapijom (samo fluoropirimidini) bez oksaliplatine ili irinotekana, a opće im se stanje zatim poboljšalo, u obzir dolaze svi terapijski modaliteti kao i kod bolesnika koji su inicijalno bili prikladni za intenzivno liječenje.[58,59]

Kod bolesnika s tumorima divljeg tipa RAS-a i BRAF-a, koji prethodno nisu liječeni cetuksimabom ili panitumumabom, ova terapija može biti jedna od opcija u trećoj liniji (IA).

Kod bolesnika refraktornih na irinotekan u trećoj liniji kombinacija cetuksimaba i irinotekana učinkovitija je nego monoterapija cetuksimabom (IIB).

Za bolesnike koji su progredirali na svu dostupnu prethodnu kemoimunoterapiju (irinotekan, oksaliplatina, bevacizumab, cetuksimab, panitumumab), a dobra su općeg stanja (ECOG 0 – 2) preporučuje se kemoterapija s trifluridinom uz tipiracil (IB).[60]

Terapija održavanja

Bolesnicima s metastatskim neresektabilnim rakom debelog crijeva nakon intenzivne prvolinijske kemo(imuno) terapije, postizanja najboljeg odgovora i stabilizacije bolesti može se predložiti terapija održavanja s manje intenzivnim protokolom (infuzijski 5-FU/LV ili kapecitabin) uz biološki lijek koji se prima do progresije nakon čega se pacijentima dobra općeg stanja savjetuje reintrodukcija prvolinijskog protokola (IB). Pacijentima koji primaju antiEGFR-imunoterapiju u prvoj liniji ne preporučuje se u terapiji održavanja njezina kombinacija s kapecitabinom.[61,62]

Lokalna ablativna terapija i embolizacija

Kod bolesnika s neresektabilnim jetrenim ili plućnim rasadnicama ili oligometastatskom jetrenom ili plućnom bolešću koja se ne može resecirati zbog komorbiditeta bolesnika mogu se razmatrati lokalna ablativna terapija (npr., toplinska ablacija – radiofrekventna ablacija) (IIB) ili visokokonformalna radioterapija (SBRT) (IVB).

Kod bolesnika s bolešću ograničenom na jetru i neuspjehom sustavnog liječenja u obzir dolazi i (kemo)embolizacija (IVB).[63]

Citoreduktivni kirurški zahvat i HIPEC kod bolesnika s peritonealnom bolešću

Potpuni citoreduktivni kirurški zahvat i HIPEC mogu se razmatrati kod bolesnika s ograničenom peritonealnom diseminacijom, i to u centrima koji imaju veliko iskustvo s primjenom HIPEC-a (IIIB).[63]

Praćenje bolesnika s rakom debelog crijeva

Nakon kirurškog zahvata ili primjene adjuvantnog liječenja cilj praćenja bolesnika jesu detekcija novih primarnih tumora debelog crijeva, pravodobno otkrivanje potencijalno operabilnih udaljenih rasadnica ili lokalnog povratka bolesti te identifikacija bolesnika kojima je potrebna primjena različitih oblika palijativnog liječenja (IA).

U II. stadiju (niski i srednji rizik) klinički pregled i anamneza moraju se obavljati svakih 6 mjeseci, a u III. stadiju svaka 3 – 4 mjeseca u prve 2 godine od postavljanja dijagnoze, zatim svakih 6 mjeseci do 5. godine (IIB).

Hematološke i biokemijske pretrage krvi te određivanje tumorskog biljega CEA obavljaju se u bolesnika II. i III. stadija svaka 3 – 6 mjeseci u prve dvije godine, a zatim svakih 6 mjeseci do 5. godine (IIB).

Ako kolonoskopija cijeloga debelog crijeva nije učinjena prije operacije zbog nemogućnosti prolaska kolonoskopa izazvane opstrukcijom, mora se učiniti 3 – 6 mjeseci nakon operacije (IA). U II. i III. stadiju, ako je potpuna kolonoskopija učinjena prije radikalne operacije, prvu kontrolnu kolonoskopiju treba izvesti nakon godinu dana, a zatim svake 3 godine. Pri postojanju polipa kolonoskopije se trebaju raditi češće, u skladu s endoskopskim/patohistološkim nalazom (IIIB).

U II. i III. stadiju savjetuje se UZ trbuha prve dvije godine svaka 3 – 4 mjeseca, a zatim od 3. do 5. godine svakih 6 mjeseci. MSCT trbuha i zdjelice s kontrastom savjetuje se jedanput na godinu tijekom prve 3 godine, a nakon toga prema kliničkoj indikaciji (IIB).

RDG srca i pluća savjetuje se jedanput na godinu. MSCT prsišta savjetuje se prema kliničkoj indikaciji (IIB).

Rutinska upotreba PET/CT-a ne preporučuje se osim pri kontinuiranom rastu tumorskog biljega CEA i negativnim radiološkim slikovnim metodama.

Druge kliničke, laboratorijske i radiološke pretrage rade se prema kliničkoj indikaciji.

Bolesnici u IV. stadiju koji nakon završenog liječenja (resekcija primarnog tumora, resekcija rasadnica i primjena sustavnoga perioperativnog liječenja) nemaju ostatne bolesti nastavljaju se redovito kontrolirati: klinički pregled, laboratorijske pretrage, tumorski biljeg CEA, MSCT prsišta ili trbuha i zdjelice svaka 3 – 6 mjeseci u prve 2 godine, a zatim svakih 6 mjeseci do 5. godine. Kolonoskopija je indicirana jedanput na godinu.[64–66]

Ove su smjernice nadopuna kliničkih uputa za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva objavljenih 2011. g.[67]

Dodatak 1

Razina dokaza (I – V) i stupanj preporuke (A – E)

I – dokazi iz barem jednoga velikog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (niski potencijal za pristranost) ili metaanaliza dobro provedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti

II – malena randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristranost (niska metodološka kvaliteta) ili metaanaliza takvih pokusa ili ispitivanja s pokazanom heterogenosti

III – prospektivne kohortne studije

IV – retrospektivne kohortne studije

V – studije bez kontrolne skupine, izvješća o slučaju, mišljenja stručnjaka

A – snažan dokaz o djelotvornosti sa znatnom kliničkom koristi, snažna preporuka

B – snažan ili umjeren dokaz za učinkovitost, ali s ograničenom kliničkom koristi, općenita preporuka

C – nedostatni dokazi o učinkovitosti ili koristi ne nadilaze rizik od nedostataka (nuspojave, troškovi ...), po izboru

D – umjereni dokazi protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, općenito se ne preporučuje

E – snažan dokaz protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, nikada se ne preporučuje

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Bilten br. 39. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016.
2. *Nelson H, Petrelli N, Carlin A i sur.* Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst 2001;93:583–96. Dostupno na: https://training.seer.cancer.gov/colorectal/anatomy/. Pristupljeno: 19. 1. 2017.
3. *Amin MB, Greene FL, Edge S i sur.* AJCC Cancer Staging Manual. 8. izd. New York: Springer; 2016.
4. *Compton CC, Greene FL.* The staging of colorectal cancer; 2004 and beyond. CA Cancer J Clin 2004;54:295–308.
5. *Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ i sur.* Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979–94.
6. *Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K i sur.* Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. J Surg Oncol 2003;84:127–131.
7. *Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM i sur.* Mutations in KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:4217–9.
8. *Sargent DJ, Marsoni S, Monges G i sur.* Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28(20):3219–26.
9. *Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M i sur.* Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2012: 19:2212–23.
10. *Taylor FG, Quirke P, Heald RJ i sur.* Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. Ann Surg 2011;253:711–9.
11. *Patel UB, Blomqvist LK, Taylor F i sur.* MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response – the MERCURY experience. AJR Am J Roentgenol 2012;199(4): W486–95.
12. *Baltazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D i sur.* Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. AJR Am J Roentgenol 1988;150:301–6.
13. *Cohen AM.* Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. Semin Oncol 1991;18:381–7.
14. *Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL i sur.* Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. Ann Surg Oncol 2003;10:213–8.
15. *O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ i sur.* Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. J Clin Oncol 1997;15: 246–50.
16. *Twelves C, Wong A, Nowacki MP i sur.* Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352: 2696–704.
17. *Andre T, Boni C, Navarro M i sur.* Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009;27:3109–16.
18. *Haller D, Tabernero J, Maroun J i sur.* Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol 2011;29(11):1465–71.
19. *Shi Q, Sobrebo A, Shields AF i sur.* Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. Chicago: ASCO meeting; 2017, Abstract LBA1.
20. *Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR i sur.* American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004;22:3408–19.
21. *Guillem JG, Cohen AM.* Current issues in colorectal surgery. Semin Oncol 1999;26:505–13.
22. *Nash GM, Weiser MR, Guillem JG i sur.* Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. Dis Colon Rectum 2009; 52:577–82.
23. *Kim JS, Kim JS, Cho MJ, Song KS, Yoon WH.* Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54(2):403–8.
24. *Sauer R, Becker H, Hohenberger W i sur.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004; 351:1731–40.

25. *Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Påhlman L, Rutqvist LE, Wilking N; Swedish Rectal Cancer Trial.* Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med 1997;336:980–7.
26. *Parfitt JR, Driman DKJ.* The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. J Clin Pathol 2007;60:849–55.
27. *Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D i sur.* Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex and local control-final report of intergroup 0114. J Clin Oncol 2002;20:1744–50.
28. *O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW i sur.* Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowell Project trial R-04. J Clin Oncol 2014;32:1927–34.
29. *Jalil O, Claydon L, Arulampalam T.* Review of neoadjuvant chemotherapy alone in locally advance rectal cancer. J Gastrointest Cancer 2015;46:219–36.
30. *O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS i sur.* Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 1994;331:502–7.
31. *Hofheinz R, Wenz FK, Post S i sur.* Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomized, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:579–88.
32. www.nccn.org. Clinical practice guidelines in oncology – Rectal Cancer v.2.2017. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf. Pristupljeno: 22. 1. 2017.
33. *Garcia-Aguilar J, Chow O, Smith D i sur.* Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16(8):957–66.
34. *Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R i sur.* Towards a pan-European consensus on the reatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer 2006;42:2212–21.
35. *Bilchik AJ, Poston G, Curley SA i sur.* Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. J Clin Oncol 2005;23(36):9073–8.
36. *Khoo E, O'Neill S, Brown E i sur.* Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. HPB (Oxford) 2016;18(6):485–93.
37. *Araujo R, Gonen M, Allen P i sur.* Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2013;20(13):4312–21.
38. *Pozzo C, Basso M, Cassano A i sur.* Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. Ann Oncol 2004;15(6):933–9.
39. *Masi G, Vasile E, Loupakis F i sur.* Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: un update analysis. J Natl Cancer Inst 2011;103:21–30.
40. *Falcone A, Ricci S, Brunetti I i sur.* Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol 2007;25(13):1670–6.
41. *Petrelli F, Barni S.* Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2012;27(8):997–1004.
42. *Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E i sur.* Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. J Clin Oncol 2007;25(30):4779–86.
43. *Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W i sur.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350(23):2335–42.
44. *Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E i sur.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008;26(12):2013–9.
45. *Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB i sur.* Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. J Clin Oncol 2009;27:3379–84.
46. *Bilchik AJ, Poston G, Adam R i sur.* Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. J Clin Oncol 2008;26:5320–1.
47. *Douillard JY, Cunningham D, Roth AD i sur.* Irinotecan combined with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2000;255:1041–7.
48. *Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio D i sur.* Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26(12):2006–12.
49. *Kirstein MM, Lange A, Prenzler A i sur.* Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and assessment of currently available data. Oncologist 2014;19(11):1156–68.
50. *Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ i sur.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25(12):1539–44.
51. *Peeters M, Price TJ, Cervantes A i sur.* Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2010;28(31):4706–13.
52. *Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R i sur.* Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012;30(28):3499–506.
53. *Bennouna J, Sastre J, Arnold D i sur.* Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;4(1):29–37.
54. *Lee JJ, Sun W.* Options for Second-Line Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. Clin Adv Hematol Oncol 2016;14(1):46–54.
55. *Pfeiffer P, Nielsen D, Yilmaz M i sur.* Cetuximab and irinotecan as third line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. Acta Oncol 2007;46(5):697–701.
56. *Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL i sur.* Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:499–508.
57. *Kennecke H, Chen L, Blanke CD i sur.* Panitumumab monotherapy compared with cetuximab and irinotecan combination therapy in patients with previously treated KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. Curr Oncol 2013;20(6):326–32.
58. *Yoshino T, Uetake H, Fujita N i sur.* TAS-102 Safety in Metastatic Colorectal Cancer: Results From the First Postmarketing Surveillance Study. Clin Colorectal Cancer 2016;15(4):e205–11.
59. *Simkens LH, van Tinteren H, May A i sur.* Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. Lancet 2015;385(9980):1843–52.
60. *Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA i sur.* Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16(13):1355–69.
61. *Pita-Fernández S, Alhayek-Aí M, González-Martín C i sur.* Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2015;26(4):644–56.
62. *Primrose JN, Perera R, Gray A i sur.* Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. JAMA 2014;311(3):263–70.
63. www.nccn.org. Clinical practice guidelines in oncology – Colon Cancer v.3.2018. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Pristupljeno: 10. 10. 2018.
64. *Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA i sur.; United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. Colonoscopy Surveillance After Colorectal Cancer Resection: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2016;150(3):758–68.
65. *Patel K, Hadar N, Lee J i sur.* The lack of evidence for PET or PET/CT surveillance of patients with treated lymphoma, colorectal cancer, and head and neck cancer: a systematic review. J Nucl Med 2013;54(9):1518–27.
66. *Hyder O, Dodson RM, Mayo SC i sur.* Post-treatment surveillance of patients with colorectal cancer with surgically treated liver metastases. Surgery 2013;154(2):256–65.
67. *Vrdoljak E, Pleština S, Dintinjana RD i sur.* Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od kolorektalnog raka. Liječ Vjesn 2011;133(11–12):366–9.

https://doi.org/10.26800/LV-140-9-10-32

100 GODINA NAKON PRVE SPLENEKTOMIJE U IMUNOSNOJ TROMBOCITOPENIJI – JE LI LAPAROSKOPSKA SPLENEKTOMIJA JOŠ I DANAS DOBRA TERAPIJSKA METODA? PRIKAZ VLASTITIH ISKUSTAVA

A HUNDRED YEARS AFTER FIRST SPLENECTOMY FOR IMMUNE THROMBOCYTOPENIA, IS LAPAROSCOPIC SPLENECTOMY STILL VALID AS A TREATMENT OPTION? A SINGLE CENTER EXPERIENCE

ZDRAVKO MITROVIĆ[1], IGOR STIPANČIĆ[2], JOSIP BAKOVIĆ[2], VIŠNJA HARIŠ[1], RADMILA AJDUKOVIĆ[1], OZREN JAKŠIĆ[1], ŽELJKO PRKA[1], MARIO PIRŠIĆ[1], MARIO KNEŽEVIĆ[2], VLATKO PEJŠA[1]

Deskriptori: Imunosna trombocitopenija – farmakoterapija, kirurgija; Splenektomija – metode; Laparoskopija – metode; Poslijeoperacijske komplikacije; Trombopoetinski receptori – agonisti; Vremenski čimbenici; Ishod liječenja; Retrospektivne studije

Sažetak. *Cilj istraživanja:* Prikazujemo vlastita iskustva s laparoskopskom splenektomijom (LS) u liječenju imunosne trombocitopenije (ITP), uz osvrt na ulogu splenektomije u kontekstu primjene agonista trombopoetinskih receptora (TPO-RA). *Ispitanici i metode:* U ovoj retrospektivnoj studiji prikazujemo rezultate liječenja 35 bolesnika operiranih tijekom razdoblja od 12 godina. Splenektomirano je 26 žena i 9 muškaraca s medijanom dobi od 50 godina (u rasponu između 19 i 85 godina). Svi su bolesnici prije splenektomije liječeni glukokortikoidima s dodatkom intravenskih imunoglobulina ili bez njih, a sedam bolesnika dobivalo je i rituksimab. Medijan vremena od postavljanja dijagnoze do LS-a jest sedam mjeseci (raspon od 1 do 103 mjeseca). *Rezultati:* U četiri (11%) bolesnika nije se povećao broj trombocita nakon LS-a, a šest ih je u kasnijem praćenju doživjelo recidiv bolesti. Tijekom praćenja (medijan 33 mjeseca) preostalih 25 bolesnika (71%) nije trebalo nikakvo daljnje liječenje. Procijenjena stopa petogodišnjeg odgovora iznosi 59%. Bolji dugotrajni odgovor imali su bolesnici splenektomirani do 12 mjeseci od postavljanja dijagnoze u odnosu prema onima kod kojih se sa splenektomijom čekalo dulje (P = 0,048). Nije bilo razlike u ishodu s obzirom na dob i spol. Četiri bolesnika imala su rane teške postoperativne komplikacije: trombozu portalne vene, duboku vensku trombozu, sepsu i krvarenje koje je nalagalo reviziju. Nije bilo letalnih ishoda ni kasnih teških infekcija. Na umor nakon operacije žalilo se deset (29%) bolesnika. *Zaključci:* Stopa izlječenja od oko 60% odgovara do sada objavljenim studijama, s time da je opažen bolji dugotrajni odgovor ako je splenektomija učinjena prije. Smatramo da je LS i dalje sigurna, uspješna i financijski povoljna druga linija liječenja ITP-a, posebno za bolesnike koji žele brzo i u velikom postotku trajno izlječenje. Međutim, kao i u svijetu, primjena TPO-RA zasigurno će smanjiti broj splenektomija u Hrvatskoj.

Descriptors: Purpura, thrombocytopenic, idiopathic – drug therapy, surgery; Splenectomy – methods, laparoscopy – methods; Postoperative complications; Receptors, thrombopoietin – agonists; Time factors; Treatment outcome; Retrospective studies

Summary. *Aim:* A single center experience with laparoscopic splenectomy (LS) in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP) is presented in this paper. In addition, we discuss the role of splenectomy in the era of thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs). *Patients and methods:* In this retrospective study, we present our 35 patients who underwent LS in the period of 12 years. There were 26 women and nine men with a median age of 50 years (ranging from 19 to 85 years). Prior to LS, all patients were treated with glucocorticoids +/- intravenous immunoglobulins (IVIG), whereas seven patients received also rituximab. The median time to splenectomy was seven months (ranging from one to 103 months). *Results:* Four (11%) patients failed to reach response after LS, and additional six patients relapsed during the follow up. After a median follow up of 33 months, the remaining 25 (71%) patients required no further treatment. The estimated sustained response rate at five years was 59%. Patients who underwent splenectomy in the first year after the diagnosis had better outcome when compared to patients with delayed splenectomy (P= 0.048). Sex and age did not influence the treatment outcome. Four patients had early serious postoperative complications of LS: portal vein throm-

[1]**Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava** (dr. sc. Zdravko Mitrović, dr. med.; Višnja Hariš, dr. med.; prim. Radmila Ajduković, dr. med.; prof. dr. sc. Ozren Jakšić, dr. med.; Željko Prka, dr. med.; mr. sc. Mario Piršić, dr. med.; prof. dr. sc. Vlatko Pejša, dr. med.), [2]**Zavod za abdominalnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava** (prof. dr. sc. Igor Stipančić, dr. med.; Josip Baković, dr. med.; Mario Knežević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. Z. Mitrović, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Av. G. Šuška 6, 10000 Zagreb; e-mail: zdravko.mitrovic@mef.hr

Primljeno 11. ožujka 2018., prihvaćeno 5. rujna 2018.

bosis, deep vein thrombosis of the leg, sepsis, and intraperitoneal bleeding that required surgical revision. There were no deaths, nor late serious infections. Ten (29%) patients reported fatigue after LS. *Conclusions:* Long-term cure rate of about 60% is comparable to other studies. However, we observed better response in patients who underwent splenectomy earlier. In our opinion, LS may still be considered as a safe, successful, and cost-effective second-line treatment of ITP, especially in patients who are in favor of fast and highly curative treatment. Nevertheless, the introduction of TPO-RAs will inevitably decrease the role of LS in Croatia, as in the western world.

Liječ Vjesn 2018;140:248–253

Uvod

Definicija bolesti

Imunosna trombocitopenija (ITP) stečeni je autoimunosni poremećaj koji dovodi do izoliranog smanjenja broja trombocita ispod 100×10^9/L u perifernoj krvi, uz pojačanu sklonost krvarenju. Prije se bolest nazivala imunosna ili idiopatska trombocitopenična purpura odnosno Werlhofova bolest.[1,2] Poslije se pokazalo da se ne radi samo o prekomjernom uništavanju trombocita u slezeni, jetri i perifernoj krvi nego i njihovih prekursora u koštanoj srži imunosnim mehanizmima.[3] Dakle, osim pojačane razgradnje trombocita, ITP je i bolest suboptimalne produkcije trombocita.[4] Iako je donja referentna vrijednost normalnog broja trombocita u krvi oko 150×10^9/L, granična vrijednost broja trombocita za postavljanje dijagnoze ITP-a iznosi 100×10^9/L.[5] Isto tako, postizanje vrijednosti iznad 100×10^9/L smatra se kompletnim odgovorom na terapiju. Prema svojem tijeku, ITP se dijeli na novodijagnosticirani koji traje do 3 mjeseca, perzistentni koji traje od 3 do 12 mjeseci te kronični koji traje više od 12 mjeseci. Kronični oblik bolesti tipičan je za odrasle bolesnike, dok je kod djece potpuno obratno.[2] Nadalje, bolest se dijeli na primarni ITP (u kojem nije utvrđen uzrok imunosnog poremećaja koji je doveo do trombocitopenije) i sekundarni ITP uzrokovan autoimunosnim ili limfoproliferativnim ili infektivnim (najčešće virusnim) bolestima. Sekundarni ITP čini 20% svih ITP-a i liječi se najčešće liječenjem osnovne bolesti, a ovisno o broju trombocita i uzroku, može se liječiti i kao primarni ITP.

Terapijske opcije

Prva linija liječenja ITP-a i u Hrvatskoj i u svijetu neosporivo su glukokortikoidi.[6–10] U situacijama kada je potrebno žurno podići broj trombocita (npr., jako krvarenje, hitan kirurški zahvat), pridodaju se i intravenski imunoglobulini (IVIg) koji su skupi i učinak im je redovito kratak (dva do četiri tjedna). Bez obzira na vrstu i shemu davanja glukokortikoida, nakon njihova ukidanja svega 10 do 30% odraslih bolesnika ostaje u remisiji.[10]

Splenektomijom se postiže brz odgovor u više od 80% bolesnika, a dugotrajna remisija u 60 do 70% splenektomiranih bolesnika.[7] Prva splenektomija u ITP-u učinjena je još 1916. godine.[11] Do unatrag desetak godina splenektomija je bila „zlatni standard“ u liječenju ITP-a odraslih koji nisu odgovorili na glukokortikoidnu terapiju. Međutim, kirurški zahvat uklanjanja slezene (osobito kada se radi otvorenim, tj. klasičnim načinom), kao i svaka operacija, praćen je morbiditetom i mortalitetom koje valja uzeti u obzir pri odabiru ovoga terapijskog oblika u liječenju ITP-a. Nakon što je 1991. učinjena prva laparoskopska splenektomija (LS), laparoskopski pristup uklanjanju slezene postaje u većini centara operacijska metoda izbora.[12] Unatoč tomu što ne postoje prospektivne randomizirane studije usporedbe otvorene i laparoskopske splenekomije objavljeni podaci u proteklih četvrt stoljeća upućuju na to da je LS praćen manjom učestalošću perioperativnih komplikacija, manjim perioperativnim krvarenjem, nižim morbiditetom, kraćim boravkom u bolnici, manjom postoperativnom boli te boljim kozmetskim rezultatom.[13–15]

Posljednjih 10 do 15 godina kao druga ili treća linija terapije često se davao rituksimab. To je monoklonsko protutijelo protiv receptora CD20 prisutnog na površini B-limfocita, a odobren je za liječenje B-staničnih ne-Hodgkinovih limfoma. Primjenjuje se u liječenju ITP-a i drugih autoimunosnih bolesti u čijoj je patogenezi autoimunost posredovana protutijelima, npr., reumatoidni artritis. Međutim, noviji rezultati ne idu u prilog primjeni rituksimaba kao kurativne terapije.[16]

Od ostalih lijekova u kroničnom ITP-u daju se tzv. *corticosteroid-sparing agents* koji omogućavaju sniženje doze glukokortikoida i izbjegavanje njihovih nuspojava: u Hrvatskoj je to najčešće azatioprin, a u svijetu se često rabi mikofenolat-mofetil.[17,18] Dodatne su opcije ciklosporin, vinka alkaloidi, ciklofosfamid i dapson.[19–22] Naposljetku, u posljednjih nekoliko godina pojavila se i potpuno nova klasa lijekova – agonisti trombopoetinskih receptora (TPO-RA) koji se daju prethodno splenektomiranim, ali i nesplenektomiranim bolesnicima.[10] Stopa je odgovora oko 80%, nuspojave su vrlo prihvatljive, a izgleda da produljenom primjenom lijeka znatan broj bolesnika ostaje u remisiji bolesti i nakon što se lijek obustavi. U ovom trenutku nema općeprihvaćenih smjernica o optimalnoj drugoj liniji terapije nakon neuspjeha glukokortikoida. Posljednje svjetske smjernice datiraju od 2010. odnosno 2011. godine i djelomično su proturječne u tom pogledu, dok recentno objavljene hrvatske smjernice naglašavaju individualni pristup bolesniku pri izboru druge linije liječenja.[6,7,10]

Prema našim saznanjima, u Hrvatskoj do sada nije publiciran nijedan rad o splenektomiji u liječenju ITP-a. Ovdje smo prikazali vlastita iskustava s LS-om koji je prvi put učinjen u našoj ustanovi 2003. godine.[23] Uz to dajemo i kritički osvrt na ulogu splenektomije u kontekstu moderne medikamentne terapije u svijetu i u Hrvatskoj.

