

# REUMATIZAM

Volumen 54

Broj 1

Godina 2007.



UDK 616-002.77:061.2(497.13-25)(0)"540.2"

ISSN 0374-1338

Izdavač - Publisher  
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a ♦ Zagreb

## REUMATIZAM

Glasilos Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

### Urednici - Editors

Drago Čop (1954.-1963.) ♦ Theodor Dürriegl (1963.-1990.) ♦ Ivo Jajić (1991.-1998.)

### Glavni i odgovorni urednik - Editor-in-Chief

Goran Ivanišević

### Urednički odbor - Editorial Board

Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš, Božidar Ćurković, Simeon Grazio, Goran Ivanišević, Zrinka Jajić, Ladislav Krapac, Ivan Malčić, Želimir Maštrović, Jadranka Morović-Vergles, Porin Perić, Tonko Vlak

### Urednički savjet - Editorial Council

Slavko Čunović, Zlatko Domljan, Theodor Dürriegl, Miljenko Grgić, Ivo Jajić, Andrija Kaštelan, Irena Pučar

### Adresa uredništva - Editorial address

REUMATIZAM ♦ Demetrova 18 ♦ 10000 Zagreb

## UPUTE AUTORIMA

**REUMATIZAM**, glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva, objavljuje uvodnike, stručne, znanstvene i pregledne radove, prikaze bolesnika, knjiga i članaka, osvrtne, vijesti i druge priloge, napisane hrvatskim ili engleskim jezikom, uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni drugdje. Radovi i prilozi šalju se na adresu:

dr. Goran Ivanišević  
Demetrova 18  
10000 Zagreb  
g\_ivanisevic@hotmail.com

Upute autorima usklađene su s tekstom: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Eng J Med* 1997;336:309-15.

Cijeli tekst u Word formatu s priložima treba poslati na CD-u ili elektroničkom poštom s tri računalna ispisa (veličina slova 12 točaka) na papiru veličine A4, najviše 30 redaka po stranici s lijevim bijelim rubom veličine 4 cm. Treba izbjegavati kratice, osim onih mjernih jedinica. Nije dopušteno koristiti sjenčanje, okvire, podcrtavanja i slično.

Uvodnik i radovi mogu imati do 15, a ostali prilozi do 6 stranica. Treba pisati jasno i sažeto.

Prva stranica sadrži kratak i jasan NASLOV RADA na hrvatskom i engleskom jeziku, imena i prezimena autora, puni naziv i adresu ustanove autora, a na dnu stranice adresu autora s kojim će komunicirati Uredništvo i gdje se mogu tražiti posebni otisci.

Druga stranica sadrži naslov rada, SAŽETAK na hrvatskom i engleskom jeziku opsega do 150 riječi (13 redaka) te 3-5 ključnih riječi na hrvatskom i engleskom jeziku. Sažetak sadrži prikaz problema - svrhe rada, metodu, bitne rezultate (po mogućnosti brojčano izražene) i osnovne zaključke.

Treća stranica sadrži naslov rada i UVOD koji prikazuje bit problema, svrhu istraživanja i što je do sada učinjeno na tom području.

MATERIJAL I METODA RADA sadrži raspodjelu materijala i sažet opis primijenjene metode koji omogućuje ponavljanje istraživanja. Metoda iz literature se ne opisuje nego se na nju upućuje.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA su zorno prikazani i statistički obrađeni. Pri izražavanju kvantitativnih veličina treba rabiti jedinice SI sustava i decimalni zarez.

RASPRAVA sadrži opis problema dotičnog istraživanja, tumačenje rezultata i njihovu usporedbu s onima iz literature.

ZAKLJUČCI se izvode na temelju vlastitih rezultata, odvojeno od rasprave.

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Svaka TABLICA, pisana na posebnom listu papira, sadrži naziv rada, redni broj i naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Tablica mora biti pregledna i jednostavna.

SLIKE se prilažu u obliku crteža ili sjajnih fotografija, po mogućnosti crno-bijelih. Crteži, izrađeni tušem na bijelom ili paus papiru, prilažu se izvorno, a preslici uz preslike teksta rada. Na posebnom listu papira treba napisati naslov rada, redosljed slika i njihov naziv na hrvatskom i engleskom jeziku. Na poledini slike treba napisati naslov rada, redni broj i označiti njezin vrh. Preuzete slike i tablice iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem njihova izdavača i autora. Ako se dostavljaju elektronički, slike i crteži moraju biti u TIFF formatu, najmanje razlučivosti 300 dpi. Vektorski crteži i grafikoni trebaju biti u FreeHand formatu.

LITERATURA se piše na posebnom listu papira i navodi rednim brojem pojave u tekstu rada. Ako rad ima do šest autora navode se sva imena, a kod sedam i više autora imena prva tri, dok se za ostale napiše *i sur.* Časopise treba prikazati skraćenicom koja se rabi u *Index Medicus*.

Članak u časopisu: Kranjc I. Autoantitijela i autoimune reumatološke bolesti. *Reumatizam* 1997;45(1):5-12.

Članak u zborniku/poglavlje u knjizi: Dürriegl T. Reumatologija. U: Živković R, Oberiter V, Vrhovac B, ur. *Povijest internističkih struka u Hrvatskoj*. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. 1998:105-116.

Knjiga/monografija: Jajić I. *Reumatologija*. Zagreb: Medicinska knjiga. 1995:140-157.

Urednik: Malčić I, ur. *Reumatske bolesti dječje dobi*. Zagreb: Školska knjiga.

Magisterij/disertacija: Ivanišević G. *Procjena raširenosti upalnih bolesti u Hrvatskoj*. Magistarski rad. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 1992:1-58.

Uz rad treba priložiti pismenu izjavu da nije objavljen ili prihvaćen za tisak drugdje te da su svi autori upoznati s cjelokupnim sadržajem rada.

Svaki rad šalje se anonimno dvojici recenzenata. Preslik njihova mišljenja vraća se anonimno autoru. Autor je obavezan uzeti u obzir mišljenja recenzenata u izradi konačne verzije rada.

Radovi se ne objavljuju redosljedom prispjeća u Uredništvo. Stavovi izneseni u radovima i drugim priložima predstavljaju mišljenje autora. Rukopisi se ne vraćaju.

Sadržaj iz časopisa REUMATIZAM može se preuzeti uz navod *Preuzeto iz Reumatizma*.

Časopis REUMATIZAM se indeksira u *Index Medicus*.

# REUMATIZAM

Volumen 54

Broj 1

Godina 2007.

## SADRŽAJ

### IZVORNI ZNANSTVENI RADOVI

- Vjollca Sahatçiu-Meka, Remzi Izairi, Sylejman Rexhepi, Suzana Manxhuka-Kerliu*  
Comparative analysis of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis regarding some epidemiological and anamnestic characteristics 5
- Dubravka Bobek, Đurđica Babić-Naglić, Kristina Potočki, Josipa Kern, Olga Badovinac, Božidar Ćurković*  
Afekcija vratne kralježnice u bolesnika s psorijatičnim artritisom 12

### STRUČNI RADOVI

- Božidar Ćurković, Đurđica Babić-Naglić, Jadranka Morović-Vergles, Branimir Anić, Simeon Grazio*  
Prijedlog primjene antagonista TNFa u reumatoidnom artritisu 16
- Đurđica Babić-Naglić, Nadica Laktašić, Zrinka Jajić, Branimir Anić, Jadranka Morović-Vergles, Božidar Ćurković*  
Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva za primjenu inhibitora TNFa u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima 20

### HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO 31

### OSVRTI 34

### PRIKAZI KNJIGA 40

### VIJESTI 41

### SKUPOVI 42

## CONTENTS

### ORIGINAL SCIENTIFIC PAPERS

- Vjollca Sahatçiu-Meka, Remzi Izairi, Sylejman Rexhepi, Suzana Manxhuka-Kerliu*  
Usporedna analiza seronegativnog i seropozitivnog reumatoidnog artritisa u odnosu na neke epidemiološke i anamnestičke značajke 5
- Dubravka Bobek, Đurđica Babić-Naglić, Kristina Potočki, Josipa Kern, Olga Badovinac, Božidar Ćurković*  
The cervical spine involvement in patients with psoriatic arthritis 12

### PROFESSIONAL PAPERS

- Božidar Ćurković, Đurđica Babić-Naglić, Jadranka Morović-Vergles, Branimir Anić, Simeon Grazio*  
Proposal for anti-TNF $\alpha$  therapy in adult patients with rheumatoid arthritis 16
- Đurđica Babić-Naglić, Nadica Laktašić, Zrinka Jajić, Branimir Anić, Jadranka Morović-Vergles, Božidar Ćurković*  
Proposal of the Croatian Society for Rheumatology for anti-TNF $\alpha$  therapy in adult patients with spondyloarthritis 20

### CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY 31

### REVIEWS 34

### BOOK REVIEWS 40

### NEWS 41

### MEETINGS 42



<sup>1</sup>Physical Medicine Department ♦ Clinic for Orthopedics

Faculty of Medicine ♦ University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

<sup>2</sup>Rheumatology Department ♦ Clinic for Internal Medicine

Faculty of Medicine ♦ University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

<sup>3</sup>Institute for Pathology

Faculty of Medicine ♦ University of Pristina ♦ Rr. "Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Pristina ♦ Kosovo

## COMPARATIVE ANALYSIS OF SERONEGATIVE AND SEROPOSITIVE RHEUMATOID ARTHRITIS REGARDING SOME EPIDEMIOLOGICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS

### USPOREDNA ANALIZA SERONEGATIVNOG I SEROPOZITIVNOG REUMATOIDNOG ARTRITISA U ODNOSU NA NEKE EPIDEMIOLOŠKE I ANAMNESTIČKE ZNAČAJKE

Vjollca Sahatçiu-Meka<sup>1</sup> ♦ Remzi Izairi<sup>2</sup> ♦ Sylejman Rexhepi<sup>2</sup> ♦ Suzana Manxhuka-Kerliu<sup>3</sup>

#### Summary

Classifying patients into two subsets of the disease - seronegative RA and seropositive RA - has been the subject of many studies which aim to clarify this phenomenon - without any conclusive or acceptable answer so far. The aim of this prospective study was to establish a scientific comparative analysis between seronegative and seropositive rheumatoid arthritis (RA) regarding some epidemiological and anamnestic characteristics. The studied group consisted of seronegative patients with titers lower than 1:64 as defined by Rose-Waaler test, while the control group consisted of seropositive patients with titers of 1:64 or higher. All patients belonged to 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> functional class according to the ARA cri-

teria, were between 25-60 years of age ( $X_b=49,96$ ), with disease duration between 1-27 years ( $X_b=6,41$ ). Education, residence, economic and living conditions did not show any significant statistical difference regarding sero-status. Familial clustering of RA confirmed higher susceptibility in the seropositive group ( $\chi^2=7,02$ ;  $p<0,01$ ). In both subsets banal diseases, psychic and physical trauma, weakness, and numbness of hands and legs dominated, without any statistical difference regarding sero-status. Some differences between groups regarding sex were noticed, but were not statistically significant, except regarding physical trauma, which was more present in seronegative females ( $\chi^2=8,05$ ;  $p<0,01$ ).

#### Key words

rheumatoid arthritis, seropositive, seronegative, epidemiology, anamnesis

#### Sažetak

Klasifikacija bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) u dvije skupine - seronegativni RA i seropozitivni RA - predmet je mnogih dosadašnjih istraživanja. U ovome prospektivnom istraživanju provedena je usporedna analiza seronegativnog i seropozitivnog reumatoidnog artritisa u odnosu na neke epidemiološke i anamnestičke karakteristike. Ispitivanu skupinu činili su bolesnici sa seronegativnim RA s titrom manjim od 1:64 određenim pomoću Waaler-Roseova testa, dok su kontrolnu skupinu činili bolesnici sa seropozitivnim

RA s titrom 1:64 ili višim. Svi ispitanici su pripadali II. i III. funkcijskom razredu (ARA), bili su životne dobi između 25-60 godina ( $X_b=49,96$ ) s trajanjem bolesti 1-27 godina ( $X_b=6,41$ ). Edukacija, mjesto boravka, ekonomski i životni uvjeti nisu pokazali znatnu statističku razliku u odnosu na serološki status. U bliskih rođaka RA je bio češće prisutan u seropozitivnoj skupini ( $\chi^2=7,02$ ;  $p<0,01$ ). U obje skupine dominirale su tzv. banalne bolesti, psihičke i fizičke traume, malaksalost, ali bez istaknute statističke razlike u odnosu na serološ-

dr.sc. Vjollca Sahatçiu-Meka

Reparti i fiziatrišë ♦ Klinika e Ortopedisë ♦ Fakulteti i Mjekësisë ♦ Universiteti i Prishtinës

Rr."Bulevardi i dëshmorëve" p.n. ♦ 10000 Prishtinë ♦ Kosovë ♦ tel. +377 44 246468 ♦ e-mail: vjollca\_meka@yahoo.com

ki status. Nađene su određene razlike između skupina u pogledu spola, ali nisu bile statistički značajne, osim

kod fizičkih trauma koje su bile češće prisutne u seronegativnih žena ( $\chi^2=8,05$ ;  $p<0,01$ ).

## Ključne riječi

reumatoidni artritis, seropozitivan, seronegativan, epidemiologija, anamneza

## Introduction

Rheumatoid arthritis is the frequent chronic autoimmune inflammatory disease, a mainly multisystemic arthropathy, with a complex, multifactorial and unknown etiology, affecting synovial tissue of the peripheral joints and extra-articular structures. The disease presents a wide spectrum of clinical phenotypes of progressive, unspecific and destructive polyarthritis, which leads to irreversible joint damage, deformities and disability (1,2,3,4,5,6,7,8).

Although the etiopathogenesis of RA is unknown, the majority of scientists have supported the immunology based theory after the discovery of the rheumatoid factor (RF) (9,10,11). RF is an antiimmunoglobuline with a course against Fc fragment of IgG humane molecule (12,13). It is not a pathognomonic sign of RA (14) because it can be present in patients with various inflammatory disorders (15), as well as in 5%-8% of healthy population. However, it can be considered a parameter of immunological activity (16). RF occurs more frequently in healthy women than in healthy men (17), and

is more frequently present in urban than rural population (18,19,20). People without symptoms with RF persistently increased are more susceptible to develop RA (19,20). In some studies RF generation was associated with the presence of HLA-DR4 and DRB1 (21). RF can be in different immunoglobuline classes (G,A,D and E) defined by ELISA (3,10). Agglutination-based test methods (Rose-Waaler and Latex tests), which prove only the presence of RFIgM, have recently been more frequently used (22). RF is present in 70%-80% of patients with RA, where the disease is defined as a seropositive arthropathy (23).

External factors are of particular importance and were explored in many studies (24). Patients with RA often suffer from depression, assumedly as a consequence of the disease (25). Clinical, laboratory and pathohistological signs indicate infective pathology (26), but efforts to discover the cause have so far ended without success (27). Patients with AR who smoke are mostly seropositive, associated with DBR1\*0401(28,29,30,31,32).

## Purpose

The aim of this prospective study was to establish a scientific comparative analysis between seronegative and seropositive rheumatoid arthritis (RA) regarding some epidemiological and anamnestic characteristics. Effort was

made to contribute to the clarification of the existing dilemma in literature: are these forms variations of the same disease, or are they two different diseases. This was the first such study among Kosovo population.

## Patients and Methods

In this prospective study, conducted between 1991-2004, 250 patients with seronegative and seropositive RA were examined at the Clinic for Sport Medicine in Pristina and at internal medicine facilities in Kosovo.

Patients had the classic form of RA, and all fulfilled the ARA criteria (33). The test group consisted of 125 seronegative RA patients (93 female, 32 male), with titers lower than 1:64 as defined by Rose-Waaler test. The control group consisted of 125 seropositive RA patients (93 female, 32 male), with titers of 1:64 or higher. Patients all belonged to the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> functional class (ARA), and were between 25-60 years of age. The duration of the disease was 1-27 years. Socio-economic data was explored:

educational level (low, middle and high), economic (poor, medium and good), living conditions (humid or not), and area of residence (village, city). Within anamnestic data familial anamneses, potential provocative factors at the beginning of the disease, prodromale symptoms foregoing the disease (supposed to appear six months or more before the clarified status) were recorded.

Statistical parameters used for presentation of the results: structure, prevalence, arithmetic average ( $\bar{X}_b$ ), standard deviation (SD), variation coefficient (CV%) and variation interval (Rmax-Rmin). T test and  $\chi^2$  test were used to determine differences between factors or features. Probability level was expressed by  $p<0,01$  and  $p<0,05$ .

## Results

Approximately two thirds of the total number of patients were dominated by uneducated (39 (31,2%) seronegative, 41 (32,8%) seropositive) and low-educated patients (40 (32%) seronegative, 47 (37,6%) seropositive). Majority had medium living conditions (52

(41,6%) seronegative, 46 (36,8%) seropositive). More than half came from urban areas (70 (56%) seronegative, 65 (52%) seropositive). Patients of both groups were living in conditions that were not humid (116 (92,8%) seronegative, 114 (91,2%) seropositive). Above mentioned

Table 1. Socio-economic parameters regarding sero-status and sex  
 Tablica 1. Socioekonomski parametri u odnosu na serološki status i spol

Parameter	Modality	Women				Men				Total			
		RASN		RASP		RASN		RASP		RASN		RASP	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Education	uneducated	33	35,5	36	38,7	6	18,8	5	15,6	39	31,2	41	32,8
	low	31	33,3	31	33,3	9	28,1	16	50,0	40	32,0	47	37,6
	middle	20	21,5	20	21,5	15	46,9	10	31,3	35	28,0	30	24,0
	high	9	9,7	6	6,5	2	6,2	1	3,1	11	8,8	7	5,6
	Test	X <sup>2</sup> =0,73		P>0,05		X <sup>2</sup> =0,338		P>0,05		X <sup>2</sup> =1,89		P>0,05	
Economic conditions	poor	30	32,3	29	31,2	7	21,9	12	37,5	37	29,6	41	32,8
	medium	35	37,6	32	34,4	17	53,1	14	43,8	52	41,6	46	36,8
	good	28	30,1	32	34,4	8	25	6	18,8	36	28,8	38	30,4
	Test	X <sup>2</sup> =0,42		P>0,05		X <sup>2</sup> =1,89		P>0,05		X <sup>2</sup> =0,63		P>0,05	
Residence	vilage	42	45,2	39	41,9	13	40,6	21	65,6	55	44,0	60	48,0
	city	51	54,8	54	58,1	19	59,4	11	34,4	70	56,0	65	52,0
	Test	X <sup>2</sup> =0,09		P>0,05		X <sup>2</sup> =3,08		P>0,05		X <sup>2</sup> =0,26		P>0,05	
Living conditions	humid	6	6,5	8	8,6	3	9,38	3	9,4	9	7,2	11	8,8
	not humid	87	93,5	85	91,4	29	90,6	29	90,6	116	92,8	114	91,2
	Test	X <sup>2</sup> =0,78		P>0,05		X <sup>2</sup> =0,00		P>0,05		X <sup>2</sup> =0,05		P>0,05	

Table 2. Familial anamnesis parameters regarding sero-status and sex  
 Tablica 2. Parametri obiteljske anamneze u odnosu na serološki status i spol

Parameter	Modality	Women				Men				Total			
		RASN		RASP		RASN		RASP		RASN		RASP	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Familial anamnesis	no	81	87,1	70	75,3	27	84,4	20	62,5	108	86,4	90	72,0
	yes	12	12,9	23	24,7	5	15,6	12	37,5	17	13,6	35	28,0
	Test	X <sup>2</sup> =3,52		P>0,05		X <sup>2</sup> =2,88		P>0,05		X <sup>2</sup> =7,02		P<0,01	

parameters did not show significant statistical difference regarding sero-status and sex (table 1).

Familial clustering of RA confirmed higher susceptibility in the seropositive group - 35 (28%), than in seronegative - 17 (13,6%), with significant statistical difference ( $\chi^2=7,02$ ;  $p<0,01$ ). Among female patients with positive familial anamnesis dominated seropositive - 23 (24,7%), compared to seronegative - 12 (12,9%). Among male patients with positive familial anamnesis it was the same case - 12 (37,5%) seropositive, versus 5 (15,6%) seronegative, but without significant statistical difference (table 2).

More frequent were banal diseases (44 (35,2%) seronegative, 39 (31,2%) seropositive), and psychic trauma

(39 (31,2%) seronegative, 34 (27,2%) seropositive) in both groups, but no statistical significance was found (table 3). According to sex, psychic and physical trauma dominated in seronegative women and seropositive men, but significant statistical difference was found in the physical trauma in seronegative women 17 (18,3%) ( $\chi^2=8,05$ ;  $p<0,01$ ). In both subsets dominated weakness (91 (72,8%) seronegative, 92 (73,6%) seropositive) and hands and legs numbness (88 (70,4%) seronegative, 80 (64%) seropositive), without any statistical difference regarding sero-status (table 4). There were some differences between groups regarding sex, but not statistically significant.

## Discussion

Huge amount of information regarding the role of genetic factors in RA has been gathered, but not precisely clarified yet. Different mechanisms are involved in generating and proliferating process of HLA-DR (34,35). The common method of exploring the role of genetic factors in RA is the determination of the frequency of the onset of the disease in monozygotic twins, which usually appears in 30% of cases, and 5% in dizygotic twins (36,37).

