

Suvremeni pristup liječenju bolesti *hidradenitis suppurativa*

Neira Puizina–Ivić

Klinika za kožne i spolne bolesti, Klinički bolnički centar Split, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

SAŽETAK Tijekom proteklih godina bitno je unaprijeđeno dijagnosticiranje i liječenje gnojnoga hidradenitisa (*hidradenitis suppurativa*, HS). Ovisno o stadiju bolesti, provodi se lokalno, sustavno ili kirurško liječenje. Također, u svim se stadijima bolesti preporučuju i dodatne mjere liječenja. Odluku o liječenju HS-a treba donijeti dermatolog ili drugi specijalist koji posjeduje znanje o karakteru, tijeku i načinima liječenja bolesti. Pristup liječenju HS-a donedavno nije bio standardiziran, jer nisu postojale jedinstvene smjernice temeljene na dokazima. Objavljivanje Europskih smjernica za liječenje HS-a temeljenih na istraživanjima na većem broju ispitanika i kontrolnih skupina uvelike olakšava racionalniji i farmakonomski isplativiji pristup u liječenju HS-a. Liječenje HS-a prema smjernicama provodi se najčešće lokalnom terapijom klindamicinom, rezorcinom, te intralezijski, kortikosteroidima. U sustavnoj terapiji lijekovi izbora su tetraciklin, rifampicin u kombinaciji s klindamicinom, acitretin te konačno biološki lijekovi i to poglavito anti TNF- α .

KLJUČNE RIJEČI anti TNF- α ; biološki lijekovi; *hidradenitis suppurativa*; liječenje hidradenitisa; smjernice u liječenju HS-a

Izrada smjernica za praćenje i liječenje bolesti osigurava pravodobno, plansko i sveobuhvatno liječenje bolesnika sukladno europskim i svjetskim smjernicama čiji je cilj postizanje optimalne učinkovitosti, sigurnosti i farmakoekonomske opravdanosti. Pojavom novih lijekova na tržištu, pokazala se potreba za sistematiziranjem dosadašnjeg iskustva i rezultata njihovih djelovanja u liječenju HS-a. U liječenju HS-a koristimo se lokalnom i sustavnom terapijom kao i kirurškim pristupom. Također, u svim se stadijima bolesti preporučuju adjuvantne mjere. Europske preporuke za liječenje HS-a donesene su na osnovi suvremenih znanstvenih spoznaja i kliničkog iskustva članova radne skupine, sa svrhom bržeg dijagnosticiranja, ujednačenoga pristupa liječenju i sprječavanja ireverzibilne kliničke slike bolesti. Slijedom toga, donesene su preporuke za aktivnu (upalnu) fazu bolesti (blaga, srednja i teška bolest) te neupalnu fazu bolesti. Navedene preporuke temeljene su na dokazima brojnih ispitivanja.

LOKALNA TERAPIJA KOD BLAGOG OBLIKA AKTIVNE UPALNE BOLESTI (HURLEYEV STADIJ I)

Klindamicin u koncentraciji od 1% u losionu primijenjen 2 \times na dan, jedini je antibiotik koji je ispitivan u dvostruko slijepom randomiziranom istraživanju u Hurleyevu stadiju I i blažim oblicima Hurleyeva stadija II. Pokazao se kao odličan pripravak za površinske lezije

folikulitisa, papula i pustula, no na lezije smještene dublje u koži (apscesi) ne djeluje. Uočeno je da su učinci najbolji prilikom primjene tijekom tri mjeseca. Mehanizam djelovanja odvija se putem vezanja klindamicina na bakterijsku ribosomsku podjedinicu 50S, čime je onemogućena sinteza bjelančevina. Prilikom primjene klindamicina, posebnu pozornost valja obratiti na moguće bolesti probavnoga sustava, poglavito kolitis.¹ Učinak liječenja 1%-tnim losionom s klindamicinom pokazao se jednako uspješnim kao i liječenje tetraciklinima tijekom 4 mjeseca peroralne primjene.²