Bolesnici i metode

Bolesnici

U razdoblju od svibnja 2003. do studenoga 2015. godine 35 bolesnika s primarnim ITP-om podvrgnuto je LS-u u Kliničkoj bolnici Dubrava. Bilo je 26 žena i 9 muškaraca od 19 do 85 godina i s medijanom dobi od 50 godina (tablica 1.). Od dijagnoze do samog zahvata svi su bolesnici prethodno liječeni glukokortikoidima. Uz glukokortikoide, 18 bolesnika liječeno je IVIg-om, a 7 bolesnika dobivalo je i rituksimab prije splenektomije. Broj trombo-

Tablica 1. *Značajke bolesnika prije laparoskopske splenektomije (LS)*
Table 1. *Characteristics of the patients prior to laparoscopic splenectomy (LS)*

Broj bolesnika / Number of patiens	35
Dob (godine) / medijan (raspon) / Age (years) / Median (range)	50 (19 – 85)
Spol M/Ž / Sex M/F	9 / 26
Prethodno liječenje / Prior treatment	
Kortikosteroidi / Corticosteroids	35 (100%)
IVIg*	18 (51%)
Rituksimab / Rituximab	7 (20%)
Vrijeme do LS-a (mjeseci) / Time to LS (months)	
0 – 6	16 (46%)
7 – 12	9 (26%)
> 12	10 (29%)
Medijan (raspon) broja trombocita prije LS-a ($\times 10^9$/L) / Median (range) number of platelets prior to LS ($\times 10^9$/L)	100 (15 – 224)

*IVIg – intravenski imunoglobulini / intravenous immunoglobulins



Slika 1. *Položaj bolesnika i troakara za vrijeme laparoskopske splenektomije*
Figure 1. *Position of the patient and the troacars during laparoscopic splenectomy*

cita prije operacije bio je od 15 do 224 × 10^9/L (medijan 100 × 10^9/L). Medijan vremena od dijagnoze do LS-a bio je sedam mjeseci (raspon od 1 do 103 mjeseca). LS je učinjen u prvih šest mjeseci od postavljanja dijagnoze u 16 bolesnika, od čega je njih 7 operirano u tri mjeseca od postavljanja dijagnoze. U 9 bolesnika operacija je učinjena u roku od šest mjeseci do godine dana nakon postavljanja dijagnoze, dok je preostalih 10 bolesnika splenektomirano više od godinu dana poslije postavljanja dijagnoze.

Metode

Svi su bolesnici prije zahvata primili polisaharidno pneumokokno cjepivo. Nakon prve doze, ostale su primjenjivane sukladno preporukama epidemiologa u danom trenutku. Profilaksu tromboembolijskih incidenata heparinom niske molekularne mase započinjali smo dan prije zahvata sve do otpusta iz bolnice. Doppler splenoportalne cirkulacije rutinski smo radili između petog i sedmog dana nakon operacije radi otkrivanja asimptomatske tromboze portalne vene jer je u jedne bolesnice zabilježena klinički evidentna tromboza te vene.

LS je izveden u desnome bočnom položaju (slika 1.). Nakon uspostavljanja pneumoperitoneuma od 12 mmHg u području pupka i uvođenja kamere upotrijebili smo još 2 troakara: jedan od 5 mm u epigastriju u središnjoj liniji i jedan od 12 mm supkostalno u medioklavikularnoj crti. Mobilizacija slezene, presijecanje „ligamenata" slezene i manjih krvnih žila uključujući i kratke želučane arterije načinjeni su visokotitrirajućim ultrazvučnim škarama (*Ultracision Ethicon*) ili kirurškim bipolarnim aparatom za zavarivanje krvnih žila (*LigaSure Covidien*). Krvne žile u hilusu slezene (arterija i vena lijenalis) zbrinjavane su bilo uporabom vaskularnog endoskopskog staplera (*Ethicon* ili *Covidien*) ili postavljanjem titanskih klipova. Nakon njezine potpune devaskularizacije i mobilizacije slezena je položena u vrećicu (*Endo Catch II Covidien*) i uklonjena poslije morcelacije. Zatim bismo provjerili hemostazu i isprali ležište slezene te u taj prostor postavili abdominalni dren koji je redovito uklonjen nakon 24 h.

Upotrijebili smo deskriptivne statističke metode. Krivulja odgovora napravljena je prema Kaplan-Meierovoj metodi, a za usporedbu između skupina primijenjen je log-rank-test.

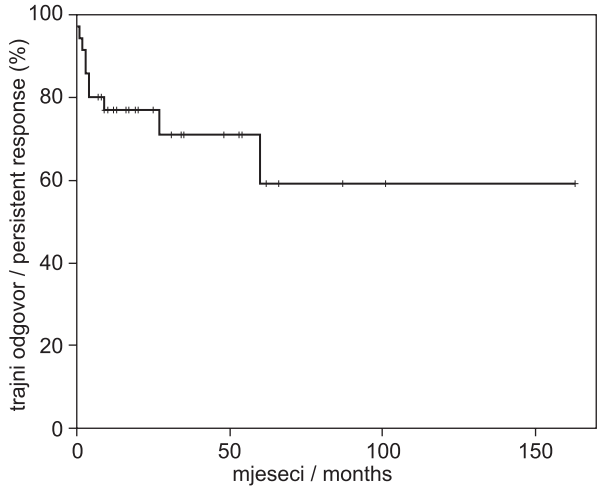
Rezultati

Od 35 bolesnika koji su podvrgnuti LS-u, u jednog je zbog priraslica učinjena konverzija u otvorenu operaciju. Teže postoperativne komplikacije (u 30 dana od zahvata) utvrđene su u četiri bolesnika. Jedna bolesnica čija je prijeoperacijska vrijednost trombocita iznosila 15 × 10^9/L reoperirana je u roku od 24 h zbog intraabdominalnog krvarenja. Reoperacija i hemostaza zbog krvarenja iz jedne od kratkih želučanih arterija (aa. gastricae breves) provedene su laparoskopskim putem. Tromboza portalne vene koja se klinički očitovala bolima u trbuhu, mučninom, povraćanjem i parezom crijeva utvrđena je u jedne bolesnice. U jedne bolesnice mjesec dana nakon zahvata nastala je duboka venska tromboza lijeve noge; naknadno joj je dokazana trombofilija (heterozigotnost za leidenski faktor V). Jedna je bolesnica sedam dana nakon operacije imala kliničke znakove sepse uzrokovane *E. coli* koja je uspješno izliječena antibioticima. Nije bilo smrtnog ishoda. Od ostalih ranih komplikacija izdvajaju se crvenilo pupka na mjestu uvođenja troakara, koje je nalagalo antibiotsku terapiju, te trombocitopenija inducirana heparinom (HIT). U kasnijem praćenju zabilježeni su umor (10 bolesnika), protrahirana utrnulost u nozi (dva bolesnika), a u pojedinačnih bolesnika febrilitet, otok nogu i napuhnutost trbuha. Nisu zabilježene teže infekcije u kasnijem praćenju. Kod dvoje bolesnika otkrivena je maligna bolest u šest mjeseci nakon LS-a (karcinom kolona, recidiv melanoma).

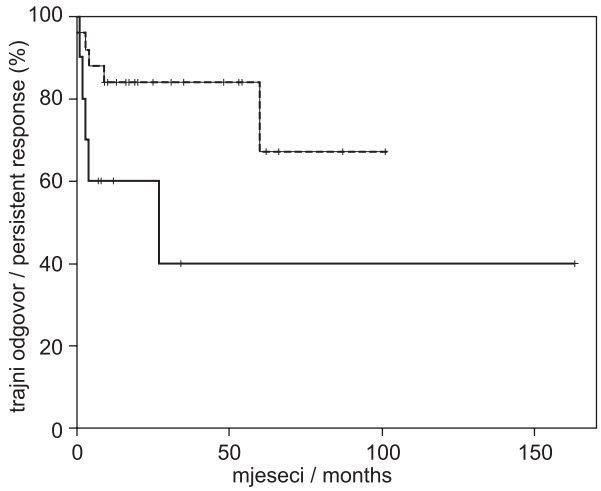
Medijan praćenja nakon splenektomije iznosio je 33 mjeseca (6 – 163 mjeseca). Četiri bolesnika (11%) bila su refraktorna – zbog niskih trombocita trebali su primjenu druge terapije u tri mjeseca od zahvata. Preostali su bolesnici postigli vrijednost trombocita višu od 30 × 10^9/L (odgovor) ili višu od 100 × 10^9/L (kompletan odgovor) u trajanju duljem od tri mjeseca nakon zahvata (tablica 2.). U daljnjem praćenju kod njih šest došlo je do pada broja trombocita (u razdoblju od 4 do 60 mjeseci, medijan od 7 mjeseci) i trebali su ponovno liječenje. Među njima je i

Tablica 2. *Odgovor bolesnika na laparoskopsku splenektomiju*
Table 2. *Response to laparoscopic splenectomy*

Broj bolesnika / Number of patients	35
Kompletni odgovor / Complete response	27 (77%)
Odgovor / Response	4 (11,5%)
Izostanak odgovora / Lack of response	4 (11,5%)
Trajna remisija / Persistent remission	25 (71%)
Gubitak odgovora / Loss of response	6 / 31 (19%)



Slika 2. *Dugotrajni odgovor nakon splenektomije*
Figure 2. *Long term response after splenectomy*



Slika 3. *Trajanje odgovora s obzirom na vrijeme od dijagnoze do splenektomije (puna crta: više od 12 mjeseci; isprekidana crta: do 12 mjeseci)*
Figure 3. *Duration of response by the time from diagnosis to splenectomy (full line: more than 12 months; dashed line: within 12 months)*

svih četvero bolesnika koji su postigli samo odgovor na LS. U trenutku posljednje kontrole 25 (71%) bolesnika nije trebalo dodatno liječenje ITP-a nakon LS-a. Procijenjeno petogodišnje trajanje remisije jest 59% (slika 2.). Analizirali smo trajanje odgovora s obzirom na prijeoperacijske parametre. Zamijetili smo trend k boljem ishodu bolesnika koji su u tijeku bolesti splenektomirani prije. Ta razlika dosegnula je statističku značajnost u bolesnika kod kojih je zahvat učinjen u 12 mjeseci od postavljanja dijagnoze u odnosu prema onima kod kojih se sa splenektomijom čekalo više od godinu dana (P = 0,048) (slika 3.). Nije bilo razlike u ishodu s obzirom na dob i spol bolesnika.

Bolesnici koji su trebali daljnje liječenje nakon splenektomije dobivali su glukokortikoide i neke od ovih terapija: azatioprin, IVIg, rituksimab i TPO-RA. Troje od 10 bolesnika s recidivom/refraktornom bolesti umrlo je: od recidiva melanoma, komplikacija nakon frakture kuka, a jedna bolesnica od nepoznatog uzroka.

Rasprava

Naši rezultati potvrđuju da je LS učinkovita metoda liječenja ITP-a koja u oko 60% bolesnika dovodi do trajnog izlječenja. To odgovara i iskustvima drugih centara u svijetu s dugim praćenjem nakon splenektomije.[24–26] U skladu s tim su i nedavno prezentirani rezultati KBC-a Zagreb nakon klasične (otvorene) splenektomije.[27] Iako broj naših bolesnika nije velik, a interval u kojem su operirani relativno je dugačak, medijan praćenja od gotovo tri godine razmjerno zadovoljava. Naime, većina recidiva događa se u dvije godine od zahvata, premda kasni recidivi bolesti nisu rijetkost,[28] što potvrđuje i naša bolesnica s recidivom bolesti pet godina nakon operacije.

Što se tiče ranih komplikacija opaženih kod naših bolesnika, u njih četvero (11%) one se mogu klasificirati kao teške, jer su iziskivale reoperaciju, odnosno produljenu ili ponovljenu hospitalizaciju. U dva bolesnika došlo je do tromboembolijskog incidenta, što je uz krvarenje i infekcije najčešća komplikacija splenektomija.[29] Tromboza portalne vene dijagnosticirana je kod jedne bolesnice nakon čega je uveden obvezatni doplerski UZ splenoportalne cirkulacije, uz rutinsku profilaksu heparinom niske molekularne mase. Tromboza portalne vene dobro je poznata i potencijalno letalna komplikacija splenektomije, iako prava učestalost ove komplikacije zbog češćeg asimptomatskog tijeka jako varira.[30] Duboka venska tromboza kod bolesnice s trombofilijom također je provocirana operativnim postupkom. Nije bilo drugih tromboembolijskih incidenata u kasnijem praćenju.

Česta pojava nakon operacije jest umor na koji se žalilo 10 (29%) bolesnika. To može biti posljedica sustezanja od glukokortikoida kojima je većina bolesnika liječena prije splenektomije, no umor je i relativno čest simptom samog ITP-a.[31] U dva bolesnika javili su se zloćudni tumori od kojih je recidiv melanoma završio fatalno. Možda je takav ubrzani tijek melanoma posljedica prethodnog imunosupresivnog liječenja. Uz obligatorno cijepljenje antipneumokoknim cjepivom nije bilo teških infekcija tijekom kasnijeg praćenja, iako se one ističu kao najveća dugoročna opasnost splenektomije.[29] Novije smjernice, uključivo i Hrvatske smjernice za ITP, preporučuju obvezatno cijepljenje ne samo protiv pneumokoka nego i protiv *Haemophilusa influenzae*, a za neke skupine bolesnika i protiv meningokoka, najmanje dva tjedna prije zahvata.[10]

Većina bolesnika splenektomirana je u roku od godine dana, a čak 45% njih do šest mjeseci od postavljanja dijagnoze. Razlog za takvo naše stajalište bila su ohrabrujuća početna iskustva s brzim oporavkom i niskom stopom komplikacija nakon LS-a kod bolesnika s različitim bolestima slezene. Pritom smo imali na umu i veliku moguć-

nost ranog i trajnog izlječenja u odnosu prema produljenoj imunosupresivnoj terapiji. Zanimljivo je da su takvi bolesnici u našoj kohorti imali trend k povoljnijem ishodu koji je dosegao i statističku značajnost na granici od 12 mjeseci. Postoje studije[26,32] koje navode kraće vrijeme do splenektomije i mlađu životu dob (do 40 godina) kao pretkazatelje trajnog odgovora, ali je veći broj onih koji to ne potvrđuju.[24,25,33] Možda se ranijim uklanjanjem slezene, kao glavnog organa u kojem se uništavaju trombociti i proizvode antitrombocitna protutijela, prekida patološki imunosni odgovor prije nego što se amplificira i tako dovede do uništavanja trombocita i izvan slezene, uz daljnje smanjenje proizvodnje u koštanoj srži. U smjernicama se preporučuje splenektomija nakon 6 do 12 mjeseci zbog mogućega spontanog oporavka broja trombocita. Naime, prema opservacijskoj studiji Stasija i suradnika, u oko 9% neliječenih odraslih bolesnika s više od 50×10^9/L trombocita došlo je do spontanog oporavka nakon 6 mjeseci.[34] Nejasno je vrijedi li to i za ovu skupinu bolesnika koji imaju znatno manji broj trombocita. Ako se hematolog striktno držao preporuka, vrijeme čekanja do odgođene splenektomije donedavno je neminovno bilo ispunjeno glukokortikoidnom terapijom sa svim nuspojavama njihova produljenog uzimanja. Stoga ne iznenađuje što su bolesnici skloniji ranijoj splenektomiji nego proživljavanju produljenog liječenja glukokortikoidima.[35] U nedavnoj publikaciji autori iz Španjolske analizirali su pridržavanje smjernica u stvarnoj kliničkoj praksi.[36] Pokazali su da je većina bolesnika splenektomirana s medijanom od 161 dan (nešto više od 5 mjeseci), što je još prije nego u naših bolesnika.

Donedavno se umjesto glukokortikoidima primjenom rituksimaba pokušavalo „kupiti“ vrijeme do splenektomije. Međutim, nedavna randomizirana studija pokazala je da rituksimab dugoročno ne mijenja prirodni tijek kroničnog ITP-a, iako 20% bolesnika ima produljeni odgovor.[16] K tomu je primjena rituksimaba u ITP-u izvan službeno registrirane indikacije, koja nije jeftina ako se primjenjuju pune doze rituksimaba (četiri ciklusa jedanput na tjedan u dozi od 375 mg/m^2). No, postoje i sheme s dozom rituksimaba od 100 mg fiksno jedanput na tjedan tijekom četiri tjedna.[37] Naposljetku, najnovija i znatno učinkovitija opcija jest primjena TPO-RA kao premošćivajuće terapije do splenektomije ili kao trajne terapije. Oba preparata (romiplostim injekcije za supkutanu primjenu i eltrombopag tablete) pokazala su se vrlo učinkovitima i sigurnima, i u studijama i u kliničkoj praksi, s trajnim odgovorom u oko 80% bolesnika.[38,39] To je revolucionaran korak u liječenju ITP-a, stoga ne iznenađuje da je ubrzo nakon njihove pojave došlo do smanjenja broja splenektomija u svijetu.[40] Sada su mnogi eksperti diljem svijeta,[41] a i kod nas,[9] stajališta da splenektomija postaje opcija tek za rijetke pacijente. Međutim, u Hrvatskoj, a i mnogim drugim državama, postoji određena ekonomska zapreka za primjenu TPO-RA kod svih bolesnika u drugoj liniji. Naime, cijena primjene TPO-RA po jednom bolesniku na godinu stoji više od 50.000 kn, ovisno o dozi lijeka i realnom trošku za Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO). S druge strane, cijena laparoskopske splenektomije znatno je niža, izvodi se jednokratno i dovodi do izlječenja u 2/3 bolesnika uz nisku incidenciju nuspojava, što potvrđuju i ovdje prikazani rezultati. Analize u Španjolskoj, Irskoj ili u Velikoj Britaniji pokazale su farmakoekonomičnost jednog ili drugog TPO-RA u usporedbi sa standardnom terapijom, ali su u te analize mahom bili uključeni bolesnici koji su već splenektomirani ili su imali kontraindikaciju za splenektomiju.[42–44] Dakle, ne postoje izravne usporedbe troška i učinkovitosti (*cost-effectiveness*) za splenektomiju i TPO-RA. U Hrvatskoj je, prema sadašnjim pravilima HZZO-a (svibanj 2018.), TPO-RA odobren na teret HZZO-a kod odraslih splenektomiranih bolesnika s kroničnim ITP-om koji ne reagiraju na uobičajenu terapiju, kao i u drugoj liniji liječenja odraslih nesplenektomiranih bolesnika kod kojih je splenektomija kontraindicirana. Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove na prijedlog hematologa. Kad se promatraju financijske implikacije, važno je reći kako najnovija iskustva pokazuju da tek dio bolesnika treba višegodišnju terapiju TPO-RA-om.[45] To može biti važan čimbenik koji će prevagnuti u korist medikamentne terapije, čak i u manje bogatim zemljama.

U kontekstu sužavanja indikacije za splenektomiju, kao jedan od prognostičkih parametara uspješnosti zahvata spominje se splenička sekvestracija trombocita detektirana scintigrafijom. Iako potencijalno zanimljiva, ona je tehnički zahtjevna, posve je nestandardizirana i nije rutinska, nego zapravo eksperimentalna metoda s dvojbenim prediktivnim potencijalom.[46,47]

Zaključci

Naši rezultati potvrđuju učinkovitost LS-a u pogledu trajnog izlječenja u oko 2/3 bolesnika. Splenektomija učinjena u godinu dana od postavljanja dijagnoze povezana je s boljim trajnim odgovorom. Iako LS prati niži postoperativni morbiditet u odnosu prema otvorenoj splenektomiji, u oko 10% naših bolesnika zabilježene su teže postoperativne komplikacije. Nije bilo smrtnih ishoda, kao ni kasnih infektivnih komplikacija. Stoga smatramo da je splenektomija, osobito ako se radi laparoskopski, i nakon 100 godina validna metoda liječenja ITP-a. Međutim, unatrag nekoliko godina pojava TPO-RA dovela je do znatnog smanjenja broja LS-a u razvijenim zemljama. U svakodnevnoj kliničkoj praksi važno je bolesnike informirati o koristima i rizicima od svakog modaliteta liječenja. Za bolesnike koji žele brzo i u velikom postotku trajno izlječenje, uz prihvaćanje rizika od kirurškog zahvata, LS i dalje ostaje dobra terapijska mogućnost.

LITERATURA

1. *Cines DB, Blanchette VS.* Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002;346:995–1008.
2. *Labar B, Hauptmann E (ur.*). Hematologija. Zagreb: Školska knjiga; 2007.
3. *Li S, Wang L, Zhao C, Li L, Peng J, Hou M.* CD8+ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2007;139:605–11.
4. *Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; Northern Region Haematology Group.* Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. Br J Hematol 2003;122:966–74.
5. *Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T i sur.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009;113:2386–93.
6. *Provan D, Stasi R, Newland AC i sur.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168–86.

7. *Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology.* The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117:4190–207.
8. *Lambert MP, Gernsheimer TB.* Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017;129:2829–35.
9. *Ostojić Kolonić S, Patekar MB, Milunović V.* Dijagnostički pristup i liječenje imune trombocitopenije u odrasloj dobi. Acta Med Croatica 2013;67:3–11.
10. *Zupančić-Šalek S, Pulanić D, Ostojić-Kolonić S, Pejša V, Valković T, Nemet D.* Smjernice za dijagnostiku i liječenje primarne imunosne trombocitopenije u odraslih. Liječ Vjesn 2017;139:192–8.
11. *Kaznelson P.* Verschwinden der hämorrhagische Diathese bei einem Falle von "essentieller Thrombopenie" (Frank) nach Milzextirpation. Splenogene thrombolytische Purpura. Wien Klin Wochenschr 1916;29:1451–4.
12. *Delaitre B, Maignien B.* Splenectomy by the laparoscopic approach. Report of a case. Presse Med 1991;20:2263.
13. *Winslow ER, Brunt LM.* Perioperative outcomes of laparoscopic versus open splenectomy: a metaanalysis with an emphasis on complications. Surgery 2003;134:647–53.
14. *Kucuk C, Sozuer E, Ok E, Altuntas F, Yilmaz Z.* Laparoscopic versus open splenectomy in the management of benign and malign hematologic diseases: a ten-year single-center experience. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2005;15:135–9.
15. *Bell RL, Reinhardt HE, Cho E, Flowers JL.* A Ten-year, Single Institution Experience With Laparoscopic Splenectomy. JSLS 2005;9: 163–8.
16. *Ghanima W, Khelif A, Waage A i sur.; RITP study group.* Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled trial. Lancet 2015;385;1653–61.
17. *Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F.* Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. Br J Haematol 1990;74:223–8.
18. *Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB.* Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2006;81:19–25.
19. *Zver S, Zupan IP, Cernelc P.* Cyclosporin A as an immunosuppressive treatment modality for patients with refractory autoimmune thrombocytopenic purpura after splenectomy failure. Int J Hematol 2006;83:238–42.
20. *Stirnemann J, Kaddouri N, Khellaf M i sur.* Vincristine efficacy and safety in treating immune thrombocytopenia: a retrospective study of 35 patients. Eur J Haematol 2016;96:269–75.
21. *Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ.* Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. Blood 1995;85:351–8.
22. *Estève C, Samson M, Guilhem A i sur.* Efficacy and safety of dapsone as second line therapy for adult immune thrombocytopenia: A retrospective study of 42 patients. PLoS One 2017;12:e0187296.
23. *Stipančić I, Baković J, Ratkajec V, Cvjetičanin B, Bušić Ž, Rakić M.* Laparoscopic splenectomy – initial experience in Dubrava University Hospital. Acta Chir Croat 2006;3(Supl 1):36.
24. *Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN.* Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood 2004;104:2623–34.
25. *Vianelli N, Palandri F, Polverelli N i sur.* Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. Haematologica 2013;98:875–80.
26. *Guan Y, Wang S, Xue F i sur.* Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. Eur J Haematol 2017;98: 235–41.
27. *Boban A, Morić Perić M, Zupančić-Šalek S i sur.* Splenektomija u liječenju odraslih bolesnika s imunotrombocitopenijom. Liječ Vjesn 2017;139(Supl 2):17.
28. *Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M.* Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. Am J Hematol 2009;84:743–8.
29. *Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T.* Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. Blood 2013;121:4782–90.
30. *Harris W, Marcaccio M.* Incidence of portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy. Can J Surg 2005;48:352–4.
31. *Efficace F, Mandelli F, Fazi P i sur.* Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. Am J Hematol 2016;91:995–1001.
32. *Shojaiefard A, Mousavi SA, Faghihi SH, Abdollahzade S.* Prediction of response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. World J Surg 2008;32:488–93.
33. *Rijcken E, Mees ST, Bisping G i sur.* Laparoscopic splenectomy for medically refractory immune thrombocytopenia (ITP): a retrospective cohort study on longtime response predicting factors based on consensus criteria. Int J Surg 2014;12:1428–33.
34. *Stasi R, Stipa E, Masi M i sur.* Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 1995; 98:436–42.
35. *Khan LR, Nixon SJ.* Laparoscopic splenectomy is a better treatment for adult ITP than steroids–it should be used earlier in patient management. Conclusions of a ten-year follow-up study. Surgeon 2007; 5:3–4, 6–8.
36. *Lozano ML, Revilla N, Gonzalez-Lopez TJ i sur.* Real-life management of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients and adherence to practice guidelines. Ann Hematol 2016; 95:1089–98.
37. *Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R.* Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. Haematologica 2007;92: 1695–8.
38. *Kuter DJ, Bussel JB, Newland A i sur.* Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. Br J Haematol 2013;161:411–23.
39. *Wong RSM, Saleh MN, Khelif A i sur.* Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood 2017;30:2527–36.
40. *Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D i sur.* Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years. Am J Hematol 2016;91:E267–72.
41. *Anguita E, Candel FJ, González-Del Castillo J, Martín-Sánchez FJ.* Splenectomy in ITP: we keep removing a healthy functional organ. Ann Hematol 2016;95:1911–2.
42. *Parrondo J, Grande C, Ibáñez J, Palau J, Páramo JA, Villa G.* Economic evaluation of Thrombopoietin Receptor Agonists in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. Farm Hosp 2013;37:182–91.
43. *Lee D, Thornton P, Hirst A, Kutikova L, Deuson R, Brereton N.* Cost effectiveness of romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in Ireland. Appl Health Econ Health Policy 2013; 11:457–69.
44. *Boyers D, Jia X, Jenkinson D, Mowatt G.* Eltrombopag for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics 2012;30: 483–95.
45. *Červinek L, Mayer J, Doubek M.* Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults. Int J Hematol 2015; 102:7–11.
46. *Navez J, Hubert C, Gigot JF i sur.* Does the site of platelet sequestration predict the response to splenectomy in adult patients with immune thrombocytopenic purpura? Platelets 2015;26:573–6.
47. *Palandri F, Polverelli N, Catani L i sur.* The choice of second-line therapy in steroid-resistant immune thrombocytopenia: role of platelet kinetics in a single-centre long-term study. Am J Hematol 2014;89:1047–50.

https://doi.org/10.26800/LV-140-9-10-33

OPSTRUKCIJA TANKOG CRIJEVA STRANIM TIJELOM U BOLESNIKA S CROHNOVOM BOLESTI

FOREIGN BODY AS A CAUSE OF SMALL BOWEL OBSTRUCTION IN PATIENT WITH CROHN'S DISEASE

VIKTOR DOMISLOVIĆ[1], MARKO BRINAR[1], NIKŠA TURK[1], SILVIJA ČUKOVIĆ-ČAVKA[1], ANA BARIŠIĆ[1], TIHOMIR KEKEZ[2], ŽELJKO KRZNARIĆ[1]

Deskriptori: Crohnova bolest – komplikacije, patologija; Crijevna opstrukcija – dijagnoza, etiologija, kirurgija; Ileum – kirurgija, patologija; Stenoza – patologija; Strano tijelo – dijagnoza, kirurgija, komplikacije

Sažetak. Strano tijelo u probavnom sustavu pripada rjeđim uzrocima crijevne opstrukcije. Većina stranih tijela spontano će proći cijelim probavnim traktom. Endoskopska intervencija bit će potrebna u 10 – 20% bolesnika, a kirurški zahvat u manje od 1% njih. Osobe povišenog rizika od zastoja stranog tijela jesu one s prethodnim kirurškim zahvatom u abdomenu, hernijom, tumorom, Crohnovom bolesti ili prirođenim malformacijama crijeva. U radu smo prikazali bolesnicu s Crohnovom bolesti i stenozama terminalnog ileuma s prestenotičkom dilatacijom, koja je hospitalizirana zbog opstruktivnih smetnja uzrokovanih stranim tijelom u području terminalnog ileuma. Strano tijelo uklonjeno operativnim putem bila je koštica breskve zaglavljena u ileocekalnoj valvuli. Postoperativni tijek protekao je bez komplikacija. Osim najčešćih uzroka opstrukcije tankog crijeva, potrebno je imati na umu i rijetke uzroke opstrukcije i uzeti ih u obzir pri diferencijalnodijagnostičkom razmišljanju, osobito u bolesnika s Crohnovom bolesti, kako bi se pravodobno interveniralo i uklonila mogućnost komplikacija poput perforacije, krvarenja ili razvoja fistula.