Analyzing our familial anamnestic data, we found that among related persons RA was more present in seropositive (28%) than in seronegative (13,6%) subset, and this difference was statistically significant ( $\chi^2=7,02$ ;  $p<0,01$ ), without difference in sex. This leads to conclusion that RA seronegative patients are less influenced by familial component (38), which is contrary to Conway SC et al. (39), who did not find a difference between se-

Table 3. Type and frequency of potential provocative factors regarding sero-status and sex  
 Tablica 3. Vrsta i učestalost mogućih uzročnih činitelja u odnosu na serološki status i spol

Potential provocative factors	Women			Men			Total								
	N	RASN %	X <sup>2</sup>	N	RASN %	X <sup>2</sup>	N	RASN %	X <sup>2</sup>	N	RASP %	P			
Psychic trauma	33	35,5	0,60	27	29,0	>0,05	6	18,8	0,08	7	21,9	>0,05	34	27,2	>0,05
Physical trauma	17	18,3	8,05	4	4,3	<0,01	9	28,1	1,50	15	46,9	>0,05	19	15,2	>0,05
Banal diseases	35	37,6	0,78	28	30,1	>0,05	9	28,1	0,20	11	34,4	>0,05	39	31,2	>0,05
Birth	16	17,2	0,03	17	18,3	>0,05				16	12,8		17	13,6	
Menopause	10	10,8	0,18	12	12,9	>0,05				10	8,0		12	9,6	

Table 4. Prodromal symptoms of RA regarding sero-status and sex  
 Tablica 4. Prodromalni simptomi RA u odnosu na serološki status i spol

Prodromal symptoms	Women			Men			Total											
	N	RASN %	X <sup>2</sup>	N	RASN %	X <sup>2</sup>	N	RASN %	X <sup>2</sup>	N	RASP %	P						
Weakness	75	80,6	0,45	67	72,0	>0,05	16	50,0	1,98	25	78,1	>0,05	91	72,8	0,01	92	73,6	>0,05
Loss of appetite	40	43,0	0,21	36	38,7	>0,05	7	21,9	0,25	9	28,1	>0,05	47	37,6	0,04	45	36,0	>0,05
Weight loss	20	21,5	0,00	20	21,5	>0,05	3	9,4	0,25	3	9,4	>0,05	23	18,4	0,00	23	18,4	>0,05
Psychical disorders	32	34,4	0,89	40	43,0	>0,05	12	37,5	2,88	5	15,6	>0,05	44	35,2	0,01	45	36,0	>0,05
Diverse vasomotoric	27	29,0	0,32	23	24,7	>0,05	4	12,5	0,82	7	21,9	>0,05	31	24,8	0,02	30	24,0	>0,05
Raynaud's phenomenon	5	5,4	0,09	6	6,5	>0,05	1	3,1	0,00	1	3,1	>0,05	6	4,8	0,08	7	5,6	>0,05
Undifferentiated pains	46	49,5	0,64	54	58,1	>0,05	26	81,3	2,38	16	50,0	>0,05	72	57,6	0,02	70	56,0	>0,05
Hand numbness	69	74,2	0,27	63	67,7	>0,05	19	59,4	0,11	17	53,1	>0,05	88	70,4	0,38	80	64,0	>0,05

ropositive and seronegative subsets regarding familial anamnesis.

In recent immunological studies there was no agreement regarding this phenomenon. Singal DP. et al. (40) and Lang B. et al. (41) found higher values of RFIgM in RA patients with antigen HLA-DR4 and DR1. RA patients who belonged to subtype groups DR4 and DBR1, particularly to genotype DBR1\*0401/0404, were more likely to become seropositive with a progressive and heavy disease (42,43,44,45,46,47,48,49). Ploski R. et al. (50) was of the same opinion, and has noticed that DBR1\*0101 can be accompanied with a light seropositive RA, maybe with seronegative RA as well, but not with well-established RA.

Above mentioned authors have confirmed DR4 accompanying seropositive RA - but studies of seronegative RA, even limited, showed contradictory results. In this sense al-Jarallah KF. et al. (51) and Silman A. et al. (53) affirmed that because seropositive and seronegative RA are accompanied by DR4, these two forms likely have the same immunogenetic base.

More radical was Husby G. (53) - who found that DR4 in RA seronegative subset was accompanied by the more destructive disease. Vehe RK. et al. (54) confirmed that these antigens are prevalent in the patients with erosive RA, regardless of the RF status.

Regarding the dilemma - if seropositive and seronegative RA belong to the same spectrum of the disease - Calin A. et al. (55) confirmed that the frequency of DR4 was positive in 69% of cases with seropositive RA and in 60% of cases with seronegative RA. In both groups DR4 was accompanied with destructive RA. Dieude P. et al. (56) found that in familial RA there is an interaction between receptor I of TNF (TNF-I) and (TNF-II), locus TNFR1 and TNFR2, which can help in genetic predictions of RA.

Even if the role of environmental factors was important (57,58,59,



60), our data did not show any significant difference regarding sero-status and sex. The relation between stress and RA remains unclear and undefined (61). Many authors assert that within existing predisposition, stress, trauma or surgical intervention can provoke or precipitate appearance of RA, but there is no scientific confirmation yet (62,63,64,65).

In patients with RA, 9-15% of cases cause disability due to psychic state (van der Heide A. et al. (66). Herrmann M. et al. (65), Zaitseva TV. (67) have found hypochondriacs, neurasthenics, apathy, aggressiveness and rigidity of a psychic profile in patients with RA). Presence of stress before the onset of the disease, according to Mur E. et al. (68) and Kjeldsen KJ. (69), was more frequently

found in seronegative than in seropositive patients, which is in concordance with our results. However, we did not find relevant statistical difference. We found statistical difference in higher presence of physical trauma among female seronegative patients ( $\chi^2=8,05$ ;  $p<0,01$ ). As far as Gunther V. et al. (70) has observed, seronegative patients are strong-willed in controlling stress situations. On the other hand Conway SC. et al. (71) did not find differences regarding sero-status. Prodromal symptoms in the literature are estimated sporadically and without a prediction component, but are useful for early diagnosis of RA, and could help as a parameter of the activity of the disease (33,72). In our data we found approximately equal presence of prodromal symptoms in both subsets.

## Conclusions

Education, residence, economic and living conditions did not show any significant statistical difference regarding sero-status. Familial clustering of RA confirmed higher susceptibility in the seropositive group.

Psychic and physical trauma was more present in seronegative females. Prodromal symptoms were equally distributed in both subsets. Differences regarding sex, with some exceptions, were not significant.

## Literature

1. Hughes LB, Moreland LW, Bridges SL. Jr. Genetic influences on rheumatoid arthritis in African Americans. *Immunol Res* 2002;26(1-3):15-26.
2. Feldman M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Ann Rev Immunol* 2001;19:163-96.
3. Koopman WJ. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. 13<sup>th</sup> Edition. Williams & Wilkins (Waverly Company). 1996.
4. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.
5. Grossman JM, Brahn E. Rheumatoid arthritis: current clinical and research directions. *J Womens Health* 1997;6(6):627-38.
6. Thomson A, Skinner A, Piercy J. *Tidy's Physiotherapy*. 12<sup>th</sup> edition. London: Butterworth Heinemann. 2000;132-140.
7. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 2002;85(1):89-99.
8. Rajkovich B, Poor G. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. *Orv Hetil* 2002;143(35):2019-26.
9. McCarty DJ, Williams CR. Clinical Picture of Rheumatoid Arthritis. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions*. 10<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Lea & Febiger. 1985:605-19.
10. Newkirk MM. Rheumatoid factors: host resistance or autoimmunity? *Clin Immunol* 2002;104(1):1-13.
11. Naranjo A, Rodriguez GT, Rodriguez LC, Ojeda BS, Francisco HF, Sanchez GF, Bilbao CA. High titers of rheumatoid factor: clinical significance. *Rev Clin Esp* 1997;197(4):232-6.
12. Schmidt KL. Mjesto seroloških pretraga u DD konceptu reumatoloških bolesti. (eksc.) *Reumatizam* 1987;34(1-6):67.
13. Pasquali JL, Carson DA. Rheumatoid factors. *Pathol Biol* 1982;30(8):719-26.
14. Maini RN. The clinical and pathogenetic significance of rheumatoid factors. *Aust N Z J Med* 1978;8 (suppl 1):51-6.
15. Moore TL, Dorner RW. Rheumatoid factors. *Clin Biochem* 1993;26(2):75-84.
16. Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The latex test revisited. Rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 1991;34(8): 951-60.
17. Mordvinov GV, Mordvinova IV. Prevalence of rheumatoid factor in the healthy population of Moldova Republic. *Klin Lab Diagn* 2000;12:33-5.
18. Stroebel G. Tehničke mogućnosti reumatološke dijagnostike. (eksc.) *Reumatizam* 1986;33(5-6):165.
19. Halldorsdottir HD, Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. A prospective study of incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(2):149-51.
20. Paimela L, Palosuo T, Leirisalo-Repo M, Helve T, Aho K. Prognostic value of quantitative measurement of rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(12):146-50.
21. Matvey DL, Hassel AB, Dawes PT, Cheung NT, Poulton KV, Thomson W, Hajeer AH, Ollier WE. Independent association of rheumatoid factor and HLA-DRB1 shared epitope with radiographic outcome

- in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44(7): 1529-33.
22. Schumacher K. Što pružaju laboratorijsko-medicinski parametri u kontroli i ocjeni toka upalnih reumatskih bolesti. (eksc.) *Reumatizam* 1979;26(2):61.
  23. Rosmus K, Sandow D, Paulke BR, Hellthaler G, Knak A, Becker C, Gohler H, Strube S, Vogt KH. Detection of IGM rheumatoid factors using ELISA and agglutination tests with new latex. *Z Gesamte Hyg* 1990; 36(6):323-5.
  24. Weyand CM, Goronzy JJ. Inherited and non-inherited risk factors in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7(3):13-206.
  25. Pastor Oliver JF, Morales Suarez VM, Llopis Gonzales A, Ferriol Casar V. Prevalence and depression degree in patients with rheumatoid arthritis. *Med Clin Oct* 1998;3:111(10):361-6.
  26. Zvaifler NJ. Current concepts of pathogenesis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology in Europe* 1995;(suppl 2)151-4.
  27. Wordsworth P. Rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 1992;4(6):766-9.
  28. Matthey DL, Dawes PT, Clarke S, Fisher J, Brownfield A, Thomson W, Haajeer AH, Ollier WE. Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;15:47(4):403-7.
  29. Masdottir B, Jonsson T, Manfredsdottir V, Vikingsson A, Brekkan A, Valdimarsson H. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39(11):1202-5.
  30. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27(3):630-7.
  31. Mikuls TR, Cerhan JH, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, Folsom AR, Saag KG. Coffee, tea and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health study. *Arthritis Rheum* 2002;46(1):83-91.
  32. Myllykangas RA, Aho K, Isomaki HA. Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;26(3):193-202.
  33. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arth Rheumat* 1988;31(3): 315-24.
  34. Zlabinger GJ, Broll H. Comparative studies in patients with seropositive and seronegative chronic polyarthritis using the solid-phase ELISA test for the determination of rheumatoid factors of classes IgM, IgG and IgA. *Z Rheumatol* 1988;47(2):107-12.
  35. Verbruggen LA, Versaen H, Rebmann V, Duquet W, De Cock S, Grosse WH, Demanet C. Soluble HLA-DR levels in serum are associated with therapy and genetic factors in rheumatoid arthritis. 2002;63(9): 758-64.
  36. Firestein G. Mechanisms of tissue destruction and cellular activation in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:348-54.
  37. Grossman JM, Brahn E. Rheumatoid arthritis: current clinical and research directions. *J Womens Health* 1997;6(6):627-38.
  38. Mathies H. Epidemiološki i socijalno-medicinski podaci u reumatskim bolestima. (eksc.) *Reumatizam* 1979;26(1)12-4.
  39. Conway SC, Creed FH, Symmons DP. Life events and the onset of rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res* 1994;38(8):837-47.
  40. Singal DP, Li J, Zhu Y. Genetic basis for rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Exp* 1999;47(5):307-11.
  41. Lang B, Melchers I, Urlacher A, Tanzi-Fetta RF, Kohlbrenner S, Tongio MM, Peter HH. HLA-DR1 and DRw6 association in DR4-negative rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1990;10(4):171-5.
  42. Hakala M, Sajanti E, Ikaheimo I, Aho K. High prevalence of rheumatoid factor in community-based series of patients with rheumatoid arthritis meeting the new (1987) ARA criteria: RF-negative non erosive rheumatoid arthritis is very rare. *Scand J Rheumatol* 1998;27(5):368-72.
  43. Ollier WE, MacGregor A. Genetic epidemiology of rheumatoid disease. *Br Med Bull* 1995;51 (2):267-85.
  44. Combe B. Course, follow-up and prognosis of rheumatoid polyarthritis. *Rev Prat* 1997;47(18): 2017-21.
  45. Salvarani C, Macchioni P, Mantovani W, Rossi F, Veneziani M, Boiardi L, Lodi L, Portiolo I. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and HLA antigens in northern Italy. *J Rheumatol* 1992; 19(2):242-6.
  46. Houssien DA, Jonsson T, Davies E, Scott DL. Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid arthritis: comparative effects of different antigens. *Scand J Rheumatol* 1998;27(1):46-53.
  47. Walton K, Dyer PA, Grennan DM, Hae-ney M, Harris R. Clinical features, autoantibodies and HLA-DR antigens in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985;12(2):223-6.
  48. Meyer JM, Evans TL, Small RE, Redford TW, Han J, Singh R, Moxley G. HLA-DRB1 genotype influences risk for and severity of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(5):1024-34.
  49. Gonzales-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Makki R, Garcia-Porrúa C, Thompson W, Ollier W. Seronegative rheumatoid arthritis in elderly and polymyalgia rheumatica have similar patterns of HLA association. *J Rheumatol* 2001;28(1):122-5.

50. Ploski R, Mellbye OJ, Ronningen KS, Forre O, Thorsby E. Seronegative and weakly seropositive rheumatoid arthritis in HLA class II associations. *J Rheumatol* 1994;121(8):1397-402.
51. al-Jarallah KF, Buchanan WW, Sastry A, Singal DP. Seronegative rheumatoid arthritis and HLA-DR4. *J Rheumatol* 1994;21(2):190-3.
52. Silman A, Ollier B, McDermott M. HLA: linkage with rheumatoid arthritis or seropositivity. *J Rheumatol* 1988;15(8):1189-92.
53. Husby G, Gran JT. What is seronegative rheumatoid arthritis? *Scand J Rheumatol* 1988;(suppl 75):269-71.
54. Vehe RK, Nepom GT, Wilske KR, Stage D, Begovich AB, Nepom BS. Erosive rheumatoid factor negative and positive rheumatoid arthritis are immunogenetically similar. *J Rheumatol* 1994;21(2):194-6.
55. Callin A, Elswood J, Kllouda PT. Destructive arthritis, rheumatoid factor and HLA-DR4. Susceptibility versus severity, a case-control study. *Arthritis Rheum* 1989;32(10):1221-5.
56. Dieude P, Petit-Teixeira E, Moreno S, Garnier S, Cailleau-Moindrault S, Stalens C, Lasbleiz S, Bardin T, Prum B, Cornelis F. A TNFR1 genotype with a protective role in familial rheumatoid arthritis. European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):413-9.
57. Pincus TH. The underestimated long term medical and economic consequences of rheumatoid arthritis. *Drug* 1995;50(suppl 1):1-14.
58. Klareskog L, Lorentzen J, Padyukov L, Alfredsson L. Genes and environment in arthritis: can RA be prevented? *Arthritis Res* 2002;4(suppl 3):S6-31.
59. Balsa A, Pascual-Salcedo D, Tinture T, Irigoyen MV, Rodriguez-Lozano C, Rodriguez M, Gijon J. Clinical characteristics of familiar rheumatoid arthritis in Spain. A study of 73 families. Spanish Consortium for Rheumatoid Arthritis (CEAR) and European Consortium for Familial Rheumatoid Arthritis (ECRAF). *Med Clin (Barc)* 2000;15:114(1):3-6.
60. Symmons DP. Environmental factors and outcome of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17(5):717-27.
61. Marcenaro M, Prete C, Badini A, Sulli A, Maggi E, Cutolo M. Rheumatoid arthritis, personality, stress response style and coping with illness. A preliminary survey. *Ann N Y Acad Sci* 1999;876:419-25.
62. Mathies H. Psihosocijalna "klima" u jednoj reumatološkoj klinici. (eksc.) *Reumatizam* 1989;36(1-6):64.
63. Wallace DJ. Uloga stresa i traume u etiologiji RA i SLE. (eksc.) *Reumatizam* 1988;35(1-6):130-1.
64. Young DL. Psychological factors in rheumatoid arthritis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1992;60(4):619-27.
65. Herrmann M, Scholmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(4):737-63.
66. van der Heide A, Jacobs JW, Van Albada Knipers G et al. Physical disability and psychological well being in recent onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:28.
67. Zaitseva TV, Bagirova GG. Quality of life in rheumatoid arthritis patients. *Ter Arkh* 2000;72(12):38-41.
68. Mur E, Kopp M, Gunther V. Coping with stress and rheumatoid factor - a comparative study. *Z Rheumatol* 1995;54(5):319-23.
69. Kjeldsen-Kragh J. The influence of psychological factors on the immune system and immunological diseases. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996;116(26):3102-7.
70. Gunther V, Mur E, Koop M. Differential stress management pattern of seropositive and seronegative polyarthritis patients. A brief comment on the publication "Polyarthritis patients with and without detected rheumatoid factor: a psychological personality comparison". *Psychother Psychosom Med Psychol* 1994;44(5):169-71.
71. Conway SC, Creed FH, Symmons DP. Life events and the onset of rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res* 1994;38(8):837-47.
72. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 1983;26:500-44.

<sup>1</sup>Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju  
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>4</sup>Zavod za statistiku ♦ Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar" ♦ Rockefellerova 2 ♦ 10000 Zagreb

## AFEKCIJA VRATNE KRALJEŽNICE U BOLESNIKA S PSORIJATIČNIM ARTRITISOM THE CERVICAL SPINE INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Dubravka Bobek<sup>1</sup> ♦ Đurđica Babić-Naglić<sup>2</sup> ♦ Kristina Potočki<sup>3</sup>  
Josipa Kern<sup>4</sup> ♦ Olga Badovinac<sup>1</sup> ♦ Božidar Čurković<sup>2</sup>

### Sažetak

Psorijatični artritis (PsA) je sistemska bolest koja može zahvatiti i vratnu kralježnicu. Podaci o afekciji vratne kralježnice u PsA su različiti. Cilj rada bio je utvrditi učestalost zahvaćenosti vratne kralježnice u bolesnika s PsA. Od ukupno 41 bolesnika s dijagnozom PsA njih 29 (68%) imalo je cervikogene simptome. Upalne radiološke promjene na vratnoj kralježnici registrirane su u 12 (29%) bolesnika. Najčešće radiološke abnormalnosti opažene su na apofizealnim zglo-

bovima, rjeđe je registrirana kalcifikacija ligamenata i sindezmoftiti, a samo jedan bolesnik imao je subaksijalnu sublaksaciju. Najzastupljeniji tip PsA bio je aksijalna bolest (46%) s ili bez afekcije perifernih zglobova, a najrjeđi oligoartritis (22%). Nije utvrđena statistički značajna razlika između podtipova PsA i učestalosti afekcije vratne kralježnice. Zaključno, vratna kralježnica je relativno rijetko aficirana u PsA s predominantnim zahvaćanjem apofizealnih zglobova.

### Ključne riječi

psorijatični artritis, vratna kralježnica

### Summary

Psoriatic arthritis (PsA) is a systemic disease and cervical spine can be affected. The data regarding cervical spondylitis are very rare and diverse in literature. The aim of study was to assess the prevalence of cervical spine involvement in patients with PsA. Between totally 41 patients with PsA we confirmed the incidence of 68% (29 patients) with symptomatic cervical spine disease and 29% (12 patients) with radiological evidence of inflammatory involvement. The most frequent radiological findings were apophyseal joint changes,

rarely ligamentous calcification and syndesmophytes. Only one patient had subaxial sublaxation. The most common type of PsA was axial disease with or without peripheral arthritis (46%) and the least common was oligoarthritis (22%). There was no statistically significant difference between any type of PsA and cervical involvement. Conclusion: inflammatory cervical spine changes are not common radiographic finding in patients with PsA and apophyseal joint affection is the most common radiologic sign.

### Key words

psoriatic arthritis, cervical spine

### Uvod

Psorijatični artritis (PsA) je kronična upalna seronegativna artropatija udružena s kožnom psorijazom.

Zahvaća periferni i aksijalni skelet s obilježjima erozivnog artritisa na perifernim zglobovima i ankiloziz-

mr.sc. Dubravka Bobek

Čakovečka 21 ♦ 10000 Zagreb ♦ tel. (098) 1615237 ♦ e-mail: dubravka.bobek@zg.htnet.hr

rajućim promjenama na sakroilijakalnim zglobovima i kralježnici. Kliničke manifestacije bolesti su različite, a prema Mollu i Wrightu izdvojeno je nekoliko kliničkih podskupina PsA: artritis distalnih interfalangealnih zglobova, asimetrični oligoartritis, poliartritis, mutilirajući artritisom i spondilitis (1). Pojavnost cervikalnog spondilitisa u sklopu PsA opažena je u rasponu od 35-75% (2,3,4,5,6,7,8). Ankiloza apofizealnih zglobova, sindezmofti i kalcifikacije ligamenata predstavljaju najčešći radiološki oblik afekcije cervikalne kralježnice, a pojavljuju se u 44% bolesnika s PsA (3,4,8,9). Erozijske i/ili subluksacije koje nalikuju reumatoidnom artritisu mogu se registrirati u više od 20% bolesnika s PsA (8,10,11,12) što ovisi o obliku i trajanju bolesti.

### Bolesnici i metode

Iz skupine svih bolesnika s PsA, hospitaliziranih u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb u dvogodišnjem razdoblju za radiološku obradu vratne kralježnice izdvojeni su bolesnici čija je bolest trajala 5 godina i više bez obzira na simptome te oni koji su imali cervikogene simptome neovisno o trajanju bolesti.