Primjena rezorcinola (m-dihidroksi benzen) u lokalnom pripravku ima antipruritički, antiseptički i, najvažnije, keratolitički učinak. Lokalni pripravak u obliku 15%-tnoga rezorcinola vrlo brzo smanjuje bolnost, pa se u pogoršanjima savjetuje rana primjena dva puta na dan, po mogućnosti unutar nekoliko sati od pojave boli. Osim toga, primjena pripravka vremenski skraćuje trajanje apscesa. Primjena se preporučuje u bolesnika s Hurleyevim I. i II. stupnjem težine bolesti. Katkad su moguće nuspojave u obliku iritativnoga dermatitisa, dok je sustavna toksičnost iznimno rijetka, ukoliko se lokalna terapija ne primjenjuje na veće površine tijela.³

Liječenje pojedinačnih ili malobrojnih upalnih promjena kao i pojedinačnih sinusnih kanala, može se provesti intralezijskom primjenom triamcinolon-acetonida u dozi od 5–10 mg/mL. Često se indicira kao monoterapija ili kao dodatna terapija uz sustavno liječenje drugim lijekovima. Osim toga, indiciran je u slučajevima

otpornosti na liječenje drugim vrstama terapije. Terapijski odgovor je relativno brz te se očekuje poboljšanje za 48–72 sata nakon primjene lijeka. Intralezijska primjena kortikosteroida kontraindicirana je u slučaju celulitisa i bakterijske infekcije zahvaćenoga područja. Atrofija kože i potkožnoga tkiva, kao i hiperpigmentacije uz teleangiektazije, najčešće su nuspojave intralezijske primjene lijeka. Sustavne nuspojave su iznimno rijetke, ako se lijek primjenjuje u preporučenim dozama.^{4,5}

Lokalna primjena hidrokolooidnih, alginatnih obloga te obloga s aktivnim ugljenom nije do sada sustavno istraživana, a njihova primjena ovisi o procjeni stanja rane i stupnja sekrecije i prepuštena je iskustvu kliničara.⁶ Najčešće se preporučuju nakon kirurškoga zbrinjavanja hidradenitisa pri čemu rana cijeli *per secundam*. Njihov je cilj ubrzati cijeljenje kirurške rane te spriječiti posljedične kontrakture, poglavito kože pazuha i prepona. Primjena hidrofberskih obloga koje sadržavaju karboksimetilirana vlakna celuloze, omogućuje upijanje sekreta i time bubrenje i pretvaranje u želatinoznu kohezivnu masu koja omogućuje stvaranje vlage, dok se prilikom njihova mijenjanja uklanjaju bakterije, enzimi i upalne stanice, što olakšava cijeljenje. Obloge se mijenjaju svaki dan ili prema potrebi svaki drugi dan, a cijeljenje traje prosječno oko 4 tjedna. Primjena lokalnih antibiotičkih pripravaka pod hidrofberskim oblogama, ne preporučuje se zbog brze pojave bakterijske rezistencije. Pjene impregnirane srebrom, premda skuplje od ostalih obloga, pokazale su se kao najbolji izbor u fazi cijeljenja nakon kirurških zahvata.^{7,8} Primjena medicinskoga meda dobivena od biljke *Leptospermum scoparium* (manuka) može zaustaviti rast različitih bakterija i kvasnica te se pokazala kao dobar izbor za rane u kojima nalazimo multirezistentne uzročnike. Antimikrobni učinak pripisuje se spoju metilglioksalu. Osim opisanoga, medicinski med u oblogama stimulira imunost sustav i ubrzava cijeljenje. Primjenjuje se jedanput na dan.⁷

SUSTAVNO ANTIMIKROBNO LIJEČENJE SREDNJE TEŠKIH I TEŠKIH OBLIKA BOLESTI (HURLEYEV STADIJ II I III)

U srednje teškim i težim oblicima bolesti, preporučuje se sustavna terapija antibioticima i to kao prva linija liječenja dostupniji doksiciklin u dozi od 100 mg 2 × na dan ili tetraciklini 500 mg 2 × na dan tijekom četiri mjeseca (ili minociklin 100 mg 2 × na dan). U slučaju alergije na navedene lijekove, preporučuje se primjena eritromicina u dozi od 500 mg 2 na dan.