Descriptors: Crohn disease – complications, pathology; Intestinal obstruction – diagnosis, etiology, surgery; Ileum – pathology, surgery; Constriction, pathologic – pathology; Foreign bodies – complications, diagnosis, surgery

Summary. Foreign body in digestive tract is a rare cause of intestinal obstruction. Most foreign bodies pass digestive tract spontaneously. Endoscopic intervention will be needed in approximately 10-20%, and surgical intervention in less than 1% of cases. People with increased risk of foreign body obstruction are those with previous abdominal operation, hernia, tumor, Crohn's disease or congenital intestinal malformations. In this paper we have presented a patient with Crohn's disease and stenosis of terminal ileum with prestenotic dilatation hospitalized due to bowel obstruction caused by foreign body in terminal ileum. Surgicaly removed foreign body was peach pit stuck in the ileocaecal valve. Except of the most common causes of small bowel obstruction, it is necessary to bear in mind the rare causes of obstruction and consider them in differential diagnosis, especially in patients with Crohn's disease, due to timely intervention and lowering the possibility of developing complications such as perforation, bleeding or fistula formation.

Liječ Vjesn 2018;140:254–257

Strano tijelo u probavnom sustavu najčešće je problem u pedijatrijskoj populaciji, dok je kod odraslih češće u alkoholičara, psihijatrijskih bolesnika, osoba s poremećajem u razvoju i osoba sa zubnom protezom.[1–3] Većina stranih tijela koja dođu do želuca spontano će proći cijelim probavnim traktom. Endoskopska intervencija bit će potrebna u 10 – 20% bolesnika, a kirurški zahvat u manje od 1% njih.[1–3] Osobe povišenog rizika od zastoja stranog tijela jesu one s prethodnim kirurškim zahvatom u abdomenu, hernijom, tumorom, Crohnovom bolesti ili prirođenim malformacijama crijeva, a predilekcijska mjesta zastoja jesu fiziološka suženja probavne cijevi od kojih su najvažnija područja gornji sfinkter jednjaka i ileocekalna valvula.[1,4,5] Bolesnici s Crohnovom bolesti imaju viši rizik od opstrukcije stranim tijelom u područjima stenoza i upala, a katkad, iako rjeđe, opstrukcija stranim tijelom može biti inicijalna prezentacija Crohnove bolesti.[6,7] Perforaciju crijeva uzrokovat će manje od 1% stranih tijela, a najviši rizik od komplikacija, uključujući i krvarenje i stvaranje fistule, nose veći, oštri i šiljati predmeti.[1,8,9] Smrtnost uzrokovana unosom stranog tijela jest rijetka, što pokazuju analize podataka na 852 odrasle osobe među kojima nije bilo zabilježenih smrtnih slučajeva te na 2206-ero djece kod koje je zabilježen jedan smrtni ishod.[3]

Cilj rada

Cilj ovog prikaza bolesnice jest uputiti na rijedak uzrok opstrukcije tankog crijeva. Unatoč niskoj smrtnosti važno

[1]**Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Viktor Domislović, dr. med.; doc. dr. sc. Marko Brinar, dr. med.; dr. sc. Nikša Turk, dr. med.; doc. dr. sc. Silvija Čuković-Čavka, dr. med.; Ana Barišić, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), [2]**Zavod za onkološku kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Tihomir Kekez, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: V. Domislović, dr. med., Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-mail: viktor.domislovic@gmail.com

Primljeno 9. veljače 2018., prihvaćeno 5. rujna 2018.

je točno i pravodobno dijagnosticirati strano tijelo u probavnom sustavu radi sniženja znatnog morbiditeta koji može nastati kod zakasnjele dijagnoze.

Prikaz bolesnice

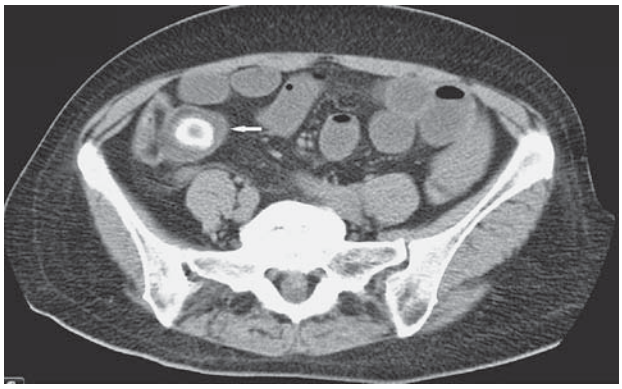
Bolesnica D. J. u dobi od 61 godine javila se u hitnu službu zbog grčevitih boli u abdomenu, mučnine i povraćanja u trajanju od jednog dana.

Anamnestički smo doznali da je bolesnici prije 25 godina učinjena histerektomija s obostranom adneksektomijom zbog mioma maternice i cističnih jajnika, a prije 15 godina laparoskopska kolecistektomija zbog kolelitijaze. Obradom kroničnog proljeva u vanjskoj ustanovi prije 3 godine postavljena je dijagnoza Crohnove bolesti zbog inicijalne ekstenzije u terminalnom ileumu. Bolesnica je u početku liječena budezonidom i aminosalicilatima, a unatrag dvije godine na terapiji je azatioprinom i u stalnoj je remisiji. Na kontrolnoj kolonoskopiji prije godinu dana nije se mogao intubirati terminalni ileum zbog rigidne stenoze na ileocekalnoj valvuli. Magnetska enterografija učinjena prije 3 mjeseca pokazala je cirkularno zadebljanje stijenke terminalnog ileuma neposredno ispred ileocekalne valvule na dužini od oko 6 cm, širine lumena vijuge 0,6 cm uz segmentalnu prestenotičku dilataciju. Oralnije od tog područja nađena je još jedna fokalna stenoza dužine od 2,5 cm i širine lumena 0,6 cm, također s prestenotičkom dilatacijom. Unatoč preporuci bolesnica tada nije bila sklona kirurškom zahvatu, stoga je nastavljena terapija azatioprinom i praćenje u gastroenterološkoj ambulanti.

U statusu kod prijma izdvajamo trbuh osjetljiv na palpaciju u ileocekalnom području bez defansa trbušne stijenke i znakova nadražaja peritoneuma sa slabije čujnom peristaltikom. Ostali fizikalni nalaz bio je bez osobitosti. U laboratorijskim nalazima verificirani su leukocitoza ($17,8 \times 10^9$/L, ref. interval $3,4 – 9,7 \times 10^9$/L) sa skretanjem ulijevo (89,2% neutrofila, ref. interval 44 – 72%) te blago povišen C-reaktivni protein (CRP) do 20 mg/L (ref. interval < 5 mg/L). Ostali laboratorijski parametri bili su u granicama referentnih vrijednosti.

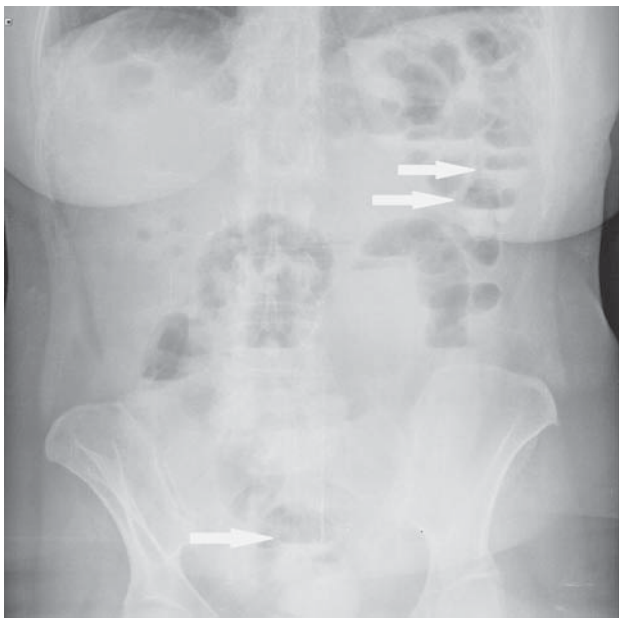
Nativna snimka abdomena pokazala je formirane aerolikvidne razine tankog crijeva bez distenzije. Zbog sumnje na razvoj ileusa učinjena je pretraga višeslojnom kompjutoriziranom tomografijom (MSCT) abdomena i zdjelice uz peroralnu primjenu gastrografina koja je pokazala raslojenu stijenku terminalnog ileuma i prisutnost stranog tijela okrugla oblika s hiperehogenim rubom nalik na prsten promjera 25 mm smješten ispred ileocekalne valvule (slika 1.). Zbog sumnje na opstrukciju tankog crijeva žučnim kamencem (engl. *gallstone ileus*), uz poznatu stenozu terminalnog ileuma, pacijentica je hospitalizirana radi daljnje obrade i liječenja.

Tijekom hospitalizacije na primjenu analgetika, spazmolitika i empirijske parenteralne antimikrobne terapije ciprofloksacinom i metronidazolom dolazi do pada upalnih parametara i kratkotrajnog poboljšanja općeg stanja. U kontrolnom intervalu nativne rendgenske snimke abdomena prikazivale su i dalje formirane aerolikvidne razine s umjereno distendiranim tankim crijevom te prisutnim plinom i zaostalim kontrastom u debelom crijevu, što je upućivalo na nepotpunu smetnju pasaže na razini završnog dijela tankog crijeva (slika 2.) pa smo odlučili pacijenticu operirati osmog dana hospitalizacije. U abdomen se pristupilo medijanom laparotomijom. Intraoperativno vijuge



Slika 1. *CT snimka abdomena uz peroralnu primjenu gastrografina prikazuje raslojenu stijenku terminalnog ileuma sa stranim tijelom okrugla oblika s hiperehogenim rubom nalik na prsten promjera 2,5 cm ispred ileocekalne valvule*

Figure 1. *Abdominal CT scan with peroral administration of gastrographine shows thickened wall of terminal ileum with round-shaped foreign body that has a hyperechoic ring and is placed right in front of ileocaecal valve. Foreign body is 2.5 cm in diameter*



Slika 2. *Nativna rendgenska snimka abdomena. Vidljive su formirane aerolikvidne razine umjereno distendiranoga tankog crijeva uz prisutnost plina u kolonu. Nalaz upućuje na nepotpune opstrukcijske smetnje na razini završnih dijelova tankog crijeva*

Figure 2. *X-ray abdominal imaging. Picture shows air-fluid levels of moderately stretched small bowel with presence of gas in the colon. The finding indicates incomplete bowel obstruction at the level of the terminal part of the small intestine*

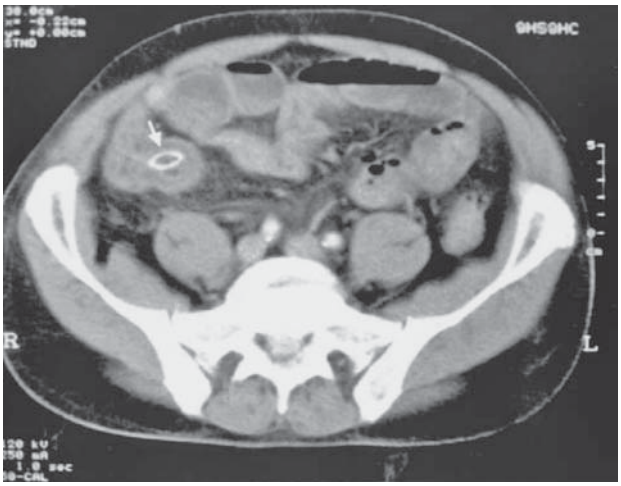
tankog crijeva nisu bile dilatirane, dok je terminalni ileum bio zadebljan sa strikturama koje su bile prohodne. U području terminalnog ileuma palpirala se kugličasta intraluminalno smještena tvorba. Učinjena je enterotomija i tvorba je potisnuta kroz stijenku crijeva te je iz lumena izvađena koštica breskve dimenzija 22 × 13 mm koja je bila zaglavljena u ileocekalnoj valvuli. Postoperativni tijek protekao je bez komplikacija te je bolesnica otpuštena iz bolnice sedmoga postoperativnog dana s preporukom planiranja elektivnoga kirurškog zahvata resekcije stenoziranog segmenta terminalnog ileuma, kojemu bole-

snica nije bila sklona. Na redovitim kontrolnim gastroenterološkim pregledima godinu dana nakon otpusta iz bolnice bolesnica je odlična općeg stanja i mirnih parametara upale, i dalje na terapiji azatioprinom te je upozorena da se pri razvoju kliničkih znakova opstrukcije javi u hitnu službu, kada će biti potreban kirurški zahvat i resekcija stenoziranog segmenta.

Rasprava

Postoje brojni uzroci opstrukcije tankog crijeva od kojih su najčešći postoperativne priraslice, Crohnova bolest, tumori, hernije i ozljede crijeva nastale zračenjem.[5] Opstrukcija tankog crijeva stranim tijelom svrstava se u rjeđe i neobične uzroke opstrukcije u općoj populaciji, a strana tijela koja se u odraslih najčešće pronađu u probavnom sustavu jesu koštani fragmenti i zubne proteze.[9,10] Slučajevi kod kojih je strano tijelo koštica u literaturi su opisani za plodove s košticama većih dimenzija kao što su marelice, šljive i nektarine.[6,11,12,13] Takav su primjer opisali Al-Najjar i sur. u čijem se prikazu bolesnik prezentirao novonastalim bolima u donjem dijelu abdomena i kliničkom slikom ileusa. CT-om je prikazano strano tijelo u distalnom dijelu tankog crijeva promjera 25 mm. Bolesnik je podvrgnut kirurškom zahvatu pri kojem je nađena koštica nektarine u ileocekalnom području te je potisnuta proksimalno kroz otvor enterotomije. Daljnjim pregledom crijeva ustanovljena je perforacija tankog crijeva u području proksimalnog ileuma zbog čega je dio crijeva reseciran.[11] Iako bolesnik u ovom prikazu nije imao stenozirani terminalni ileum, strano tijelo gotovo istih karakteristika i dimenzija zastalo je također u području ileocekalne valvule, odnosno na mjestu fiziološkog suženja i predilekcijskog zastoja. Osim toga, kod ovog bolesnika došlo je do perforacije crijeva, što se u naše bolesnice nije dogodilo.

Još jedan sličan slučaj opstrukcije tankog crijeva koštičom s razvojem komplikacije objavili su Atila i suradnici. Njihova bolesnica primljena je zbog difuznih boli u abdomenu, mučnine i povraćanja, a zatim joj je i radiološki potvrđena dijagnoza ileusa. U 24 sata od prijma u bolesnice se razvila klinička slika akutnog abdomena te je hitno operirana. U području terminalnog ileuma nađena je koštica marelice koja je uzrokovala perforaciju zbog čega je taj dio crijeva reseciran.[12] Iako se intestinalna opstrukcija i perforacija javljaju rijetko nakon unosa stranog tijela, uvijek ih je potrebno razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi radi ranog usmjeravanja terapijskog pristupa i sniženja potencijalnog morbiditeta.[1] Osim toga, zastoj stranog tijela u probavnom sustavu može biti inicijalna prezentacija Crohnove bolesti kao što su prikazali Kaufman i sur. koji opisuju bolesnika u dobi od 61 godine s progresivnim grčevitim bolima u abdomenu lokaliziranima u donjem desnom kvadrantu, supfebrilitetom i povraćanjem. Nativna snimka abdomena prikazala je distenziju tankog crijeva s aerolikvidnim razinama, a CT je prikazao prisutnost stranog tijela okrugla oblika hiperehogenog ruba nalik na prsten smješten u području terminalnog ileuma čija je stijenka bila zadebljana. Eksplorativnom laparotomijom uočene su upala i opstrukcija terminalnog ileuma u području ileocekalne valvule. Resecirani segment terminalnog ileuma pokazao je histološke promjene koje odgovaraju novootkrivenoj Crohnovoj bolesti, a odstranjeno strano tijelo bila je koštica šljive. Usporedbom slika CT-a



Slika 3. *CT abdomena iz prikaza bolesnika Kaufmana i sur.[6] Radiološki prikaz koštice šljive okrugla oblika i hiperehogenog ruba nalik na prsten, smještene u području terminalnog ileuma čija je stijenka zadebljana. Usporedbom sa slikom CT-a iz prikaza naše bolesnice (slika 1.) može se primijetiti sličnost u radiološkim karakteristikama (okrugla struktura s hiperehogenim prstenastim haloom)*

Figure 3. *Abdominal CT scan. Radiological presentation of round-shaped plum pit that is also ring-like with hyperechoic rim located in the terminal ileum whose wall is thickened; picture from Kaufman D et al. (6). Comparing the CT image of our case report (Figure 1), similarity can be observed in radiological characteristics (round structure with hyperechoic ring)*

naše bolesnice (slika 1.) i onih iz prikaza bolesnika Kaufmana i sur. (slika 3.) može se primijetiti sličnost u radiološkim karakteristikama navedenih koštica (okrugla struktura s hiperehogenim prstenastim haloom).[6]

U naše bolesnice s Crohnovom bolesti rigidna stenoza ileocekalne valvule, zadebljanja i stenoze u području terminalnog ileuma povisuju rizik od zastoja stranog tijela. S druge strane, i strano tijelo može, primarno mehaničkim djelovanjem, potaknuti upalni proces, što također može rezultirati dodatnim suženjem lumena crijeva i potaknuti opstrukciju ili čak oponašati kliničku i radiološku sliku Crohnove bolesti.[14,15] Pacijentica nije hitno operirana budući da se na primijenjenu simptomatsku terapiju pratilo brzo i znatno kliničko poboljšanje. Prema drugim prikazima, na bolesnicima su izvedeni hitni kirurški zahvati zbog prisutnosti jasnih znakova akutnog abdomena ili sumnje na perforaciju crijeva, koje naša pacijentica nije imala. Kirurška prosudba bila je takva da pacijentica u tom trenutku nije ugrožena, da je potrebno praćenje u hospitalnim uvjetima te da se pripremi za planirani kirurški zahvat. Razlog tomu jest taj da je spontana propulzija koštice bila malo vjerojatna s obzirom na otprije poznate dimenzije lumena suženog segmenta crijeva koje su manje od dimenzija stranog tijela. Iako bi uz odstranjenje koštice breskve i resekcija terminalnog ileuma dugoročno gledano bila optimalna opcija, u našem slučaju odluka operatera bila je da se strano tijelo ukloni kroz otvor enterotomije. Budući da bolesnica unatoč preporuci nije bila sklona planiranju elektivnoga kirurškog zahvata resekcije, odlučeno je da nastavi uzimati terapiju azatioprinom i bude redovito praćena u gastroenterološkoj ambulanti. Ako se ponovo pojave klinički znakovi opstrukcije, pacijentici će biti potrebni kirurški zahvat i resekcija stenoziranog segmenta crijeva.

Zaključak

Ovim neobičnim prikazom bolesnice htjeli smo pokazati da je, osim najčešćih uzroka opstrukcije tankog crijeva, potrebno imati na umu rijetke i neuobičajene uzroke opstrukcije i uzeti ih u obzir pri diferencijalnodijagnostičkom razmišljanju, osobito u bolesnika s Crohnovom bolesti, kako bi se pravodobno interveniralo i uklonila mogućnost komplikacija poput perforacije, krvarenja ili razvoja fistula.

LITERATURA

1. *Velitchkov NG, Grigorov GI, Losanoff JE, Kjossev KT.* Ingested foreign bodies of the gastrointestinal tract: retrospective analysis of 542 cases. World J Surg 1996;20:1001–5.
2. *Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA i sur.* Guideline for the management of ingested foreign bodies. Gastrointest Endosc 2002;55: 802–6.
3. *Ikenberry SO, Jue TL, Anderson MA i sur.* Management of ingested foreign bodies and food impactions. Gastrointest Endosc 2011;73 (6):1085–91.
4. *Ginsberg GG.* Management of ingested foreign objects and food bolus impactions. Gastrointest Endosc 1995;41:33–8.
5. *Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH.* Etiology of small bowel obstruction. Am J Surg 2000;180:33–6.
6. *Kaufman D, Lazinger M, Fogel S, Dutta SK.* Fruit pit obstruction leading to the diagnosis of Crohn's disease. Am J Surg 2001;182 (5):530.
7. *Garnham CR, Wilson JI, Kaur G, Kamath SH.* A swallowed foreign body that uncovered an undiagnosed bowel pathology. BMJ Case Rep 2011;2011:bcr0720103175.
8. *Selivanov V, Sheldon GF, Cello JP, Crass RA.* Management of foreign body ingestion. Ann Surg 1984;199:187–91.
9. *Lohn JW, Austin RC, Winslet MC.* Unusual causes of small-bowel obstruction. J R Soc Med 2000;93:365–8.
10. *Ambe P, Weber SA, Schauer M, Knoefel WT.* Swallowed Foreign Bodies in Adults. Dtsch Arztebl Int 2012;109(50):869–75.
11. *Al-Najjar M, Arthur T.* The nectarine pit as a cause for small bowel obstruction and perforation: a case report. Case Rep Surg 2013; 2013:902–43.
12. *Atila K, Güler S, Bora S, Gülay H.* An unusual cause of small bowel perforation: apricot pit. Ulus Travma ve Acil Cerrahi Dergisi (Turkish J Trauma Emerg Surg) 2011;17(3):286–8.
13. *Zelman S.* The case of the perilous prune pit. N Engl J Med 1961; 14:265:1202–4.
14. *Visagan R, Grossman R, Dimitriadis PA, Desai A.* 'Crohn'z meanz Heinz': foreign body inflammatory mass mimicking Crohn's disease. BMJ Case Rep 2013;2013:bcr2013009603.
15. *Speca S, Giusti I, Rieder F i sur.* Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis. World J Gastroenterol 2013;18:3635–61.

https://doi.org/10.26800/LV-140-9-10-34

PRIKAZ BOLESNICE S REUMATOIDNIM ARTRITISOM I VIŠESTRUKIM OSTEOPOROTSKIM PRIJELOMIMA

PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND MULTIPLE OSTEOPOROTIC FRACTURES – A CASE REPORT

MATEJA KISIĆ[1], VINKA VUKOSAV[1], ANA MARIJA VALETIĆ[1], MELANIE-IVANA ČULO[2], JADRANKA MOROVIĆ-VERGLES[2]

Deskriptori: Reumatoidni artritis – farmakoterapija, komplikacije; Osteoporoza –farmakoterapija, komplikacije, patofiziologija; Osteoporotski prijelomi – etiologija; Prijelomi rebara – etiologija; Antireumatici – terapijska primjena; Glukokortikoidi – neželjeni učinci, terapijska primjena; Infliksimab – terapijska primjena; Koštana gustoća; Denzitometrija

Sažetak. Bolesnici s reumatoidnim artritisom imaju povišen rizik od razvoja osteoporoze i osteoporotskih prijeloma. Više čimbenika utječe na gubitak koštanog tkiva u bolesnika s reumatoidnim artritisom, primjerice, kronična upala, primjena glukokortikoida i tjelesna neaktivnost. U radu je prikazana bolesnica s višegodišnjim reumatoidnim artritisom u koje su se razvili prijelomi više rebara. Bolesnica je prethodno liječena metotreksatom, sulfasalazinom, glukokortikoidima i biološkim lijekom infliksimabom. Nakon isključenja malignoma kao uzroka višestrukih prijeloma zaključeno je da se radi o osteoporotskim prijelomima rebara pa je nastavljeno liječenje osteoporoze i osnovne bolesti. Prikaz bolesnice upozorava na važnost liječenja i kontrole reumatoidnog artritisa u skladu s principom liječenja prema zadanom cilju (engl. *treat to target* – T2T) da bi se smanjio utjecaj aktivne bolesti na nastanak / progresiju osteoporoze.