Dijagnoza PsA postavljena je na temelju prisutnosti seronegativne artropatije udružene s tipičnim psorijatičnim promjenama kože i/ili noktiju. Klinička obrada sadržavala je opće demografske i specifične anamnestičke podatke o trajanju psorijaze, trajanju aksijalne i periferne artropatije, trajanju i vrsti cervikogenih simptoma te mjerenje opsega pokreta vratne kralježnice. Cervikogeni simptomi uključivali su muskuloskeletne (bol),

### Rezultati

Ukupno je evaluiran 41 bolesnik s PsA (24 žene i 17 muškaraca prosječne životne dobi 51 godinu /raspon 34-70 godina/). Trajanje bolesti bilo je prosječno 5,5 godina (1-14 godina). U 29 bolesnika (71%) opisan je uredan nalaz vratne kralježnice (N= 13) ili degenerativne promjene (N=16). U 12 bolesnika (29%) utvrđene su upalne radiološke promjene na vratnoj kralježnici. Cervikogeni muskuloskeletni (bol), vertebrobazilarni (tinitus, mučnina, vrtoglavica, neravnoteža, smetnje vida) i neurološki (parestezije, gubitak mišićne snage) simptomi češće su registrirani u bolesnika s upalnim promjenama na vratnoj kralježnici bez statistički značajne razlike. Cervikogene tegobe u većine bolesnika nisu korelirale s trajanjem PsA.

Tablica prikazuje vrstu i učestalost radioloških promjena na vratnoj kralježnici prema podtipovima PsA te ukupno trajanje PsA. Aksijalni oblik PsA najčešće je zastupljen u 19 (46%), psorijatični poliartritis u 13 (32%) dok je oligoartritis registriran u 9 (22%) od ukupno 41 bolesnika s PsA. U skupini s poliartikularnim obrascem PsA 2 pacijentice imale su mutilirajući oblik artritisa.

Neurološki simptomi i cervikalna mijelopatija u PsA vrlo je rijetka komplikacija opisana sporadično u prikazima slučajeva (2,11,13,14,15,16). Također se navode slučajevi asimptomatskih bolesnika s atlanto-aksijalnom dislokacijom (17,18,19,20) koja potencijalno vitalno ugrožava oboljele. Afekcija vratne kralježnice češća je u bolesnika s poliartikularnim oblikom PsA u kojem su zahvaćeni zglobovi šaka i stopala (8,10,11,12). Uspoređujući navedene podatke s rezultatima sličnih radova u bolesnika s reumatoidnim artritisom uočava se manja učestalost upalnih promjena cervikalnog segmenta kralježnice u PsA (19,22,24,25,28).

Cilj rada bio je utvrditi učestalost cervikogenih simptoma i radioloških promjena na vratnoj kralježnici u skupini bolesnika s PsA.

vertebrobazilarne (vrtoglavica, šum u ušima, mučnina, poremećaj ravnoteže) i neurološke (parestezije ruku, mišićna slabost). U bolesnika s kliničkom indikacijom (postojanje cervikogenih tegoba neovisno o trajanju PsA i/ili trajanje PsA najmanje 5 godina neovisno o prisutnosti cervikogenih simptoma) učinjena je klasična radiološka obrada vratne kralježnice (standardne i funkcionalne snimke te ciljano dens). Snimke su očitane od strane jednog te istog reumatološki usmjerenog radiologa. Statistička analiza učinjena je Student t-testom te tablicama frekvencija za neparametrijske podatke. Svi bolesnici potpisali su pristanak za sudjelovanje u istraživanju za koje nije trebala suglasnost drugih institucija prema lokalnim propisima.

Upalne radiološke promjene cervikalnog segmenta verificirane su u 74% bolesnika s aksijalnom bolesti i 46% bolesnika s poliartritisom, a u skupini bolesnika s formom oligoartritisa nije bilo upalnih radioloških promjena.

Najčešći radiološki nalaz je redukcija intraartikularnih prostora apofizealnih zglobova (17%), redukcija intraartikularnih prostora atlanto-aksijalnog i atlanto-okcipitalnog zgloba (7%) i kalcifikacije prednjeg longitudinalnog ligamenta (4%). Sindezmofti i subaksijalna subluksacija s inhomogenom strukturom densa aksisa opisani su u jednog bolesnika. U svih bolesnika s upalnim radiološkim promjenama cervikalnog segmenta kralježnice cervikogeni simptomi trajali su duže od same bolesti i ne mogu se povezati s PsA. Međutim, relativno rano ograničenje reklinacije vratne kralježnice može upućivati na afekciju vratne kralježnice. U bolesnika s upalnim radiološkim promjenama na vratnoj kralježnici registrirano je statistički značajno veće smanjenje reklinacije u odnosu na bolesnike bez upalnih radioloških promjena ( $p=0,0047$ ).

Tablica. Afekcija vratne kralježnice prema podtipovima PsA  
Table. Cervical spine involvement and type of PsA

Radiološki nalaz na vratnoj kralježnici	Poliartritis (N=13)	Oligoartritis (N=9)	Spondilitis (N=19)	Trajanje PsA (godine)
Redukcija intraartikularnih prostora apofizealnih zglobova	2	0	5	2
Kalcifikacije duž prednjeg longitudinalnog ligamenta	1	0	1	2
Sindezmofiti	0	0	1	2
Redukcija intraartikularnih prostora na C0-C1-C2 kompleksu	1	0	5	8
Subluksacija C2-C3	1	0	0	5

Erozivne promjene šaka i stopala registrirane su u 50% bolesnika s radiološkim znacima PsA vratne kra-

lježnice i u 31% bolesnika bez upalnih obilježja na vratnoj kralježnici, ali to nije bilo statistički značajno.

## Rasprava

Afekcija vratne kralježnice u PsA nije čest predmet istraživanja i podaci u literaturi su različiti. Divergentni rezultati mogu biti posljedica različitog trajanja PsA i nejedinstvenih radioloških kriterija. Smatra se da vratna kralježnica nije dominantna lokalizacija upalnog procesa u PsA, iako prema nekim autorima može biti zahvaćena čak u 75% oboljelih od PsA što ovisi o načinu istraživanja i odabiru bolesničke skupine (8). U našem istraživanju od 41 bolesnika s PsA njih 12 (29%) imalo je upalna radiološka obilježja. Navedeni podaci odgovaraju nekim rezultatima iz literature (3,6,20,21), ali isto tako prema drugima pokazuju bitno manju učestalost cervikalne afekcije (2,8). Rezultati drugih autora govore u prilog veće učestalosti radioloških promjena u bolesnika s poliartikularnim oblikom PsA što u našem istraživanju nije potvrđeno (9,20,22). U ovom radu najviše upalnih radioloških promjena zabilježeno je u bolesnika s aksijalnim oblikom bolesti koji je ujedno bio i najčešći tip PsA (46%), ali nije nađena statistički značajna razlika u odnosu na druge forme. Više autora navodi manju učestalost cervikalnog spondilitisa u oligoartrikularnog PsA (9,22) što je potvrđeno u ovom istraživanju jer u skupini ispitanika s oligoartritisom nismo registrirali afekciju cervikalne kralježnice. Dislokacija na C1-2 razini opisuje se češće u bolesnika s poliartikularnim oblikom PsA koji nalikuje reumatoidnom artritisu što nije potvrđeno u ovoj skupini bolesnika. Tek u jednog bolesnika registrirana je subaksijalna subluksacija s inhomogenom struk-

turom densa aksisa. Najčešća radiološka promjena u našoj skupini bolesnika bila je redukcija intrartikularnih prostora apofizealnih zglobova koja je registrirana u 17% bolesnika dok su drugi oblici specifičnih ankilozantnih promjena cervikalne kralježnice (ankilozna apofizealnih zglobova, redukcija intraartikularnih prostora atlanto-okcipitalnog i atlanto-aksijalnog zgloba, kalcifikacije prednjeg longitudinalnog ligamenta i sindezmoftiti) rjeđi nalaz. U 50% bolesnika s radiološkim upalnim znacima PsA vratne kralježnice nađene su i erozivne promjene šaka i stopala prema 31% bolesnika bez upalnih obilježja na vratnoj kralježnici što nije bilo statistički značajno.

Ovo istraživanje ima nedostatak jer je ispitivna skupina mala i nehomogena što otežava statističku obradu i što su cervikogeni simptomi nespecifični u odnosu na osnovnu bolest.

Rezultati ovog istraživanja su relativno malog značenja za definiranje mogućih prediktora afekcije cervikalne kralježnice u PsA. Naši rezultati ukazuju da smanjenje reklinacije može upućivati na afekciju vratne kralježnice u PsA jer korelira s afekcijom malih zglobova koji su i najčešće zahvaćeni promjenama. U literaturi se opisuju različiti prediktori afekcije cervikalnog segmenta među kojima poliartikularna forma i dužina trajanja PsA (17,18,20). Naši podaci nisu potvrdili statistički signifikantnu povezanost dužine trajanja PsA ili poliartikularnog oblika PsA s afekcijom vratne kralježnice.

## Zaključak

Ciljana radiološka obrada vratne kralježnice u bolesnika s PsA indicirana je u svih bolesnika s cervikogenim

simptomima i ograničenjem reklinacije vratne kralježnice te bolesnika u kojih bolest traje više od 5 godina.

## Literatura

1. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
2. Blau RH, Kaufman RL. Erosive and subluxing cervical spine disease in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1987;14:111-7.

3. Lambert JR, Wright V. Psoriatic spondylitis: A clinical and radiological description of the spine in psoriatic arthritis. *QJ Med* 1977;184:411-25.
4. Kaplan D, Plotz CM, Nathanson L. et al. Cervical spine in psoriasis and in psoriatic arthritis. *Ann*

*Rheum Dis* 1964;23:50-6.

5. Suarez-Almazor ME, Russell AS. Anterior atlanto axial subluxation in patients with spondyloarthropathies: association with peripheral disease. *J Rheumatol* 1988;15:973-5.

6. Lassoued S, Hanndon M, Fownie B, Fownie A. Cervical spine involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:251-2.

7. McHugh NJ, Laurent MR, Treadwell BLJ, Tweed JM, Dagger J. Psoriatic arthritis: clinical subgroups and histocompatibility antigens. *Ann Rheum Dis* 1987;46:184-8.

8. Salvarani C, Macchioni P, Crenonesi T, Mantovini W. et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis* 1992;51:73-7.

9. Laiho K, Kauppi M. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;62:650-52.

10. Killebrew K, Gold RH, Sholkoff SD. Psoriatic spondylitis. *Diagnostic Radiology* 1973;108:9-16.

11. Fam AG, Cruickshank B. Subaxial cervical subluxation and cord compression in psoriatic spondylitis. *Arthritis Rheum* 1982;25:101-6.

12. Buskila D, Gladman D. Atlantoaxial subluxation in a patient with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1338-39.

13. Peterson CC, Silbiger ML. Reiter's syndrome and psoriatic arthritis: their roentgen spectra and some interesting similarities. *Am J Roentgenol* 1967;101:860-71.

14. Lee S, Lui T. Psoriatic arthritis with C1-C2 subluxation as a neurosurgical complication. *Surg Neurol* 1986;26:428-30.

15. Akagi S, Saito T, Kato I, Ogawa R. Cervical Myelopathy in Psoriatic Spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1996;25:337-339.

16. Spadro A, Ricciari V, Sili Scavalli A, Taccari E. Multiple cervical cord compressions in Psoriatic arthritis. *Clinic Rheumatol* 1992;11:51-54.

17. Quiero R, Sarasqueta C, Torre J C, Tincture T, Lopez-Lagunas I. Prevalence and predictors of cervical involvement in psoriatic spondyloarthropathy. *J Clin Rheumatol* 2002;8:23-29.

18. Scarpa R. Discovertebral erosions and destruction in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:975-8.

19. Babić-Naglić Đ, Neseke-Madžarić V, Potočki K, Lelas-Bahun N. Čurković B. Early Diagnosis of Rheumatoid Cervical Myelopathy. *Scand J Rheumatol* 1997;26:247-52.

20. Jenkinson T, Armas J, Evison G, Cohen M, Lovell C, McHugh NJ. The cervical spine in psoriatic arthritis: A clinical and radiological study. *Brit J Rheumatol* 1994;33:255-259.

21. Jeannou J, Goupille P, Avimadje MA. et al. Cervical spine involvement in psoriatic arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:695-700.

22. Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* published online 13. Jul 2006.

23. van Eijk IC, Nielen MM, van Soesbergen RM, Hamburger HL, Kerstens PJSM, Dijkmans BAC. et al. Cervical spine involvement is rare in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:973-974.

24. Kauppi MJ, Lehto EM. Cervical spine involvement is rare in early arthritis, but may exist without symptoms and clinical signs. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):973-974.

25. Neva MH, Hakkinen A, Makinen H, Hannonen P, Kauppi M, Sokka T. High prevalence of asymptomatic cervical spine subluxations in patients with rheumatoid arthritis waiting for orthopedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2006;65:884-8.

26. Hakkinen A, Neva MH, Kauppi M, Hannonen P, Ylinen J, Makinen H. et al. Early and extensive erosiveness in peripheral joints predicts atlantoaxial subluxations in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1808-13.

27. Queiro R, Belzunegui J, Gonzalez C, De Dios JR, Sarasqueta C, Torre JC. et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthropathy. A retrospective study. *Clin Rheumatol* 2002;21:10-13.

28. Rahman P, Nguyen E, Cheung C, Schentag CT, Gladman DD. Comparison of radiological severity in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Jour Rheumat* 2001;28(5):1041-4.

Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

## PRIJEDLOG PRIMJENE ANTAGONISTA TNF $\alpha$ U REUMATOIDNOM ARTRITISU

### PROPOSAL FOR ANTI-TNF $\alpha$ THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Božidar Ćurković ♦ Đurđica Babić-Naglić ♦ Jadranka Morović-Vergles  
Branimir Anić ♦ Simeon Grazio

#### Sažetak

Reumatoidni artritis je kronična upalna reumatska bolest s prevalencijom od oko 1%, karakterizirana sa sinovitisom, erozivnim promjenama zglobova, bolovima i oštećenjem funkcije. Etiologija bolesti nije poznata, a u patogenezi reumatoidnog artritisa ključnu ulogu imaju proupalni citokini, poglavito, čimbenik nekroze tumora (TNF $\alpha$ ). Lijekovi, antagonisti TNF $\alpha$  imaju brz i konti-

nuiran učinak, uz prihvatljiv sigurnosni profil pa su, danas, etablirani lijekovi u ranoj i kasnoj fazi reumatoidnog artritisa. Propisuju se s kontroliranim ograničenjima prema lokalnim preporukama s obzirom na visoku cijenu liječenja. Ispred Hrvatskog reumatološkog društva iznosimo prijedlog primjene antagonista TNF $\alpha$  u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritisom.

#### Ključne riječi

reumatoidni artritis, TNF inhibitori, preporuke

#### Summary

Rheumatoid arthritis is a chronic, inflammatory disease with the prevalence about 1%. Rheumatoid arthritis is characterized with synovitis, erosive changes of the joints, pain and functional deficit. Etiology of the disease is unknown. In the pathogenesis of rheumatoid arthritis the key role have proinflammatory cytokines, particularly, tumour necrosis factor (TNF $\alpha$ ). TNF $\alpha$  blockers have documented, fast and continuous effica-

cy with generally well accepted safety profile. Nowadays, TNF $\alpha$  antagonists are established drugs in early and late phase of rheumatoid arthritis. Prescription of TNF $\alpha$  antagonists is controlled, according local restrictions, regarding high costs of the therapy. On behalf of the Croatian Society for Rheumatology we propose recommendations for the TNF $\alpha$  antagonist therapy in rheumatoid arthritis.

#### Key words

rheumatoid arthritis, TNF inhibitors, recommendations

#### Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je kronična progresivna, sistemna, upalna reumatska bolest karakterizirana sinovitisom, bolovima u zglobovima, jutarnjom zaočenošću i oštećenjem funkcije što vodi općoj nesposobnosti, radnoj nesposobnosti i visokim direktnim i indirektnim troškovima. Trideset do 50% bolesnika u kojih je bolest počela u radno aktivno vrijeme prestati će raditi nakon 10 godina trajanja bolesti a 50-75% nakon 20 godina (1,2). Etiologija bolesti nije poznata a prevalencija reumatoidnog artritisa je oko 1%.

Troškovi liječenja bolesnika s RA u SAD-u (direktni i indirektni) procjenjuju se na 19 milijardi dolara godišnje (3). Rana dijagnoza i rano otpočeta terapija uvjeti su za bolju prognozu, jer je kratko razdoblje od pojave sinovitisa do ireverzibilnog oštećenja zglobova i gubitka funkcije (4). U sinovijskoj membrani bolesnika s RA nalaze se povećane količine proupalnih citokina.

Ključnu ulogu ima čimbenik nekroze tumora (TNF $\alpha$ ), koji se luči najranije i potiče ekspresiju drugih

prof.dr.sc. Božidar Ćurković

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb



proupalnih citokina (5). TNF $\alpha$  je medijator upale a IL-1 je odgovoran za destruktivne promjene (6). Blokada

TNF $\alpha$  pokazala se uspješnom u liječenju reumatoidnog artritisa (5,6).

### Antagonisti TNF $\alpha$

Spoznaje o stožernoj ulozi proupalnih citokina u patogenezi reumatoidnog artritisa, razvoj specifičnih antagonista i dokazi o njihovoj kliničkoj djelotvornosti predstavljaju bitan napredak u reumatologiji. S druge strane, povećani troškovi liječenja biološkim lijekovima bolesnika s RA zahtijevaju racionalan pristup. Prije uvođenja bioloških lijekova, medicinski troškovi u liječenju RA u 60% odnosili su se na troškove hospitalizacije a u 20% na lijekove. Primjena bioloških lijekova dovela je do obrnutog odnosa. Prosječni direktni, godišnji trošak po bolesniku s RA u 2001. u studiji Michauda i sur. (7) iznosio je 9.519 dolara, od čega je 66% bilo za lijekove, a samo 17% za troškove hospitalizacije. U spomenutoj studiji je oko 25% bolesnika uzimalo biološke lijekove. Prosječni direktni trošak po bolesniku na biološkim lijekovima iznosio je 19.016 dolara dok je u onih koji nisu bili na biološkim lijekovima bio 6.164 dolara. Povećani troškovi prvenstveno se odnose na cijenu bioloških lijekova. Međutim, snižavanjem visokih troškova hospitalizacije (koja je potrebna manjem broju bolesnika) omogućuje se liječenje većeg broja bolesnika (8). Antagonisti TNF $\alpha$  pokazuju brzu djelotvornost (unutar 2 tjedna) i postojanu djelotvornost tijekom primjene. Primijenjeni u adekvatnoj dozi i načinu dovode do poboljšanja simptoma i znakova bolesti (unutar 8-12 tjedana) te usporavaju ili čak zaustavljaju radiološku progresiju. Općenito su sigurni i dobro podnošljivi, iako su rijetke, ali značajne nuspojave opisane za svaki od tri odobrena antagonista TNF $\alpha$  (infliksimab, etanercept i adalimumab) (8). Lije-

čenje antagonistima TNF $\alpha$  indicirano je u ranoj i kasnoj fazi RA. U Europi su preporučeni za liječenje aktivnog RA nakon neučinkovitosti primjene klasičnih lijekova koji modificiraju bolest - DMARDs (od engl. Disease modifying antirheumatic drugs) (metotreksata, sulfasalazina, leflunomida i drugih) primjenjenih u punoj dozi, a neučinkovitost primjene metotreksata (MTX) obično je obvezna za primjenu jednog iz skupine antagonista TNF $\alpha$ . Antagonisti TNF $\alpha$  primjenjuju se uz MTX ili ga mogu zamjeniti. Poznato je da su antagonisti TNF $\alpha$  djelotvorni i u bolesnika koji nisu primali MTX kao i u bolesnika sa slabim odgovorom na primjenjeni MTX. Djelotvorni su u ranoj fazi RA kao prvi lijek izbora ali im je primjena ograničena s obzirom na cijenu i sigurnost pri dugotrajnoj primjeni. Etanercept i adalimumab se u liječenju RA mogu primjeniti kao monoterapija ili u kombinaciji s klasičnim DMARDsima dok se infliksimab obvezno primjenjuje s metotrekastom. Ipak, rezultati o djelotvornosti primjene ovih lijekova (infliksimab, etanercepta i adalimumaba) upućuju na jasnu prednost njihove kombinacije s metotrekastom posebice u odnosu na jako učinkovit odgovor (ACR 70) i radiološku progresiju (9). Nema dokaza da je jedan antagonist TNF $\alpha$  djelotvorniji od drugoga te da bi jedan od njih trebao biti prvim lijekom izbora. Individualni odgovor na primjenjeni antagonist TNF $\alpha$  može se očekivati unutar 12 tjedana. Ako se to ne dogodi treba razmotriti mogućnost povećanja doze ili skraćanja intervala primjene, odnosno primjene drugog antagonista TNF $\alpha$ .