Tetraciklini se vežu za bakterijsku ribosomsku S30 podjedinicu onemogućujući prepisivanje RNA. Trudnice i djeca mlađa od devet godina ne smiju uzimati lijek, a zbog moguće fotosenzibilnosti valja izbjegavati izlaganje ultraljubičastom svjetlu. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može se pojaviti nakupljanje lijeka te time vezano oštećenje jetre, azotemija, hiperfosfatemija i acidoza.

Primjena klindamicina (300 mg 2 × na dan) u kombinaciji s rifampicinom (300 mg 2 × na dan ili 600

mg 1 × na dan) tijekom 10 tjedana preporučuje se kao prva linija liječenja HS-a Hurleyeva stupnja II. Rifampicin djeluje inhibirajuće na bakterijsku o DNA-ovisnu RNA-polimerazu. Osim toga on je jaki induktor jetrenog enzima citokroma P-450, pa valja obratiti pozornost na metabolizam i moguću toksičnost drugih lijekova (posebice kontraceptiva). Zbog primjene klindamicina, potrebno je prethodno brižljivo uzetom anamnezom isključiti bolesti probavnoga sustava (poglavito kolitis). Ipak se katkad zbog probavnih tegoba mora prekinuti liječenje.^{9,10} Ukoliko klinički rezultati nakon terapije ne zadovoljavaju, preporučuje se promjena terapije.^{10,11}

SMIRIVANJE UPALE I BOLOVA U FAZI POGORŠANJA

Tijekom faza pogoršanja, u svrhu smirivanja upale i bolova, mogu se pokušati primijeniti različiti antibiotici (amoksicilin, cefalosporini) kao i kombinacija amoksicilina i klavulonske kiseline. Ta potonja kombinacija pokazala se jako učinkovitom ako se primijeni unutar prvoga sata nakon pojave simptoma. Lijek treba uzimati tijekom nekoliko sljedećih dana. Stoga se bolesniku preporučuje uvijek imati dostupan lijek u svako vrijeme.^{10,11} Primjena sustavne antibiotičke terapije u težim oblicima HS-a (Hurleyev stadij II i III) može se provesti ceftriazonom te potom nastaviti kombinacijom rifampicinom, moksifloksacinom i metronidazolom.

Ako je terapijski odgovor dobar, nakon 12 tjedana preporučuje se nastaviti kombinacijom moksifloksacina i rifampicina tijekom sljedećih 12 tjedana. Tijekom uzimanja kombinacije tih antibiotika, u većeg broja bolesnika uočene su tegobe u probavnom sustavu, dok je trećina žena razvila vulvovaginalnu kandidijazu. Primjena metronidazola preporučena je u slučaju pojave iznimno neugodnoga mirisa, a preporučena doza je 3 × 500 mg/dan. Uzimanje lijeka obično je praćeno gastrointestinalnim nuspojavama.^{9,10,12}

TERAPIJA ACITRETINOM

U srednje teškim i teškim oblicima bolesti, preporučuje se primjena acitretina koji je metabolit etretinata. Acitretin je potpuno istisnuo etretinat zbog bržeg lučenja (poluvijek acitretina je 50 sati). No, prilikom konzumiranja alkohola tijekom uzimanja lijeka, moguće je ponovno metaboliziranje acitretina u etretinat koji ima jako dugo vrijeme poluizlučivanja (120 dana).

Budući da se lijek pohranjuje u masnome tkivu i dugo je prisutan u tijelu, ne preporučuje se primjena u žena generativne dobi. Stoga se preporučuje kontracepcija tijekom sljedeće tri godine nakon uzimanja lijeka kao i zabrana dobrovoljnoga darivanja krvi tijekom sljedeće tri godine po prestanku uzimanja lijeka.