[1]**Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb** (Mateja Kisić, dr. med.; Vinka Vukosav, dr. med.; Ana Marija Valetić, dr. med.), [2]**Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Zagreb** (Melanie-Ivana Čulo, dr. med.; prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Kisić, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb; e-mail: kisic.mateja@gmail.com

Primljeno 4. siječnja 2018., prihvaćeno 5. rujna 2018.

Descriptors: Arthritis, rheumatoid – complications, drug therapy; Osteoporosis – complications, drug therapy, physiopathology; Osteoporotic fractures – etiology; Rib fractures – etiology; Antirheumatic agents – therapeutic use; Glucocorticoids – adverse effects, therapeutic use; Infliximab – therapeutic use; Bone density; Densitometry

Summary. Patients with rheumatoid arthritis have increased risk for the development of osteoporosis and osteoporotic bone fractures. There are several risk factors, including chronic ongoing inflammation, glucocorticoid therapy, and immobility due to joint deformations. Here we present a patient with longstanding rheumatoid arthritis that developed spontaneous rib fractures. The patient was previously treated with methotrexate, sulfasalazine, glucocorticoids, and lastly with a biologic disease-modifying antirheumatic drug infliximab. After the exclusion of malignant etiology of multiple fractures we concluded that the patient had osteoporotic fractured ribs and we continued treatment of osteoporosis and treatment of rheumatoid arthritis. This shows the importance of employing the treat-to-target strategy while treating patients with rheumatoid arthritis to prevent the influence of active disease on osteoporosis formation and prevent joint damage and immobility to overall prevent or postpone the development of osteoporosis.

Liječ Vjesn 2018;140:257–260

Reumatoidni artritis (RA) kronična je autoimunosna bolest nepoznate etiologije koja se očituje ponajprije upalom ovojnice zglobova. Ako se ne liječi, dovodi do strukturnih oštećenja zglobova i gubitka funkcije. Učestalost je RA oko 1 %, a oko tri puta češće javlja se u žena.[1] Glavni ciljevi liječenja RA jesu postizanje remisije ili najniže aktivnosti bolesti i sprječavanje (ili zaustavljanje) strukturnih oštećenja zglobova.[2] Prema preporukama Hrvatskoga reumatološkog društva (HRD) i Europske lige protiv reumatizma (engl. *European League Against Rheumatism* – EULAR), liječenje se temelji na principu liječenja prema zadanom cilju (engl. *treat to target* – T2T). Aktivnost bolesti procjenjuje se s pomoću indeksa DAS 28-CRP ili DAS 28-SE. U liječenju se primjenjuju nesteroidni antireumatici (NSAR), glukokortikoidi (GK) i lijekovi koji modificiraju tijek bolesti – DMARDs (engl. *Disease-modifying antirheumatic drugs*) u koje ubrajamo sintetske, sintetske ciljane, biološke i biosličnе lijekove.[3,4]

Bolesnici s RA imaju povišen rizik od razvoja osteoporoze i posljedičnih osteoporotskih prijeloma.[5] Neka klinička istraživanja pokazala su da je učestalost osteoporoze u bolesnika s reumatoidnim artritisom dva puta češća nego u zdrave populacije.[6] Više čimbenika utječe na gubitak koštanog tkiva u bolesnika s RA – od kronične upale, primjene glukokortikoida do tjelesne neaktivnosti.[7]

U ovom radu prikazali smo bolesnicu s RA u koje je tijekom liječenja došlo do višestrukih prijeloma rebara.

Prikaz bolesnice

Bolesnici, rođenoj 1950. godine, u 38. je godini dijagnosticiran RA. Od anamnestičkih podataka izdvajamo laminektomiju zbog hernijacije diska u području kralježaka L4 / L5 i L5 / S1 te arterijsku hipertenziju dijagnosticiranu u 60. godini života. Od postavljanja dijagnoze bolesnica je liječena metotreksatom (MTX) u dozi od 15 mg na tjedan, a nakon tri godine u terapiju je uveden i sulfasalazin (SSZ) u dozi od 2 grama (2 × 2 tablete od 500 mg) na dan uz povremenu primjenu GK u epizodama aktivne bolesti. Zbog izostanka odgovora na primijenjenu terapiju (DAS 28-CRP 5,59; HAQ 2,625) i potrebe primjene visokih doza GK (Medrol od 12 mg s postupnom redukcijom) u rujnu 2008. godine odlučeno je da treba uvesti lijek infliksimab u dozi od 3 mg/kg uz nastavak MTX-a u dozi od 20 mg jedanput na tjedan i SSZ-a u dozi od 1000 mg dvaput na dan. Ovom terapijom postignuto je znatno smanjenje aktivnosti bolesti (DAS 28-CRP 3,73; HAQ 1,375). Krajem 2010. godine bolesnica je samoinicijativno iz terapije izostavila SSZ, a od rujna 2015. snižena je i doza MTX-a na 10 mg jedanput na tjedan.

Od 2005. godine, zbog osteoporoze (denzitometrija: T-zbroj L1 / L4 = -2,6; lijevi kuk = -2,7), uveden je alendronat u dozi od 70 mg jedanput na tjedan uz vitamin D3 i kalcijev karbonat. U srpnju 2011. godine kontrolnom denzitometrijom utvrđena je osteopenija (T-zbroj L1 / L4 = -1,7; lijevi kuk = -2,1; desni kuk = -1,8). Nakon šest godina terapije alendronatom, a s obzirom na nalaz kontrolne denzitometrije i izostavljanje glukokortikoida iz terapije, odlučeno je da se liječenje nastavi samo kalcijevim karbonatom i vitaminom D3.

Zbog intenzivnog kašlja i suspektnoga pneumoničnog infiltrata na plućima u veljači 2016. godine bolesnica je hospitalizirana u vanjskoj ustanovi kada su utvrđeni prijelomi šestog i sedmog rebra lijevo te šestoga desno. Liječena je moksifloksacinom uz kliničko poboljšanje. Zbog sumnje na patološki prijelom učinjena je obrada u Dnevnoj bolnici našeg Zavoda u ožujku 2016. Prekinuta je primjena biološkog lijeka i liječenje je nastavljeno s MTX-om u dozi od 12,5 mg jedanput na tjedan uz uključivanje metilprednizolona u niskim dozama. MSCT-om toraksa potvrđeni su prijelomi šestog i sedmog rebra lijevo te šestog rebra desno uz stvaranje kalusa. Nalaz denzitometrije upućivao je na osteopeniju u području kralježnice (T-zbroj L1 / L4 = -1,71; L1 = -2,04) i lijevog kuka (T-zbroj = -2,33) te osteoporozu u vratu lijeve bedrene kosti (T-zbroj = -3,06). Scintigrafijom kostiju nađena su patološka nakupljanja aktivnosti radiofarmaka, najintenzivnije u 7. i 8. rebru lijevo, zatim u 3., 6., 8. i 9. rebru desno te nešto slabija nakupljanja u 4. i 5. rebru lijevo koja su bila suspektna na mogući metastatski proces. Daljnjom opsežnom obradom koja je uključila MSCT abdomena, ginekološki pregled, mamografiju, ultrazvučni pregled vrata, tumorske markere, gastroskopski, kolonoskopski te dermatološki pregled s ekscizijom displastičnog madeža nije nađen primarni maligni proces. Radi razrješenja uzroka prijeloma rebara učinjena je i resekcija sedmoga lijevog rebra (koje je, prema MSCT-u i scintigrafski, bilo bitno promijenjeno). Patohistološkom analizom nisu nađene maligne stanice, hematopoeza je očuvana i nađen je reaktivni limfatički infiltrat uz do 20% plazma-stanica. Imunohistokemijskom reakcijom na lake lance kappa i lambda nisu nađene znatne promjene u omjeru koje bi govorile za monotipsku ekspresiju (uz napomenu da imunohistokemijske pretrage nisu u cijelosti vjerodostojne

zbog postupka dekalcinacije kosti). Imunofiksacijom seruma nisu nađeni monoklonski imunoglobulini, a omjer kappa i lambda-lanaca u serumu bio je uredan uz neznatno veći omjer kappa-lanaca u urinu. Citološkom analizom punktata koštane srži nisu nađene umnožene plazma-stanice (4%). Konzultiran je hematolog koji u tom trenutku nije našao kriterije za dijagnozu monoklonske limfoproliferativne bolesti te je preporučio godišnje praćenje. Na temelju učinjene dijagnostičke obrade u bolesnice je isključena maligna bolest kao uzrok prijeloma. Zbog osteoporotskih prijeloma rebara liječenje je započeto risedronatom u dozi od 35 mg jedanput na tjedan tijekom 9 mjeseci, a lijek je zbog mučnine i boli u trbuhu zamijenjen ibandronatom u dozi od 150 mg jedanput na mjesec. S obzirom na to da je nakon prekida liječenja infliksimabom došlo do egzacerbacije RA (DAS 28-CRP 6,15; HAQ 2,5), lijek je ponovo uveden. Cijelo vrijeme nastavljeno je liječenje MTX-om uz povišenje doze na 12,5 mg jedanput na tjedan te kratkotrajno uvođenje GK u dozi od 16 mg s postupnom redukcijom. Nakon tri mjeseca postignuta je remisija bolesti (DAS 28-CRP 2,25; HAQ 1,75). Tri mjeseca poslije zbog novonastalih boli u leđima učinjena je magnetska rezonancija lumbosakralne kralježnice kojom je utvrđena osteoporotska kompresivna fraktura kralješka L4. Učinjena je laboratorijska obrada kojom su ustanovljene uredne vrijednosti kalcija i fosfora u serumu. Radi liječenja teške osteoporoze s posljedičnim višestrukim prijelomima rebara i novonastalim prijelomom lumbalnog kralješka odlučili smo uvesti denosumab supkutano svakih šest mjeseci, uz nastavak liječenja RA infliksimabom i MTX-om u dozi od 12,5 mg na tjedan.

Rasprava

Više čimbenika utječe na gubitak koštanog tkiva u bolesnika s RA, između ostalog kronična upala,[8] primjena GK i tjelesna neaktivnost.[7] Upalni citokini u RA, poput IL-1, IL-6 i TNF-α, mogu uzrokovati abnormalnu produkciju osteoklasta te tako poremetiti homeostazu između resorpcije i nastanka kostiju.[9–11] Aktivirani T-limfociti otpuštaju RANKL (engl. *Receptor activator of nuclear factor-κB ligand*) za koji se smatra da potiče diferencijaciju sinovijalnih makrofaga u osteoklaste i tako dovodi do gubitka kosti.[12,13] Osteoblasti, također, stvaraju i na svojoj membrani izražavaju RANKL koji se veže i djeluje na aktivator receptora NF-κB, odnosno RANK (engl. *Receptor activator of nuclear factor-κB*) što se nalazi na osteoklastima te tako aktivira diferencijaciju osteoklasta i njihovu funkciju.[14] Nadalje, glukokortikoidi potiču gubitak mineralne gustoće kostiju.[15] Visoke razine RANKL-a zabilježene su u žena u ranoj menopauzi kada dolazi do sniženja razine estrogena te pojačane razgradnje i brzoga gubitka kosti.[14] U RA različiti hormoni i proupalni citokini djeluju na osteoklaste putem signalnog puta RANKL / RANK zbog čega dolazi do lokalne razgradnje kostiju.[14] Dosadašnja klinička istraživanja nisu upozorila na povišeni rizik od osteoporoze i osteoporotskih prijeloma u bolesnika s RA liječenih MTX-om.[16]

Inhibitori TNF-α, etanercept i adalimumab, omogućuju uspješnu kontrolu upale bez posljedica na remodeliranje kostiju.[17,18] Bolesnica u našem prikazu liječena je inhibitorom TNF-α infliksimabom. U dosadašnjim istraživanjima uočena je povezanost liječenja infliksimabom sa smanjenjem gubitka koštane mase. Iako je nekoliko istraživanja upozorilo na protektivni učinak bioloških lijekova na kost, još nema dovoljno radova o učinku biološke terapije na prijelome kosti.[19] U istraživanju Haugeberga i suradnika pokazan je potencijalni učinak infliksimaba na smanjenje upalnoga gubitka kosti kuka, ali ne i kostiju kralježnice i ručja.[20]

U prikazane bolesnice bili su prisutni svi rizični čimbenici za razvoj osteoporoze: dugogodišnji RA, primjena GK i nastup menopauze. Nakon šestogodišnjeg liječenja alendronatom i denzitometrijski utvrđenog poboljšanja gustoće kostiju nastavljeno je liječenje samo vitaminom D3 i kalcij karbonatom. U to vrijeme osnovna je bolest bila u remisiji, a glukokortikoidi su izostavljeni iz terapije. Prije navedeni rizični čimbenici, uz nastup menopauze, doveli su do napredovanja gubitka koštane gustoće, što je rezultiralo višestrukim prijelomima kostiju. S obzirom na navedeno, ističemo važnost redovitih kontrola gustoće kostiju (pogotovo u žena) oboljelih od RA. Bitni su izbor odgovarajućeg lijeka i praćenje terapijskog odgovora da bi se spriječilo napredovanje osteoporoze. Nakon zaključene obrade, a zbog nastanka novih prijeloma, u daljnjem liječenju osteoporoze u naše bolesnice odlučili smo se, radi opreza, za primjenu denosumaba, a ne teriparatida (koji je kontraindiciran u bolesnika s malignomom) i daljnje redovite kontrole.

Zaključak

U naše bolesnice radilo se o osteoporotskim prijelomima zbog dugogodišnjeg RA i ostalih čimbenika rizika, uključujući terapiju glukokortikoidima i nastup menopauze. Prikazali smo bolesnicu da bismo istaknuli važnost dobre kontrole osnovne bolesti prema principu *treat to target* te posljedičnog smanjenja utjecaja aktivne bolesti na nastanak, odnosno progresiju osteoporoze i razvoj komplikacije u obliku prijeloma kostiju. Uz kontrolu RA ističemo i važnost redovitoga denzitometrijskog praćenja gustoće kostiju.

Pokrate:

DMARD – engl. *Disease-modifying antirheumatic drugs*
EULAR – engl. *European League Against Rheumatism*
GK – glukokortikoidi
HRD – Hrvatsko reumatološko društvo
MTX – metotreksat
NSAR – nesteroidni antireumatici
RA – reumatoidni artritis
RANK – engl. *Receptor activator of nuclear factor-κB*
RANKL – engl. *Receptor activator of nuclear factor-κB ligand*
SSZ – sulfasalazin
T2T – engl. *treat to target*

LITERATURA

1. *Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS.* Harrison's Principles of Internal medicine. 16. izd. New York: McGraw-Hill, Medical Pub Division; 2005., str. 1968–1976.
2. *Rein P, Mueller RB.* Treatment with biologicals in rheumatoid arthritis: An overview. Rheumatol Ther 2017;4(2):247–61.
3. *Hrvatsko reumatološko društvo.* Dostupno na: http://www.reumatologija.org/Pocetna.aspx. Datum pristupa: 27. 11. 2017.
4. *Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW i sur.; T2T Expert Committee*. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:631–7.
5. *Kim D, Cho SK, Choi CB i sur.* Incidence and risk factors of fractures in patients with rheumatoid arthritis: an Asian prospective cohort study. Rheumatol Int 2016;36:1205–14.

6. *Lee SG, Park YE, Park SH i sur.* Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis 2012;15:289–96.
7. *Xue AL, Wu SY, Jiang L i sur.* Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017; 96(45):e8661.
8. *Choi YJ, Chung YS, Suh CH i sur.*Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2017;19(1):251.
9. *Le Goff B, Blanchard F, Berthelot JM i sur.* Role for interleukin-6 in structural joint damage and systemic bone loss in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2010;77:201–5.
10. *Polzer K, Joosten L, Gasser J i sur.* Interleukin-1 is essential for systemic inflammatory bone loss. Ann Rheum Dis 2010;69:284–90.
11. *Van den Berg WB, van Riel PL.* Uncoupling of inflammatory and destructive mechanisms in arthritis. Semin Arthritis Rheum 2001; 30(5 Suppl. 2):7–16.
12. *Sasaki N, Kusano E.* Bone and bone related biochemical examinations. Bone and collagen related metabolites. Measurement and clinical role of OPG. Clin Calcium 2006;16:956–62.
13. *Romas E, Gillespie MT, Martin TJ.* Involvement of receptor activator of NFkappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. Bone 2002;30:340–6.
14. *Milas-Ahić J, Prus V, Kardum Z, Kovačević I.* Patofiziologija osteoporoze. Reumatizam 2014;61(2):65–9.
15. *Laan RF, van Riel PL, van Erning LJ i sur.* Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effect of low dose prednisone therapy. Br J Rheumatol 1992;31:91–6.
16. *Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS i sur.* Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997;24:1489–94.
17. *Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG i sur.* Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. Ann Rheum Dis 2009;68:373–6.
18. *Genovese MC, Bathon JM, Martin RW i sur.* Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. Arthritis Rheum 2002;46: 1443–50.
19. *Zerbini CAF, Clark P, Mendez-Sanchez L i sur.* Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis. Osteoporos Int 2017;28(2): 429–46.
20. *Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P.* Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis 2009;68(12):1898–901.

* * *

Vijesti
News

Šubićeva 9, 10000 Zagreb;
tel.: +385 1 46 93 300; faks: +385 1 46 55 446;
e-mail: tajnistvo@hlz.hr

Poštovani/poštovana!

Ovim putem obraćamo Vam se jer nam je potrebna Vaša pomoć u provedbi opsežnog projekta usklađenja rada udruge HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR (dalje: HLZ) s Općom uredbom o zaštiti podataka i potrebom obnove privole za obradu osobnih podataka.

S obzirom na to da je HLZ udruga koja djeluje već više od 40 godina te ima više od 10.000 članova, doista smo uložili znatne napore kako bismo pronašli najbolji način obnove Vaše privole.

Kao jedan od načina za to u privitku ovog dopisa dostavljamo Vam nacrt privole te Vas ljubazno molimo da ju popunite i dostavite na bilo koji način koji je za Vas najjednostavniji.

Svjesni smo da je Vaše vrijeme dragocjeno, stoga smo pokušali pronaći način koji će Vas, kao našega cijenjenog člana, što manje opteretiti. Posebno napominjemo da smo s prethodnim izdanjem časopisa već slali privole, međutim, iznimno malen broj članova povratno nam se javio. Vjerujemo kako je naš zajednički interes da HLZ djeluje u skladu s vrijedećim propisima te da ćete odvojiti vrijeme kako biste nam poslali popunjenu privolu iz privitka. Bez Vaše pomoći nećemo moći potpuno uskladiti djelovanje HLZ-a s propisima zbog čega nam prijeti i mogućnost novčanih sankcija.

Zahvaljujemo Vam na razumijevanju!

Lijepi pozdrav

https://doi.org/10.26800/LV-140-9-10-35

CELIJAKIJA – NEDOVOLJNO PREPOZNAT JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM

CELIAC DISEASE – INSUFFICIENTLY RECOGNIZED PUBLIC HEALTH PROBLEM

MARCELA MARČEC[1], NATAŠA ANTOLJAK[2], TOMISLAV BENJAK[3]

Deskriptori: Celijakija – dijagnoza, dijetoterapija, epidemiologija; Bezglutenska prehrana – ekonomija; Kvaliteta života; Javno zdravstvo; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Celijakija je kronična autoimunosna bolest karakterizirana nepodnošljivošću glutena. Klinička slika obuhvaća nekoliko tipova bolesti i simptome različitih organskih sustava. Prevalencija je u porastu, a ne provodi se masovni probir. Zlatni standard dijagnoze jesu biopsija sluznice tankog crijeva i određivanje serumskih antitijela, ali često se celijakija ne dijagnosticira na vrijeme te se pacijenti vode pod drugim dijagnozama, što povećava učestalost komplikacija bolesti, hospitalizacija, invaliditeta i troškova liječenja. Kvaliteta života pacijenata smanjena je. Liječenje obuhvaća uvođenje bezglutenske prehrane i njezino kontinuirano pridržavanje. U Hrvatskoj je u 2015. evidentirano nekoliko tisuća oboljelih od celijakije, a na listama HZZO-a postoji bezglutensko brašno za pacijente s dokazanom celijakijom. Troškovi liječenja iznose do nekoliko milijuna kuna, no niži su nego troškovi prije postavljanja dijagnoze ove bolesti. Zaključno, celijakija je neprepoznat rastući globalni javnozdravstveni problem te bi radi boljeg nadzora, pravodobne dijagnoze i prikladnog liječenja trebalo podizati svijest o ovoj bolesti.

Descriptors: Celiac disease – diagnosis, diet therapy, epidemiology; Diet, gluten-free – economics; Quality of life; Public health; Croatia – epidemiology

Summary. Celiac disease is a chronic autoimmune disease characterized by gluten intolerance. Clinical presentation includes several clinical types of the disease and symptoms of various organ systems. The prevalence of the disease is rising and there is no mass screening. Gold standard in diagnostics are small intestinal mucosal biopsy and determination of specific serum antibodies, although most patients are not diagnosed on time and have the wrong diagnosis which increases the frequency of complications, number of hospitalizations, disability and expenses. The quality of life is also reduced. The treatment is gluten-free diet and continuous adherence to it. In Croatia in 2015 there were several thousand patients registered with the diagnosis of celiac disease. On the Croatian Health Insurance Fund lists there is gluten-free flour available for diagnosed patients. Total therapy expenses rise up to several million kuna but they are still smaller than expenses before making the right diagnosis. In conclusion it can be said that celiac disease is not yet recognized as a global public health burden that is rising in its importance. The main goal should be raising the awareness about this disease for better supervision and timely diagnosis and treatment.

Liječ Vjesn 2018;140:261–266

Celijakija ili glutenska enteropatija kronična je, autoimunosna bolest koja zahvaća tanko crijevo, a karakterizirana je nepodnošljivošću glutena.[1]

Javlja se u genski predisponiranih osoba, u bilo kojoj životnoj dobi, s raznolikim simptomima, a može se javiti i kao asimptomatska bolest. Celijakija se javlja u oko 1% svjetske populacije, a posljednjih je godina prevalencija bolesti naglo porasla.[2]

Terapija je doživotno konzumiranje bezglutenske prehrane. Često se ne otkrije i ne liječi na vrijeme te u tom slučaju može uzrokovati niz zdravstvenih komplikacija, povisiti rizik od razvoja brojnih malignih i autoimunosnih bolesti te konačno smanjiti kvalitetu života, ali i opteretiti bolesnike i cjelokupan sustav zdravstvene zaštite u socioekonomskom pogledu.[3]

Stoga je i cilj ovog članka upozoriti na probleme s kojima se pacijenti susreću u svakodnevnom životu, dati pregled prava pacijenata oboljelih od celijakije u zdravstvenom sustavu Republike Hrvatske i troškova liječenja ove bolesti te zaključno istaknuti celijakiju kao rastući javnozdravstveni problem.

O celijakiji

Dijagnostički postupak

U dijagnostičkom postupku, prema algoritmima Britanskog društva za gastroenterologiju i Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, radi probira oboljelih kojima treba napraviti biopsiju sluznice tankog crijeva, a koja je zlatni standard u dijagnostici ove bolesti, prvo se određuju IgA-antitijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG-antitijela). Usto se može određivati i razina endomizijskih IgA-antitijela (EMA). Također, uvijek je potrebno izmjeriti i ukupni IgA kako bi se izbjegli lažno negativni rezultati u bolesnika s imunodeficijencijom IgA. Bitno je napomenuti da se biopsija tankog

[1]**Zavod za hitnu medicinu Sisačko-moslavačke županije** (Marcela Marčec, dr. med.), [2]**Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (izv. prof. dr. sc. Nataša Antoljak, dr. med.), [3]**Hrvatski zavod za javno zdravstvo** (dr. sc. Tomislav Benjak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Marčec, Šišićeva 9, 10010 Zagreb

Primljeno 3. travnja 2017., prihvaćeno 5. rujna 2018.

crijeva izvodi dok je pacijent na prehrani koja sadržava gluten. U bolesnika kod kojih se ne može postaviti dijagnoza na temelju biopsije i serologije određuju se haplotipovi HLA-DQ2/DQ8 koji služe za isključivanje celijakije kao dijagnoze. Konačna se dijagnoza postavlja pozitivnim nalazom biopsije i antitijela te na temelju dobrog odgovora na uvođenje bezglutenske prehrane.[2,4]

Probir na celijakiju

Iako još ne postoji masovni probir na celijakiju, njegovo se provođenje ipak savjetuje u rizičnim populacijama: u djece kod koje se sumnja na celijakiju, pacijenata s autoimunosnim bolestima povezanima s većom učestalošću celijakije te kod rođaka oboljelih u prvom koljenu. Izjednačeno stajalište o provođenju masovnog probira ne postoji iz nekoliko razloga: nema izjednačenih kriterija za definiranje bolesti, još nije usuglašeno u kojoj bi se dobi probir provodio te relativno visoki troškovi određivanja antitijela. U prilog uvođenju masovnog probira ide činjenica da je klinička slika raznolika i da bi testovi probira smanjili postotak nedijagnosticiranih bolesnika i posljedičnih komplikacija bolesti.[5]

Klinička slika

Celijakija je bolest s mnogo očitovanja jer uzrokuje mnogobrojne simptome i povezana je s većom učestalošću drugih bolesti u raznim organskim sustavima: probavnom, imunosnom, hematološkom, koštanom, neurološkom, reproduktivnom te na koži.