### Sigurnost primjene

Povećana podložnost tuberkulozi ili reaktivacija latentne tuberkuloze vjerojatno je značajka cijele skupine antagonista TNF $\alpha$ . Više slučajeva tuberkuloze zabilježeno je u bolesnika koji su primali infliksimab i adalimumab u odnosu na etanercept, iako izravnih usporednih studija o tome nema. Probir bolesnika za primjenu antagonista TNF $\alpha$  smanjio je rizik od reaktivacije tuberkuloze. U svakog bolesnika, koji je kandidat za primjenu antagonista TNF $\alpha$ , zbog latentne tuberkuloze treba temeljito ispitati anamnestičke podatke (osobnu i obiteljsku anamnezu), učiniti kožni test (PPD) i radiološku snimku pluća (PA i profil). Liječenje latentne tuberkuloze tuberkulostaticima treba biti provedeno prema nacionalnom programu za sprječavanje i suzbijanje tuberkuloze i mora biti završeno prije početka primjene TNF $\alpha$  blokatora. Nakon primjene antagonista TNF $\alpha$  treba brižljivo pratiti bolesnike. Pozornost treba obratiti i na oportunističke infekcije (listeriozu, histoplazmozu, kokcidiomikozu), iako je njihova pojavnost niska. Oz-

biljne bakterijske infekcije mogu biti povezane s TNF $\alpha$  terapijom, posebno ako se takvi lijekovi kombiniraju. Reakcije na mjestu injekcije (etanercept i adalimumab) su češće nego pri primjeni placeba ali izuzetno su rijetko razlogom prekida terapije. Infuzijske reakcije (infliksimab) su rijetke, češće blage do umjerene a rijetko ozbiljne. Učestalost limfoma je povećana u RA i u svezi je s aktivnosti bolesti. Primjena antagonista TNF $\alpha$  u RA povećava rizik za pojavu limfoma (prvenstveno non-Hodgkin limfoma) dva do 5 puta u odnosu na bolesnike na drugoj terapiji. Dijelom to može biti posljedica primjene bioloških lijekova u bolesnika s aktivnijom bolesti. Većina studija pokazala je da primjena antagonista TNF $\alpha$  nije povezana s povećanim rizikom nastanka solidnih tumora, iako je u jednoj metaanalizi taj rizik bio povećan. U rizičnoj skupini pušača ili bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća povećani rizik može biti za karcinom pluća. Rijetki su opisi bolesnika s pancitopenijom i aplastičnom anemijom. Visoke doze

infliksimaba (10mg/kg) mogu biti povezane s pogoršanjem kongestivne bolesti srca i mortalitetom, poglavito u bolesnika NYHA razredom III-IV. Čini se da bolesnici NYHA razreda I na terapiji infliksimabom 5mg/kg ili etanerceptom 25 mg 2x tjedno nisu izloženi većem riziku. Dugotrajna sigurnost u bolesnika s hepatitisom B i C nije poznata. Primjena TNF $\alpha$  blokatora u bolesnika s hepatitisom B nije preporučljiva. Opaženi porast transaminaza može biti i u svezi s konkomitantnom terapijom, no zahtjeva pažljivo praćenje bolesnika. Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene u trudnoći, iako je u jednog broja žena koje su ostale trudne tijekom primjene TNF $\alpha$  blokatora (koji su izostavljeni iz terapije odmah po ustanovljenju trudnoće) trudnoća uredno iznesena i po porodu nisu uočene malformacije. Nema

podataka o primjeni TNF $\alpha$  blokatora u laktaciji. Lupusu sličan sindrom je opažen tijekom primjene TNF $\alpha$  blokatora i zahtjeva prekid terapije. Simptomi iščezavaju po izostavljanju lijeka. Pojava antitijela - ANA, anti-ds-DNA opažena je nakon primjene infliksimaba, no nema čvrste potkrjepe da je vezana s lupus-like sindromom i čini se da nije efekt skupine. Incidencija demijelinizirajućih sindroma, optičkog neuritisa, transverzalnog mijelitisa, multiple skleroze i Parkinsonove bolesti nije veća nego u općoj populaciji. Ipak, tijekom primjene TNF $\alpha$  blokatora takve nuspojave opisane su nešto češće na primjenu etanercepta nego infliksimaba a iščezavaju nakon prekida primjene lijeka.

Opisani su slučajevi pojave odnosno pogoršanja psorijaze u bolesnika s RA na TNF $\alpha$  terapiji.

### Preporuke Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a

Na osnovu podataka iz literature i vodiča za primjenu TNF $\alpha$  blokatora (9,10,11,12) Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a je na svom sastanku 22. ožujka 2006. raspravljalo o primjeni antagonista TNF $\alpha$  u liječenju reumatoidnog artritisa. U ime Hrvatskog reumatološkog društva iznosimo Prijedlog primjene antagonista TNF $\alpha$  u RA u Hrvatskoj.

#### Indikacija

1. Sigurna dijagnoza reumatoidnog artritisa i aktivna bolest (ACR I-III/DAS28>5.1,HAQ 1-2.5). 2. U bolesnika koji nisu odgovorili na adekvatnu primjenu najmanje 2 lijeka iz skupine lijekova koji modificiraju bolest (DMARDs) od kojih je 1 obvezno metotreksat (adekvatna primjena = liječenje kroz 6 mjeseci, najmanje 2 mjeseca na ciljnoj terapijskoj dozi ako nije limitirana nuspojavama ili manje od 6 mjeseci ako je prekid izazvan nuspojavama).

#### Isključni kriteriji

1. Trudnice i dojilje. 2. Aktivna infekcija. 3. Septički artritis unutar godinu dana. 4. NYHA III-IV razred kongestivne bolesti srca. 5. Jasna anamneza neke demijelinizirajuće bolesti. 6. Anamneza maligne bolesti (limfoma). 7. Anamneza hepatitisa B.

#### Zaključak

Biološki lijekovi predstavljaju bitan napredak u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritismom. Farmakoekonomske studije pokazuju povoljan odnos cijene i dobrobiti. Imaju prihvatljiv, dosada poznati, sigurnosni

#### Mjere opreza

1. SLE i sindromi preklapanja s lupusom. 2. Bolesnici skloni infekcijama. 3. Anamneza tuberkuloze. 4. HIV infekcija. 5. Hepatitis C.

#### Praćenje liječenja

1. Nema prihvaćenih smjernica. 2. SE, CRP, KKS, jetrene probe rutinski. 3. Fizikalni pregled rutinski. 4. Procjena učinka terapije i aktivnosti bolesti nakon 3 mjeseca (DAS). 5. Procjena radiološke progresije nakon 6-12 mjeseci.

#### Kriteriji za prekid terapije

1. Toksičnost povezana s lijekom. 2. Neučinkovitost u smislu nepostizanja poboljšanja DAS28 >1,2 ili smanjenja DAS28  $\leq$  3,2 nakon 3 mjeseca primjene. 3. Ozbiljna interkurentna infekcija (privremeni prekid ili trajan). 4. Trudnoća.

#### Prijedlog propisivanja

Osnovati centralni registar bolesnika. Prednost dati radno aktivnoj populaciji. Propisivanje ograničiti na liječnike subspecijaliste reumatologe. Sredstva osigurati u fondu posebno skupih lijekova da ne terete sredstva pojedinih klinika ili odjela. U prvoj godini primjene osigurati sredstva za 30 bolesnika s RA.

profil pa Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a snažno podupire dostupnost antagonista TNF $\alpha$  za primjenu u odabраних bolesnika s reumatoidnim artritismom u Hrvatskoj na teret fonda skupih lijekova HZZO-a.

#### Literatura

1. Yelin E, Meenan RF, Nevitt M, Epstein WV. Work disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social and work factors. *Ann Intern Med* 1980;93:551-556.

2. Wolfe F, Hawley DJ. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: A prospecti-

ve 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998;25:2108-2117.

3. Yelin E, Callahan LF. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. National Arthritis Data Work Group. *Arthritis Rheum* 1995;38:1351-1362.

4. Čikeš N. Rani reumatoidni artritis. *Reumatizam* 2003;50:18-21.
5. Morović-Vergles J. Patofiziologija reumatoidnog artritisa. *Reumatizam* 2003;50:15-17.
6. Babić-Naglić Đ. Liječenje reumatoidnog artritisa. *Reumatizam* 2003;50:22-27.
7. Michaud K, Messer J, Choi HK, Wolfe F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2750-2762.
8. Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:627-633.
9. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006;65(suppl III):iii2-iii15.
10. Ledingham J, Deighton C. on behalf of the BSR Standards, Guidelines and Audit working Group (SGWAG). Update on the British Society for rheumatology (BSR) guidelines for prescribing TNF $\alpha$  blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines April 2001). *Rheumatology* 2005;44:157-163.
11. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl II):ii2-ii9.
12. Fautrel B, Constatin A, Morel J. et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology. TNF-alpha antagonist therapy in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006;73:433-441.

<sup>1</sup> Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup> Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup> Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>4</sup> Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

## PRIJEDLOG HRVATSKOG REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA ZA PRIMJENU INHIBITORA TNF- $\alpha$ U ODRASLIH BOLESNIKA SA SPONDILOARTRITISIMA

## PROPOSAL OF CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY FOR ANTI-TNF- $\alpha$ THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRTIDES

Đurđica Babić-Naglić<sup>1</sup> ♦ Nadica Laktašić<sup>1</sup> ♦ Zrinka Jajić<sup>2</sup>  
Branimir Anić<sup>3</sup> ♦ Jadranka Morović-Vergles<sup>4</sup> ♦ Božidar Ćurković<sup>1</sup>

### Sažetak

Spondiloartritis (SpA) su velika skupina reumatskih bolesti s dominantnom afekcijom aksijalnog skeleta u većine bolesnika. Klasični temeljni lijekovi za liječenje reumatoidnog artritisa su nedjelotovorni u spondilitisu dok biološki preparati imaju dokazan učinak kod svih vrsta spondilitisa. Kako je terapija inhibitorima TNF- $\alpha$  skupa i potencijalno opasna na sastanku Hrvatskog reumato-

loškog društva dogovoren je prijedlog za njihovu primjenu. Prijedlog sadrži nekoliko osnovnih točaka koje valja respektirati kod donošenja odluke o primjeni antagonista TNF- $\alpha$ , a to su: dijagnoza SpA, trajanje i aktivnost bolesti, vrsta i djelotvornost prethodne terapije, primjena i učinak bioloških lijekova, kontraindikacije i mjere opreza te konačna odluka o trajnoj primjeni antagonista TNF- $\alpha$ .

### Ključne riječi

spondilartritis, inhibitori TNF- $\alpha$ , preporuke

### Summary

Spondyloarthritides (SpA) as a group are one of the most common rheumatic disorders with a predominant affection of the spine. Conventional disease modifying anti-rheumatic drugs which are effective in rheumatoid arthritis have poor effect on spinal inflammation. Today there is confirmed efficacy of biologics in spondylitis. This therapy is expensive and potentially hazardous. Croatian

Society for Rheumatology set up recommendations for the use of TNF- $\alpha$  blockers in SpA. There are several important points to be considered before their use: diagnosis of SpA, duration and disease activity, previous therapy and its efficacy, application and efficacy of biologics, contraindications and safety precautions and finally a decision for continuous treatment with biologics.

### Key words

spondyloarthritides, anti-TNF- $\alpha$  therapy, recommendations

### Uvod

Spondiloartritis (SpA) su skupina seronegativnih artropatija koje imaju neka tipična zajednička obilježja i

ukupnu prevalenciju oko 1% (tablica 1). Klinički su karakterizirane upalnom križoboljom, radiološki spondi-

prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

litisom, patološki entezitisom, imunogenetski nalazom HLA-B27 i biološki aktivnošću faktora tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ). Etiologija SpA je nepoznata, a zna se da je TNF- $\alpha$  generator upalnog procesa i praktično od-

Tablica 1. **Spektar seronegativnih HLA-B27 asociranih spondiloartropatija (SpA)**

Tablica 1. **Spectrum of seronegative HLA-B27 associated spondyloarthropathies (SpA)**

Spektar seronegativnih HLA-B27 asociranih spondiloartropatija (SpA)
Ankilozantni spondilitis (AS)
Reaktivni artritis (ReA) / Reiterova bolest
Psorijatični artritis (PsA)
Enteropatska spondiloartropatija (ES)
Juvenilni idiopatski artritis (JIA)
Nediferencirana spondiloartropatija (uSpA)
SAPHO
(Sinovitis, Akne, Pustuloza, Hiperostoza, Osteoliza)
Nediferencirani sakroileitis (uS)

govoran za sve epifenomene bolesti. Tijek SpA je varijabilan i smatra se da 1/3 bolesnika ima teški oblik bolesti s invalidizirajućim posljedicama. Cilj liječenja je ublažiti simptome (bol, zaočćenost, otekline zglobova), poboljšati funkcionalne sposobnosti bolesnika i kao najbitnije usporiti ili zaustaviti razvoj strukturnih promjena (sindezmoftiti, ankiloza, destrukcija zglobova). Ankilozantni spondilitis (AS) i psorijatični artritis (PsA) su najvažniji predstavnici ove skupine entiteta u kojih je dokazan povoljan učinak anti-TNF- $\alpha$  preparata. Etanercept, infliksimab i adalimumab su blokatori TNF- $\alpha$  registrirani za liječenje AS i PsA (FDA, EMEA). Prema recentnim kliničkim istraživanjima, a u kojima su podskupinu bolesnika činili i oni sa drugim SpA, registrirano je 50% ukupno poboljšanje u više od polovice

### Etanercept

Rezultati prvog randomiziranog, dvostruko-slijepog placebo-kontroliranog ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti primjene etanercepta u bolesnika s PsA objavljeni su 2000. godine (12). Mease i sur. ispitivali su učinkovitost i sigurnost ovog preparata u 60 bolesnika s PsA u trajanju od 12 tjedana koristeći dozu od 25 mg subkutano dva puta tjedno. U 87% bolesnika postignuto je poboljšanje prema Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) i u 73% bolesnika prema American College of Rheumatology Response (ACR) 20 kriterijima. Vrlo dobra učinkovitost etanercepta dokazana je ne samo glede zglobnih već i kožnih manifestacija bolesti što upućuje na obećavajući novi terapijski modalitet. Veliko multicentrično (17 centara, SAD), dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano istraživanje učinkovitosti i sigurnosti etanercepta provedeno je u 205 bolesnika s PsA kroz 24 i 96 tjedana (13,14). Osim kliničkih parametara pro-

bolesnika s teškim oblicima bolesti liječenih antagonistima TNF- $\alpha$ .

Problem liječenja bilo kojeg oblika reumatskog spondilitisa je izostanak učinka konvencionalne diferentne terapije na bolest kralježnice. Temeljni lijekovi imaju veći ili manji učinak kod perifernog oligoartritisa/poliartritisa u sklopu SpA, ali u načelu terapijski odgovor nešto je slabiji nego kod reumatoidnog artritisa (RA). Primjena nesteroidnih antireumatika (NSAR) i fizikalna terapija su etablirani načini liječenja AS bez učinka na strukturne promjene skeleta. Osnovno pravilo propisivanja lijekova je veća dobrobit od rizika za bolesnika. Stoga među kandidatima za TNF blokatore valja birati bolesnike s teškim oblicima bolesti kojima prijeti brzi gubitak funkcionalne i radne sposobnosti jer takav ishod najviše opterećuje bolesnika, obitelj i zajednicu. Aktivacija tuberkuloze i oportunističke infekcije su rijetke, ali realne i ozbiljne nuspojave kod primjene ovih lijekova što zahtijeva ciljani probir i budno praćenje bolesnika tijekom liječenja. Poznavanje svih dobrih, ali i potencijalno opasnih karakteristika bioloških preparata omogućava njihovu sigurnu primjenu i opravdava izbor. EULAR i reumatološka društva nekih zemalja Evropske zajednice i Kanade donijela su definitivne smjernice za primjenu TNF- $\alpha$  antagonista u bolesnika s AS i PsA dok su konačne preporuke Američkog reumatološkog društva još u izradi (1-7). Sve objavljene smjernice prilagođene su regionalnim propisima zdravstvenih osiguranja i paleti drugih odobrenih lijekova. Ono što je zajedničko svim algoritmima jest težina bolesti određena prema općeprihvaćenim indeksima ocjene aktivnosti i funkcionalnog statusa bolesnika s AS ili PsA (u dodatku) (8-12), prethodno iscrpljena konvencionalna terapija i standardizirana procjena djelotvornosti nakon 12 tjedana primjene TNF- $\alpha$  blokatora sa zadanim stupnjem poboljšanja.

cjene učinkovitosti liječenja (PsARC; ACR 20, 50, 70; Health Assessment Questionnaire (HAQ); Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50,75); Short Form 36 Health Survey (SF-36)) analizirana je i radiološka progresija bolesti (modificirani cjelokupni Sharpov broj bodova). Klinički odgovor u bolesnika koji su primali etanercept zamijećen je u vrijeme prve kontrole (4 tjedan) i održan tijekom dvije godine. U 12. tjednu PsARC je postignut u 70% bolesnika, a ACR50 u 37% bolesnika te je ovaj klinički odgovor održan do 96. tjedna ispitivanja. Sprečavanje radiološke progresije bolesti registrirano je od 24. tjedna ispitivanja i kontinuirano se održalo do kraja studije (2 godine liječenja etanerceptom). Studija je pokazala da etanercept ima dobar sigurnosni profil i da se općenito dobro podnosi. Jedini učestaliji neželjeni događaj u odnosu na placebo bila je reakcija na mjestu aplikacije.

Marzo-Ortega i sur. objavili su 2001. godine prve rezultate praćenja učinkovitosti i sigurnosti primjene etanercepta u 40 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (15). Velika multicentrična studija provedena u 28 centara u 5 zemalja (SAD, Kanada, Nizozemska, Njemačka, Francuska) potvrdila je učinkovitost i dobru podnošljivost etanercepta u 277 bolesnika s AS analizirajući ishod nakon 24 i 96 tjedana (16,17). Liječenje etanerceptom u usporedbi s placebom je već

### **Infliksimab**

Dvostruko slijepo randomizirano istraživanje primjene infliksimaba i placeba provedeno je kod 40 bolesnika s različitim, ali aktivnim SpA (AS, PsA, uSpA) (18). Infuzije infliksimaba u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine (n=20) ili placeba (n=20) primjenjene su u 0., 2. i 6. tjednu istraživanja s kliničkom evaluacijom u 0., 1., 2., 6., 8. i 12. tjednu. Primarni cilj istraživanja bio je u 12. tjednu kliničkog ispitivanja odrediti učinak na 100 mm vizualnoj analognoj skali (VAS) prema ocjeni bolesnika i ispitivača. Oba parametra bitno su poboljšana u bolesnika liječenih infliksimabom i pojavom učinka već u 2. tjednu primjene. Kod podskupine bolesnika na infliksimabu zabilježeno je 73% poboljšanje, pad na VAS od 67 na 18 jedinica dok je u bolesnika na placebo zabilježeno pogoršanje od 54 na 69 jedinica. Ukupna aktivnost bolesti reducirana je za 50% kod namanje 50% bolesnika s aktivnim SpA. Ostali parametri bolesti također su značajno poboljšani u bolesnika na infliksimabu bez obzira na podvrstu SpA (BASDAI, BASFI, broj bolnih i otečenih zglobova, CRP). Od ozbiljnih nuspojava registriran je jedan slučaj diseminirane tuberkuloze (muškarac s PsA, životne dobi 65 godina) u 9. tjednu istraživanja, a 3 tjedna nakon zadnje infuzije infliksimaba. Djelotvornost infliksimaba u bolesnika s AS potvrđena je također u 12-tjednom dvostruko slijepom istraživanju u koje je bilo uključeno 70 bolesnika od kojih je 35 liječeno infliksimabom, a 35 placebom (19). Aktivnost bolesti ocijenjena je BASDAI, funkcionalni status BASFI, pokretljivost kralježnice BASMI, a kvaliteta života SF-36 instrumentima. Nakon 12 tjedana u 53% bolesnika postignut

### **Adalimumab**

Učinkovitost i sigurnost primjene adalimumaba u bolesnika s PsA ispitana je u multicentričnoj, dvostruko-slijepoj randomiziranoj placebo kontroliranoj kliničkoj studiji - ADEPT (Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial) (24). U ovoj 24-tjednoj studiji uspoređena je učinkovitost adalimumaba primjenjenog supkutano u dozi od 40 mg svakih 14 dana s placebom u bolesnika s aktivnim PsA. U studiju je bilo uključeno 313 bolesnika s aktivnim (umjereno teškim do teškim) PsA. Bolesnici koji su uključeni u studiju imali su tri ili više otečena i 3 ili više bolna zgloba, kožnu psorija-

nakon drugog tjedna dovelo je do značajnog poboljšanja prema Assessments in Ankylosing Spondylitis (ASAS) kriterijima 20, 50 i 70 kao i BASDAI 50 i 70, a klinički odgovor zadržan je tijekom trajanja terapije od dvije godine. U 12. tjednu liječenja ASAS50 postignut je u 45% bolesnika, a BASDAI50 u 48% bolesnika. Studija ukazuje na brz i klinički značajno povoljan terapijski odgovor u bolesnika s AS uz prihvatljiv sigurnosni profil.

je pad BASDAI indeksa za najmanje 50% ( $p < 0,0001$ ), a kod 18% bolesnika za 70% ( $p < 0,045$ ). Tijekom liječenja značajno je poboljšana funkcionalna sposobnost i kvaliteta života ( $p < 0,0001$ ). Prvi relevantni učinci zabilježeni su već u 2. tjednu nakon primjene lijeka. Od nuspojava najčešće su bile infekcije gornjeg respiratornog trakta i to u čak nešto većeg broja bolesnika na placebo. Infuzije infliksimaba većinom su bolesnici dobro podnosili bez ijedne infuzijske reakcije ili znakova preosjetljivosti. Ozbiljne nuspojave opažene su nakon treće infuzije u 3 bolesnika (tuberkuloza limfnih čvorova i slezene, granulomatoza pluća, leukopenija). Liječenje infliksimabom je djelotvorno u bolesnika s AS, ali zbog potencijalnih ozbiljnih nuspojava bolje ga je provoditi u hospitalnim uvjetima (19). Velika multicentrična placebo kontrolirana studija trajanja 6 mjeseci, a u koju je bilo uključeno gotovo 300 bolesnika s AS (n=201 infliksimab; n=78 placebo) potvrdila je prethodno navedene rezultate manjih istraživanja. Nakon 24 tjedna postignuto je ASAS20 poboljšanje kod 61% bolesnika naspram 19% bolesnika na placebo ( $p < 0,001$ ). Značajno bolji ishod zabilježen je i u BASDAI, BASFI, BASMI i SF-36 parametrima uz povećanje indeksa disanja (20). Infliksimab u dozi 5 mg/kg u obliku infuzije koja se primjenjuje 0., 2. i 6. tjedan, a kasnije svakih 6-8 tjedana je djelotvorna terapijska opcija za bolesnike s AS i očekivanim održavanjem učinka više godina (21). Infliksimabom se kod 58% bolesnika s PsA može postići ACR20 terapijski odgovor i značajno poboljšati kožna psorijaza, a čini se da zaustavlja i radiološku progresiju (22, 23).

zu te neadekvatan odgovor ili nepodnošljivost NSAR. Ako su primali metotreksat (MTX) u studiju su mogli biti uključeni samo oni koji su zadnja 3 mjeseca primali MTX i zadnja 4 tjedna bili na stabilnoj dozi (<30 mg/tjedno). Bolesnici su na početku studije podijeljeni na one koji uzimaju odnosno ne uzimaju MTX i na stupanj kožne psorijaze ( $\geq 3\%$  ili  $< 3\%$  površine tijela, engl. BSA - body surface area), a potom randomizirani u odnosu 1:1 za primjenu adalimumaba ili placeba. Bolesnici su tijekom studije kontrolirani kod uključivanja, nakon 2. pa 4. tjedna i kasnije svaka 4 tjedna do kraja

studije. Od 313 bolesnika uključenih u studiju (153 je primalo adalimumab, a 162 placebo) 289 je završilo studiju (140 na adalimumabu i 149 na placebo). Cilj studije bio je utvrditi učinak na zglobne i kožne promjene nakon 12 i 24 tjedna primjene adalimumaba. Klinički učinak mjeren je prema ACR20, 50 i 70 stupnjevanju terapijskog odgovora, a strukturne promjene nakon 24 tjedna Sharpovom metodom radiološke analize. Težina psorijaze ocijenjena je PASI indeksom. U 12. tjednu je u 58% bolesnika koji su primali adalimumab postignut ACR20 odgovor za razliku od 14% na placebo. U 24. tjednu ACR20 odgovor registriran je u 57% bolesnika na adalimumabu naspram 15% na placebo. Nadalje, u 12. i 24. tjednu u većeg broja bolesnika na adalimumabu postignuto je ACR50 i ACR70 poboljšanje u odnosu na placebo. Učinak terapije bio je podjednak u onih koji su primali adalimumab u kombinaciji s MTX i onih na monoterapiji adalimumabom. Liječenje adalimumabom rezultiralo je zaustavljanjem radiološke progresije bolesti prema Sharpovom indeksu. Također je u 59% bolesnika registrirano bitno poboljšanje kožnih promjena. Tijekom ovog kliničkog istraživanja utvrđena je dobra podnošljivost i sigurna primjena adalimumaba. Najčešće nuspojave adalimumaba bile su infekcija gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, reakcije na mjestu injekcije, glavobolja, artralgiya i proljev (24). Adalimumab u usporedbi s placeboom značajno poboljšava simptome PsA i zaustavlja radiološku progresiju bolesti te poboljšava kožne simptome.