Acitretin djeluje na stanični ciklus i normalizaciju diferencijacije te stanjenje rožnatoga sloja. Osim toga smanjuje upalnu komponentu u dermisu zbog zaustavljanja privlačenja polimorfonukleara te time smanjuje stvaranje upalnih citokina (poglavito IL-6). Preporučuje

se uvođenje lijeka u blažih i srednje teških oblika bolesti (Hurleyev I i blaži oblik Hurleyeva stadija II). Može imati povoljan učinak pri pojavi rekurirajućih apscesa i sinusa s ožiljkavanjem ili bez ožiljkavanja. U oko 65,6% bolesnika proizveo je dobar terapijski učinak ukoliko se primjeni u dozi od 0,25–0,88 mg/kg u razdoblju od 3 do 12 mjeseci. Valja naglasiti da se tijekom primjene lijeka moraju kontrolirati lipidi, zabraniti konzumiranje alkohola, a u žena preporučiti kontracepciju.¹⁰ Česte nuspojave uzimanja lijeka su retinoidni dermatitis, heilitis, gubitak kose, a moguće su glavobolje, bolovi u zglobovima, zujanje u ušima te osjećaj umora i depresija.^{9,10} Ako na terapiju nema poboljšanja, preporučuje se promjena terapije.⁹

SUSTAVNO LIJEČENJE BIOLOŠKIM LIJEKOVIMA

U novije vrijeme postoji mogućnost primjene biološke terapije monoklonskim protutijelom usmjerenim na određene signalne molekule koje se pojavljuju u upalnome procesu. U srednje teškim i teškim oblicima HS-a (Hurleyev stadij II i III) u bolesnika koji nisu odgovorili ili nisu tolerirali antibiotsku terapiju, preporučuje se terapija adalimumabom kao prva linija liječenja. Adalimumab omogućuje poboljšanje kvalitete života, smanjujući bolnost. Primjenjuje se u obliku supkutanih injekcija u dozama od 160 mg prvi tjedan, zatim 80 mg nakon 2 tjedna i nakon toga 40 mg tjedno. U rujnu 2015. godine američka FDA registrirala je adalimumab i u liječenju HS-a. Stoga je on jedini registrirani biološki lijek na tržištu za liječenje HS-a. Prosudba učinkovitosti obavlja se nakon 16 tjedana (engl. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR) pa, ako nije postignut zadovoljavajući rezultat, valja razmišljati o drugim terapijskim modalitetima.^{9,12,13}

Za razliku od adalimumaba, drugo monoklonsko protutijelo infliksimab, nije registrirano za tu indikaciju pa je njegova primjena u tim slučajevima „off label“. Primjenjuje se u dozi od 5 mg/kg u infuziji tijekom 1–2 sata u tjednima 0., 2., 6. te potom svaka dva mjeseca. Prosudba učinkovitosti obavlja se nakon 12 tjedana pa, ako nije pokazao učinkovitost, mora se razmisliti o promjeni terapije.^{9,14} Učinak sličan infliksimabu ima fuzijski rekombinantni protein etanercept koji se daje u dozi 25 mg/2 × tjedno, no istraživanje dugotrajne primjene lijeka nije do sada učinjeno.^{9,10,14}

SUSTAVNA PRIMJENA OSTALIH LIJEKOVA

Peroralna primjena visokih doza cinkova glukonata (90 mg/3 mjeseca u Hurleyevu I. i II. stupnju) dovodi u znatnoga broja bolesnika do održavanja remisije. Cink ublažuje poremećaj prirodne imunosti u području lezije. U slučaju tegoba u probavnome sustavu, savjetuje se smanjenje doze.^{10,15}

Ukoliko bolesnici nisu imali povoljan učinak antibiotske terapije, sustavna primjena dapsona, sulfonskoga lijeka s antibakterijskim i protuupalnim svojstvom u dozi 25–200 mg/dan tijekom najmanje 3 mjeseca, može

rezultirati povoljnim učinkom u više od trećine oboljelih s Hurleyevim I. i II. stupnjem bolesti, koji nisu odgovorili na prethodnu antibiotsku terapiju. Ako se uoči poboljšanje, preporučuje se nastavak terapije održavanja u dozi od 50–150 mg/dan. Bolesnici s izrazito teškim oblikom bolesti (Hurleyev stadij III) ne odgovaraju na takvu terapiju. Dapson inhibira kemotaksiju neutrofila, a prije uvođenja lijeka mora se ispitati razina enzima G6PD u eritrocitima. Anamnestički je potrebno doznati postoji li preosjetljivost na sulfonamide, prisutnost porfirije ili anemije. Preporučuje se redovna kontrola hematoloških nalaza (retikulociti) te bubrežnih i jetrenih funkcija kao i praćenje kliničkih znakova methemoglobinemije.^{10,15}