Posebnost celijakije jest u tome što bolesnici mogu imati mnogo simptoma, samo jedan ili čak mogu biti i bez simptoma. Stoga celijakiju, prema kliničkoj slici, možemo podijeliti u četiri podtipa: klasičan, atipičan, supklinički i latentan. Dok klasičan podtip karakteriziraju tipični simptomi malapsorpcije, za atipičan su karakteristični ekstraintestinalni simptomi i poremećaj funkcije jetre. O supkliničkoj ili tihoj celijakiji govorimo kada su serološki testovi pozitivni i prisutna je atrofija sluznice bez ikakvih kliničkih simptoma, što se često može primijetiti u bliskih rođaka oboljelih. Postoji i malen broj bolesnika s latentnom bolešću: serološki su testovi pozitivni, a crijevna je sluznica normalna, bez ikakvih promjena.[12] U 0,06/100.000 bolesnika sluznica se usprkos pridržavanju uputa o prehrani nikad potpuno ne oporavi i tada govorimo o refraktornoj celijakiji koja, iako rijetka, ima lošiju prognozu.[13] Međutim, smatra se da čak 36% bolesnika s celijakijom koja ne odgovara na prestanak unosa glutena ipak na neki način nesvjesno dolazi u kontakt s namirnicama koje sadržavaju gluten zbog nedovoljnog znanja i neprikladne obrade namirnica u procesu proizvodnje, a to dovodi do pojave glutena u prehrambenim namirnicama, kozmetici ili lijekovima ili, pak, neprikladnih deklaracija.[14]

Epidemiologija celijakije u svijetu

Celijakija se javlja u oko 1% svjetske populacije. Gledajući europske zemlje, najvišu prevalenciju bilježe skandinavske zemlje, a najmanju Njemačka.[15] Posljednjih 50 godina incidencija u razvijenijim zemljama porasla je 4 – 5 puta zbog apsolutnog povećanja broja oboljelih, što se povezuje s većom izloženosti glutenu, ali i boljim dijagnostičkim metodama te većom svijesti o samoj bolesti.[16] Smatra se ipak da je broj oboljelih i veći jer su brojni bolesnici zbog raznolikosti i nespecifičnosti simptoma neprepoznati ili se vode pod drugim dijagnozama.[1] Omjer dijagnosticiranih i neotkrivenih bolesnika kreće se između 1 : 3 i 1 : 5.[15] Procijenjeno je da u svijetu ima oko 2,2 milijuna djece do 5 godina s nedijagnosticiranom celijakijom, a da je na godinu u svijetu 42.000 umrle djece do 5. godine života povezano s celijakijom.[17] Osobe koje žive s nedijagnosticiranom celijakijom imaju 4 puta viši rizik od smrti nego osobe čija je serologija negativna na celijakiju.[18] Siromašnije azijske i afričke zemlje te Japan, Indonezija, Koreja i pacifičke zemlje bilježe nisku incidenciju, oko 0,33%. Smatra se da su razlog tomu ponajprije drugačije prehrambene navike u odnosu prema razvijenijim zemljama, genska uloga, ali i nedostatan broj dijagnostičkih centara u slabije razvijenim zemljama.[15,17] Predviđa se da će u mediteranskim zemljama 2020. čak 250.000 umrlih na godinu biti povezano s celijakijom.[19] Gledajući

Tablica 1. *Najčešće bolesti i stanja povezani s celijakijom*
Table 1. *Most common celiac disease related conditions and diseases*

Tjelesni sustav / Body system	Bolesti i stanja / Diseases and conditions
Probavni / Digestive	– stomatitis / stomatitis – primarna bilijarna ciroza / primary biliary cirrhosis – primarni sklerozirajući kolangitis / primary sclerosing cholangitis – nealkoholna bolest masne jetre / nonalcoholic fatty liver disease – kronični pankreatitis / chronic pancreatitis – malapsorpcija / malabsorption – bol u trbuhu / abdominal pain – izmjena proljeva i opstipacije / alternating diarrhea and constipation – dispepsija / dyspepsia – meteorizam / meteorism – gubitak apetita / loss of appetite – tumori usne šupljine, ždrijela, jednjaka / oral, pharyngeal, esophageal cancers
Hematološki / Hematologic	– sideropenična i/ili megaloblastična anemija / iron-deficiency and/or megaloblastic anemia – hiposplenizam / hyposplenism – koagulopatija / coagulopathy – ne-Hodgkinov limfom / non-Hodgkin lymphoma
Neuropsihijatrijski / Neuropsychiatric	– periferna neuropatija / peripheral neuropathy – cerebelarna ataksija / cerebellar ataxia – epilepsija / epilepsy – kronična glavobolja / recurring headache – depresija / depression – anksioznost / anxiety – kronični umor / chronic fatigue
Koža / Integumentary	– dermatitis herpetiformis / dermatitis herpetiformis – psorijaza / psoriasis – vitiligo / vitiligo
Reproduktivni / Reproductive	– neplodnost / infertility – povišen rizik od spontanih pobačaja / higher risk of miscarriage – malena rodna masa djece neliječenih trudnica / low birth weight infants of untreated women – rana menopauza / early menopause
Koštani / Skeletal	– rahitis / rickets – osteoporoza / osteoporosis – osteomalacija / osteomalacia
Imunosni / Immune	– Sjögrenov sindrom / Sjögren's syndrome – sistemski eritematozni lupus / systemic lupus erythematosus – autoimunosne bolesti štitnjače / autoimmune thyroid disease – juvenilni idiopatski artritis i reumatoidni artritis / juvenile idiopathic and rheumatoid arthritis – sarkoidoza / sarcoidosis – idiopatska dilatativna kardiomiopatija / idiopathic dilated cardiomyopathy – autoimunosni hepatitis / autoimmune hepatitis – dijabetes melitus tipa 1 / type 1 diabetes mellitus

Izvor: ref. 6, 7, 8, 9, 10, 11.

Tablica 2. *Broj hospitalizacija zbog dijagnoze K90 (crijevna malapsorpcija) u 2015.*
Table 2. *Number of hospitalizations under diagnosis K90 (intestinal malabsorption) in 2015*

Šifra dijagnoze / Diagnosis code	Naziv dijagnoze / Diagnosis	Ukupno / Total	Dobne skupine / Age groups						
			0	1 – 4	5 – 9	10 – 19	20 – 39	40 – 59	60+
K90.0	Celijakija (morbus coeliacus) / Celiac disease	101	7	10	16	32	18	13	5
K90.4	Malapsorpcija zbog intolerancije, nesvrstana drugamo / Malabsorption caused by intolerance	37	8	19	7	3	0	0	0
K90.8	Druga crijevna malapsorpcija / Other intestinal malabsorption	3	0	1	0	1	0	1	0
K90.9	Crijevna malapsorpcija, nespecificirana / Intestinal malabsorption, unspecified	147	6	61	21	33	9	9	8
Sveukupno / Grand total		288	21	91	44	69	27	23	13

Izvor podataka: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Odjel za SKZ i bolničku zdravstvenu zaštitu, obrazac BSO, 2015. g. (redovita prijava, dnevna bolnica).

prema rasi, prevalencija je viša u bijele rase.[20] Promatrajući razlike među spolovima, prevalencija je viša u žena nego u muškaraca u omjeru 2 : 1,5.[2]

Epidemiologija celijakije u Hrvatskoj

Prema podacima CEZIH-a za primarnu zdravstvenu zaštitu, dobivenim iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) za prvih šest mjeseci 2015. godine, u Republici Hrvatskoj su pod dijagnozom K90 (crijevna malapsorpcija, odnosno sve dijagnoze K90 – K90.9) evidentirane 3954 osobe koje su ostvarile ukupno 12.995 posjeta primarnoj zaštiti, a ukupan broj dijagnostičko-terapijskih postupaka (DTP) bio je 19.885. Pod dijagnozom K90.0 (celijakija) vode se 2324 osobe, evidentirano je 8177 posjeta, a broj DTP-a iznosio je 12.473. Nadalje, prema podacima iz Registra za osobe s invaliditetom, kao uzrok invaliditeta ili kao komorbiditetnu dijagnozu koja pridonosi funkcionalnom oštećenju osobe 780 ljudi ima dijagnozu K90, dok 518 osoba ima dijagnozu K90.0. S obzirom na mogućnost da liječnici vode bolesnike s celijakijom pod dijagnozom K90, odnosno crijevna malapsorpcija, posebno su izdvojeni podaci za K90 i za K90.0. Što se tiče broja hospitalizacija u 2015. godini, prema otpusnim dijagnozama navedenima na bolesničkostatističkim obrascima, pod dijagnozom K90 ukupno je hospitalizirano 288 bolesnika, najviše dječje dobi, od 0 do 4 godine, i to 147 bolesnika pod dijagnozom K90.9 (crijevna malapsorpcija, nespecificirana), a 101 pod dijagnozom K90.0, najviše u dobi od 10 do 19 godina (tablica 2.). Nepoznato je u kolikom je postotku hospitaliziranih pacijenata pod ovim dijagnozama celijakija i dokazana.[21]

Prema istraživanju koje su proveli Greco i sur. za područje Mediterana, procijenjeno je da u Hrvatskoj ima oko 44.915 bolesnika s celijakijom, većinom neotkrivenih, od toga 7.087-ero djece. Prema istom istraživanju, smatra se da će u sljedećih 10 godina oko 9.450 umrlih u Hrvatskoj biti povezano s celijakijom.[19]

Liječenje celijakije

Jedina je terapija doživotna bezglutenska prehrana: izbjegavanje svih proizvoda koji sadržavaju pšenicu, raž ili ječam. U trgovinama, osim namirnica koje prirodno ne sadržavaju gluten poput voća, povrća, ribe, mesa, gljiva, postoje proizvodi s oznakom „bez glutena“ ili simbolom prekriženog klasa pšenice za bolesnike s celijakijom.[1] Nekim je bolesnicima potrebno i uvođenje nadomjestaka raznih vitamina i minerala ovisno o simptomima i komplikacijama.[22] Bitno je napomenuti da se pravodobnim uvođenjem bezglutenske prehrane većina prethodno navedenih simptoma smanji. Već nekoliko dana poslije početka njezine primjene počinje normalizacija građe sluznice, koja se u oko 40% odraslih potpuno oporavi u roku od dvije godine nakon prelaska na bezglutensku prehranu.[23] Simptomi se smiruju za prosječno 4 tjedna, ovisno o individualnoj kliničkoj slici.[24] Također, nakon dvije godine stroge bezglutenske prehrane rizik od obolijevanja zbog limfoma smanjuje se i tek je neznatno viši od rizika ostatka populacije.[25] Potrebno je i do 5 godina stroge bezglutenske dijete da se potpuno obnovi gustoća kostiju, stoga se bolesnicima koji imaju povišen rizik od osteoporoze i stariji su od 55 godina preporučuje jedanput na godinu napraviti denzitometriju, a svim odraslim bolesnicima savjetuje se minimalan dnevni unos kalcija od 1000 mg.[2,26] U visokorazvijenim zemljama prosječan je unos glutena velik i iznosi 15 – 50 g/dan.[1] Europska je unija u siječnju 2009. donijela Uredbu br. 41/2009 prema kojoj se namirnicama bez glutena smatraju one koje sadržavaju manje od 20 mg glutena u kilogramu hrane. Prema istoj Uredbi, namirnice koje sadržavaju manje od 100 mg glutena/kg moraju imati oznaku „vrlo malen sadržaj glutena“.[27] Postavilo se i pitanje maksimalnoga dnevnog unosa glutena koji ne izaziva simptome te se došlo do zaključka, iako se zbog individualnosti svakoga pojedinog bolesnika ne može utvrditi jedinstvena granica, da dnevni unos glutena manji od 10 mg neće uzrokovati histološke promjene sluznice.[28]

Celijakija kao javnozdravstveni problem

Utjecaj celijakije na život bolesnika

Kvaliteta života oboljelih od celijakije smanjena je u odnosu prema zdravoj populaciji čemu pridonose kronična narav bolesti, komplikacije koje mogu zahvatiti razne organske sustave, potreba za redovitim kontrolama i doživotnom konzumacijom bezglutenske prehrane, što utječe na promjenu stila života ne samo bolesnika već i njegove obitelji i okruženja. Brojni bolesnici osjećaju se sputani bolešću te su često anksiozni, disforični, ograničeni, a prisutan je i strah od stigmatizacije na poslu i među prijateljima, pogotovo prilikom zajedničkih proslava ili odlaska u restorane. Problem je i nedovoljno terapijskih mogućnosti, odnosno manjak bezglutenskih namirnica na izbor u trgovinama i restoranima.[29] Poseban je problem prehrana u vrtićima i školama s obzirom na to da velik dio obrazovnih ustanova ne nudi bezglutenski jelovnik te stoga djeca

moraju konzumirati obroke pripremljene kod kuće, što je još jedan oblik financijskog i vremenskog opterećenja roditelja koji rade, a financije im ne omogućavaju boravak djece u privatnim vrtićima i školama. I to je jedan od faktora koji može pridonijeti stigmatizaciji djece. Kao posljedica toga može se javiti smanjena suradljivost u konzumaciji bezglutenske prehrane i posljedično smanjena kvaliteta života zbog komplikacija bolesti. Pritom bar djelomično može pomoći boravak u tzv. bezglutenskom kampu namijenjenom djeci u kojem mogu provoditi vrijeme neopterećena brigom o prehrani i stigmatizaciji.[30] Važno je da bolesnici pri postavljanju dijagnoze budu informirani o karakteristikama bolesti, kao i o bezglutenskoj prehrani te da od tog trenutka budu aktivno uključeni u odluke vezane uz terapiju i daljnje kontrole.[31]

Postoji nekoliko načina kojima se ispituje suradljivost bolesnika u pridržavanju bezglutenske dijete: upitnik CDAT,[32] direktan razgovor s bolesnikom, suradnja i komunikacija s nutricionistom i ostalim suradnicima, serološki testovi i endoskopska pretraga, iako sámo pitanje kontrole pridržavanja uputa o prehrani još nije međunarodno usuglašeno.[33] Općenito se može reći da je suradnja bolja u bolesnika koji su više educirani o samoj bolesti i važnosti prikladne prehrane. Pridržavanje uputa o prehrani ovisi i o psihološkom statusu bolesnika te je slabija suradnja u bolesnika koji su se osjećali anksiozno, depresivno ili su bili izloženi stresu.[34] Prelazak na bezglutensku prehranu težak je iz više razloga: u razvijenim zemljama namirnice koje prirodno sadržavaju gluten široko su zastupljene u svakodnevnoj prehrani, a prilikom kupovine potrebno je pažljivo proučiti listu sastojaka svakog proizvoda radi izbjegavanja namirnica koje sadržavaju gluten, što može oduzeti podosta vremena.[35] Iznimno je važno dovoljno vremena posvetiti kvalitetnom razgovoru da bi se bolesnicima pažljivo i detaljno objasnilo koje namirnice treba izbjegavati i kako pravilno čitati deklaracije. Stoga veliku ulogu u edukaciji i savjetovanju o prehrani imaju nutricionisti.[31] Nadalje, bezglutenske namirnice nisu svagdje dostupne.[36] U bolesnika koji imaju potporu grupe dokazan je veći postotak pridržavanja uputa o terapiji (66 – 90%).[34] U Republici Hrvatskoj djeluju Hrvatsko društvo za celijakiju, Udruga za celijakiju Primorsko-goranske županije, Udruga za skrb oboljelih od celijakije Istarske županije, Celivita, koji provode predavanja, radionice, okrugle stolove i savjetovanja.

Konačno se može reći da su pravilna edukacija, savjetovanje i kontinuirano pridržavanje uputa o prehrani te redovito praćenje bolesnika ključni čimbenici o kojima ovise stavljanje bolesti pod trajni nadzor, povlačenje simptoma, smanjenje mogućnosti pojave komplikacija te općenito poboljšanje kvalitete života.

Konzumiranje bezglutenske prehrane povlači za sobom i mogućnost razvitka nuspojava, npr., opstipacija, meteorizma, neadekvatnog unosa makronutrijenata, u prvom redu proteina i vlakana, B-vitamina te natrija, kalija i cinka, što pogotovo može biti problem u dječjoj dobi kada je prikladna prehrana bitna za pravilan rast i razvoj. Posljednjih nekoliko godina nastoji se poboljšati kvaliteta bezglutenske prehrane. Objavljen je podatak da je čak 81% bolesnika na bezglutenskoj prehrani u roku od dvije godine dobilo na tjelesnoj težini. Uzrok leži, s jedne strane, u oporavku sluznice te boljoj apsorpciji hranjivih tvari, ali i, s druge strane, u hiperkaloričnoj bezglutenskoj prehrani koja se uglavnom temelji na povećanom unosu ugljikohidrata. Usprkos porastu bezglutenske prehrane u zdravoj populaciji provedena su istraživanja koja nisu našla zdravstvenu korist ove prehrane u zdravih osoba.[7,35] Štoviše, izbjegavanje žitarica može postati potencijalni javnozdravstveni problem jer su one važan izvor raznih makronutrijenata i mikronutrijenata.[37] Postavlja se i pitanje sadržaja i količine GMO-a u bezglutenskim namirnicama, pogotovo genski modificiranog kukuruza koji se često dodaje u njih te mogućih negativnih posljedica na zdravlje bolesnika i razvoj bolesti uopće, no zasada nema važnih znanstvenih istraživanja koja bi rasvijetlila tu problematiku. S obzirom na sve navedene probleme s bezglutenskom prehranom, sve više bolesnika traži alternativnu terapiju. Kao mogućnosti u literaturi se navode potencijalna primjena inhibitora zonulina i tkivne transglutaminaze, uvođenje cjepiva i konzumacija probiotika, no sve je još u različitim fazama kliničkih istraživanja.[38]

Troškovi prije postavljanja dijagnoze

Prosječni godišnji troškovi prije postavljanja dijagnoze celijakije, uključujući troškove dijagnostike, procijenjeni su na 5457 $ po bolesniku, a u godini nakon dijagnosticiranja iznose 3339 $ (p-vrijednost < 0,001). Troškovi su posljedica mnogobrojnih provedenih dijagnostičkih postupaka i posjeta liječnicima primarne zdravstvene zaštite i specijalistima. Stoga se može uvidjeti da pravodobno postavljanje dijagnoze može donijeti znatne uštede u financijskom pogledu.[39]

Za Hrvatsku je procijenjeno da će u sljedećih 10 godina prosječni troškovi kasnije postavljene dijagnoze celijakije iznositi oko 11.171 € za odrasle u razdoblju od 6 godina od početka simptoma do dijagnoze i 3272 € za djecu, u razdoblju od 2 godine, a ukupni troškovi simptomatskih bolesnika iznosit će oko 64.671.751 €.[19]

Prava bolesnika i trošak liječenja u Republici Hrvatskoj

Prema podacima Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), u Republici Hrvatskoj osobe oboljele od celijakije, osigurane od HZZO-a, ostvaruju pravo na zdravstvenu zaštitu pod istim uvjetima kao i druge osigurane osobe sukladno Zakonu o obveznom zdravstvenom osiguranju te ne postoje posebna, zakonom propisana prava za oboljele od te dijagnoze. Na listama lijekova HZZO-a postoje namirnice, tj. brašno bez glutena za posebne medicinske potrebe koje se može propisivati samo bolesnicima s dokazanom celijakijom, na recept HZZO-a, i to u količini koja odgovara objektivnom stanju bolesnika sukladno članku 10. stavku 2. Pravilnika o načinu propisivanja i izdavanja lijekova na recept. Navedenim je propisano da liječnik primarne zdravstvene zaštite može osiguranoj osobi napisati recept za brašno bez glutena za potrebe liječenja do 30 dana. Konkretno, na osnovnoj listi postoji jedna namirnica, na dopunskoj listi dvije, odnosno brašno bez glutena, u obliku praška, 1 × 1 kg. Cijena originalnog pakiranja kreće se od 19,95 kn do 21,79 kn. Dok za brašno na osnovnoj listi nema doplate, za brašno na dopunskoj listi postoji doplata bolesnika u iznosu od 2,01 kn, odnosno 3,78 kn s PDV-om. HZZO financira 82,65%, odnosno 90% cijene lijeka na dopunskoj listi, ovisno o namirnici (tablica 3.).[40]

Nadalje, prema podacima HZZO-a, što se tiče godišnjeg utroška financijskih sredstava za liječenje celijakije na primarnoj, sekundarnoj i tercijarnoj razini, možemo uočiti da se daleko najviše troši upravo za lijekove na re-

Tablica 3. *Lista lijekova HZZO-a za bolesnike s celijakijom*
Table 3. *HZZO drug list for patients with celiac disease*

Lista lijekova HZZO-a / HZZO drug list	Šifra ATK / ATC code	Nositelj odobrenja / Authorisation holder	Zaštićeno ime lijeka / Brand drug name	Cijena u kn s PDV-om / Price in kuna with tax	Cijena u kn koju plaća HZZO s PDV-om / Price in kuna covered by HZZO	Doplata u kn s PDV-om / Participation in kuna with tax	Oznaka indikacije / Indication mark
osnovna / basic	V06DX02368	PRETTI d. o. o.	Mix B prašak, 1 × 1 kg	19,95	19,95	0,00	NV602
dopunska / supplemental	V06DX02366	G-M Pharma Zagreb d. o. o.	Brašno miks svijetlo, 1 × 1 kg	21,79	18,01	3,78	mv604
dopunska / supplemental	V06DX02367	G-M Pharma Zagreb d. o. o.	Bezglutensko brašno, 1 × 1 kg	20,01	18,01	2,01	mv604

Izvor: Statistika Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, 2015.

Tablica 4. *Godišnji utrošak financijskih sredstava za liječenje celijakije u RH, u kunama*
Table 4. *Yearly consumption of financial resources for celiac disease treatment in Croatia, in kuna*

Vrsta računa / Type of receipt	Naziv aktivnosti / Activity type	Broj računa / Receipt number	Osnovno osiguranje / Basic health insurance	Priznati iznos za naplatu od dopunskog osiguranja / Share covered by supplemental insurance	Iznos udjela osigurane osobe / Participation of insured person
BZZ	Stacionarna zdravstvena zaštita / Stationary health care	62	231.044,90	25.187,23	2.260,27
INO	Liječenje inozemnih osiguranika u RH / Treatment of insured foreigners in Croatia	26	2.151,02	197,61	80,70
POM	Ortopedski uređaji i pomagala / Orthopaedic devices and prostheses	11	13.563,37	176,36	0,00
PZZ	Hitna medicinska pomoć i sanitetski prijevoz /Emergency medical service and medical transport	4	44,22	0,00	0,00
PZZ	Lijekovi na recept / Drugs by prescription	12.276	2.381.492,73	66.470,00	11.390,00
PZZ	Primarna zdravstvena zaštita – Ugovor / Primary health care - Contract	198	7.418,46	0,00	0,00
SKZ	Specijalističko-konzilijarna zdravstvena zaštita – izvanbolnička i stacionari pri domovima zdravlja / Consultative specialist health care - outside a hospital and medical stations in health centers	81	6.694,65	2.353,22	683,69
SKZ	Stacionarna zdravstvena zaštita / Stationary health care	1.484	465.934,31	54.203,83	9.210,99
Ukupno / Total		13.842	3.108.343,66	148.588,25	23.625,65

Izvor: Statistika Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, 2015.

cept, što iz osnovnog i dopunskog osiguranja, a što kao nadoplata bolesnika. Nešto manje novaca troši se u području stacionarne zdravstvene zaštite. Financijska sredstva troše se i na, primjerice, ortopedska pomagala koja su nužna pacijentima s lokomotornim komplikacijama bolesti. Na tablici 4. možemo uočiti da su financijski troškovi liječenja celijakije u Republici Hrvatskoj visoki i iznose 3.108.343,66 kn u sklopu osnovnog osiguranja, a 23.625,65 kn za bolesnika, no i dalje su troškovi prije postavljanja dijagnoze viši od onih nakon dijagnoze bolesti (tablica 4.).[41]

Bez obzira na to što u Republici Hrvatskoj postoje namirnice koje su na listi HZZO-a, bolesnici sami kupuju u trgovinama i druge bezglutenske namirnice te je i to financijsko opterećenje i jedan od razloga zašto se bolesnici uvijek ne pridržavaju uputa o prehrani. Štoviše, troškovi bezglutenskih namirnica u trgovinama viši su od 200% u odnosu prema namirnicama namijenjenima općoj populaciji, odnosno onima u kojima se ne pridaje pažnja sadržavaju li gluten.[35] Neke zapadne zemlje doskočile su tom problemu oslobađanjem bezglutenskih namirnica od poreza (primjerice, Kanada).[31]

Zaključak

Celijakija je velik, nažalost još neprepoznat javnozdravstveni problem koji poprima globalne razmjere. Javlja se i u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju, u bilo kojoj životnoj dobi, s raznolikom kliničkom slikom koja zahvaća gotovo sve organske sustave. Ne postoji usuglašenost oko provođenja masovnog probira. Celijakija utječe na život bolesnika i na njihovu okolinu. Utječe na fizičko, ali i psihičko zdravlje jer dovodi do straha od stigmatizacije i anksioznosti. Postoji samo jedna terapijska mogućnost u obliku bezglutenske prehrane, što iziskuje od bolesnika promjenu životnog stila i navika, no pravilnim pridržavanjem prehrane simptomi bolesti mogu se povući te se kvaliteta života bolesnika može poboljšati. Bez obzira na sve veći broj istraživanja i objavljenih radova, svijest o bolesti nije na dovoljnoj razini da bi se bolest u većine oboljelih otkrila u ranom stadiju, što ima važnu ulogu u sprječavanju komplikacija koje narušavaju kvalitetu života bolesnika, povisuju mortalitet i donose dodatno financijsko opterećenje ne samo bolesnicima već i cjelokupnomu zdravstvenom sustavu. Dodatno opterećenje čine i mnogobrojne dijagnostičke pretrage i liječenja kojima se bolesnici podvrgavaju dok im se ne postavi ispravna dijagnoza. Velik broj bolesnika još se vodi pod drugim dijagnozama, od crijevne malapsorpcije do dijagnoza izvan gastrointestinalnog sustava. Uočavajući trend brzog porasta prevalencije u posljednjih nekoliko desetljeća, iznimno je važno više uložiti u edukaciju zdravstvenih djelatnika, ali i javnosti da bi se potaknula senzibilizacija

o problematici bolesti i (ne)dostupnosti bezglutenske prehrane te njezinoj kvaliteti. Bolesnicima treba pristupiti individualno, ali i multidisciplinarno jer su za liječenje i kontrolu bolesti potrebni aktivno sudjelovanje bolesnika i suradnja liječnika obiteljske medicine, gastroenterologa, nutricionista i mnogih drugih struka, ovisno o simptomima kojima se bolesnici prezentiraju. Potrebno je provoditi i kvalitetnu edukaciju bolesnika i njihovih obitelji kako bi se bolest brže i lakše stavila pod kontrolu, ali i da bi se popravio psihički status bolesnika. Konačno, iznimno je važno oblikovati i jasnu zdravstvenu politiku radi poboljšanja zdravstvenog stanja i kvalitete života bolesnika.