Učinkovitost i sigurnost primjene adalimumaba u bolesnika s AS ispitana je u 24 tjednoj, multicentričnoj, dvostruko-slijepoj, randomiziranoj placebo kontroliranoj kliničkoj studiji - ATLAS (Adalimumab Trial Evaluating Long-term Efficacy and Safety for AS) (25). U studiju je uključeno ukupno 315 bolesnika s AS od ko-

### Primjena

Prema dosadašnjim rezultatima biološki preparati revolucionarno mijenjaju kliničku sliku kod bolesnika sa AS i PsA i odnedavno su uvršteni na listu lijekova HZZO-a s posebnom klauzulom propisivanja zbog njihove skupoće i delikatnosti odabira bolesnika. Realno je očekivati sve veći broj bolesnika koji će biti liječeni TNF inhibitorima te je održan sastanak Hrvatskog reumatološkog društva (HRD) na kojem su prikazana ključna klinička ispitivanja za sva tri preparata, preporuke EULAR-a, Britanskog i Francuskog reumatološkog društva, a na kraju je nakon diskusije donešen Prijedlog primjene bioloških preparata kod spondiloartropatija (SpA) odraslih bolesnika koji je većina prisutnih ocijenila prikladnim za hrvatske uvjete (tablica 2). Prijedlog HRD nije ograničen na AS i PsA nego obuhvaća sve SpA u kojih dolazi u obzir primjena bioloških lijekova. Problem stvaranja jedinstvenih smjernica za praktično isti patofiziološki

jih je 107 primalo placebo, a 208 adalimumab. Uključeni su bolesnici s aktivnim AS (oni koji su od sljedeća 3 imali najmanje 2 kriterija: BASDAI >4cm; bol u križima (VAS) >4; jutranja ukočenost >1h) u kojih nije postignut adekvatan odgovor na primjenjeni 1 ili više NSAR ili koji nisu podnosili NSAR odnosno u kojih nije bio učinkovit jedan ili više primjenjenih DMARDs. U studiju je bilo uključeno i 11 bolesnika s totalnom ankilozom kralježnice. U 12. tjednu 120 bolesnika (58%) na adalimumabu i 23 bolesnika (22%) u placebo skupini postigli su ASAS20 odgovor. ASAS50 odgovor zabilježen je u 78 bolesnika (38%) na adalimumabu i u 12 (11%) na placebo, dok je ASAS70 odgovor bio u 48 bolesnika (23%) na adalimumabu i 5 bolesnika (5%) na placebo. BASDAI50 odgovor zabilježen je u 93 bolesnika (43%) na adalimumabu naspram 18 bolesnika (17%) na placebo. Na kraju studije, u 24. tjednu rezultati su bili slični. ASAS20 odgovor postignut je u 104 bolesnika (50%) na adalimumabu i u 21 bolesnika (20%) na placebo. ASAS50 odgovor postignut je u 72 bolesnika (35%) liječenih adalimumabom naspram 13 bolesnika (12%) koji su primali placebo. Od 11 bolesnika s totalnom ankilozom kralježnice, 5 je bilo na placebo a 6 na adalimumabu. Niti jedan bolesnik na placebo nije postigao ASAS20 odgovor niti u 12. ni u 24. tjednu naspram 3 bolesnika na adalimumabu u 12. tjednu odnosno 4 bolesnika (66,7%) u 24. tjednu.

Nuspojave su s podjednakom učestalošću zabilježene u skupini bolesnika na adalimumabu i u skupini na placebo (nazofaringitis, glavobolja). Od nuspojava, jedino reakcija na mjestu uboda je češće zabilježena u bolesnika na adalimumabu (u 22 bolesnika ili 11%) u odnosu na placebo (u 3 bolesnika ili 3%) (25). Adalimumab značajno ublažava simptome i aktivnost AS uz prihvatljiv sigurnosni profil.

proces je različitost lokalizacije pa se aksijalna i periferna bolest moraju promatrati i klasificirati odvojeno što je osobito važno kod PsA. Načelno se bolest aksijalnog skeleta evaluira instrumentima za AS, a periferna slično reumatoidnom artritisu s nekim modifikacijama.

Kod indiciranja anti-TNF- $\alpha$  terapije nužno je respektirati nekoliko elemenata: 1. dijagnoza SpA; 2. trajanje i aktivnost bolesti; 3. vrsta i djelotvornost prethodne terapije; 4. primjena i učinak biološke terapije; 5. kontraindikacije i mjere opreza; 6. trajno liječenje biološkim preparatima.

### Dijagnoza spondiloartritisa

U pristupu kroničnoj bolesti najveći izazov kliničara je rana dijagnoza, ocjena aktivnosti i prognoza bolesti jer ovi atributi određuju odabir terapijske strategije. Do nedavno to nije bilo toliko važno jer nije bilo diferentne terapije spondilitisa dok je danas rana dijagnoza i diferent-

Tablica 2. Prijedlog primjene bioloških lijekova kod SpA odraslih bolesnika  
 Tablica 2. Biologics therapy proposal for SpA in adults

Aksijalna bolest	Periferna bolest
1. Dijagnoza SpA	
AS (NY kriteriji)	PsA <sup>1</sup> (Moll&Wright kriteriji)
uSpA (rtg, CT, MR, ESSG kriteriji)	
2. Aktivnost bolesti	
Aktivna bolest $\geq 4$ tjedna	
BASDAI $\geq 4$ ; križobolja $\geq 4$ (VAS)	$\geq 3$ bolna i $\geq 3$ otečena zgloba
+	
Prema procjeni reumatologa ukupna težina bolesti $\geq 4$ na numeričkoj skali 0-10 s posebnim osvrtom na:	
Aktivni koksitis, sinovitis i/ili entezitis i/ili	
MR nalaz aktivne bolesti i/ili radiološka progresija perifernih lezija i/ili	
Aktivni ili recidivirajući uveitis i/ili	
Reaktante akutne faze upale (SE, CRP)	
+	
3. Vrsta i djelotvornost prethodne terapije	
Izostanak učinka ili nepodnošljivost konvencionalne terapije:	
Najmanje 2 NSAR (obavezno indometacin) kroz 3 mjeseca u punoj dozi	
MTX (20 mg/tjedno, obavezno), SSZ (3 g/dan), LFL (20 mg/dan) i/ili 2 pokušaja lokalne terapije zgloba/enteze <sup>2</sup>	
4. Primjena i učinak bioloških lijekova	
Etanercept <sup>3</sup> , infliksimab <sup>4</sup> , adalimumab <sup>4</sup> s ocjenom učinka nakon 6-12 tjedana	
Očekivani učinak:	
50% poboljšanje BASDAI indeksa ili apsolutno poboljšanje za 2 na skali 0-10	50% smanjenje broja bolnih i otečenih zglobova i 50% ukupno poboljšanje prema procjeni reumatologa na skali 0-10
5. Kontraindikacije i mjere opreza	
Trudnoća, dojenje, primjena sigurne kontracepcije	
Infekcije (TBC, sepsa, septički artritis, infekcija endoproteze <12 mjeseci)	
Anamneza lupusa ili multiple skleroze	
Maligna bolest <10 godina	
Bolest srca (NYHA III, IV)	
Elektivni veliki kirurški zahvati	
6. Trajno liječenje biološkim lijekovima	
Prekid terapije kod izostanka očekivanog učinka nakon najmanje 12 tjedana primjene ili razvoja ozbiljnih nuspojava	
Trajna terapija ako je postignuto zadano poboljšanje i kod dobre podnošljivosti	

<sup>1</sup>procjena zglobne bolesti neovisna o statusu kože <sup>2</sup>ukupno primjena diferentne terapije kroz 6 mjeseci, a MTX obavezno najmanje 3 mjeseca  
<sup>3</sup>nije indiciran kod enteropatskog oblika SpA <sup>4</sup>koterapija MTX nije neophodna, ali je preporučljiva

no liječenje uvjet za sprečavanje razvoja strukturnih promjena skeleta. Sigurna dijagnoza bolesti je osnova ispravnog liječenja, a u slučaju SpA preventivno treba ocijeniti da li je dominantna aksijalna ili periferna komponenta. Situacija je relativno jednostavna ako su zadovoljeni klasifikacijski kriteriji određene bolesti. Dijagnoza AS postavlja se prema modificiranim New York kriterijima (tablica 3) (26). Za PsA postoji najviše klasifikacijskih kriterija što znači da niti jedan nije idealan te su zbog jednostavnosti i prepoznatljivosti odabrani kriteriji Molla i Wrighta (tablica 4) (27). Veliki broj bolesnika ispunjava ove zahtjeve

dok se jedan dio bolesnika ne uklapa u spomenute okvire, a mogu imati vrlo aktivni oblik bolesti koji zahtijeva agresivnije liječenje. Danas nije rijetka dijagnoza nediferencirane spondiloartropatije (uSpA) jer sofisticirane radiološke metode omogućavaju ranu dijagnozu efekcije aksijalnog skeleta kao krunski dokaz bolesti i uz ostale kliničke i laboratorijske parametre mogu govoriti u prilog progresivnog oblika. Najbolji primjer za to je usporedba klasičnog radiološkog nalaza sakroilijakalnih zglobova sa suspektim sakroileitisom i nalaza magnetske rezonancije na kojoj se može vidjeti opsežan i aktivan erozivni proces.



Tablica 3. **Modificirani New York kriteriji za ankilozantni spondilitis (26)**  
 Table 3. **Modified New York criteria for ankylosing spondylitis (26)**

<b>Radiološki kriterij (obavezan)</b>
Sakroileitis $\geq$ II stupnja bilateralno ili III - IV stupanj unilateralno
<b>Klinički kriteriji</b>
Križobolja i zakočenost trajanja duže od 3 mjeseca koja se ublažava kretanjem, ali ne i mirovanjem Ograničenje pokretljivosti lumbalne kralježnice u frontalnoj i sagitalnoj ravnini Ograničenje indeksa disanja (ekspanzija toraksa)

Definitivna dijagnoza AS postavlja se ako je prisutan radiološki i najmanje 1 klinički kriterij

Tablica 4. **Kriteriji za psorijatični artritis po Mollu i Wrightu (27)**

Tablica 4. **Criteria for psoriatic arthritis according to Moll and Wright (27)**

<b>Kriteriji za psorijatični artritis po Mollu i Wrightu</b>
1. artritis (periferni artritis i/ili sakroileitis ili spondilitis) 2. prisutnost psorijaze 3. negativni nalaz reumatoidnog faktora
Prema kliničkoj prezentaciji izvorno je izdvojeno 5 podtipova psorijatičnog artritisa
1. artritis distalnih interfalangealnih zglobova 2. asimetrični oligoartritis 3. poliartritis 4. spondilitis 5. mutilirajući artritis

Tablica 5. **Klasifikacija spondiloartropatija prema ESSG kriterijima (28)**

Tablica 5. **Classification of spondyloarthropathies according to the ESSG criteria (28)**

<b>Klasifikacija spondiloartropatija prema ESSG kriterijima</b>
Upalna križobolja i/ili sinovitis (asimetrični, prvenstveno donjih ekstremiteta) plus najmanje jedno od:
1. bol u gluteusima 2. sakroileitis 3. bol u peti (entezitis) 4. pozitivna obiteljska anamneza 5. psorijaza 6. upalna bolest crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis) 7. uretritis/proljevi u prethodna 4 tjedna

Osjetljivost 87%, specifičnost 87%  
 ESSG - European Spondyloarthropathy Study Group

U bolesnika s nejasnim ili ranim oblicima SpA dok kriteriji još nisu zadovoljeni korisno je slijediti ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) klasifikacijske kriterije (tablica 5) (28) koji usmjeravaju obradu prema definitivnoj dijagnozi. Kod svake inicijalne obrade SpA, a naročito kod tipične slike reaktivnog artritisa (ReA) po-

sebno je bitna eradikacija artritogenog mikroorganizma i opservacija bolesnika jer postoji šansa potpune remisije muskuloskeletne bolesti dok za neke bolesnike to može značiti početak kronične bolesti u smjeru SpA.

### Trajanje i aktivnost bolesti

Kod primarno aksijalne bolesti upalna križobolja mora trajati najmanje 3 mjeseca kako je navedeno u klasičkim kriterijima za AS i time je zadovoljen zahtjev kroniciteta. Aktivna aksijalna bolest definirana je intenzitetom boli 4 i više prema vizualnoj/numeričkoj analognoj skali (VAS, NAS) i BASDAI indeksom 4 i više. Prema svim objavljenim smjernicama i uključnim kriterijima za klinička istraživanja biološki lijekovi dolaze u obzir u bolesnika s aktivnom bolešću kralježnice koja traje duže od 4 tjedna jer se do tada može procijeniti učinak konvencionalne terapije. Psorijatični artritis je veći problem za evaluaciju jer je to bolest koja može imati karakteristike AS na aksijalnom skeletu i erozivne bolesti perifernih zglobova tako da je potrebna odvojena procjena aktivnosti aksijalne i perifernih bolesti. U nekih bolesnika zastupljene su obje komponente od kojih samo jedna može biti dominantna. Tri i više bolna i otečena zglobova predstavljaju aktivni PsA s tim da se daktilitis računa kao 1 bolan/otečen zglob. Kako je klinička procjena aktivnosti SpA ipak manje egzaktna od ocjene aktivnosti RA potrebno je dodati i slobodnu procjenu ordinarijusa koja uključuje sve relevantne parametre bolesti koji nisu obuhvaćeni u preporučenim kriterijima i indeksima, a usmjerena je na aktualno stanje bolesnika pojedinca i njegovim kardinalnim znacima bolesti. Ukupna težina SpA procijenjena prema mišljenju liječnika određuje se na numeričkoj skali 0-10, a teška aktivna bolest je ona koja je ocjenjena sa 4 i više. Pri tom valja osobito respektirati koksitis kao vrlo ozbiljnu skeletnu komplikaciju, sinovitis bilo koje lokalizacije i distribuciju entezitisa što sve nije zastupljeno u spomenutim smjernicama. Svi klasifikacijski kriteriji zasnovani su na standardnom radiološkom prikazu sakroileitisa ili spondilitisa, a to je već znak uznapredovale bolesti. Kako se MR može vrlo rano odrediti aktivnost i proširenost upalnog procesa duž kralježnice takav takav nalaz nerijetko je presudan za dijagnozu i prognozu spondilitisa i ne može se zaobići jer je uvjerljiv indikator težine spondilitisa. Na entezama MR prikazuje edem kosti i upalne promjene na mekim tkivima, a dijagnostički ultrazvuk abnormalnu vaskularizaciju koja govori u prilog upalne entezopatije. Sve slikovne tehnike osobito su korisne ako se ciljano i periodično analiziraju jer mogu biti jedini dokaz progresije strukturnih lezija bez obzira na aktualnu kliničku sliku. Reaktanti akutne faze upale (SE, CRP) su nespecifični u odnosu na vrstu, ali vrlo osjetljivi pokazatelji aktivnosti već definiranog patofiziološkog procesa. Aktivni ili recidivirajući uveitis je najčešća ekstraskelena manifestacija iste bolesti koja može ugroziti vid bolesnika i dio je ukupne ocjene težine bolesti.

## Vrsta i djelotvornost prethodne terapije

Osnovni uvjet za primjenu bioloških lijekova je izostanak ili nepodnošljivost konvencionalnog načina liječenja što se evaluira primjenom adekvatnih instrumenata ocjene djelotvornosti i bilježenjem nuspojava. Nesteroidni antireumatici su temelj liječenja SpA i primjenjeni u punoj dnevnoj dozi za neke bolesnike jedino i efikasno farmakološko sredstvo. Tromjesečna terapija protuupalnom dnevnom dozom s bilo kojim NSAR je racionalan pristup. Kod upitnog učinka nekog NSAR uputno je kroz ukupno 3 mjeseca testirati najmanje dva NSAR i to različite kemijske skupine, a od kojih jedan mora biti indometacin. Ovdje ponovo valja istaknuti problem spondilitisa kod kojeg su sva ostala klasična sredstva temeljne terapije nedjelotvorna i kod izolirane bolesti kralježnice praktično nemaju mjesta. Poznato je da sve SpA, a posebno PsA mogu zahvatiti periferni skelet sa kliničkom slikom oligoartritisa ili poliartritisa. U tih bolesnika indicirana je primjena NSAR i klasične diferentne terapije kroz 6 mjeseci, a od kojih jedan mora biti MTX u maksimalnoj dozi kroz 3 mjeseca kada se očekuje puni učinak. Od diferentnih lijekova izdvojeni su sulfasalazin (SSZ) 3 grama dnevno, MTX 20 miligrama tjedno i leflunomid (LFL) 20 miligrama dnevno koji se mogu propisati po načelu monoterapije ili u kombinaciji. S obzirom na brojne regionalne probleme bolesnika preporuka je u najmanje dva navrata pokušati i svu raspoloživu lokalnu terapiju aficiranih dijelova muskuloskeletnog sustava, a to znači lokalne infiltracije zglobova i/ili enteza i fizikalne mjere liječenja. Ako nakon svih spomenutih mjera nema zadovoljavajućeg rezultata tada se može razmišljati o aplikaciji bioloških preparata.

### Primjena i učinak biološke terapije

Etanercept, infliksimab i adalimumab su danas etablirana terapija SpA. Etanercept je solubilni receptor TNF- $\alpha$  i za razliku od infliksimaba i adalimumaba koji su monoklonska protutijela nije indiciran kod enteropatskog oblika SpA jer ne djeluje na crijevnu bolest (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis). Statistički gledano nema bitnijih razlika u njihovu učinku na skeletnu bo-

## Zaključak

Prijedlog primjene bioloških lijekova u bolesnika sa SpA je samo okvir temeljen na rezultatima kontroliranih kliničkih ispitivanja i predviđanjima mogućeg scenarija u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Individualni pristup bolesniku, kvantifikacija parametara bolesti prema

## Literatura

1. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, Thomson G, Stone M, Karsh J. i sur. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1356-63.

lesti, ali postoje individualne razlike tako da je logično solubilni receptor zamijeniti monoklonskim protutijelom i obrnuto ukoliko izostane očekivani rezultat. Indikacija za primjenu kod PsA posve je neovisna o statusu kože i odnosi se samo na reumatsku bolest. Kako se radi o vrlo skupim i specifičnim lijekovima zadan je očekivani stupanj djelotvornosti sa ciljem racionalizacije i sigurnosti bolesnika. Biološke lijekove valja primjenjivati najmanje 6 do 12 tjedana s prvom relevantnom evaluacijom djelotvornosti nakon 6 tjedana. Nakon 12 tjedana očekuje se 50% poboljšanje svih parametara bolesti. Za aksijalnu bolest to je 50% poboljšanje BASDAI indeksa ili apsolutno poboljšanje za 2 na 0-10 skali (ako bolesnik ima vrlo visoku inicijalnu vrijednost npr. 9, a nakon 12 tjedana 6 tada nije postignuto poboljšanje 50%, ali je postignut značajan napredak u odnosu na početno stanje). U slučaju PsA zahtjev je 50% smanjenje broja bolnih i otečenih zglobova te 50% ukupno poboljšanje prema procjeni reumatologa (skala 0-10).

### Kontraindikacije i mjere opreza

Sigurnost bolesnika je na prvom mjestu i prije odluke o liječenju inhibitorima TNF- $\alpha$  potrebna je iscrpna anamneza i obrada bolesnika u smislu latentne ili mogućnosti zaraze tuberkulozom, bilo kakve ozbiljne infekcije u zadnjih 12 mjeseci, maligne bolesti zadnjih 10 godina te sumnja na sistemski lupus ili multiplu sklerozu tijekom života jer su to stanja koja se mogu provocirati blokatorima TNF- $\alpha$ . Tuberkuloza je najznačajnija nuspojava i prije aplikacije bilo kojeg biološkog preparata preporučena je ciljana epidemiološka anamneza, kožni test i radiologija pluća. Teška bolest popuštanja srca, trudnoća i dojenje su također kontraindikacija za njihovu primjenu, a fertilnim ženama preporuča se sigurna kontracepcija.