Kalcineurinski inhibitor ciklosporin A ima jako imunosupresivno djelovanje. Djelujući na limfocite T onemogućuje proliferaciju i stvaranje upalnih citokina (npr. TNF- α i IL-2). Ciklosporin se preporučuje samo u slučajevima kada prethodna lokalna i sustavna terapija (antibiotici, kortikosteroidi, acitretin i infliksimab) nisu dali povoljan ishod. Primjenjuje se u dozi 2–6 mg/kg tijekom 6 tjedana do 7 mjeseci. Preporučuje se redovno praćenje vrijednosti krvnoga tlaka, bubrežnih i jetrenih funkcija i to 2 × mjesečno tijekom prva tri mjeseca primjene, a potom jedanput mjesečno do završetka liječenja.¹⁰

Za brzo smanjivanje akutnih upalnih promjena, preporučuje se kratkotrajna sustavna terapija kortikosteroidima u dozama od 0,5–0,7 mg/kg uz postupno smanjivanje doze tijekom nekoliko tjedana terapije. U slučaju pojave pogoršanja preporučuje se primjena protuupalnih lijekova uz imunosupresivnu terapiju (nesteroidni antireumatici i ciklosporin). Pri primjeni sustavne kortikosteroidne terapije, mora se paziti na moguću pojavu fenomena ustezanja. Prilikom primjene kortikosteroida s antibioticima, mora se obratiti pozornost na njihovo međudjelovanje. To se osobito odnosi na eritromicin, klindamicin i rifampicin.^{10,16}

Povoljan učinak u žena pokazale su dvije vrste antiandrogenske terapije i to etinilestradiol 50 mg/ciproteron-acetat 50 mg te etinilestradiol 50 mg/norgestrel 500 mg. Do poboljšanja dovodi monoterapija ciproteron-acetatom u dozi od 100 mg/dan, no nakon snižavanja doze na 50 mg/dan pojavljuju se recidivi. Finasterid (tipa II 5- α -reduktaza) dovodi do smirivanja upalnih promjena i smanjenja gnojnog iscjotka. Premda ispitivani uzorak nije bio velik, uočeno je da je među ženama bio bolji terapijski odgovor nego prilikom primjene antibiotske terapije.¹⁵

Primjena botulinskoga neurotoksina dovodi do smanjena lučenja sekreta apokrinih žlijezda te posljedične manje vjerojatnosti za rupturu folikula. Poboljšanja se očituju nakon 10 mjeseci primjene toksina.^{9,10}

Kolhicin primijenjen u dozi od 0,5 mg/2 × na dan/4 mjeseca inhibira polimerizaciju mikrotubula. Na taj način zaustavlja signalni put citokina. Lijek se nakuplja u polimorfonuklearima te su onemogućene degranulacija, kemotaksija i fagocitoza, ali unatoč tim aktivnostima, nije se pokazao učinkovitim u liječenju HS-a.⁹

Od preostalih terapijskih mjera preporučuje se prestanak pušenja, a u pretelih bolesnika gubitak tjelesne mase. U liječenju boli valja naglasiti da se mora izbje- gavati primjena opijatskih analgetika.^{9,10,16}

ZAKLJUČAK

Liječenje bolesnika prema smjernicama omogućuje pri- mjenu najučinkovitije i, s farmakoekonomskoga stajali- šta, najekonomičnije terapije. U tu se svrhu u liječenju blažih oblika HS-a preporučuje lokalna terapija klin- damicin losionom, 15%-tnim rezorcinolom u kremi te intralezijskom primjenom kortikosteroida u solitarnim

lezijama. U srednje teškim oblicima preporučuje se, uz lokalnu, i sustavna terapija tetraciklinom u trajanju od 4 mjeseca (na tržištu dostupnim doksiciklinom), kom- binacijom klindamicina i rifampicina u trajanju od 10 tjedana te acitretinom.