LITERATURA

1. *Čuković-Čavka S, Crnčević Urek M, Brinar M, Turk N.* Celijakija u odrasloj dobi. Medicus 2012;21(2):179–86.
2. *Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F i sur.; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology*. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut 2014;63(8):1210–28.
3. *Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ.* The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7(4):204–13.
4. *Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR i sur.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54(1):136–60.
5. *Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K i sur.* Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. United European Gastroenterol J 2015;3(2):106–20.
6. *Ehsani-Ardakani MJ, Rostami Nejad M, Villanacci V i sur.* Gastrointestinal and non-gastrointestinal presentation in patients with celiac disease. Arch Iran Med 2013;16(2):78–82.
7. *Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC i sur.* The Spectrum of Differences between Childhood and Adulthood Celiac Disease. Nutrients 2015;7(10):8733–51.
8. *Lasa JS, Zubiaurre I, Soifer LO.* Risk of infertility in patients with celiac disease: a meta-analysis of observational studies. Arq Gastroenterol 2014;51(2):144–50.
9. *Lauret E, Rodrigo L.* Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions. BioMed Res Int 2013;2013:127589.
10. *Abdul Sultan A, Crooks CJ, Card T, Tata LJ, Fleming KM, West J.* Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: a competing risk analysis. Gut 2015; 64(8):1220–6.
11. *Zingone F, Swift GL, Card TR, Sanders DS, Ludvigsson JF, Bai JC.* Psychological morbidity of celiac disease: A review of the literature. United European Gastroenterol J 2015;3(2):136–45.
12. *Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC i sur.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut 2013;62(1):43–52.
13. *Rubio-Tapia A, Murray JA.* Classification and management of refractory celiac disease. Gut 2010;59(4):547–57.
14. *Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP.* Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(4):445–50.
15. *Catassi C, Gatti S, Fasano A.* The new epidemiology of celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59(Suppl 1):S7–9.
16. *Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PH.* Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. BMJ 2015;351:h4347.
17. *Byass P, Kahn K, Ivarsson A.* The Global Burden of Childhood Coeliac Disease: A Neglected Component of Diarrhoeal Mortality? PLoS ONE 2011;6(7):e22774.
18. *Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F.* Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. Gastroenterology 2009;137(1):88–93.
19. *Greco L, Timpone L, Abkari A i sur.* Burden of celiac disease in the Mediterranean area. World J Gastroenterol 2011;17(45):4971–8.
20. *Mardini HE, Westgate P, Grigorian AY.* Racial Differences in the Prevalence of Celiac Disease in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009–2012. Dig Dis Sci 2015;60(6):1738–42.
21. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Odjel za SKZ i bolničku zdravstvenu zaštitu, BSO obrazac 2015. g. (redovita prijava, dnevna bolnica). Dostupno u: Godišnja baza hospitalizacija Hrvatske Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-javno-zdravstvo/odjel-za-skz-i-bolnicku-zdravstvenu-zastitu/, pristupljeno: 9. 5. 2016.
22. *Kupper C.* Dietary guidelines and implementation for celiac disease. Gastroenterology 2005;128(4 Suppl 1):S121–7.
23. *Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM i sur.* Endoscopic and histological findings in the duodenum of adults with celiac disease before and after changing to a gluten-free diet: a 2-year prospective study. Endoscopy 2006;38(7):702–7.
24. *Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F.* Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. Am J Clin Nutr 2004;79(4):669–73.
25. *Kotze LMS.* Celiac disease in Brazilian patients: associations, complications and causes of death. Forty years of clinical experience. Arq Gastroenterol 2009;46(4):261–9.
26. *Grace-Farfaglia P.* Bones of contention: bone mineral density recovery in celiac disease–a systematic review. Nutrients 2015;7(5): 3347–69.
27. Uredba Komisije (EZ) br. 41/2009 od 20. siječnja 2009. o sastavu i označivanju hrane prikladne za osobe intolerantne na gluten. Dostupno na: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R0041&from=DE. Pristupljeno: ???
28. *Akobeng AK, Thomas AG.* Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;27(11):1044–52.
29. *Rodríguez Almagro J, Hernández Martínez A, Lucendo AJ, Casellas F, Solano Ruiz MC, Siles González J.* Health-related quality of life and determinant factors in celiac disease. A population-based analysis of adult patients in Spain. Rev Esp Enferm Dig 2016;108(4): 181–9.
30. *Knez R, Ružić K, Nikšić M, Peršić M.* Kvaliteta života djece oboljele od celijakije i utjecaj bolesti na cijelu obitelj. Medicina Fluminensis 2011;47(1):48–52.
31. *Ludvigsson JF, Card T, Ciclitira PJ i sur.* Support for patients with celiac disease: A literature review. United European Gastroenterol J 2015;3(2):146–59.
32. *Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB i sur.* A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7(5):530–6, 536.e1–2.
33. *Fueyo-Díaz R, Gascón-Santos S, Asensio-Martínez Á, Sánchez-Calavera MA, Magallón-Botaya R.* Transcultural adaptation and validation of the Celiac Dietary Adherence Test. A simple questionnaire to measure adherence to a gluten-free diet. Rev Esp Enferm Dig 2016;108(3):138–44.
34. *Hall NJ, Rubin G, Charnock A.* Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;30(4):315–30.
35. *Missbach B, Schwingshackl L, Billmann A i sur.* Gluten-free food database: the nutritional quality and cost of packaged gluten-free foods. PeerJ 2015;3:e1337.
36. *Rashtak S, Murray JA.* Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. Aliment Pharmacol Ther 2012;35(7):768–81.
37. *Shewry PR, Hey SJ.* Do we need to worry about eating wheat? Nutr Bull 2016;41(1):6–13.
38. *Bakshi A, Stephen S, Borum ML, Doman DB.* Emerging therapeutic options for celiac disease: potential alternatives to a gluten-free diet. Gastroenterol Hepatol (NY) 2012;8(9):582–8.
39. *Long KH, Rubio-Tapia A, Wagie AE i sur.* The economics of celiac disease: a population-based study. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32(2):261–9.
40. *Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.* Lista lijekova HZZO-a za bolesnike s celijakijom; 2015. Dostupno pri: Službenik za informiranje Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, dostupno na: http://www.hzzo.hr/pravo-na-pristup-informacijama/, pristupljeno: 3. 2. 2016.
41. *Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.* Godišnji utrošak financijskih sredstava u RH za liječenje celijakije; 2015. Dostupno pri: Službenik za informiranje Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, dostupno na: http://www.hzzo.hr/pravo-na-pristup-informacijama/, pristupljeno: 9. 2. 2016.

https://doi.org/10.26800/LV-140-9-10-36

PRISILNI SMJEŠTAJ OKRIVLJENIKA KAO DUŠEVNO OBOLJELIH OSOBA – ustavni i konvencijski standardi u praksi hrvatskih sudova

FORCED ACCOMMODATION OF MENTALLY ILL DEFENDANT – constitutional and conventional standards in Croatian jurisprudence

IVANA ĐURAS[1]

Deskriptori: Mentalni poremećaji – zakonodavstvo; Prisilni smještaj mentalnih bolesnika – zakonodavstvo; Prava pacijenata – zakonodavstvo; Ljudska prava – zakonodavstvo; Sudska psihijatrija; Vještačenje; Kazneno zakonodavstvo; Hrvatska

Sažetak. Članak obrađuje problematiku zaštite ustavnih prava duševno oboljelih osoba kojima je u sudskim postupcima određen prisilni smještaj i koje su vještačene radi utvrđivanja njihova stanja ubrojivosti. Ustavni sud Republike Hrvatske u svojim odlukama vezanima za prisilni smještaj i vještačenje te posebno osjetljive populacije primjenjuje standarde utvrđene judikaturom Europskog suda za ljudska prava u kontekstu ocjene prava na pravično suđenje. Sadržaj tog ustavnog prava, propisanog člankom 29. Ustava Republike Hrvatske, ograničen je na procesna jamstva pravičnog suđenja pa Ustavni sud, ocjenjujući navode ustavne tužbe sa stajališta tog ustavnog prava, ispituje eventualno postojanje procesnih povreda u postupcima pred sudovima i na temelju toga ocjenjuje je li postupak bio vođen na način koji je duševno oboljeloj osobi osigurao pravično suđenje. Dosljedna implementacija zakonodavnih rješenja propisanih Zakonom o zaštiti osoba sa duševnim smetnjama i Zakonom o zaštiti prava pacijenata u sudske odluke obrana je prava duševno oboljelih osoba na pravično suđenje.

Descriptors: Mental disorders – legislation and jurisprudence; Commitment of mentally ill – legislation and jurisprudence; Patient rights – legislation and jurisprudence; Human rights – legislation and jurisprudence; Forensic psychiatry; Expert testimony; Criminal law; Croatia

Summary. The following article deals with issues of protection of constitutional and convention rights of mentally ill defendants who were in forced accommodation. In court proceedings experts in psychiatry usually determine mental state and ability of defendants to participate in court process. The Constitutional court of the Republic of Croatia in its decisions relating to forced accommodation of mentally ill defendants applies standards established by the European Court of Human Rights in the context of the assessment of the right to a fair trial. The content of the constitutional right to a fair trial prescribed by Article 29 of the Constitution of the Republic of Croatia is limited to procedural guarantees of fair trial, and the Constitutional court, considering the allegations of constitutional complaint from the standpoint of this constitutional right, examines the possible existence of procedural violations in proceedings before courts and, on that basis, the procedure was conducted in a way that a fair trial was provided to the mentally ill person as the applicant of the constitutional complaint. The consistent implementation of legislative solutions provided by the Law on protection of persons with mental disorders and the Law on the protection of patients' rights in court decisions is the first line of defense of their right of mentally ill persons to a fair trial. This high democracy standard is necessary due to protection of that vulnerable population.

Liječ Vjesn 2018;140:267–273

Cilj ovoga stručnog članka jest upoznati liječnike vještake sudske medicine psihijatrijske specijalnosti s judikaturom redovitih sudova u Republici Hrvatskoj i ustavnosudskom zaštitom najosjetljivije skupine pacijenata – onih što su počinili kazneno djelo u stanju neubrojivosti zbog neke duševne bolesti ili duševnog poremećaja, a koji su, prema praksi sudskomedicinskih vještaka, takve težine i naravi da je radi zaštite i pacijenta okrivljenika i njegove bliže okoline i društva u cjelini, jedina opravdana mjera u preventivno-represivnom pogledu smještaj u psihijatrijsku ustanovu.

Nakon nužnih preliminarnih koraka, koje prema takvom rizičnom pacijentu poduzima u svojoj stručnoj specijalnosti psihijatrija, slijedi pravni odgovor na pitanja kao što su: odgovornost za počinjeno kazneno djelo, naknada štete, i materijalne i nematerijalne, nastavak mjera sigurnosti ili mjera opreza prema rizičnim pacijentima osuđenicima i dr. Pred sudovima u predviđenim sudskim postupcima nerijetko zbog prirode stvari i posebno osjetljive populacije osuđenih ili tuženih osoba koje su ujedno i psihički bolesne, pa čak i vještačene kao neubrojive, nastavljaju se zakonski predviđene mjere i radnje koje će izrečene u sudskim odlukama, presudama ili rješenjima, uz liječenje i saniranje primarnih zdravstvenih posljedica

[1]**Ustavni sud Republike Hrvatske** (Ivana Đuras, dipl. iur., samostalna ustavnosudska savjetnica)

Adresa za dopisivanje: I. Đuras, Ustavni sud Republike Hrvatske, Trg svetog Marka 4, 10000 Zagreb

Primljeno 18. prosinca 2017., prihvaćeno 9. srpnja 2018.

kod pacijenta okrivljenika, kao cilj imati i njegovo ozdravljenje u realnim okvirima svakoga konkretnog slučaja i željeni uspješni povratak u društvo te reintegraciju.

Sukladno prethodno navedenim ciljevima koje ostvaruje sudska praksa prema neubrojivim osobama, dakle pacijentima psihijatrijske etiologije i ujedno okrivljenicima ili štetnicima, razmotrena je recentna ustavnosudska praksa, koja na razini zaštite temeljnih ljudskih prava i sloboda svakoga čovjeka, osobito prava na život, slobodu, liječenje, pravično suđenje, zaštitu doma i obitelji i dr., znači posljednju mogućnost zaštite u hrvatskome pravnom sustavu, slijedom čega podnositelji ustavnih tužba mogu pokušati dokazati povredu svojih temeljnih ljudskih prava i sloboda pred Europskim sudom za ljudska prava u Strasbourgu pozivajući se na imanentne odredbe Konvencije za zaštitu ljudskih prava i temeljnih sloboda.[1]

Ustavne tužbe

Ustavne tužbe podnositelja, koji su ujedno duševno oboljele osobe, a u zakonodavstvu Republike Hrvatske nazivaju se neubrojivim osobama,[2] vezane su većinom uz određivanje prisilnog smještaja i zakonitoga psihijatrijskog vještačenja.[3]

Praksa Europskog suda za ljudska prava[4] obvezatna je za sudove država potpisnica, kao i država članica Europske unije, slijedom čega je obvezujuća i za Republiku Hrvatsku. ESLJP je u nekoliko odluka zauzeo važne standarde prilikom odlučivanja o pravima duševno oboljelih osoba, koje je u svoju praksu ugradio i Ustavni sud.

Osnovni standard utvrđen je u presudi *Varbanov protiv Bugarske*[5] kojom su postavljena tri „minimalna" uvjeta za pritvaranje osobe zbog duševne bolesti. Prema navedenoj presudi, mora se pouzdano dokazati („objektivnim medicinskim vještačenjem") da je riječ o duševno oboljeloj osobi (osim u slučaju hitnih postupaka), duševni poremećaj osobe „mora biti takva stupnja težine da doista nalaže prisilno zatvaranje" i valjanost daljnjeg zatvaranja „ovisi o trajanju utvrđenoga duševnog poremećaja" (drugim riječima, produljenje pritvaranja osobe ovisi o „intenzitetu poremećaja", što iziskuje daljnje psihijatrijske dokaze temeljene na objektivnome medicinskom vještačenju).

Zadaća je ponajprije mjerodavnih tijela (sudova i drugih upravnih tijela) da ocijene dokaze koji su pred njima izvedeni u konkretnom predmetu te zatim donesu odluku o tome treba li pojedinac biti lišen slobode kao „duševni bolesnik". U ustavnopravnom kontekstu to znači da mjerodavna tijela (sudovi) moraju detaljno ispitati svako lišenje slobode kako bi osobe lišene slobode uživale djelotvornu procesnu zaštitu protiv svojevoljnog/arbitrarnog pritvaranja.

Cilj zaštite duševno bolesnih osoba sadržan je u članku 5. stavku 1. točka (e) Konvencije koji između ostalog propisuje da svatko ima pravo na slobodu i osobnu sigurnost te da se nitko ne smije lišiti slobode, osim (...) ako se radi o pritvaranju umobolnika (...) i u postupku propisanom zakonom. Stoga, radi poštovanja citiranoga konvencijskog prava, ako se radi o zakonitom lišenju slobode, postupak koji dovodi do prisilnog smještaja pojedinca u psihijatrijsku ustanovu mora nužno pružiti jasna i učinkovita jamstva protiv svojevoljnosti s obzirom na ranjivost osoba koje pate od duševnih poremećaja i potrebu da se iznesu vrlo važni razlozi kojima se opravdava svako ograničenje prava na slobodu. Imanentan tom konvencijskom pravu jest članak 22. Ustava Republike Hrvatske.[6]

Normativna podloga

U odnosu prema ustavnoj i konvencijskoj praksi zaštite duševno oboljelih osoba, mjerodavnim se pokazuje Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama,[7] Zakon o zaštiti prava pacijenata[8] te Zakon o kaznenom postupku.[9] Ustav i Konvencija na najvišoj razini propisuju zaštitu osoba s duševnim smetnjama i postavljaju osnovni standard za spomenuta legislativna rješenja. U nastavku se daje prikaz mjerodavnog zakonodavstva u dijelovima koji su iskorišteni prilikom ocjene ustavnih tužba koje su podnijele neubrojive osobe.

Člankom 16. stavkom 2. Ustava propisano je da svako ograničenje slobode ili prava mora biti razmjerno naravi potrebe za ograničenjem u svakome pojedinom slučaju. Članak 22. Ustava ističe da su čovjekova sloboda i osobnost nepovredive te da se nikomu ne smije oduzeti ili ograničiti sloboda, osim kada je to određeno zakonom, o čemu odlučuje sud.

Pravo na slobodu osoba s duševnim smetnjama (prema tekstu Konvencije: umobolnika) zajamčeno člankom 5. stavkom 1. točkom (e) Konvencije, može se ograničiti samo pod uvjetima i u slučajevima propisanim Konvencijom, pri čemu su članak 22. Ustava i članak 5. stavak 1. točka (e) Konvencije međusobno usporedivi.

Člankom 318. Zakona o kaznenom postupku („Narodne novine" broj 152/08., 76/09., 89/11. i 121/11. – pročišćeni tekst, 143/12. i 56/13., u daljnjem tekstu: ZKP/08) propisano je da ako u mišljenju vještaka ima proturječnosti ili nedostataka ili se pojave osnove sumnje u točnost danog mišljenja, a ti se nedostaci ili sumnja ne mogu ispraviti ponovnim ispitivanjem vještaka, zatražit će se mišljenje drugog vještaka.

Ključni zakon koji je detaljno propisao zaštitu osoba s duševnim smetnjama noveliran je 2014. godine. Novi ZZoDS u bitnome nije mijenjao niti odstupio od osnovnih načela i standarda postupanja prema osobama s duševnim smetnjama, već je ojačao prava i propisao bolju zaštitu osoba s duševnim smetnjama i uskladio ih u prvom redu s međunarodnim dokumentima[10] te sa Zakonom o kaznenom postupku. Zakonodavac je osobitu pozornost posvetio potrebama iz prakse, što se, prije svega, odnosi na mogućnost psihijatrijskog liječenja neubrojive osobe na

[1] „Narodne novine – Međunarodni ugovori" br. 18/97, 6/99 – pročišćeni tekst, 8/99 – ispravak, 14/02 i 1/06, dalje u tekstu: Konvencija.

[2] U daljnjem tekstu kod analize ustavnih tužba nazivamo ih podnositeljima.

[3] Ako su ispunjene sve potrebne pretpostavke za ocjenu ustavnih tužba, Ustavni ih sud rješava odlukama (meritorno rješavanje). Međutim, kada se ustavnom tužbom osporava rješenje kojim su određeni upućivanje i prisilno zadržavanje podnositelja upravo radi obavljanja vještačenja koje je nužno radi ocjene njegove raspravne sposobnosti, zauzeto je stajalište da se ne radi o pojedinačnom aktu iz članka 62. Ustavnog zakona o Ustavnom sudu te se donosi rješenje o odbačaju ustavne tužbe.

[4] U daljnjem tekstu: ESLJP.

[5] Presuda od 5. listopada 2000., zahtjev br. 31365/96, § 45.

[6] „Narodne novine" br. 56/90, 135/97, 113/00, 28/01, 76/10 i 5/14.

[7] „Narodne novine" br. 76/14; u daljnjem tekstu: ZZoDS.

[8] „Narodne novine" br. 169/04 i 37/08; u daljnjem tekstu: ZoZPP.

[9] „Narodne novine" br. 152/08, 76/09, 89/11, 121/11 – pročišćeni tekst, 143/12, 56/13, 145/13, 152/14 i 70/17; u daljnjem tekstu: ZKP.

[10] Konvencija za zaštitu ljudskih prava i temeljnih sloboda, Konvencija o zaštiti ljudskih prava i dostojanstva ljudskog bića u pogledu primjene biologije i medicine, UN-ova Konvencija o pravima osoba s invaliditetom, praksa Europskog suda za ljudska prava i dr.

slobodi, mogućnost davanja izjave za slučaj buduće nesposobnosti za davanje pristanka, unaprjeđenje odredaba koje propisuju dobrovoljni smještaj. Posebna pozornost usmjerena je i unaprjeđenju teksta Zakona s obzirom na pojačanu zaštitu djece s duševnim smetnjama.

ZZoDS u glavi VI. detaljno propisuje uvjete zadržavanja i smještaja osobe s duševnim smetnjama u psihijatrijsku ustanovu, kojima su obuhvaćeni dobrovoljni smještaj, smještaj bez pristanka, prisilno zadržavanje i prisilni smještaj, produženje prisilnog smještaja i pravni lijekovi. Također su uređena pitanja otpusta iz psihijatrijske ustanove, prijevremenog otpusta i privremenog izlaska.

Uz dobrovoljni smještaj i prisilni smještaj uvedena je i treća kategorija smještaja neubrojivih osoba – smještaj bez pristanka – što je usklađeno s presudama ESLJP-a u predmetima *H. L. protiv Ujedinjenog Kraljevstva* (2004.), *Shtukaturov protiv Rusije* (2008.), *S. protiv Bugarske* (2012.) i *S. protiv Češke Republike* (2012.), kao i po uzoru na komparativna legislativna rješenja. Smještaj bez pristanka odnosi se na osobe s duševnim smetnjama za koje je pristanak dala osoba od povjerenja ili zakonski zastupnik (zamjenski pristanak), čijim je rješenjem omogućeno usklađivanje s međunarodnim standardima.

Odredbe kojima je propisan prisilni smještaj promijenjene su u pogledu postupanja policijskih službenika. Prethodnim ZZoSD-om propisano je trajanje prijma do 72 sata, tijekom kojih nema sudske zaštite za primljenu osobu sve do odluke psihijatra o prisilnom zadržavanju. U skladu s člankom 5. Konvencije novim je ZZoDS-om to vrijeme skraćeno na do 48 sati te je dodatni oblik zaštite prava na slobodu osoba s duševnim smetnjama.

Procesne odredbe ZZoDS-a propisale su specijalizacije sudaca koji u županijskim sudovima odlučuju u postupcima prisilnog smještaja u psihijatrijsku ustanovu (članak 34.), a proširene su i ovlasti županijskih sudova tako da nisu vezani samo mišljenjem vještaka psihijatra, već mogu utvrđivati sve činjenice i izvoditi dokaze važne za donošenje sudske odluke neovisno o prijedlozima stranaka, čime je ispunjena jedna od traženih mjera pri ispunjenju presude Europskog suda za ljudska prava u predmetu *X i Y protiv Hrvatske* (2011.).

U skladu s člankom 12. Konvencije o pravima osoba s invaliditetom propisano je i da osobe lišene poslovne sposobnosti ili djelomično lišene poslovne sposobnosti mogu radi zaštite svojih prava i interesa poduzimati radnje u postupku sukladno njihovoj sposobnosti shvaćanja značenja poduzetih radnja i pravnih posljedica.

Iako je prethodno vrijedeći ZZoDS propisivao mogućnost sudjelovanja osobe s duševnim smetnjama na raspravi koja se može održati u psihijatrijskoj ustanovi, praksa je pokazala da su se rasprave održavale u prostoru suda i redovito u odsutnosti osobe s duševnim smetnjama o čijem se smještaju odlučivalo. Novim ZZoDS-om izmijenjene su odredbe koje se odnose na sudjelovanje osoba s duševnim smetnjama u postupku tako da je propisano obvezatno sudjelovanje osobe s duševnim smetnjama na raspravi koja se mora održati u psihijatrijskoj ustanovi, a samo iznimno na sudu. Time je osigurano pravo osobe s duševnim smetnjama da sudjeluje u postupku koji se na nju odnosi u skladu s pravnim stajalištem zauzetim u presudi ESLJP-a u predmetu *Shtukaturov protiv Rusije* (2008.), a osiguranjem prisutnosti osobe s duševnim smetnjama na glavnoj raspravi ispunjava se i jedna od generalnih mjera u predmetu *X i Y protiv Hrvatske* (2011.).

Sudska je praksa pokazala manjkavosti u postupcima vještačenja, što je osobito vidljivo u manjim sredinama gdje su vještaci redovito i zaposlenici psihijatrijskih ustanova te odlučuju o prisilnom zadržavanju osobe u sudskom postupku. ZZoDS-om je uvedena mogućnost da sud može, a na prijedlog prisilno zadržane osobe ili njezina odvjetnika mora pribaviti pisani nalaz i mišljenje jednog od vještaka psihijatra koji nije zaposlen u psihijatrijskoj ustanovi u kojoj se nalazi zadržana osoba, čime su ispunjeni zahtjevi koje postavljaju članci 5. i 6. Konvencije, a tiču se prava na zaštitu od svojevoljnog odlučivanja o pitanju slobode kretanja te prava na kvalitetno vještačenje u sudskom postupku.