### Trajno liječenje biološkim preparatima

Nakon 12 tjedana primjene terapija se prekida kod izostanka očekivanog učinka, a u slučaju razvoja ozbiljnih nuspojava odmah. Kod povoljnog terapijskog odgovora i dobre podnošljivosti terapija je trajna, a aplikacija lijeka čak se može prorijediti u bolesnika s postignućem remisije.

etabliranim indeksima, postavljanje indikacije za biološku terapiju, ciljano traženje specifičnih kontraindikacija, kvantificirana ocjena učinka te budno praćenje nuspojava temelji su dobre kliničke prakse koja omogućava sigurnu primjenu antagonista TNF- $\alpha$  kada je to potrebno.

2. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M. i sur. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-24.

3. Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S. i sur. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology* 2005;44:939-47.
4. Kyle S, Chandler D, Griffiths CE, Helliwell P, Lewis J, McInnes I. i sur. Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2005;44:90-7.
5. Pham T, Guillemin F, Claudepierre P, Luc M, Miceli-Richard C, Fautrel B. i sur. TNF $\alpha$  antagonist therapy in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: recommendations of the french Society for Rheumatology. *Joint Bone Spine* 2006;73:547-53.
6. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. i sur. ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20.
7. Salvarani C, Olivieri I, Pipitone N, Cantini F, Marchesoni A, Punzi L. i sur. Recommendations of the Italian Society for Rheumatology for the use of biologic (TNF-alpha blocking) agents in the treatment of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:70-8.
8. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O Hea J, Mallorie P. i sur. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
9. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in Ankylosing Spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
10. Spoorenberg A, van der Heijde D, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, van de Tempel H. i sur. Reliability of self assessed joint counts in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:799-803.
11. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T. i sur. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A department of veterans affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013-20.
12. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck BK, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
13. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P. i sur. Etanercept treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
14. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P. i sur. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006;33:712-21.
15. Marzo-Ortega HD, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001;44:2112-7.
16. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO. i sur. for the Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3230-6.
17. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO. i sur. for the Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1557-62.
18. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Heressens A, de Keyser F, Mielants H, Veys EM. Randomised double blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  (infliximab) versus placebo in active spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-65.
19. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W. i sur. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
20. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P. i sur. Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
21. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R. i sur. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:670-6.
22. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT. i sur. IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:498-505.
23. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A. i sur. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1038-43.
24. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT. i sur. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(10):3279-89.
25. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH. i

sur. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006;54: 2136-46.

26. Van der Linden, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.

27. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.

28. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A. i sur. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-30.

### Dodatak: Instrumenti praćenja SpA

#### Funkcionalni indeks za AS - BASFI

(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (8). Mjerni instrument dizajniran radi utvrđivanja stupnja funkcionalne nesposobnosti u bolesnika s AS. Sastoji se od 10 pitanja. Prvih 8 pitanja odražavaju ograničenja u ciljanim svakodnevnim aktivnostima vezano uz strukturne promjene lokomotornog sustava. Zadnja 2 pitanja odnose se na ograničenja u ukupnoj svakodnevnoj aktivnosti. Pitanja se odnose na poteškoće prilikom obavljanja aktivnosti tijekom prethodnog mjeseca. Pacijent ispunjava upitnik i daje odgovor na svako pitanje obilježavajući križićem prema vizualnoj analognoj skali (VAS). Rezultat svakog pitanja se određuje ravnom. Skala je milimetarska (0-100) no krajnji rezultat se izražava u centimetrima (0-10) tako da se ukupan zbroj svih pitanja podijeli s brojem pitanja tj. s 10, a potom se rezultat BASFI-a u milimetrima preračuna u centimetre s jednom decimalom npr. 9,5. Što je veći ukupan zbroj to je značajniji funkcionalni deficit.

Slika 1. BASFI  
Figure 1. BASFI

OSNOVNO PITANJE		
Koliko su Vaše poteškoće, odnosno da li možete napraviti sljedeće:		
1. Obući čarape bez pomoći druge osobe ili pomagala?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
2. Sagnuti se naprijed u trupu kako bi pokupili predmet s poda bez pomoći druge osobe ili pomagala?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
3. Doseći visoku policu bez pomoći druge osobe ili pomagala?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
4. Ustati iz sjedećeg položaja sa stolice bez pomoći ruku?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
5. Ustati s poda bez pomoći iz ležećeg položaja na leđima?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
6. Stajati bez smetnji i pridržavanja 10 minuta	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
7. Popeti se 12-15 stepenica, stavljajući samo jednu nogu na svaku stepenicu, bez pomoći rukohvata ili pomagala za hod?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
8. Pogledati preko ramena bez okretanja cijelog tijela?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
9. Obavljati fizički zahtjevne poslove (npr. terapijske vježbe, vrtlarske poslove, sportske aktivnosti)?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
10. Obavljati cijelodnevne obaveze, bilo na poslu ili kod kuće?	_____ (0-100)	
bez teškoća	neizvedivo	
BASFI (0-10) _____		

Indeks aktivnosti bolesti za AS - BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (9).

Predstavlja zlatni standard za mjerenje aktivnosti bolesti u AS. Brz je i jednostavan. Za ispunjavanje je potrebno 30 sekundi do 2 minute. Sastoji se od 6 pitanja vezanih uz pet osnovnih simptoma bolesti, a to su umor, bol u kralježnici, bolnost i oteklina zglobova, područja lokalizirane osjetljivosti na dodir i pritisak te jutarnja zakočenost. Na svaki simptom odnosi se po jedno pitanje osim na jutarnju zakočenost na koju se odnose

značajna razlika u rezultatu BASDAI je 1 cm na skali 0-10 (22,5%)

*Zglobni indeks u AS (10).* Za procjenu broja bolnih i otečenih zglobova ASAS radna grupa stručnjaka (engl. Assessment in Ankylosing Spondylitis) pri EULAR-u (engl. European League Against Rheumatism) je predložila zglobni indeks koji ubuhvaća 44 zgloba. Palpatorno se ocjenjuje bolnost ukupno 44 zgloba, dok se oteklina ocjenjuje na 40 zglobova obzirom da su isključeni rameni zglob i zglob kuka.

*Kriterij za procjenu terapijskog odgovora u PsA - PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) (11).* Indeks je razvijen specifično za PsA. Ne uključuje procjenu psorijaze. Uključuje bolesnikovu i liječnikovu globalnu ocjenu stanja, broj bolnih i broj otečenih zglobova. Za ocjenu stanja bolesti koristi se numerička Likertova skala (1-5). Poboljšanje ili pogoršanje je definirano kao promjena na Likertovoj skali za barem jednu jedinicu.

Za procjenu statusa zglobova koristi se ACR (American College of Rheumatology) zglobni indeks od 68 bolnih i 66 otečenih zglobova (u procjeni otečenih zglobova isključeni su zglobovi kuka).

Navedeni zglobni indeks uključuje na šakama metakarpofalangealne zglobove (MCP, 5 zglobova), proksimalne interfalangealne zglobove (PIP, 4 zgloba), distalne interfalangealne zglobove (DIP, 4 zgloba) i interfalangealni zglob palca (IF, 1 zglob). Na stopalima uključuje srednji tarzalni zglob, metatarzofalangealne zglobove (MTP, 5 zglobova), interfalangealni zglob palca (IF, 1 zglob) te proksimalne interfalangealne zglobove (PIP, 4 zgloba). Zatim uključuje ručni zglob, lakat, rame, sternoklavikularni zglob, akromioklavikularni zglob, temporomandibularni zglob, kuk, koljeno i nožni zglob. Na svakoj šaci ocjenjuje se 14 zglobova, na svakom stopalu 11 zglobova uz preostalih 9 parnih zglobova na tijelu.

Slika 2. BASDAI  
Figure 2. BASDAI

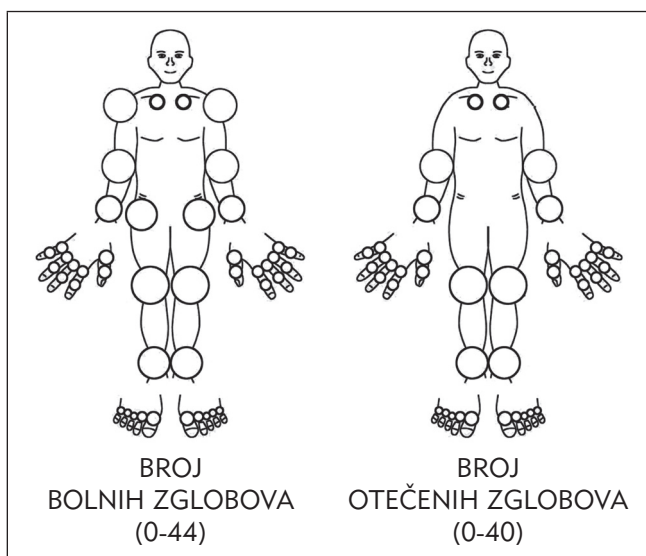
Molimo Vas odgovorite na sljedeća pitanja tako da označite križićem mjesto koje smatrate da odgovara jačini vaših tegoba.  
Pitanja se odnose na protekli tjedan. Ne postoji krivi odgovor.

- Kako bi ocijenili opći osjećaj umora?  
odsutan |—————| vrlo težak — (0-10)
- Kako bi opisali ukupni intenzitet boli u vratu, križima ili kukovima?  
odsutan |—————| vrlo težak — (0-10)
- Kako bi opisali ukupni intenzitet boli i/ili otekline u ostalim zglobovima (isključujući vrat, križa i kukove)?  
odsutan |—————| vrlo težak — (0-10)
- Kako bi opisali ukupnu razinu nelagode koju Vam pričinjavaju područja tijela osjetljiva na dodir ili pritisak?  
odsutna |—————| vrlo teška — (0-10)
- Pitanja koja se odnose na jutarnju zakočenost.
  - Kako bi procijenili razinu jutarnje zakočenosti?  
odsutna |—————| vrlo teška — (0-10)
  - Koliko vremenski traje vaša jutarnja zakočenost od trenutka buđenja?  
0 |—————| 2 i više sati  
0      1/2      1      1 1/2

BASDAI (0-10) \_\_\_\_\_

dva pitanja. Pacijent ispunjava upitnik i daje odgovor na svako pitanje obilježavajući križićem prema vizualnoj analognoj skali (VAS) u rasponu od 0-10 cm. Rezultat svakog pitanja se određuje ravnalom. Pitanja se odnose na protekli tjedan. Ne postoji krivi odgovor. Kako bi sva područja jednako utjecala na krajnji rezultat uzima se srednja vrijednost zadnja dva pitanja koja se odnose na jutarnju zakočenost i ta vrijednost se pribraja ostalim i dijeli s 5. Odnosno zbroju prva 4 pitanja pribraja se srednja vrijednost zadnja dva pitanja i dijeli se s 5. Dobije se rezultat između 0 i 10. Što je rezultat veći to je veća aktivnost bolesti. U ankilozantnom spondilitisu aktivnost bolesti je mala ako je BASDAI ≤ 3, a bolest je aktivna ako je BASDAI ≥ 4. Najmanja klinički

Slika 3. Zglobni indeks za ankilozantni spondilitis  
Figure 3. Joint index for ankylosing spondylitis



Poboljšanje ili pogoršanje u zglobnom indeksu je definirano kao promjena u broju bolnih i/ili otečenih zglobova za barem 30%.

Pozitivan terapijski odgovor korištenjem PsARC je definiran kao poboljšanje u barem dva od četiri kriterija, od kojih jedan mora biti broj bolnih ili broj otečenih zglobova, uz obvezatno odsustvo pogoršanja u preostala dva kriterija.

Slika 4. PsARC  
Figure 4. PsARC

1. Bolesnikova globalna ocjena aktivnosti bolesti (1-5)  
1 - odsutna, 2 - blaga, 3 - umjerena, 4 - teška, 5 - vrlo teška  
poboljšanje / pogoršanje ; promjena  $\geq 1$  jedinicu
2. Liječnikova globalna ocjena bolesnikove bolesti (1-5)  
1 - odsutna, 2 - blaga, 3 - umjerena, 4 - teška, 5 - vrlo teška  
poboljšanje / pogoršanje ; promjena  $\geq 1$  jedinicu
3. Broj bolnih zglobova od ukupno 68  
pogoršanje/poboljšanje - promjena  $\geq 30\%$
4. Broj otečenih zglobova od ukupno 66  
(ne ocjenjuju se kukovi)  
pogoršanje/poboljšanje - promjena  $\geq 30\%$

Pozitivan terapijski odgovor:  
poboljšanje u barem dva od četiri kriterija,  
od kojih jedan mora biti broj bolnih  
ili broj otečenih zglobova,  
uz obvezatno odsustvo pogoršanja u preostala dva kriterija.

Za procjenu zglobova u PsA koristi se i modificirani ACR zglobni indeks od 68 bolnih i 66 otečenih zglobova koji je proširen na 78 bolnih i 76 otečenih zglobova uključanjem karpometakarpalnih zglobova (CMC, 5 zglobova) šaka (12). U navedeni modificirani ACR indeks uključeni su i distalni interfalangealni zglobovi stopala koji se broje zajedno s proksimalnim interfalangealnim zglobovima stopala kao jedan zglob (DIP i PIP, 4 zglobova).

## ANDERSON-FABRYEVA BOLEST

Dana 19. prosinca 2006. održano je u Edukacijskom centru KB "Sestre milosrdnice" predavanje prof. Zrinke Jajić "Problematika rijetkih bolesti: Kako pre-

poznati Anderson-Fabry?" Predavanje je organiziralo Hrvatsko reumatološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora.

## BIOLOŠKI LIJEKOVI U LIJEČENJU SPONDILOARTROPATIJA (AS/PsA)

Dana 16. siječnja 2007., održan je plenarni sastanak Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a u predavaonici Hrvatskoga liječničkog zbora u Zagrebu posvećen primjeni bioloških lijekova u liječenju spondilartropatija (AS/PsA).

Prikazana su sljedeća priopćenja: mr.sc. Nadica Laktašić Žerjavić: "Instrumenti praćenja aktivnosti AS/

PsA", prof. Zrinka Jajić: "Primjena etanercepta u AS/PsA", doc. Branimir Anić: "Primjena infliksimaba u AS/PsA", prof. Jadranka Morović-Vergles: "Primjena adalimumaba u AS/PsA". Na koncu je prof. Đurđica Babić-Naglić predložila prijedlog zaključaka, koji su nakon žive rasprave prihvaćeni i objavit će se u časopisu "Reumatizam" za 2007. godinu.

## IZVANZGLOBNI REUMATIZAM I SRODNA STANJA

Liječnici-specijalisti fizijatri, reumatolozi, ortopedi, obiteljske medicine i drugi se u svom svakodnevnom radu susreću s različitim bolestima lokomotornog sustava, kojima je simptomatologija vrlo slična. Uzroke takvih tegoba potrebno je tražiti ne samo u unutarzglobnim strukturama, već i izvan njih. Iako su u svakodnevnoj kliničkoj praksi česti, problematici izvanzglobnog reumatizma se ne posvećuje dovoljna pažnja. Olako ih se smatra samolimitirajućim stanjima, iako nerijetko prelaze u kronicitet te čine velike poteškoće bolesnicima, ograničavajući ih u aktivnostima svakodnevnoga života.

Uočivši potrebu za dodatnom edukacijom liječnika različitih profila, Katedra za fizikalnu medicinu i opću rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a u suradnji s Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" i Klinikom za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb drugu godinu zaredom organiziraju tečaj trajnog usvršavanja "Izvanzglobni reumatizam i srodna stanja - novosti u dijagnostici i liječenju".

Ovogodišnji tečaj održan je 16. veljače u multimedijskoj dvorani Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" u Zagrebu, a voditelji su bili doc.dr.sc. Simeon Grazio i mr.sc. Porin Perić. Na početku su nazočne pozdravili i u temu ih uveli doc. Grazio, predstojnik Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KB "Sestre milosrdnice" i prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić, pročelnica Katedre za fizikalnu medicinu i opću rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Prvo predavanje je održala prof.dr.sc. Zrinka Jajić o epidemiologiji, etiološkim čimbenicima i patogenezi izvanzglobnog reumatizma te općoj korelaciji s kliničkom slikom. Sljedeći predavači su bili dr. Tomislav Nemčić i mr. Perić koji su sudionike upoznali s važnim dijagnostičkim postupcima i njihovim mogućnostima u ranom otkrivanju oštećenja pojedinih struktura: elektromiografijom i dijagnostičkim ultrazvukom. Sljedeći dio tečaja je bio prikaz najčešćih i najvažnijih izvanzglobnih oštećenja po pojedinim regijama. Mr.sc. Perić govorio o oštećenjima izvanzglobnih struktura u području ramenog zgloba, a doc. Grazio o najvažnijim entitetima izvanzglobnog reumatizma u području lakta, podlaktice i šaka. U poslijepodnevnom dijelu tečaja obrađeni su izvanzglobni entiteti donjih ekstremiteta. Tema predavanja mr.sc.dr. Nadiće Laktašić-Žerjavić bila je problematika izvanzglobnog reumatizma u području zdjelice, dr. Nemčića klinički entiteti koji su posljedica izvanzglobnih promjena u području natkoljenice, kuka i potkoljenice, a dr. Franje Grubišića u području nožnih zglobova i stopala. Zadnje predavanje o ulozi medicinske gimnastike u liječenju oštećenja izvanzglobnih struktura održala je Mateja Znika, glavni fizioterapeut Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice". Slijedio je zanimljiv prikaz dva bolesnika (doc. Grazio) te konstruktivna rasprava, uključivo i slučajeve iz svakodnevne prakse, čiji su moderatori bili voditelji tečaja. Potrebno je istaknuti da je svaki predavač u svom izlaganju naglasio važnost diferencij-

jalno-dijagnostičkog promišljanja te napose pravilnog terapijskog pristupa.

Službeni dio tečaja završio je pismenom pro- vjerom znanja. Polaznici su tečaj vrlo dobro prihva- tilo i ocijenili što je dodatni poticaj voditeljima i pre- davačima za njegovo daljnje održavanje, ali i podiza- nje kvalitete.

Tečaju je prisustvovalo šezdesetak liječnika i to ne samo iz područja fizikalne i rehabilitacijske medi- cine i reumatologije, već i iz područja obiteljske medi- cine, ortopedije i radiologije čime se postupno ostvaruje i jedan od dugoročnih ciljeva tečaja, interdisciplinarni pristup dijagnostici i liječenju ovih poremećaja.

**dr. Frane Grubišić**

## ANTAGONISTI ČIMBENIKA TUMORSKE NEKROZE (TNF) - NOVO MJERILO U LIJEČENJU REUMATSKIH BOLESTI

Hrvatsko reumatološko društvo i tvrka Abbott Laboratories u Dubrovniku su, 21. travnja 2007., orga- nizirali regionalni simpozij "Antagonisti TNF- $\alpha$  - novo mjerilo u liječenju reumatskih bolesti". Cilj simpozija bio je dobivanje novih informacija i razmjena iskustava o novom trendu liječenja reumatskih bolesti s posebnim naglaskom na biološke lijekove. Skup je održan u pre- lijepom novobnovljenom hotelu Hilton-Imperial, nado- mak povijesne jezgre Dubrovnika, gdje su se u ugodnom radnom ozračju sastali stručnjaci iz Bosne i Hercegovine, Češke, Estonije, Litve, Letonije, Mađarske, Poljske, Rumunjske, Slovačke, Slovenije, Srbije i Hrvatske.

Prije glavnog programa simpozija, održan je stručni sastanak hrvatskih reumatologa, koji su, kako i priliči do- maćinima, bili najbrojniji učesnici simpozija. Na sastanku, koji je moderirala prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles, izložene su aktualne teme u svezi s terapijom antagoni- stima čimbenika tumorske nekroze (TNF). Prof. Moro- vić-Vergles je govorila o nedavno usvojenim hrvatskim smjernicama probira pacijenata na anti TNF terapiji, doc. dr.sc. Simeon Grazio o primjeni anti-TNF lijekova u pa- cijenata s psorijatičnim artritisom, dr. Dušanka Martino- vić-Kaliterna je prikazala vlastita iskustva s pacijentima na anti-TNF lijekovima, a doc.dr.sc. Srđan Novak je go- vorio o praćenju pacijenata oboljelih od RA na anti-TNF lijekovima, novim indikacijama, s, također prikazom vla- stitih iskustava. Predavanja su bila zanimljiva i pobudila su živu raspravu, kao i prijedloge za nove teme.

U međunarodnom dijelu simpozija glavni pred- sjedavatelji su bili: prof.dr.sc. Nada Čikeš, koja nas je uvodno podsjetila na važnost TNF u upalnim reumat-

skim bolestima, i prof.dr.sc. Karel Pavelka (Češka), dok su predavači bili ugledni profesori iz više zemalja. Gyu- ilya Poor (Mađarska) je održao predavanje o TNF-u kao kamenu temeljcu u liječenju upalnih bolesti, Oscar Se- gurado (SAD) je dao pregled o adalimumabu, kao jedi- nom potpuno humanom protutijelu usmjerenom prema TNF-u, Jozef Lukač (Slovačka) je pokušao odgovoriti na pitanje je li remisija u reumatoidnim artritisu mit ili stvarnost, Ladislav Šenolt (Češka) je održao predavanje o optimalnoj uporabi bioloških lijekova, a Karel Pavelka o učinkovitosti i sigurnosti nacionalnog registra lije- kova koji blokiraju TNF u Češkoj. Potonje predavanje nam je bilo posebno zanimljivo jer i našoj zemlji slijedi osnivanje registra bolesnika koji se liječe anti-TNF li- jekovima. Nakon stanke je, profesorica Đurđica Babić- Naglič iznijela suvremeno viđenje dijagnoze i klasifi- kacije spondiloartropatija, profesor Martin J. Bergman (SAD) je prikazao rezultate liječenja adalimumabom u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom s naglaskom na važnost ranog liječenja, dok je profesor Matija Tomšič (Slovenija) govorio o konsenzusu u uporabi i sigurnosti TNF antagonista u reumatskim bolestima. Nakon služ- benog dijela simpozija uslijedilo je ugodno druženje na svečanoj večeri u tvrđavi Revelin, što je samo upotp- unilo izuzetno pozitivan dojam skupa u sadržajnom i u organizacijskom smislu. Vjerujem da će se isto ponovi- ti i na Mediteranskom reumatološkom kongresu, 2009. godine, koje, u Cavtatu, organizira Hrvatsko reumatološko društvo, za što je, na neki način, ovaj simpozij bio generalna proba.