U slučaju slabijega terapijskog odgovora preporu- čuje se terapija biološkim lijekovima od kojih je jedino adalimumab registriran za dijagnozu HS-a. U srednje teškim i teškim oblicima preporučuje se kirurško li- ječenje.

Od dodatnih terapijskih mjera savjetuje se u preti- lih bolesnika gubitak tjelesne mase, prestanak pušenja te primjena neopijatskih analgetika.

Contemporary approach for the treatment of hidradenitis suppurativa

Neira Puizina-Ivić

Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Clinical Hospital Center Split, School of Medicine University of Split, Split, Croatia

SUMMARY Over the past few years, the diagnosis and treatment for hidradenitis suppurativa (HS) has significantly im- proved. Local, systemic or surgical treatments are performed depending on the stage of the disease, while additional supplemental treatment is recommended at all stages of the disease. Treatment approach should be made by a derma- tologist or another specialist who has expert knowledge regarding the character, course and ways of treating the disease. Until recently, the treatment approach for HS was not standardized due to the lack of unified evidence-based guidelines. The European Guidelines for the Treatment of HS, which are based on clinical trials with a large number of subjects and control groups, offer a more rational and pharmacologically cost-effective approach to the treatment for HS. Accord- ing to the guidelines, the treatment for HS should primarily consist of locally administered clindamycin, resorcinol, and intralesional corticosteroids. In systemic therapy, the drugs of choice are tetracycline, rifampicin in combination with clindamycin, acitretin and finally biological medicines, particularly anti-TNF- α .

KEY WORDS anti TNF- α ; biologic therapy; guidelines; hidradenitis suppurativa; hidradenitis, therapy

LITERATURA

1. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradeni- tis suppurativa with clindamycin. Int J Dermatol. 1983 Jun;22(5):325–8.
2. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin ver- sus systemic tetracycline in the treatment of hidra- denitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 1998 Dec;39 (6):971–4.
3. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possi- ble self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. Clin Exp Dermatol. 2010 Jan;35(1):36–40.
4. Jemec GB, Revuz J, Leyden J. Hidradenitis suppu- rativa. Berlin: Springer; 2006;130–140.
5. Firooz A, Tehranchi-Nia Z, Ahmed AR. Benefits and risks of intralesional corticosteroid injection in the treatment of dermatological diseases. Clin Exp Dermatol. 1995 Sep;20(5):363–70.
6. Woodruff CM, Charlie AM, Leslie KS. Hidradeni- tis Suppurativa: A Guide for the Practicing Physician. Mayo Clin Proc. 2015 Dec;90(12):1679–93.
7. Dini V, Oranges T, Rotella L, Romanelli M. Hidra- denitis Suppurativa and Wound Management. Int J Low Extrem Wounds. 2015 Sep;14(3):236–44.
8. Kazemi A, Carnaggio K, Clark M, et al. Optimal wound care management in hidradenitis suppurativa. J Dermatolog Treat. 2017 Jun 29:1–3.
9. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, et al. Eviden- ce-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. Rev Endocr Metab Disord. 2016 Sep;17(3):343–51.
10. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. Euro- pean S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Vener- eol. 2015 Apr;29(4):619–44.
11. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 conse- cutive patients. Dermatology. 2009;219(2):148–54.
12. Revuz JE, Jemec GB. Diagnosis hidradenitis suppurativa. Dermatol Clin 2016;34:1–5.
13. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, et al. A dou- ble-blind placebo-controlled randomized trial of ada- limumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2011 Aug;165(2):391–8.
14. Fotiadou C, Vakirlis E, Ioannides D. Spotlight on adalimumab in the treatment of active moderate-to- severe hidradenitis suppurativa. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016 Oct 19;9:367–72.
15. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. J Am Acad Dermatol. 2009 Apr;60(4):539–61.
16. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. Presse Med. 2010 Dec;39(12):1254–64.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. prim. dr. sc. Neira Puizina-Ivić, dr. med.
Klinika za kožne i spolne bolesti, Klinički bolnički centar Split, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
Šoltanska 1, 21 000 Split
E-mail adresa: neira.puizina@kbsplit.hr; neira@radogost.com
Telefon: +385 21 557 453