Glava VII.[11] uvela je kao novinu psihijatrijsko liječenje neubrojive osobe na slobodi koje određuje sud u kaznenom postupku kada su ispunjeni kriteriji za prisilni smještaj neubrojive osobe (postojanje teže duševne smetnje i vjerojatnost ponovnog počinjenja težega kaznenog djela), ali je za uklanjanje opasnosti od ponovnog počinjenja težega kaznenog djela dostatno liječenje neubrojive osobe na slobodi. Obvezatno psihijatrijsko liječenje na slobodi bilo je propisano i nekadašnjim kaznenim zakonodavstvom, ali kao sigurnosna mjera, dok se, prema ZZoDS-u, ponovo uvodi zbog važnosti rehabilitacije i resocijalizacije osoba koje su počinile kažnjivo djelo u neubrojivu stanju. Prihvaćeno je stajalište da je za uklanjanje opasnosti dostatno liječenje na slobodi, kao i zbog tendencije deinstitucionalizacije ustanova, što se provodi radi poboljšanja kvalitete usluga i kvalitete života osoba s duševnim smetnjama. Ovakvo liječenje određuje se prvi put u trajanju od šest mjeseci s mogućnošću produljenja. ZZoDS-om je razrađeno i postupanje tijela koja se „bave" neubrojivim osobama (psihijatrijska ustanova i sud).

Ako neubrojiva osoba bez opravdanog razloga ne započne liječenje na slobodi, mjerodavni će sud donijeti rješenje o određivanju prisilnog smještaja neubrojive osobe u psihijatrijsku ustanovu u trajanju od 30 dana, a nakon proteka tog roka psihijatrijsko liječenje neubrojive osobe nastavit će se na slobodi, osim ako na prijedlog psihijatrijske ustanove sud ne donese rješenje o produženju prisilnog smještaja. Ako je unatoč liječenju došlo do pogoršanja zdravstvenog stanja neubrojive osobe, sud će pokrenuti postupak za prisilni smještaj te osobe u psihijatrijsku ustanovu prema odredbama za civilni smještaj. U VII. glavi ZZoDS-a propisani su i postupci određivanja, provođenja i produljenja prisilnog smještaja te otpust, a kao novina uvedena je i mogućnost zamjene prisilnog smještaja psihijatrijskim liječenjem na slobodi, ali tek nakon proteka roka od šest mjeseci na koji je prvi put bio određen prisilni smještaj neubrojive osobe od suda u kaznenom postupku.

Mjere prisile propisane glavom VIII. ZZoDS-a ograničene su samo na opasnosti koje proizlaze iz ponašanja osoba s duševnim smetnjama kojima se ugrožavaju zdravlje ili život njih samih ili drugih osoba, dok je izostavljena mogućnost primjene tih mjera pri oštećenju ili uništenju imovine. Propisano je načelo proporcionalnosti vezano uz trajanje mjera prisile, a navedena je i potreba za primjenu neprisilnih mjera. Propisane novine u skladu su s člankom 3. Konvencije za zaštitu ljudskih prava i temeljnih sloboda te pravnim stajalištima Europskog suda za ljudska prava u predmetu *Bureš protiv Češke Republike* (2012.).

[11] Naslova „Neubrojive osobe u kaznenom postupku".

Članak 10. ZoZPP-a propisao je da pacijent ima uvijek pravo tražiti drugo stručno mišljenje o svojem zdravstvenom stanju (članak 8. stavak 1. ZoZPP-a), a da je drugo stručno mišljenje iz tog stavka pacijentu, na usmeni ili pisani zahtjev, obvezatan dati svaki zdravstveni radnik visoke stručne spreme i odgovarajuće specijalizacije, koji nije sudjelovao u izravnom pružanju određenog oblika zdravstvene usluge pacijentu (prema članku 9. ZoZPP-a). Naime, člankom 8. ZoZPP-a propisano je pravo pacijenta na obaviještenost o svim okolnostima vezanima uz njegovo zdravstveno stanje i liječenje na način prilagođen i razumljiv svakom pojedincu.

Praksa Ustavnog suda RH – tri slučaja

Iz slučaja u povodu ustavne tužbe podnositelja (okrivljenika u kaznenom postupku) proizlazi da je uhićen zbog postojanja osnovane sumnje na počinjenje kaznenog djela prijetnje, zbog čega su provedene pretraga doma i drugih prostorija podnositelja i pretraga pokretne stvari (osobnog računala). Od podnositelja je oduzeta veća količina vatrenog oružja, eksplozivnih tvari i streljiva, a tijekom istrage provedeno je psihijatrijsko vještačenje podnositelja od sudske vještakinje za psihijatriju koja je zaposlenik Bolnice za osobe lišene slobode. Dijagnoza paranoidne shizofrenije postavljena je nakon dva susreta vještakinje i podnositelja u navedenoj bolnici, a utvrđeno je da podnositelj do vremena postavljanja sporne dijagnoze nije bio psihijatrijski liječen. Općinsko državno odvjetništvo podnijelo je protiv podnositelja optužnicu zbog počinjenja kaznenog djela nedopuštenog posjedovanja, izrade i nabavljanja oružja i eksplozivnih tvari u neubrojivu stanju, a raspravnu sposobnost ocjenjivao je liječnik vještak psihijatrijske struke koji je prilikom ocjenjivanja raspravne sposobnosti iskazao da je podnositelj raspravno sposoban i da nije opasan za okolinu. Podnositelj je predlagao ponovno provođenje vještačenja radi procjene opravdanosti prisilnog smještaja od neovisnog liječnika vještaka psihijatrijske struke. Prvostupanjskom presudom utvrđeno je da je podnositelj počinio kazneno djelo u neubrojivu stanju i na osnovi vještačkog nalaza rješenjem suda podnositelju je određen prisilni smještaj temeljem članka 554. stavka 1. ZKP-a/08 u trajanju od šest mjeseci. Podnositelj se obraćao Povjerenstvu za zaštitu pacijenata grada Zagreba, koje je utvrdilo da podnositelj nije ostvario zakonsko pravo na drugo stručno mišljenje, da bude potpuno obaviješten o svim dijagnostičkim i terapijskim postupcima koji su prema njemu primijenjeni te da ostvari pravo odbiti propisanu medikamentnu terapiju, što su on osobno i njegovi roditelji izričito zatražili. Ustavni sud ukinuo je osporene presude odlukom o prihvaćanju ustavne tužbe[12] navodeći da nije našao opravdani razlog ili druge objektivne okolnosti, koje bi dopustile da podnositelja institucionalno vještači sudski vještak psihijatrijske struke, a koji je istodobno bio zadužen za liječenje podnositelja u Bolnici za osobe lišene slobode, i smatrajući da se provođenje spornog vještačenja ne doima pravično u odnosu prema podnositelju te nije zakoniti temelj za donošenje osporene prvostupanjske presude.

U izloženom slučaju utvrđena je povreda prava na pravično suđenje, jer redoviti sudovi nisu iznijeli ozbiljne, relevantne i dostatne razloge za svoje odluke, odnosno svoja pravna stajališta nisu obrazložili na način koji bi uklonio sumnju u arbitrarnost postupanja i odlučivanja. Razlozi su to što su obje presude obrazložene samo pozivanjem na vještačenje ili pozivanjem na mišljenje vještaka koji je u trenutku vještačenja i liječio podnositelja, a kojeg je odabrala, sukladno zakonskim propisima, suprotstavljena strana (općinski državni odvjetnik) i čiji vještački nalaz i mišljenje podnositelj nije mogao na jednak način provjeriti ili preispitati provođenjem predloženoga drugog vještačenja. Stoga su postojale objektivna potreba za preispitivanjem navodâ vještaka psihijatra, koji su primjedbama podnositelja dovedeni u pitanje, provođenjem drugog, institucionalnog vještačenja od neovisnog vještaka psihijatrijske struke koji ujedno nije liječnik podnositelja ustavne tužbe, kao i potreba za dovođenjem tih navoda u korelaciju sa zahtjevima mjerodavne materijalnopravne zakonske norme.

U predmetu broj: U-III-1048/2015 Ustavni sud također je donio odluku[13] o prihvaćanju ustavne tužbe u odnosu prema zakonitosti prisilnog smještaja. U navedenom slučaju podnositelj je kao službeni vozač Općinskog suda u neubrojivu stanju dulje vrijeme pratio jednog od sudaca te mu ozbiljno prijetio i u jednom trenutku nasilno mu uzeo i zadržao naočale. Prvostupanjskom presudom utvrđeno je da je podnositelj u stanju neubrojivosti počinio kaznena djela prijetnje, nametljivog ponašanja i krađe te mu je određen prisilni smještaj u psihijatrijsku ustanovu u trajanju od šest mjeseci.

Na temelju članka 46. stavaka 1. i 2. ZZODS-a podnositelj je osobno uputio molbu psihijatrijskoj ustanovi da mu se omogući privremeni izlazak u trajanju od 12 sati radi pribavljanja drugoga liječničkog mišljenja o njegovoj ubrojivosti. Navedenu molbu psihijatrijska ustanova proslijedila je Županijskom sudu kao mjerodavnom tijelu i o tome obavijestila podnositelja, nakon čega je podnositelj uputio molbu da mu se omogući „privremeni izlazak iz ustanove ... u trajanju od 12 sati radi pribavljanja drugoga liječničkog mišljenja“. Dopuštenje za prvi privremeni izlazak u trajanju od 7 dana radi „rehabilitacije i adaptacije“ podnositelj je također osobno zatražio od Županijskog suda. Prijedlog za produljenje prisilnog smještaja podnositelja psihijatrijska ustanova dostavila je Županijskom sudu, a dopisom je predložila izlazak/dopust podnositelja u trajanju od dva dana. Podnositelju je rješenjem Županijskog suda postavljen opunomoćenik po službenoj dužnosti. Nakon primitka prijedloga za produljenje prisilnog smještaja sudac je posjetio podnositelja te u nazočnosti opunomoćenika s njime razgovarao. Podnositelj je predložio provođenje novoga psihijatrijskog vještačenja od novoga sudskog vještaka te je predložio, ako mu sud odluči produljiti prisilni smještaj, odobrenje terapijskog izlaska (kod kuće s roditeljima) navodeći da bi brigu o njemu vodili njegovi roditelji, a izjavio je i da pristaje na uzimanje propisane terapije. Rješenjem suda određeno je provođenje novoga psihijatrijskog vještačenja od novog liječnika vještaka iz druge psihijatrijske ustanove koji je u nalazu i mišljenju istaknuo da se još nisu stekli uvjeti za prvi terapijski izlaz te da podnositelj prema svojemu psihičkom stanju ispunjava kriterije iz čl. 44. tadašnjeg ZZODS-a.

[12] Broj: U-III-726/2014 od 3. srpnja 2014., objavljena u „Narodnim novinama“ br. 90/14.

[13] Od 15. prosinca 2015., objavljena u „Narodnim novinama“ br. 140/15.

Podnositelj je prigovorio da ga sud nije obavijestio o raspravi na kojoj se odlučivalo o produljenju njegova prisilnog smještaja u psihijatrijskoj ustanovi te se stoga nije mogao očitovati na nalaz i mišljenje vještaka, iako je bio „raspravno sposoban". Naveo je da je u njegovu slučaju zadovoljena samo forma propisana člankom 49. stavkom 3. ZZODS-a kada ga je sudac posjetio u psihijatrijskoj ustanovi te smatra da je vještak krivo procijenio o postojanju visokog stupnja vjerojatnosti da je podnositelj opasan za okolinu i da bi mogao ponovo počiniti kazneno djelo za koje je zapriječena kazna zatvora u trajanju od najmanje tri godine, smatrajući da način na koji su nalaz i mišljenje vještakinje sačinjeni sudu uopće ne dopušta mogućnost provjere opravdanosti procjene o potrebi produljenja prisilnog smještaja podnositelja.

Ustavni je sud ocijenio da su za „zakonitost" lišavanja slobode pojedinca bitni postojanje prava na pristup sudu, kao i mogućnost da bude saslušan osobno ili, kada je potrebno, preko nekog oblika zastupanja, odnosno da pojedinac koji je prisilno zadržan u psihijatrijskoj ustanovi zbog svojega psihičkog stanja treba, osim ako ne postoje posebne okolnosti, dobiti učinkovito pravno zastupanje, a koje su mjerodavni sudovi dužni s pojačanom dužnošću nadzirati. Ocijenjeno je da je kontakt između odvjetnika i podnositelja izostao, jer je sve radnje u postupku prisilnog smještaja podnositelj poduzimao sam u svoje ime, a pasivnost u zastupanju pokazao je i drugi odvjetnik. Sudovi pritom nisu poduzeli potrebne mjere da bi ispravili takav položaj podnositelja kojega su time lišili zahtjeva učinkovite pravne pomoći u postupku produljenja njegova prisilnog smještaja u psihijatrijskoj ustanovi, a uredujući sudac nije prilikom posjeta obavijestio podnositelja o njegovim pravima ili razmotrio bilo kakvu mogućnost njegova sudjelovanja u raspravi. Mjerodavni sudovi stoga nisu zadovoljili uvjet potrebne procedure, jer nisu osigurali da postupak bude lišen svojevoljnosti, kako je propisano člankom 5. stavkom 1. točkom (e) Konvencije.

U trećem slučaju Općinski je sud presudio da je podnositelj u neubrojivu stanju počinio prema svojoj liječnici kazneno djelo teške tjelesne ozljede u pokušaju te mu je rješenjem određen prisilni smještaj u psihijatrijsku ustanovu u trajanju od šest mjeseci. Prvostupanjski je sud navedenu odluku donio nakon što je tijekom kaznenog postupka pribavio nalaz i mišljenje sudske vještakinje psihijatrice i (nadopunu) nalaza i mišljenja. Podnositelj je upućen u neuropsihijatrijsku ustanovu radi provođenja prisilnog smještaja. Rukovoditeljica odjela neuropsihijatrijske bolnice u kojoj je bio smješten podnositelj podnijela je pet godina poslije na temelju članka 47. stavka 1. ZZODS-a prijedlog Županijskom sudu za produljenje prisilnog smještaja podnositelja u istoj ustanovi te mu je produljen prisilni smještaj za daljnju godinu dana. U žalbi podnositelja na rješenje o produljenju prisilnog smještaja istaknuto je da je sud potpuno prenio sadržaj prijedloga za produljenje prisilnog smještaja od liječnika smatrajući neprihvatljivim da se pobijana odluka, kao i prethodne odluke o produljenju prisilnog smještaja temelje na vještačenju koje je provedeno davno i samo dopunjeno, a da nakon toga nije provedeno novo vještačenje zdravstvenog stanja pacijenta. U žalbi je istaknuto da u prijedlogu za produljenje prisilnog smještaja nije naveden nijedan razlog koji upućuje na to da je pacijent opasan za okolinu te da postoji visok stupanj vjerojatnosti da će ponovo počiniti teže kazneno djelo, dok je sud izgubio iz vida da svaka duševno bolesna osoba ne mora biti prisilno smještena u ustanovu. Žalba je odbijena.

Odlukom Ustavnog suda broj: U-III-3797/2015 od 4. veljače 2016. prihvaćena je ustavna tužba podnositelja i ukinute su osporene odluke redovitih sudova te je predmet vraćen na ponovno odlučivanje. Bitnom je smatrana činjenica da sudac Županijskog suda tijekom postupka nije pribavio novi nalaz i mišljenje vještaka psihijatra o psihičkom stanju i daljnjoj potrebi prisilnog smještaja podnositelja, već je rješenje o produljenju prisilnog smještaja donio prihvativši u cijelosti sadržaj prijedloga liječnika koji se temelji na prije provedenim psihijatrijskim vještačenjima. Uvidom u zapisnik s održane usmene rasprave na sudskom odjelu neuropsihijatrijske bolnice utvrđeno je da je opunomoćenik podnositelja – pacijenta predložio sudu pribavljanje nalaza i mišljenja vještaka psihijatra koji nije zaposlen u toj psihijatrijskoj ustanovi, čemu nije udovoljeno, a obrazloženje sudskog rješenja u cijelosti se zasniva na sadržaju prijedloga za produženje prisilnog smještaja podnositelja u psihijatrijskoj ustanovi. Propust je također u obrazloženju prvostupanjskog rješenja u kojem se sud nije očitovao o prijedlogu opunomoćenice podnositelja za pribavljanje nalaza i mišljenja vještaka psihijatra koji nije zaposlen u psihijatrijskoj ustanovi u kojoj se nalazi podnositelj, očito smatrajući dostatnim da je „prethodnim vještačenjem utvrđeno da je pacijent osoba koja boluje od shizofrenije paranoidno halucinatornog tipa uz sklonost prekomjernom konzumiranju alkoholnih pića prema simptomatskom tipu".

Ustavni sud ocijenio je da razlozi kojima se pokušava opravdati daljnji prisilni smještaj podnositelja nisu dostatni, s obzirom na činjenicu dugogodišnjega prisilnog boravka podnositelja u psihijatrijskoj ustanovi i s obzirom na to da su protekle četiri godine od posljednjeg nalaza i mišljenja sudske vještakinje te njihove nadopune. Činjenica da se sud prilikom odlučivanja o daljnjem prisilnom zadržavanju podnositelja u psihijatrijskoj ustanovi nije poslužio novim psihijatrijskim nalazom i mišljenjem, već je svoju procjenu o produljenju prisilnog smještaja utemeljio prihvaćanjem argumenata iz prijedloga koji je zasnovan na prije provedenim vještačenjima, ne može zadovoljiti zahtjeve djelotvorne procesne zaštite protiv svojevoljnog (arbitrarnog) produljenja prisilnog smještaja budući da osporena rješenja nisu zasnovana na valjanim psihijatrijskim dokazima utemeljenima na objektivnome medicinskom vještačenju. Stoga mjerodavni sudovi u konkretnom slučaju nisu zadovoljili uvjet potrebne procedure, jer nisu osigurali da postupak bude lišen arbitrarnosti.

Praksa Europskog suda za ljudska prava

Europski sud za ljudska prava[14] zauzeo je načelna stajališta u svojim presudama[15] s obzirom na primjenu članka 5. stavka 1. točke (e) Konvencije. Načelna stajališta ESLJP je ponovio i u presudi *M. S. (br. 2) protiv Hrvat-*

[14] U daljnjem tekstu: ESLJP.

[15] *Winterwerp protiv Nizozemske*, presuda od 24. listopada 1979., zahtjev br. 6301/73; *Varbanov protiv Bugarske*, presuda od 5. listopada 2000., zahtjev br. 31365; *Stanev protiv Bugarske*, presuda od 17. siječnja 2012., zahtjev br. 36760/06 i dr.

ske[16], a Ustavni sud primjenjuje ih u ocjeni ustavnih tužba osoba lišenih slobode temeljem ZZODS-a.[17]

U presudi *Varbanov protiv Bugarske* ESLJP je postavio tri „minimalna" uvjeta za pritvaranje osobe zbog duševne bolesti. Prvi je da se mora pouzdano dokazati „objektivnim medicinskim vještačenjem" da je riječ o duševno bolesnoj osobi (osim u slučaju hitnih postupaka), drugi je da duševni poremećaj osobe „mora biti takva stupnja težine da doista nalaže prisilno zatvaranje", a treći se tiče valjanosti daljnjeg zatvaranja, koje „ovisi o trajanju utvrđenoga duševnog poremećaja" (drugim riječima, produljenje pritvaranja osobe ovisi o „intenzitetu poremećaja", što iziskuje daljnje psihijatrijske dokaze temeljene na objektivnome medicinskom vještačenju).

Konvencija je člankom 5. stavkom 1. točkom (e) Konvencije dopustila oduzimanje slobode osobama s duševnim smetnjama samo kada je to nužno za obavljanje vještačenja radi utvrđivanja pravno relevantnih činjenica neubrojivosti, smanjene ubrojivosti i raspravne nesposobnosti. No, pritvaranje pojedinca ozbiljna je mjera koja je opravdana samo kad su se druge blaže mjere razmotrile i pokazale se nedostatnima za zaštitu pojedinca ili javnog interesa. To znači da lišenje slobode nije dovoljno uskladiti sa zahtjevima postavljenima člankom 5. stavkom 1. točkom (e) Konvencije koji nalaže usklađivanje s mjerodavnim propisima, već lišenje slobode mora biti ocijenjeno nužnim u konkretnim okolnostima, kako je to ESLJP istaknuo i u presudi *M. S. (br. 2) protiv Hrvatske*. Usto je važno da osoba o kojoj se odlučuje ima pristup sudu i mogućnost da bude saslušana, osobno ili, kada je potrebno, putem nekog oblika zastupanja, što je standard koji je ESLJP istaknuo u presudi *Stanev protiv Bugarske*.

Relevantni pravni standardi iz presude ESLJP-a *Mooren protiv Njemačke* mogu se sistematizirati u tri skupine. Prvi je obveza da lišavanje slobode mora biti u skladu s domaćim pravom, zatim da domaće pravo mora biti određene kvalitete i da svako lišenje slobode mora biti u skladu s ciljem zaštite pojedinca od arbitrarnosti. Kada je riječ o načelima koja se primjenjuju na ispitivanje poštovanja domaćeg prava, relevantno je stajalište da nepoštovanje domaćeg prava ima za posljedicu i povredu Konvencije. Naknadno utvrđenje višega domaćeg suda da je niži sud pogriješio na temelju domaćeg prava kad je donio nalog o lišenju slobode neće u svakom slučaju retroaktivno utjecati na valjanost lišenja slobode u međurazdoblju, već treba utvrditi je li sudsko rješenje o lišenju slobode utemeljeno na „teškoj i očiglednoj nepravilnosti" u iznimnom smislu u kojem tu nepravilnost shvaća ESLJP ili je riječ o rješenju koje je u stvari valjano i djelotvorno, osim ako i sve dok ga ne ukine viši sud. Naposljetku, kada su u pitanju načela koja se primjenjuju kod ocjene arbitrarnog oduzimanja slobode, relevantno je stajalište da je „arbitrarnost" šira sfera ocjene od sfere samog nepoštovanja domaćeg prava. Lišenje slobode bit će, dakle, arbitrarno unatoč zakonitosti prema domaćem pravu ako su utvrđeni elementi zle vjere ili varanja državnih vlasti, ako su sudovi nepravilno primijenili pravo na štetu osobe o kojoj se odlučuje, ako odluka o lišenju nema dostatno i relevantno obrazloženje, a važna je i brzina kojom su domaći sudovi donosili zamjenska rješenja kojima se određuje lišenje slobode koje je ili isteklo ili je utvrđeno nevaljanim.

Da bi se poštovao članak 5. stavak 1. točka (e) Konvencije, postupak koji dovodi do prisilnog smještaja pojedinca u psihijatrijsku ustanovu mora nužno pružiti jasna i učinkovita jamstva protiv svojevoljnosti s obzirom na ranjivost osoba koje pate od duševnih poremećaja i potrebu da se iznesu vrlo važni razlozi kojima se opravdava svako ograničenje prava na slobodu. To je ponajprije zadaća mjerodavnih tijela koja ocjenjuju dokaze što su pred njima izvedeni u konkretnom predmetu te koja donose odluku o tome treba li pojedinac biti lišen slobode kao „duševni bolesnik". Stoga ta tijela moraju detaljno ispitati svako lišenje slobode kako bi osobe lišene slobode uživale djelotvornu procesnu zaštitu protiv svojevoljnog, odnosno arbitrarnog pritvaranja.

U pogledu lišenja slobode osobe s duševnim smetnjama ESLJP smatra da se razdoblje od dva tjedna između prestanka valjanosti prijašnjeg naloga kojim je određeno pritvaranje u psihijatrijskoj bolnici i njegova ponovnog izdavanja može smatrati razumnim i odmjerenim. Međutim, odgoda od osamdeset i dva dana između prestanka prvotnog naloga kojim je određeno pritvaranje u psihijatrijskoj bolnici i njegova ponovnog izdavanja nakon toga uz nepostojanje odgovarajućih zaštitnih garancija kojima bi se osiguralo da se pritvaranje podnositelja zahtjeva nerazumno ne odugovlači, nesuglasna je s ciljem članka 5. stavka 1. Konvencije da zaštiti pojedince od arbitrarnog pritvaranja.

Zaključak

U kaznenim postupcima što se vode protiv duševno oboljelih osoba koje čine posebno osjetljivu kategoriju okrivljenika pod nazivom *neubrojive osobe* praksa Ustavnog suda postavlja visoke standarde koji obvezuju i zakonodavca i pravosuđe. Ponajprije je na zakonodavnom planu posvećena posebna pozornost i određeni su normativni sadržaji za zaštitu neubrojivih osoba, gdje se pravnim definiranjem ponašanja svih sudionika u postupcima vezanima uz neubrojive osobe osiguravaju mehanizmi njihove zaštite te se na takvim normativnim temeljima gradi sudska praksa. Standarde *de lege ferenda* postavljaju brojni međunarodni dokumenti koji obvezuju Republiku Hrvatsku: deklaracije i preporuke Opće skupštine Ujedinjenih naroda, Vijeća Europske unije i Vijeća Europe inicirani od Svjetske zdravstvene organizacije i Svjetskog udruženja liječnika,[18] kao i Konvencija. Takvi standardi propisani Ustavom i implementirani u domaće zakonodavstvo[19] jamstvo su zaštite ljudskih prava duševno oboljelih osoba.

[16] Presuda od 19. veljače 2015., zahtjev br. 75450/12.

[17] Napominje se da građani pred ESLJP-om radi zaštite svojih konvencijskih prava podnose zahtjeve te ih se nastavno mjestimice naziva i „podnositelj zahtjeva".