**doc.dr.sc. Simeon Grazio**

## KVANTITATIVNA KLINIČKA REUMATOLOGIJA

Suvremena medicina je značajno napredovala kroz kvantitativna mjerenja u definiranju, opisivanju stanja bolesnika i učinkovitosti liječenja. Promjene u su- stavu zdravstvene zaštite, također, zahtijevaju mjerenje ishoda liječenja da bi se opravdala primjena različitih oblika skrbi za pacijenta i da se osigura njena kvaliteta.

Razvoj i validacija mjera zdravlja i funkcioniranja omo- gućila je njihovu primjenu u raznim područjima medi- cine, pa tako i u reumatologiji. Mnogi od tih instrume- nata, koji se obično izražavaju u obliku nekog indeksa, su objavljeni u časopisima i knjigama, ali postoji potre- ba za njihovim objedinjavanjem i sustavnim prikazom.



Stoga je u organizaciji Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju i Zavoda za reumatske bolesti i imunologiju Klinike za unutrašnje bolesti Rebro Kliničkoga bolničkog centra Zagreb od 17. do 19. svibnja 2007. održan poslijediploski tečaj stalnog medicinskog usavršavanje I. kategorije "Kvantitativna klinička reumatologija". Voditelji tečaja su bili prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić i doc.dr.sc. Branimir Anić. Na tečaju su prikazani aktualni klasifikacijski, klinički i psihometrijski instrumenti kod najčešćih reumatskih bolesti (reumatoidni artritis, spondiloartropatije, sistemski eritemski lupus, vaskulitisi i osteoartritis). Tijekom 26 sati predavanja i 5 sati seminara 50-tak polaznika je upoznato sa svim relevantnim elementima kliničke i laboratorijske obrade. Predavači su bili naši eminentni stručnjaci iz područja reumatologije: doc.dr.sc. Branimir Anić, prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić, dr. Dubravka Bosnić, prof.dr.sc. Nada Čikeš, prof.dr.sc. Božidar Ćurković, prim.mr.sc. dr. Zoja Gnjidić, doc.dr.sc. Simeon Grazio, prof.dr.sc. Zrin-

ka Jajić, mr.sc. dr. Nadica Laktašić, prof.dr.sc. Branko Malenica, doc.dr.sc. Jasenka Markeljević, dr. Miroslav Mayer, prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles, mr.sc. dr. Porin Perić, dr. Mirna Sentić i prof.dr.sc. Kristina Potočki te mlađi liječnici dr. Mislav Cerovac i dr. Miro Barešić. Predavanja i seminari su bili izuzetno kvalitetni, a 50-tak polaznika je pokazalo vrlo veliki interes, aktivno sudjelujući u raspravama, pa su neka predavanja i seminari značajno premašili predviđeno vrijeme. Predavanja i upitnici su podijeljeni polaznicima, s ciljem da ih primijene u svakodnevnom kliničkom radu ili u istraživanjima. Tečaj je bio bodovan europskim sustavom bodova - ECTS (2,7), kao i bodovima Hrvatske liječničke komore. Veliki uspjeh tečaja opravdao je njegovo održavanje, a nadamo se da će na budućim tečajevima stručnjaci iz područja reumatologije i njoj graničnih struka imati prigodu nadopuniti svoja znanja i razmijeniti mišljenja, a u cilju što kvalitetnijeg liječenja bolesnika s reumatskim bolestima.

**doc.dr.sc. Simeon Grazio**

## SEDMA LOŠINJSKA ŠKOLA PRIRODNIH LJEKOVITIH ČINITELJA

U Lječilištu Veli Lošinj održana je od 8. do 10. rujna 2006. tradicionalna, sedma po redu, Lošinjska škola prirodnih ljekovitih činitelja. Škola, koju su organizirali Odbor za zdravstveni turizam i prirodne ljekovite činitelje Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, Hrvatsko društvo za balneoklimatologiju i prirodne ljekovite činitelje Hrvatskoga liječničkog zbora i Lječilište Veli Lošinj, održana je u godini obilježavanja 45. obljetnice Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, 60. obljetnice Dječje bolnice (sanatorija) Veli Lošinj i 110. obljetnice rođenja dr. Ane Jakše (1896.-1988.) - zaslužne lošinjske liječnice. Tema ovogodišnjega skupa bila je zdravlje - kvaliteta života. Predsjednica Organizacijskoga odbora je bila Olga Sinčić, dipl.oec., ravnateljica Lječilišta, a voditelj primarijus Goran Ivanišević, predsjednik Odbora. Svi pristigli radovi, koji su osvijetlili mnoga pitanja zdravlja - kvalitete života, kao i prirodnih ljekovitih činitelja, tiskani su u Zborniku u izdanju Akademije i podijeljeni sudionicima.

Hrvatska liječnička komora bodovala je sudjelovanje na ovogodišnjoj Lošinjskoj školi, 20 bodova predavače i 15 bodova slušatelje.

U petak, 8. rujna 2006. u 16 sati na otvorenju VII. Lošinjske škole prirodnih ljekovitih činitelja pozdravne su govore održali Olga Sinčić, predsjednica Organizacijskoga odbora Škole, dr. Branko Lakner, kao predsjednik Komisije za zdravstvo i socijalnu zaštitu Poglavarstva Maloga Lošinja i u ime gradonačelnika te prof. dr. Ešref Bećirović iz Tuzle.

Usmeno su prikazana sljedeća priopćenja: prim. Goran Ivanišević "Dr. Ana Jakša 1896. - 2006.", dr.sc. Dragan Roša "Stanje u Zemljinom svemirskom okolišu i ljudski život", prof.dr.sc. Vladis Vujnović, doc. dr.sc. Inga Lisac "Ozon u godini Nikole Tesle", prof. dr.sc. Ivanka Avelini Holjevac "Socijalna odgovornost kao dimenzija kvalitete života", dr. Stela Vračan, dr. Diana Mihok, dr. Ana Puljak, dr. Goran Perko, prof. Hrvoje Radašević, doc.dr.sc. Josip Čulig, prim.mr.sc. Spomenka Tomek-Roksandić "Značenje zdravstvenog turizma i prirodnih ljekovitih činitelja u zaštiti zdravlja starijih osoba", prof.dr.sc. Mirna Andrijašević "Kineziološko rekreacijski koncept u funkciji kvalitete života", mr.sc. Jadranka Roša "Zdravstvena funkcija šuma", doc.dr.sc. Goran Mihelčić "ISMH Istanbul, 6.-10. lipnja 2006."

Nakon domjenka u Lječilištu, u 21,00 sat je otvorena izložba u Kuli "Dr. Goran Ivanišević: Dr. Ana Jakša - prijatelj djece". Prof. Irena Dlaka je postavila izlož-

bu, o njoj govorio njezin autor i otvorila gospođica Maja Balenović u ime gradonačelnika.

U subotu 9. rujna 2006. bila je organizirana jutranja gimnastika na igralištu Lječilišta. Potom su prikazana sljedeća usmena priopćenja: mr.sc. Anamarija Margan "INSULA projekt", Bogdan Siminiati "Lošinj - biotok", dipl.ing. građ. Jadranka Hofmann, mr.sc. Višnja Hinić, dipl.ing.biokem "Opskrba vodom za piće na otocima Cresu i Lošinju - prošlost, sadašnjost i budućnost", dr. Dražen Massari, dr.sc. Tatjana Kehler, dr. Daniel Karlavaris, mr.sc. Anita Legović "Kakvoća života kod bolesnika na hidrobalneološkom tretmanu u Thalasso wellness centru, Thalassotherapia, Opatija", prim.dr. Jože Barović, prof.dr.sc. Zmago Turk, dr. Dragan Lonžarić, dr. Breda Jesenšek Papež, dr. Dušan Čelan "Biološki utjecaj prestrukturirane vode na ateromatozne promjene na karotidnim žilama", dr. Žarko Šunjić "Mogućnosti razvoja zdravstvenog turizma na otoku Krku", dr. Oto Kraml, Nada Knežević-Kraml "Likovnost u bolnicama Slavonije", dr. Nada Jačmenica, dr. Marica Nadih, dr. Jasminka Halužan-Bariša "Program za mršavljenje u Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice", mr.sc. Ante Luetić, dr. Krešimir Luetić "Naravni toplički program - zdravstveno turistička ponuda u Varaždinskim Toplicama", dr. Ivan Šantek, dr.sc. Davorin Šakić, Damir Mudrinjak "Sutinske Toplice", dr. Žarko Šunjić "Usporedna analiza (1965., 2003.) peloida Uvale Soline na otoku Krku", dr. Ljerka Narančik Gurović, dr. Tihomir Drašković, prim.mr.sc. Ksenija Berdnik "Uloga vezivnog tkiva u odgovoru na mehanički stres i naprezanje", prim.mr.sc. Goran Ivanišević, prof.dr.sc. Ešref Bećirović "Prirodni ljekoviti činitelji i zdravlje - kvaliteta života", prim.mr.sc. Goran Ivanišević "Bibliografija 10 zbornika (2000. - 2006.) Odbora za zdravstveni turizam i prirodne ljekovite činitelje Akademije medicinskih znanosti Hrvatske".

Nakon predavanja i rasprave sudionici VII. lošinjske škole prirodnih ljekovitih činitelja, dana 9. rujna 2006. jednoglasno su donijeli sljedeće zaključke: 1. Zdravlju, kao temeljnoj odrednici kvalitete života, neophodno je posvetiti veću osobnu i društvenu brigu. 2. Neophodno je koristiti prirodne ljekovite činitelje u zaštiti i unapređenju zdravlja. 3. Žurno je potrebno donijeti odgovarajuću zakonsku regulativu zaštite nalazišta, ispitivanja sastava i djelovanja, kao i korištenja prirodnih ljekovitih činitelja u Republici Hrvatskoj. 4. Neophodno je djelovanje središnjega Zavodu za balneoklimatologiju i lječilišnu medicinu (danas u Zagrebu, Demetrova

18) i njegova ustroja kao referentnog centra Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. 5. Održati 2007. godine 1. međunarodni edukacijski tečaj korištenja prirodnih ljekovitih činitelja s certifikatom Lošinjske škole prirodnih ljekovitih činitelja. 6. Nastaviti organizirati Lošinjsku škole prirodnih ljekovitih činitelja 2007. godine.

Nakon zajedničkoga ručka u Lječilištu, u subotu, 9. rujna 2006., organiziran je tradicionalni stručni izlet po južnomu dijelu otoka Lošinja u trajanju od tri sata (Lječilište - crkva sv. Nikole i sv. Ane - uvala Javorna - Rovenska - Lječilište) na kojemu smo uživali u morskim ljekovitim činiteljima toga dijela otoka Lošinja.

## 8. GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA

Od 20. do 22. listopada 2006. u hotelu Osijek u Osijeku, održan je 8. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a.

U Organizacijskom su odboru bili: predsjednik Božidar Ćurković, tajnik Goran Ivanišević, blagajnik Porin Perić i članice: Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš, Zrinka Jajić i Blanka Matanović. U mjesnom su organizacijskom odboru bili Goran Ivanišević, Ivor Ivanišević, Vedrana Mužić i Iva Žagar.

Program je započeo u petak, 20. listopada 2006. Sponzorirana su predavanja održali S. Grazio, B. Anić i M. Bilušić "Oksikodon: jaki opioid u liječenju reumatskih bolesti" te B. Ćurković "Zaldiar - mjesto u liječenju kronične muskuloskeletne boli" i Mira Fingler "Transec® (TDS buprenorfin)".

Predavanje u spomen Drage Čopa "Hematološke promjene u upalnim reumatskim bolestima" održao je Ivo Radman.

Program je nastavljen u subotu 21. listopada 2006. U okviru I. glavne teme "Osteoporoza", koju je vodila Đurđica Babić-Naglić. S. Grazio je govorio o epidemiologiji, M. Koršić (prikazao D. Kaštelan) o patofiziologiji postmenopauzalne osteoporoze, Kristina Potočki o oslikavanju metaboličkih koštanih bolesti i Đurđica Babić-Naglić o nefarmakološkom liječenju osteoporoze. Potom su održana sponzorirana predavanja čiji je voditelj bio B. Ćurković. Đurđica Babić-Naglić i S. Grazio su govorili o ibandronatu, Z. Giljević i T. Vlak o brzini, učinkovitosti i sigurnosti risedronata u liječenju osteoporoze, B. Anić i S. Grazio o suvremenom liječenju osteoporoze - razlozima dodavanja D vitamina alendronatu, i D. Kaštelan (koautor M. Koršić) o teriparatidu u liječenju osteoporoze i smjernicama u njezinu liječenju.

U okviru II. glavne teme "Reumatske bolesti i trudnoća", čiji su voditelji bili B. Anić i Nadica Laktašić Žerjavić, Snježana Škrablin i Dubravka Bosnić su govorile o reumatskim bolestima i trudnoći a B. Anić

U nedjelju, 10. rujna 2006. organiziran je stručni izlet brodom. Posjetili smo otok Ilovik i otočić Vele Orjule. Na brodu je održana stručna radionica u okviru "Programa zdravstvenoga turizma" (voditelj: prim. Goran Ivanišević) na temu korištenja morskih ljekovitih činitelja.

Svi prikazani radovi, osim priopćenja dr. Margan i doc. Mihelčića, objavljeni su u Zborniku radova. U Zborniku su objavljeni i sljedeći radovi: prim.mr.sc. Berislav Skupnjak "Doprinos razmišljanjima o uzročnosti kvalitete zdravlja u priobalju i otočju", mr.sc. Darko Vlahović "Održivi "zdravstveni sadržaji" u turističkoj ponudi Sutivanu" dr.sc. Eduard Kušen, Višnja Mezak "Deklarirani wellness hoteli u Hrvatskoj".

(koautor Nada Čikeš) o primjeni lijekova u trudnoći i dojenju u reumatskim bolestima.

Kao slobodna priopćenja, voditelji Zoja Gnjiđić i Porin Perić, usmeno su prikazana: L. Krapac (koautor Selma Cvijetić) "Osteoporoza u muškaraca", M. Babić "Praćenje liječenja osteoporoze alendronatom u periodu od 10 godina", Drago Antić i sur. "Ciklička upotreba pamindronata u tretmanu osteoporoze", Zoja Gnjiđić i Rossana Čizmić "Učestalost i razlozi prekida terapije osteoporoze u naših bolesnika", Vesna Budišin i suradnici "Ultrazvučna denzitometrija petne kosti u bolesnika koji su na programu kronične hemodijalize", Melanie-Ivana Čulo i suradnici "Povezanost aktivnosti bolesti i koncentracije IL-18 u sinovijskoj tekućini bolesnika s reumatoidnim artritismom", Dragica Soldo Jureša i suradnici "Ekspresija Toll-u sličnih receptora u stanicama periferne krvi bolesnica sa sistemskim eritemskim lupusom", Suada Mulić i suradnici "Dijagnoza aterosklerotske bolesti u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom", Marija Glasnović i suradnici "Profil antitijela u trudnica s antifosfolipidnim sindromom i ishod njihovih trudnoća terapijom acetilsalicilne kiseline niske doze i niskomolekularnog heparina", T. Badel i suradnici "Klinička i radiološka dijagnostika temporomandibularnih poremećaja", Nadica Laktašić Žerjavić i suradnici "Osteoid osteoma - prikaz bolesnika", B. Egić i S. Lukačin "Poremećaji sustava za kretanje u trudnoći i porođaju i njihovo otklanjanje tehnikama manualne medicine".

Kao poster prikazani su radovi: Ana Aljinović i sur. "Utječe li osteoporoza na stabilnost? - Ispitivanje balansa žena starije dobi", L. Krapac i sur. "Edukacija bolesnika s osteoporozom", Tinka Roje i Doroteja Matulić "Nesrazmjer između kliničke slike i nalaza denzitometrije - prikaz bolesnika", T. Badel i sur. "Osteoartritis čeljusnog zgloba pacijenta s osteoporozom", Marija Glasnović i sur. "Anticitrulinska protutijela - pokaza-

telj stupnja aktivnosti bolesti u reumatoidnom artritisu”, Marija Glasnović i sur. “Anticitrulinska protutijela kao pokazatelj radioloških promjena u reumatoidnom artritisu”, M. Cvjetičanin, Zrinka Jajić i I. Jajić “Diferencijalna dijagnostika između poliartritičkog oblika psorijatičkog artritisa i reumatoidnog artritisa u žena na temelju kvantitativne dermatoglifske analize digitopalmarnih kompleksa”, Kristina Potočki i sur. “Lipoma arborescens - radiološki prikaz”, Nedima Kapidžić-Bašić i sur. “Depresivnost kod reumatskih bolesnika”, M. Škoro i sur. “Nefrotski sindrom u sistemskom visceralnom lupusu sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom”, M. Babić “Trzajna ozljeda vrata - problematika i rehabilitacija”, Sonja Muraja “Ultrazvučni nalazi u bolesnika s bolnim ramenom”, M. Petrošević i L. Krapac “Križobolja i vibracije čitavog tijela”, Vesna Čosić-Nikić, B. Markulinčić i L. Krapac “Stav zdravstvenih djelatnika prema preventivnim mjerama sustava za kretanje”, Suzana Čalošević i sur. “Uzroci prijevremenog prekida stacionarne rehabilitacije u bolesnika na odjelu za fizikalnu medicinu

nu i rehabilitaciju u Bizovcu”, M. Babić i sur. “Mogućnost i mjesto dijagnostičkog ultrazvuka u dokazivanju intraosalnih tumora”, Božidar Egić “Izokinetika i rehabilitacija”, Marijana Persoli-Gudelj, I. Kerner i hrvatski liječnici ispitivači “Praćenje analgetskog učinka Tramal® retard 150 mg u bolesnika s kroničnim boli”, Lana Tambić-Bukovac i sur. “Gaucherova bolest - diferencijalna dijagnoza u pedijatrijskoj reumatologiji”, Lana Tambić-Bukovac, Marija Jelušić i I. Malčić “Katastrofalni antifosfolipidni sindrom u dječaka sa sistemskim eritemskim lupusom”, F. Grubišić i sur. “Osteoporoza u bolesnika s psorijatičkim artritisom - pilot studija”.

Slijedilo je sponzorirano predavanje S. Grazio, T. Vlak i Zoja Gnjiđić “Uloga neopiodnih analgetika, nesteroidnih antireumatika i slabih opioda u liječenju križobolje”.

Na kraju je predstavljena knjiga “Theodor Durigl: sjećanja, biografija, bibliografija” u kojemu su sudjelovali Božidar Ćurković, Theodor Dürriegl i Goran Ivanišević.

## SEDMI BIOETIČKI SIMPOZIJ HLZ-a “ZAHVALNOST LIJEČNIKU”

Ovogodišnji, Sedmi proljetni bioetički simpozij Hrvatskoga liječničkog zbora, održan je 8. lipnja 2007. u velikoj predavaonici HLZ-a u Zagrebu. Organiziralo ga je Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologija Hrvatskoga liječnikoga Zbora. Voditelj Simpozija, kojemu je nazočilo 40-ak slušatelja, bio je prim. Goran Ivanišević.

Prof.dr.sc. Stella Fatović-Ferenčić je u priopćenju “Zahvalnost liječniku: između mitologije i mita” prikazala zahvalnost liječniku kao kulturni i povijesni fenomen. On zadire u suptilno područje kompleksnih međuljudskih odnosa i u različitost percepcije zdravlja i bolesti te iziskuje multidisciplinarno razmatranje. Izlaganje je podkrijepila odabranim primjerima iz povijesti medicine, razmatrajući posebice uzajamnost i liječnički sterotip kao ishodišta u pristupu ovoj temi.

Prof.dr.sc. Anica Jušić je u priopćenju “Etika zahvalnosti” definirala pojmove: etika, moral i zahvalnost. Zaključila je da se sve konačno svodi na primjerenost otvorenu komunikaciju među ljudima, koja je temelj povjerenja. Ustvrdila je “da nas je preveliki broj kratkovidno egocentričnih, preveliki broj ne misli na sutra i na činjenicu da je svatko od nas samo karika u lancu”, izjavivši “Nemojmo biti najslabija karika!”

Prof.dr.sc. Tonči Matulić je prikazao priopćenje “Izvor i temelj zahvalnosti liječniku. Bioetičko (pre)vrednovanje odnosa liječnik - bolesnik”. Utvrdio je da je tema zahvalnosti liječniku odsutna iz medicinsko-etičkih rasprava, jer svojim smislom upućuje na bolesničku etiku ili, točnije, na pitanje o dužnostima bole-

snika. Izjavio je da je zahvalnost liječniku medicinsko-etički relevantna tema, kao i da kao moralno relevantno držanje treba imati određeni izvanjski poticaj. Istaknuo je važnost pitanja o dominantnom medicinskom modelu u suvremenim zdravstvenim sustavima, u kojima, nažalost, prevladava logika koja ne pogoduje pobuđivanju istinske zahvalnosti kao spontane reakcije na primljeno dobročinstvo. Pri tome je na umu imao viziju dobrog bolesnika, tj. bolesnika koji posjeduje određeni skup vrлина pomoću kojih lakše uspostavlja autentični terapijski odnos s liječnikom, utemeljen na uzajamnosti moralnih kvaliteta. U tome smislu autor je argumentirao temelj i izvor zahvalnosti, primijenjujući te argumente na specifičnu strukturu terapijskog odnosa liječnik-bolesnik.