[18] Npr., COEU Resolution 2000/C 218/03 od 29. lipnja 2000., COEU Resolution 2000/86/01 od 18. studenoga 1999., COE Resolution 1946. (2013) od 26. lipnja 2013., COE Resolution 1460 (2005) od 24. lipnja 2005., COE Resolution ResAP (2005) od 2. veljače 2005. i dr.

[19] Zakon o pravima pacijenata, Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama, Zakon o zdravstvenoj zaštiti, Zakon o socijalnoj skrbi, Obiteljski zakon, Kazneni zakon, Zakon o kaznenom postupku, Zakon o izvršavanju kazne zatvora, Zakon o radu i dr.

LITERATURA

1. *Omejec J.* Konvencija za zaštitu ljudskih prava i temeljnih sloboda u praksi Europskog suda za ljudska prava. Zagreb: Novi informator; 2013.
2. Odluke Ustavnog suda broj: U-III-726/2014 od 3. srpnja 2014. („Narodne novine" br. 90/14), U-III-1048/2015 od 15. prosinca 2015. („Narodne novine" br. 140/15) i U-III-3797/2015 od 4. veljače 2016. Dostupno na: www.usud.hr.

3. *Goreta M, Jukić V.* Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama: ideje, norme, implementacija, evalvacija. Zagreb: Medicinska naklada; 2000.
4. *Goreta M, Jukić V, Turković K (ur.*). Psihijatrija i zakon. Zagreb: Psihijatrijska bolnica Vrapče; 1998.
5. Ustav Republike Hrvatske. „Narodne novine“ br. 56/90, 135/97, 113/00, 28/01, 76/10 i 5/14.
6. Zakon o zaštiti prava pacijenata. „Narodne novine“ br. 169/04 i 37/08.
7. Zakon o kaznenom postupku. „Narodne novine“ br. 152/08, 76/09, 89/11 i 121/11 – pročišćeni tekst, 143/12, 56/13, 145/13, 152/14 i 70/17.
8. Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama. „Narodne novine“ br. 76/14.
9. Konvencija za zaštitu ljudskih prava i temeljnih sloboda. „Narodne novine – Međunarodni ugovori“ br. 18/97, 6/99 – pročišćeni tekst, 8/99 – ispravak, 14/02 i 1/06.

* * *

Vijesti
News

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2018. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja, najkasnije **do 1. ožujka 2019. godine, s ispunjenim Upitnikom za predlaganje odličja za svakog predloženog člana.**

Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 127. godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora u lipnju 2019. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: www.hlz.hr

* * *

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- u pripremi IV. knjiga HDUL
- rješavanje naših problema

Pridruži se! Budi naš član!

Informacije: 098-350 108, 098-71 25 99, 098-457 117

E-mail: brinarpeter@gmail.com, kaiczvonimir@gmail.com, ankica.salamon@gmail.com

Prim. mr. sc. Peter Brinar, dr. med
Predsjednik HDUL HLZ

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. ŽIVOJIN ŽAGAR
(19. 10. 1925. – 19. 6. 2018.)



Duboko nas je potresla tužna vijest da smo ostali bez prof. Žagara, mojega prvog pročelnika Katedre koji će mi zauvijek ostati u lijepu sjećanju.

Prof. dr. sc. Živojin Žagar rođen je u Splitu 19. 10. 1925. godine, gdje je završio osnovnu i srednju školu. Nakon završetka gimnazije upisuje se na Tehnički fakultet, građevinski odsjek, na kojem je završio četiri semestra. Nakon toga, 1947. godine, upisuje se na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem je diplomirao 1954. godine. Obvezatni liječnički staž odradio je u Domu narodnog zdravlja Maksimir, a nakon toga volontira na Internom odjelu Opće bolnice „Dr. Ozren Novosel“. Specijalizaciju iz medicinske mikrobiologije i parazitologije započinje 1956., a završava 1960. Godine 1961. godine izabran je za asistenta na Katedri za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju. Doktorsku disertaciju obranio je 1964. godine, habilitirao se 1966. godine i postao naslovni docent. Za sveučilišnog docenta izabran je 1969. godine, a za redovitog profesora 1980. godine. Bio je voditelj specijalističkoga poslijediplomskog studija i mnogobrojnih kongresa i tečajeva trajnog usavršavanja u koje je uključivao i mlađe suradnike. Obnašao je dužnost pročelnika Katedre za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju od 1988. do 1992. godine, a u tom je razdoblju bio i pročelnik Katedre za mikrobiologiju Stomatološkog fakulteta. Bio je i voditelj poslijediplomskog studija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Objavio je 67 radova u indeksiranim časopisima te je napisao ili preveo četiri knjige. Brojni publicirani znanstveni i stručni radovi govore o stalnom razvoju i neprekidnoj aktivnosti prof. Žagara.

Osim akademske karijere, znatno je unaprijedio i mikrobiologiju kao struku. Od 1956. godine zapošljava se također na Republičkom zavodu za zaštitu zdravlja i postaje voditelj Odjela za difteriju, a od 1974. godine Odjela za kliničku mikrobiologiju. Bavio se istraživanjem osjetljivosti bakterija na antibiotike te mehanizmima bakterijske rezistencije. Kao rezultat znanstvenog i stručnog rada prof. Žagara njegov laboratorij postaje Referentni centar Ministarstva zdravstva za testiranje koncentracije antibiotika u tjelesnim tekućinama. Prvi je u Hrvatskoj uveo standardizaciju antibiograma i radio na izradi standarda za testiranje *in vitro* osjetljivosti bakterija na antibiotike i za interpretaciju rezultata testiranja *in vitro*. Bavio se istraživanjem farmakodinamskih učinaka makrolida kao što su krivulje baktericidnog učinka i postantibiotski efekt. Osim ovog područja, uspješno obrađuje i druge sektore mikrobiologije kao što su bakterijska taksonomija, bakteriološke laboratorijske tehnike i ispitivanje flore patološki izmijenjenih sustava. Njegov je laboratorij unaprijeđen u odsjek za praćenje kemoterapije bakterijskih infekcija i u njemu je izrađen niz diplomskih i magistarskih radova. Od 1964. do 1972. bio je konzultant Kliničke bolnice „Sveti Duh“, a od 1987. do 1992. konzultant farmaceutske tvrtke „Pliva“. U suradnji s njom radio je mikrobiološko ispitivanje derivata penicilina. Osnovao je mikrobiološki laboratorij u Klinici za dječje bolesti u Zagrebu gdje je radio kao savjetnik od 1966. do 1974.

U osamdesetim godinama bio je član uredništva časopisa Liječnički vjesnik i Periodicum biologorum te predsjednik Sekcije mikrobiologa i parazitologa Zbora liječnika Hrvatske. Bio je član Mediteranskog društva za kemoterapiju, čiji je tajnik bio 1984., a predsjednik 1992. godine.

Često je boravio na studijskim boravcima pa je tako 1961. godine bio u Stockholmu kao stipendist Kraljevine Švedske, na Odjelu za kliničku mikrobiologiju Karolinska Instituteta. U 1962. bio je gostujući istraživač na Karlovu sveučilištu u Pragu. Godine 1969. bio je na tromjesečnoj stipendiji u Bernu u Institutu za bakteriologiju i higijenu na Odjelu za znanstvena istraživanja. Godine 1976. proveo je tjedan dana na Pasteurovu institutu u Parizu. Stečena znanja i iskustva prenosio je u svoj laboratorij.

Bio je mentor mojeg magisterija i doktorata, a ja sam se nakon njegova umirovljenja nastavila baviti tim iznimno važnim područjem istraživanja. Pridavao je osobito veliku važnost nastavi, a u svojem mandatu pročelnika zaposlio je tri mlada asistenta kojima je nesebično prenosio svoje znanje i vještine. Na mlađe nastavnike prenosio je, osim znanja, i duh timskog rada, a inzistirao je na poštovanju starijih i nadređenih. Da bi obilježio uspješan kraj školske godine, priređivao je proslavu uz brudet i jačao je duh zajedništva na Katedri. Bio je mikrobiolog široka horizonta i velike opće kulture i erudicije. Nakon umirovljenja nastavljali smo se viđati i uvijek je pokazivao iznimno zanimanje za situaciju na Katedri, često me hrabrio i ulijevao mi optimizam, a nikada nije gubio nadu da će Katedra jednog dana biti bolje mjesto za sve nas. Ostat će mi zauvijek u sjećanju kao moj najbolji i najpravedniji pročelnik koji je bio otvoren prema svima što su željeli raditi i napredovati, a nikada nije pravio razlike među ljudima.

Prof. dr. sc. Branka Bedenić

Akademkinja KRISTA KOSTIAL-ŠIMONOVIĆ

(Osijek, 19. 12. 1923. – Zagreb, 29. 4. 2018.)



Tijekom nedjelje 29. travnja 2018. godine saznali smo da nas je nakon duge i teške bolesti zauvijek napustila akademkinja Krista Kostial-Živanović Šimonović, doktorica medicine i umirovljena znanstvena savjetnica u trajnom zvanju, naša nekadašnja voditeljica istraživačke skupine, šefica odjela i mentorica. Na groblju Mirogoju, u četvrtak 3. svibnja 2018., toga pretoplog, sunčanog, ali posebno tužnoga dana, članovi njezine obitelji, brojni suradnici, kolege i prijatelji oprostili su se zauvijek od istaknute znanstvenice velikoga međunarodnog ugleda i vrsne edukatorice izuzetnih vještina komunikacije i diplomacije. Uza sve to bila je nadasve topla i humana osoba koja je trajno obilježila živote nekoliko generacija suradnika svoje istraživačke skupine i brojnih kolega s kojima je surađivala u domovini i inozemstvu. U timu smo je oslovljavali jednostavno, samo doktorica, kako je to ona željela, objavljene radove i priopćenja potpisivala je kratko s Krista Kostial, za bliske kolege, prijatelje i rođake bila je Tipika, a za najužu obitelj nona.

Doktorica Kostial rodila se u Osijeku 1923. godine, ali je od djetinjstva živjela, školovala se i radila u Zagrebu. Završila je realnu gimnaziju 1942., a 1943. godine upisala studij medicine. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu promovirana je 1949. godine. Na istome fakultetu obranila je svoju disertaciju naslova „Utjecaj nekih iona na lučenje acetil-kolina“ 1955. godine i to je bila prva disertacija iz područja medicinskih znanosti obranjena na Sveučilištu u Zagrebu. Godine 1951. završila je dvogodišnji postdiplomski tečaj medicine rada u Školi narodnog zdravlja, danas ŠNZ „Andrija Štampar“. Godine 1956. habilitirala se iz predmeta Fiziologija s temom „Utjecaj temperature na lučenje acetil-kolina“ i postala naslovni docent Medicinskoga fakulteta, a od 1963. bila je honorarni profesor na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu. Od 1960. do 1989., u sklopu Postdiplomskog studija prirodnih znanosti Sveučilišta u Zagrebu, polje Biologija – biomedicina, poslije Biologija – fiziologija i imunobiologija, vodila je kolegij Fiziologija mineralnog metabolizma. Bila je voditeljica ukupno četrdesetak znanstvenih magistarskih radova i disertacija obranjenih na Sveučilištu u Zagrebu te članica mnogobrojnih stručnih povjerenstava u postupcima stjecanja akademskih stupnjeva i znanstvenih zvanja u područjima biomedicine i medicine. Cijeli svoj radni vijek od 1950. do 1989. provela je u Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu. Zaposlila se na poziv Andrije Štampara, predsjednika Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti (JAZU), na čiji je poticaj osnovan tadašnji Institut za higijenu rada na kojemu se 1949. započelo s organiziranim radom i koji je od 1953. proširen dobio naziv Institut za medicinska istraživanja, a današnji naziv nosi od 1959. godine. Bila je zamjenica ravnatelja Instituta od 1964. do umirovljenja. U razdoblju od 1956. do 1964. bila je voditeljica Odjela za toksikologiju i osnovala Odjel za biofiziku, koji je 1964. preimenovan u organizacijsku jedinicu Fiziologija mineralnog metabolizma. Tu Jedinicu u Institutu doktorica Kostial vodila je formalno do svojeg umirovljenja, ali je i nakon odlaska u mirovinu aktivno sudjelovala u znanstvenim istraživanjima tijekom daljnja dva desetljeća.

Usavršavala se u Zavodu za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu (1951./1952.) te u Ujedinjenom Kraljevstvu, u *Department of Physiology*, *University College* u Londonu (1952./1953.) kao stipendist Svjetske zdravstvene organizacije i u *Radiobiological Research Unit, Medical Research Council* u Harwellu (1960./1961.) kao stipendist Međunarodne agencije za atomsku energiju. Područje rada kojim se bavila doktorica Kostial bile su fiziologija i toksikologija, a znanstveno zanimanje mineralni metabolizam sisavaca uključujući ljude. U središtu njezinih istraživačkih zanimanja bile su fiziologija i toksikokinetika metala i polumetala, ponajprije olova, kadmija, žive, mangana i drugih te interakcija toksičnih i esencijalnih elemenata. Među najvećim znanstvenim doprinosima istraživanja koja je vodila dokaz je da je dob čimbenik utjecaja toksičnih učinaka metala i učinkovitosti liječenja prilikom povećanih količina metala u organizmu i otrovanja. Pod njezinim vodstvom započela su i prva istraživanja metabolizma kalcija i osteoporoze u ovome dijelu svijeta. Rezultati istraživanja koja je koordinirala utjecali su na donošenje niza međunarodnih preporuka o dopuštenim razinama izloženosti toksičnim metalima, posebice u vulnerabilnim skupinama stanovništva, djeci i ženama tijekom reproduktivne dobi. Neposredno prije i nakon umirovljenja koordinirala je istraživanja učinkovitosti kompleksnog vezanja toksičnih količina metala u organizmu spojevima koji ih nakon vezanja izlučuju iz organizma. Pritom je u sklopu međunarodne znanstvene suradnje procjenjivana i uspoređivana učinkovitost odobrenih i novosintetiziranih kelirajućih spojeva i njihovih kombinacija, a istraživane su i mogućnosti terapijske primjene suplementacije esencijalnim elementima pri prekomjernom opterećenju pojedinim metalom u pokusnih životinja.

Za doktoricu Kostial u središtu pozornosti tijekom znanstvenoistraživačkog rada bili su ljudi. Zbog multidisciplinarnosti istraživanja zapošljavala je kao svoje suradnike, osim liječnika koji su se htjeli baviti znanošću, i diplomirane kemičare, biologe i fizičare, a uvijek je isticala i važnost pomoći tehničkih suradnika tijekom planiranih istraživanja. Sa svakim od suradnika nije štedjela vremena porazgovarati i raspravljati, osim o znanstvenim i stručnim, i o privatnim temama i problemima. Poticala je na zajednička druženja i izvan vremena provedenoga u radu i tako istinski provodila ono što se danas naziva *team building*. Svoje suradnike nadahnjivala je i poticala na najbolja moguća znanstvena istra-

živanja, stjecanje međunarodnih iskustava aktivnim sudjelovanjima na znanstvenim skupovima i usavršavanjima u inozemstvu, na uređivački rad u znanstveno-stručnim časopisima te prenošenje znanja i iskustva nastavom i mentorstvima nad mlađim suradnicima. Podučavala je kako planirati istraživanja, obraditi, tumačiti i objaviti dobivene rezultate nakon postupka međunarodnog vrednovanja. Time je bila prava doktorica svojim suradnicima, učiteljica (lat. *doctor* – učitelj, nastavnik) i prava „znanstvena mama".

Doktorica Kostial bila je i prva liječnica u JAZU činjenicom da je godine 1981. izabrana za izvanrednog člana u Razredu za prirodne znanosti, a 1991. postala je redoviti član istoga razreda Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Bila je aktivna članica inozemnih društava: *Physiological Society* (London), *American Nuclear Society* i *Society of Human Biologists*, počasna članica *Hamdard Foundation* (Karači, Pakistan), a od domaćih društava bila je u Hrvatskome društvu fiziologa od njegova osnutka, među osnivačima Hrvatskoga društva za zaštitu od zračenja, aktivna članica Društva za kalcificirana tkiva i drugih. Bila je dugogodišnja djelatna članica uredničkih znanstvenih odbora međunarodnih časopisa kao što su *Journal of Applied Toxicology* te *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* koji izdaje Institut.

U Hrvatskoj i inozemstvu objavila je oko 280 izvornih znanstvenih radova u znanstvenim časopisima, knjigama i kongresnim zbornicima, većinom u međunarodnim izdanjima i dijelom na poziv, s odjekom od gotovo 3000 citata. Vodila je desetak međunarodnih projekata, predavala na međunarodnim znanstvenim skupovima na poziv i bila konzultant i ekspert međunarodnih ustanova kao što su Svjetska zdravstvena organizacija, Američka agencija za zaštitu okoliša, Međunarodna agencija za atomsku energiju i druge. Za svoj znanstveni rad primila je više nagrada i odličja od kojih se mogu izdvojiti Orden rada sa zlatnim vijencem 1965., nagrada i plaketa *United States Environmental Protection Agency* i *National Institutes of Health – Agriculture Service* za rezultate postignute tijekom vođenja međunarodnih projekata 1979., Nagrada za životno djelo 1994. i odličje Reda Danice hrvatske s likom Ruđera Boškovića za osobite zasluge u znanosti 1996. godine.

Osim što je bila izuzetna znanstvenica i stručnjak u područjima svojeg djelovanja, doktorica Kostial uvijek je bila ponajprije odana svojoj obitelji. Bila je ponosna na svojeg supruga Ivana Šimonovića s kojim je stručno i znanstveno surađivala i konzultirala se s njegovim timom u Zavodu za nuklearnu medicinu KBC-a Zagreb koji je osnovao. Posebno mjesto i radost njezina života i rada uvijek su bili sin Ivan, njegova obitelj, unuci i praunuke.

Znanstveni i stručni rad doktorice Kostial i njezina postignuća događali su se daleko od medijske pozornosti i većina ih je nastala u razdobljima prije razvoja interneta i brzih elektroničkih komunikacija. No već tada su ti rezultati i djelatnost bili poznati i priznati u međunarodnoj znanstvenoj javnosti zapravo i više nego u domaćoj sredini. Od početka do kraja svoje karijere radila je sa suradnicima, ustrajno i profesionalno, strpljivo gradeći i slažući podatke dobivene istraživanjima kao kamenčiće u cjelovito zdanje novih, znanstveno utemeljenih saznanja u području svojega znanstvenog zanimanja koja su ostavili trajan trag. Doktorica Kostial bila je znanstveni velikan u području biomedicinskih istraživanja u Hrvatskoj i svijetu, područja koje nalaže multidisciplinaran pristup i timski rad, ali i izvrsnog voditelja – koordinatora, a to je ona bila na svaki način, profesionalno i ljudski. Njezini suradnici u Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu zadržat će njezin lik u trajnom sjećanju, a njezino djelo jesu trajni tragovi u znanosti koji se nadograđuju daljnjim istraživanjima u ustanovi u kojoj je provela svoj cijeli radni vijek, kao i u svijetu.

Neka joj je vječna hvala i slava!

Maja Blanuša i Martina Piasek

Dr. KRUNOSLAV JERČINOVIĆ
(10. 3. 1941. – 23. 1. 2018.)



Tužna vijest o smrti dr. Krunoslava Jerčinovića potresla je sve nas njegove kolege u koprivničkoj bolnici, sve njegove prijatelje, njegovu obitelj i pacijente koji su ga voljeli i cijenili, jer je uvijek bio na usluzi svima kojima je pomoć bila potrebna. Izgubili smo vrsnog liječnika, a mlađi i savjetnika, čovjeka koji je uvijek nesebično dijelio svoje bogato znanje i iskustvo i učio nas da je timski rad ključ uspjeha u našem pozivu, u koji treba uložiti razum, srce i cijelog sebe.

Dr. Krunoslav Jerčinović, specijalist opće kirurgije, rodio se 10. ožujka 1941. u Driveniku, jednom od najstarijih mjesta vinodolske općine u Hrvatskom primorju, čiji su zrak udisali knezovi Frankapani u 13. i grofovi Zrinski u 16. stoljeću. U rodnome mjestu završava osnovnu školu, gimnaziju u Zagrebu, a studij medicine završio je 1966. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Nakon pripravničkog staža zapošljava se 1968. kao sekundarac na Kirurškom odjelu Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ u Koprivnici. Specijalizaciju iz opće kirurgije završava 1976. u bolnici Sestara milosrdnica u Zagrebu, u vrijeme znamenitog profesora Branka Oberhofera. Postdiplomski studij završio je 1982. Cijeli svoj radni vijek proveo je na Kirurškom odjelu koprivničke bolnice kao specijalist kirurg, a od 1991. do umirovljenja bio je šef Djelatnosti za kirurške bolesti. Davao je punu potporu svakomu od kolega koji se želio stručno usavršavati i napredovati.

Od samog početka svoje kirurške karijere bio je abdominalni kirurg, jedno vrijeme i vaskularni, ali dobro su mu bile poznate i ostale kirurške discipline. Vrativši se sa specijalizacije, uveo je 1976. selektivnu vagotomiju u liječenje ulkusne bolesti gastroduodenuma. U liječenju vaskularnih bolesti učinio je prvu simpatektomiju i prvi *by pass*.

Neprekidno prati i unapređuje kiruršku struku u koprivničkoj bolnici. Uvodi jednoslojni šav u kirurgiji crijeva, stapler za anastomoze u abdominalnoj kirurgiji, transkutanu osteosintezu prijeloma dječjeg lakta, a nakon edukacije u Beču u siječnju 1993. učinili smo u Koprivnici i prvu laparoskopsku kolecistektomiju, među prvima u Hrvatskoj. Cijelo vrijeme bio je ambiciozan, kreativan, radin i ustrajan. U početku, kad nije bilo ni UZ-a ni CT-a, trebalo je znanja i hrabrosti postaviti indikaciju za hitnu kraniotomiju ili hitnu abdominalnu operaciju. Za vrijeme Domovinskog rata radio je mjesec dana u ratnoj bolnici u Žepči.

Uz svakodnevni posao i brojna dežurstva našao je vremena i za pisanje. Objavio je tridesetak stručnih radova u medicinskim časopisima i zbornicima, koje je prezentirao na brojnim kongresima i stručnim sastancima.

Dr. Jerčinović bio je član Hrvatskoga liječničkog zbora od 1968., član nekoliko stručnih društava (kirurškog, digestivnih kirurga i endoskopskih kirurga) i predsjednik HLZ-a Podružnice Koprivnica (1988. – 1990.). Za doprinos razvoju kirurške struke i promidžbi Zbora primio je i najviše odličje HLZ-a, postavši njegov *začasni član*.

Krunu su krasile istinske ljudske vrijednosti: marljivost, upornost, strpljivost, odgovornost i predanost radu. Svoje je znanje nesebično prenosio mlađim kolegama koji danas odgovorno i časno rade za dobrobit bolesnika i sreću mnogih obitelji. Na tome su mu mnogi zahvalni.

Kad je 2006. otišao u zasluženu mirovinu da se napokon odmori od dugogodišnjega zahtjevnog i odgovornog posla, da bude više sa svojom obitelji i prijateljima, u svojem vinogradu ili negdje drugdje na izletu, vraćao se uvijek u Koprivnicu i svoju Podravinu koju je, iako Primorac rođenjem, nosio u srcu. Voljeli bismo da je mogao duže uživati u miru svojega doma, no podmukla i teška bolest stigla je prebrzo.

Ugasio se jedan bogat život. Zatvorena je knjiga puna dobrih i plemenitih djela. Otišao je vrstan kirurg koji je čitav svoj radni vijek poklonio koprivničkoj bolnici. Izgubili smo iznimna čovjeka i velikog liječnika. Na našoj kirurgiji ostaju ipak njegovi geni, jer svoju je ljubav prema kirurgiji prenio na sina Tomislava koji nastavlja ovaj plemeniti zanat, na ponos obitelji i nas kolega. Neka Bog podari hrabrost njegovoj obitelji da prihvati gubitak i spoznaju da će vrijeme otupiti oštricu boli, ali neće popuniti prazninu.

Dr. Jerčinović će ostati uvijek sačuvan u nama, kao trajna i neizbrisiva uspomena. Jer njemački je književnik Jean Paul napisao: „Uspomena je jedini raj iz kojega ne možemo biti protjerani.“

Mr. sc. Franjo Husinec, dr. med.



Dijabetes je jedan od najvećih zdravstvenih izazova današnjice. 415 milijuna ljudi ima dijabetes. Do 2040. taj broj mogao bi narasti na 642 milijuna, a 3/4 njih živjet će u gradovima.[1]

Više od 90 godina vodstva u borbi protiv dijabetesa naučilo nas je da je za suzbijanje pandemije potreban izvanredan fokus.

Naš pristup mijenjanju dijabetesa je jasan - potrebno je ranije dijagnosticirati dijabetes, unaprijediti skrb o oboljelima i suzbiti porast dijabetesa u gradovima.

Saznajte više na novonodisk.com/changingdiabetes i podijelite svoje razmišljanje #ChangingDiabetes

Pokrećemo promjene kako bismo pobijedili dijabetes

Izdanje: 1-14.2.2017.

mijenjamo
dijabetes

novo nordisk®

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2015.

DIURON®

eplerenon



Diuron® film tbl 30 x 25 mg
Diuron® film tbl 30 x 50 mg

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Diuron® koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.almp.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** srpanj 2018. HR/DIUR/18/0008b

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 37 20 111
www.pliva.hr, www.plivamed.net



Articel®-Am tablete:

30 x (5 mg + 5 mg)
30 x (5 mg + 10 mg)
30 x (10 mg + 5 mg)
30 x (10 mg + 10 mg)

Articel® AM
PERINDOPRIL + AMLODIPIN

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Articel®-Am koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.almp.hr). Način izdavanja: na recept, u ljekarni. Datum sastavljanja: srpanj 2018. HR/ARTM/18/0005b

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 37 20 111; **www.pliva.hr, www.plivamed.net**