Prof.dr.sc. Jadranka Mustajbegović je u priopćenju “Očuvanje vlastitog zdravlja - etička i profesionalna obveza liječnika” ustvrdila da su svi kodeksi medicinske etike usmjereni na obveze i dužnosti liječnika, koje čini osnovu medicinske etike. Utvrdila je da svi ljudi, kao i liječnici imaju i prava, a ne samo obveze. Medicinska etika bi bila nepotpuna ne uzme li u obzir kako bi se prema liječnicima trebali odnositi drugi, bili to bolesnici, društvo ili suradnici. Liječnici često zaboravljaju da imaju i obveze prema sebi samima i svojim obiteljima. U mnogim dijelovima svijeta zanimanje liječnika zahtijeva predanost bavljenju medicinom s malo obzira za vlastito zdravlje i dobrobit. Neke zemlje rješavaju potrebu za zajamčenom sigurnošću bolesnika, kao i potrebu za promicanjem zdravog načina života liječnika, ograničavanjem radnih sati i dežurstava za liječni-

ke, specijalizante, stažiste. Osim izbjegavanja očiglednih opasnosti po zdravlje i preopterećenosti na poslu, liječnici bi trebali zaštititi i poboljšati vlastito zdravlje i dobrobit prepoznajući stresne čimbenike u profesionalnom i privatnom dijelu svog života, te ih svladavati razvijajući i primjenjujući odgovarajuće načine.

Doc.dr.sc. Željka Znidarčić je prikazala priopćenje "Katolički liječnik i zahvalnost liječniku". Istaknula je da u liječničkom zvanju komunikacija između bolesnika i liječnika zauzima važno mjesto, iako su velike promjene u tehnologiji i znanosti bitno promijenile društvene komunikacije općenito, pa i u medicini. Sve češće se pojavljuju medicinsko-etički problemi koji izazivaju pozornost društva, među kojima i pitanje zahvalnosti liječniku. Iako je zahvalnost liječniku zapravo dužnost bolesnika, ona se ne smije zloupotrebjavati. Katolički liječnici imaju svoje međunarodno udruženje (FIAMC) koje na svojim stručnim skupovima raspravlja o medicinskim temama, s naglaskom na medicinskoj etici, i koje je zajedno s Papinskim vijećem za pastoral zdravstvenih radnika donijelo izjavu: "Obećanja katoličkog liječnika", koja je i citirana. Iz toga proizlazi i stav katoličkog liječnika o zahvalnosti bolesnika.

Prim.dr.sc. Ljubomir Radovančević je prikazao priopćenje "Etičke asocijacije na temu zahvalnosti liječniku". U radu je opisao, analizirao i operacionalizirao različite vidove u kontekstu pojmova zahvalnosti, gratifikacije, satisfakcije. Naglasak je dao na zahvalnost u

okviru medicinske etike. O zahvalnosti je raspravio općenito, s posebnim naglaskom na odnos pacijenta i liječnika. Predstavio je deontološku problematiku i tematiku s različitim motrišta. U izlaganju je koristio brojne narodne poslovice, aforizme i citate slavnih ljudi, anegdote i šale. Na kraju je objasnio psihonaličička stajališta o satisfakciji, gratifikaciji, zahvalnosti.

Mr.sc. Ivica Babić je u priopćenju "Je li liječnik u Hrvatskoj primjereno plaćen za rad koji obavlja?" utvrdio da je danas staleški i socijalni status liječnika u Hrvatskoj neprimjeren. Liječnički poziv zahtjeva visoku razinu stručnosti i odgovornosti uz rad u otežanim uvjetima. Istaknuo je da su nužni radikalni zahvati, kao i niz sustavnih mjera koje treba poduzeti i da je bitno adekvatno platiti liječnika za njegov rad. Istaknuo je potrebu da se pojmovno i sadržajno razluči korupcija od zahvalnosti i uvede nulta stopa tolerancije za korupciju.

Prim.dr.sc. Goran Ivanišević je u svom priopćenju "Zahvalnost liječniku u Kodeksu medicinske etike i deontologije" utvrdio da u Kodeksu nije regulirano pitanje zahvalnosti liječniku.

Svi radovi su tiskani u zborniku, koji je s prof. Ivanom Bakranom uredio voditelj Simpozija, a izdao Hrvatski liječnički zbor u 200 primjeraka. U prilogu Zbornika objavljen je tekst zajedničkoga Kodeksa medicinske etike i deontologije Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatske liječničke komore.

**G. Ivanišević**

## **Desetljeće kostiju i zglobova 2000.-2010. - Aktivnosti tijekom 2006. TJEDAN KOSTI I ZGLOBOVA 2006. GODINE**

U mjesecu listopadu svake godine od ustanovljenja Desetljeća kosti i zglobova 2000.-2010. godine održavaju se različite manifestacije posvećene problematici prevencije, dijagnostike i liječenja bolesti i ozljeda kosti i zglobova. Drugi tjedan mjeseca listopada je uvijek "Tjedan kosti i zglobova" i tada su osobito intezivna događanja u obliku znanstvenih i stručnih skupova, ali i, što je osobito značajno, popularnih manifestacija za pučanstvo. Od osnivanja Hrvatskoga nacionalnoga odbora "Desetljeća kosti i zglobova" 2004. godine, svake naredne godine Tjedan je sve bogatiji i prepun događanja, tako da se 2006. godine Tjedan gotovo pretvorio u Mjesec, jer su aktivnosti započele 4. listopada i trajale sve do 25. listopada. Tijekom listopada održani su brojni stručni skupovi.

Dana 4. listopada u KB "Sestre milosrdnice" obilježen je Svjetski dan kraljeznice stručnim skupom pod nazivom "Dijagnostika i liječenje hernije lumbalnog diska" u organizaciji prim.dr.sc. Damira Kovača i doc.dr.sc. Simeona Grazia.

Dana 10. listopada je akademik Marko Pećina na 145. Gerontološkoj tribini Zavoda za javno zdravstvo

grada Zagreba održao predavanje pod naslovom "Lomovi kostiju u starijih osoba".

Od 11. do 15. listopada u Cavtatu je održana "6th International Conference on Bone Morphogenetic Proteins" koji je pod vodstvom prof.dr. Slobodana Vukičevića okupio eminentne stručnjake iz cijelog svijeta.

Svjetski dan artritisa, 12. listopada ove je godine obilježen stručnim skupom u Klinici za dječje bolesti Zagreb pod pokroviteljstvom potpredsjednice Vlade Republike Hrvatske gđe Jadranke Kosor. Voditelj mini simpozija s međunarodnim sudjelovanjem pod nazivom "Kronični artritis u dječjoj dobi" bio je doc.dr.sc. Miroslav Harjaček. Uz voditelja simpozija koji je uvodno govorio o juvenilnom idiopatskom artritisu a završno o biološkoj terapiji, predavanje o histopatologiji juvenilnog idiopatskog artritisa održao je dr. Marco Gattorno iz Genove, a dr. Rik Joos je govorio o artritisu u adolescentnoj dobi, dok je dr. Tadej Avčič iz Ljubljane prikazao bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom i sindromom aktivacije makrofaga. U nastavku skupa dr. Igor Borić je govorio o oslikavanju

artritisu u dječjoj dobi, a dr. Tanja Margetić o osteoporozi u malih bolesnika s artritisom. Od dr. Matije Žutelije upoznati smo s osobitostima rehabilitacije tako bolesne djece.

Dana 18. listopada na Cvjetnom trgu u Zagrebu obilježen je "Svjetski dan osteoporoze za pučanstvo". Od 10 do 19 h, u suorganizaciji s tvrtkom MSD, održane su promotivne akcije, skupovi vezani uz povećanje svijesti o problemu osteoporoze u pučanstvu. Na Cvjetnom trgu svoj promotivni stol imalo je Društvo za osteoporoze, koje je vodila njezina predsjednica gđa Jolanda Bernardis sa članicama Društva. Dijeljen je pisani materijal o osteoporozi, načinu prehrane, a brojnim je građanima na UZV aparatu izmjerena gustoća petne kosti. Također, na Cvjetnom trgu, bilo je nazučno i Društvo reumatičara za djecu i odrasle Zagreb, kojeg je aktivno vodila tajnica ing. Rodić i rizničarka Društva gđa Zdunić. Dijeljen je priručnik o osteoporozi, koji je tiskan uz potporu tvrtke MSD. Predsjednica Društva, prim.mr.sc. Ksenija Berdnik-Gortan u intervjuu HRT-u i Radiju 101 govorila je o osteoporozi, osobito u djece. Istoga dana u Europskom domu u Jurišićevoj ulici održana je vrlo dobro posjećena tiskovna konferencija na kojoj su prof. Jadranka Morović-Vergles, akademik Marko Pećina, prof. Mirko Koršić, prof. Božidar Ćurković i doc. Simeon Grazio svaki sa stajališta svoje specijalnosti prikazali današnje spoznaje o osteoporozi.

Na Svjetski dan osteoporoze, 20. listopada, održan je stručni skup u hotelu Regent Esplanade u organizaciji prof.dr.sc. Slobodana Vukičevića.

Od 19. do 20. listopada u Opatiji, u hotelu Milenij, održan je "Napredni tečaj artroskopije" u organizaciji Hrvatskoga udruženja ortopeda i traumatologa, a pod vodstvom prof.dr.sc. Miroslava Hašpla. Predavači su bili eminentni evropski ortopedi.

U Osijeku je od 20. do 22. listopada održan 8. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva. Predavanje u spomen Drage Čopa održao je dr. Ivo Radman, koji je govorio o hematološkim promjenama u upalnim reumatskim bolestima. Glave teme bile su osteoporoza, te trudnoća i upalne reumatske bolesti.

Dana 21. listopada Hrvatsko društvo za osteoporoze organiziralo je na Medicinskomu fakultetu Sveučilišta

u Zagrebu stručna predavanja, druženje pacijenata i sponzora koji pomažu rad Društva.

"Dan traume" obilježen je stručnim predavanjima. Dana 25. listopada (inače Svjetski dan traume je 17. listopada) na Medicinskomu fakultetu u Zagrebu u organizaciji Klinike za traumatologiju Zagreb, a pod vodstvom dr.sc. Ante Muljačića.

Od predavanja za pučanstvo, koja su bila brojna, navodimo ona održana u organizaciji Hrvatske lige protiv reumatizma i Društva reumatičara za djecu i odrasle grada Zagreba.

Dana 4. listopada u Tribini grada Zagreba, Kaptol 27 održana su predavanja o prehrani i zdravim kostima te o izvanzglobnom reumatizmu. Predavači su bili mr.sc. Zvonimir Štalić, prof.dr.sc. Irena Colić-Barić, mr.sc. Nadica Laktašić-Žerjavić i dr. Natalija Kanački.

Dana 9. listopada dr. Blaženka Nekić održala je predavanje pod naslovom "Za okruglim stolom s liječnikom: fizikalna terapija za poboljšanje kvalitete života u menopauzi i andropauzi" u prostorijama SUPRA kluba, u ulici kneza Borne u Zagrebu.

Dana 12. listopada na Svjetski dan artritisu Hrvatska liga protiv reumatizma obilježila je predavanjem doc.dr.sc. Simeona Grazia i dr. Frane Grubišića o novostima u liječenju upalnih reumatskih bolesti.

Svjetski dan kralježnice, 16. listopada, obilježen je u Multimedijskoj dvorani KB "Sestre milosrdnice" predavanjem dr. Frane Grubišića i Mateje Znike, vft o medicinskoj gimnastici za bolesnike s hernijom lumbalnog diska.

Predavanja za pučanstvo tijekom Tjedna kosti i zglobova održavala su se i u drugim mjestima Hrvatske te je tako u Čakovcu dr. Olga Novak 13. listopada održala predavanje o metaboličkim bolestima zglobova.

Tijekom listopada, veliki broj liječnika sudjelovao je u radio i televizijskim emisijama te dao intervju u dnevnom tisku o problemu i značaju bolesti i ozljeda kostiju i zglobova.

Tijekom ove godine Hrvatski nacionalni odbor Desetljeća kosti i zglobova uspostavio je i svoju web stranicu: [www.destljece-kosti-zglobovi-hr.com](http://www.destljece-kosti-zglobovi-hr.com) na kojoj se može naći sve o radu Hrvatskoga nacionalnog odbora.

**prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles**  
**akademik Marko Pećina**

## OMERACT - FILTER ZA MJERE ISHODA U REUMATOLOGIJI

OMERACT je kratica za "Outcome Measures in Rheumatology". Akronim je nastao 1992. godine na konferenciji međunarodnih eksperata u Maastrichtu (Nizozemska) (1). Na tom sastanku OMERACT (tadašnje značenja Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials), koji je kasnije potvrđen od strane Svjetske zdravstvene organizacije i Međunarodne lige

protiv reumatizma (WHO/ILAR), predstavljao je konsenzus i kulminaciju napora koji su trajali više od desetljeća (2). OMERACT se od tada može definirati kao neformalni sastanak profesionalaca u području mjera ishoda u reumatologiji. OMERACT-om, koji je pod pokroviteljstvom WHO, predsjedava međunarodni komitet, a povezan je s Cochrane inicijativom. Prednost OME-

RACT-a je sinteza rezultata i njihovo predstavljanje liječnicima i pacijentima, davajući im najbolje procjene dobrobiti i rizika.

OMERACT je do sada organizirao osam konferencija (Nizozemska, Kanada, Australija - 2 puta, Meksiko, Francuska, SAD, Malta), objavio više radova i kreirao internetsku diskusiju. Neke od tema OMERACT konferencija do one održane 2006. bile su: toksičnost, generički zdravstveni status, ekonomska evaluacija, najvažnije mjere ishoda osteoartritisa i osteoporoze, psihosocijalne mjere, longitudinalne/opservacijske studije, mjere odgovora i slikovne metode reumatoidnog artritisa, ankilozantni spondilitis i sistemski eritemski lupus. Konferencije su rezultirale formiranjem radnih skupina, koje su napravile preporuke za navedena područja.

#### Kako radi OMERACT?

Da bi se ostvario konsenzus o onome što se i kako se mjeri OMERACT koristi sljedeću proceduru. Najprije organizacijski odbor zamoli skupina eksperata i vodećih stručnjaka da naprave glavne smjernice interesa za pojedinu temu i oforme komitet za vođenje daljnjeg postupka. Specifične domene se stvaraju na osnovu općih domena zdravstvenog statusa prema 4 "D": neugodnost (*engl.* discomfort), onesposobljenost (*engl.* disability), troškovi u dolarima (*engl.* dollar cost), smrt (*engl.* death). U svakoj se domeni skupljaju i za primjenu testiraju specifične mjere. Domene i primjenjive mjere čine osnovu za smjernice konsenzusa.

Proces je temeljen podacima. Male grupe pregledaju literaturu i validiraju studije. Formulaciju i odabir domena provedu veći komiteti, a predstavljanje dokaza (iz literature i ciljanih studija) je na samoj konferenciji. Na njoj se izmjenjuju plenarni sastanci sa sastancima malih skupina. Na potonjima sudionici iznose svoja mišljenja i stavove, koji se, pak, predlažu na plenarnim sastancima, gdje se stvara konačni konsenzus, često pomoću interaktivnog glasovanja. Konsenzus ne znači suglasnost o svim mjerama ili domenama, već se ponekad odnosi na formuliranje područja istraživanja, u kojima se na osnovi podataka ne može donijeti odluka. Proces je ponavljajući, smjernice su "preliminarne", jer se pretpostavlja da će budući podaci (ponekad kao direktna posljedica područja istraživanja koje je definirano) dovesti do novih spoznaja i modifikacije tih smjernica.

Odabir primijenjenih domena i mjera vodi se smjernicama o validaciji koje su formulirali Tugwell i Bombardier, a na osnovi njihove studije mjera metodologije u psihologiji, fokusirane na istraživanja (3). Teoretski, mjerenje u medicini se radi zbog tri glavna razloga: klasifikacija, prognoza i promjene tijekom vremena. Koncept odgovora i senzitivnosti na promjene su važni, ali problem su nedovoljno razvijena nomenklatura i

metodologija. Zbog toga je OMERACT prihvatio metodu tzv. OMERACT filtera za primjenu mjera u određenom području. OMERACT filter se, ukratko, može sažeti u tri riječi: istina, diskriminacija, izvedivost. Svaka riječ predstavlja pitanje na koje treba odgovoriti: *Istina* - Mjeri li se zaista ono što se namjerava mjeriti? Je li rezultat pristran i relevantan? *Diskriminacija* - Razlikuje li se mjera u različitim situacijama (u određenom vremenu ili u različitim vremenima)? *Izvedivost* - Može li se mjera lako primijeniti, uzevši u obzir vrijeme, novac i interpretaciju?

#### OMERACT 8

Od 10. do 14. svibnja 2006. na Malti je održana 8. OMERACT konferencija. Nije bilo križarskih, ratova, već bitaka temeljenih na dokazima, nakon kojih su, kao u pravom OMERACT stilu, uslijedili kompromis i konsenzus. Obradene su čak 22 teme, visoke kvalitete. Pod inspirirajućim vodstvom brojnih kopredsjedatelja 22 grupe su zdušno radile, a obrađene su sljedeće teme: sistemska skleroza, ekonomski aspekti u AS-u, odgovor jednog zgloba, minimalno klinički-značajno poboljšanje i simptomatsko stanje prihvatljivo pacijentu, giht, ultrazvuk, produktivnost rada, reevaluacija odgovora u RA, totalna zamjena zgloba, kronična križobolja: odgovor, efektivni potrošač, rani biljezi odgovora, solubilni biomarkeri, MRI-IA, sinovijalno tkivo, stupanj dokaza metodologije, MR u AS-u, fibromijalgija: pacijentov pogled, umor, vaskulitis, sigurnost lijekova, utvrđivanje obnove i mjerenje širine zglobnog prostora (4). Ključni rezultati konferencije su objavljeni početkom 2007. u časopisu *Journal of Rheumatology*.

Zaključno, OMERACT nastoji poboljšati mjere ishoda u reumatologiji kroz proces koji je temeljen na podacima i kroz ponavljajući proces konsenzusa. Ako ništa drugo, jasnije je odabrao mjere ishoda i služi za postavljanje problema oko validacije mjerenja u svijesti kliničara-istraživača. Bilo je uzbudljivo i nadasve zanimljivo biti dio tog procesa.

#### Literatura

1. Boers M, Tugwell P. for the OMERACT Committee, Conference on Out measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *J Rheumatol* 1993;20:526-91.
2. Boers M, Tugwell P, Felson DT. et all. WHO and ILAR core endpoints for symptom modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 1994;21(Suppl 41):86-9.
3. Tugwell P, Bombardier C. A methodologic framework for developing and selecting endpoints in clinical trials. *J Rheumatol* 1982;9:758-62.
4. Program OMERACT 8 Malta, 10.-14. svibnja 2006.

doc.dr.sc. Simeon Grazio

## THEODOR DÜRRIGL. SJEĆANJA, BIOGRAFIJA, BIBLIOGRAFIJA.

Urednik: Goran Ivanišević. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko reumatološko društvo. Zagreb. 2006:1-220, sa sl.

Profesor Theodor Dürriegl, nestor hrvatske reumatologije, navršio je 10. listopada 2006. 80 godina života. Bila je to dobra prigoda obilježiti tu lijepu obljetnicu tiskanom djelom. Gospodin Profesor se rado odazvao sudjelovati u tom poduhvatu. Za tu je prigodu napisao svoja sjećanja, na sebi svojstven, dokumentaristički i živ način kojim je još jednom dokazao svoj literarni dar, inače rijedak među liječnicima. Još je jedna činjenica olakšala posao. Bila je to pedantno uređena arhiva profesora Dürriгла u kojoj su sređeni podaci o njegovu životopisu, popisu radova i drugim aktivnostima što je sve olakšalo rad na knjizi, koji je za urednika bio čisto zadovoljstvo. Nakon "Reumatologije u Hrvatskoj", zajedničkoga djela profesora Dürriгла i autora ovoga prikaza, izdane 2005. godine, na red je došla druga knjiga koja je u potpunosti autorsko djelo gospodina Profesora. Rezultat je knjiga "Theodor Dürriegl - sjećanja, biografija, bibliografija".

U prvome djelu knjige "Sjećanja" profesor je Dürriegl opisao svoje korijene, sjećanja na najranije djetinjstvo, dramske pokušaje, čarolije tamne komore, ozračje glazbe, školske i studentske dane, prvo radno mjesto u Zrenjaninu i početke reumatološkog rada. Opisao je svoje raznolike susrete s istaknutim svjetskim reumatolozima i drugim liječnicima, utiske s prvog sudjelovanja na svjetskom reumatološkom kongresu u Rimu 1961. godine, suradnju s njemačkim reumatolozima, zadržarske reumatološke dane i Velu Luku. Tu se isprepliću sjećanja iz osobnoga života i profesionalnoga rada. Slijedi poglavlje o medicinskim izrazima i liječničkoj se-

mantici, kao i želja gospodina Profesora da konačno otkriće uzroka reumatskim bolestima dovede do njihova pouzdanoga liječenja, kao i do promjene naziva kao što su "reuma", "reumatizam" i "reumatologija".

U drugome dijelu knjige "Biografija" dat je životopis, podaci iz akademske karijere, opis ostalih aktivnosti, dobijenih nagrada i priznanja, kao i popis korištene literature. Taj je dio knjige, na temelju podataka, lijepo uobličio Ivor Ivanišević, grafički urednik knjige.

Treći dio knjige "Bibliografija" sadrži popis radova od 1956. do 2006. godine, u kojemu je razvidno da nije bilo godine u kojoj gospodin Profesor nije objavljivao!

Slijedi popis različitih mišljenja koje je svojevremeno davao gospodin Profesor: za habilitacije izvan postupka natječaja, izbore u zvanja i ponovni izbor i djelatnosti u komisijama za dodjelu naziva primarijus.

U dijelu knjige "Mentorstva" popisana su sva mentorstva doktorata medicinskih znanosti, magisterija, kao i članstva u njihovim obranama, diplomskih radova studenata medicine, viših fizioterapeuta (zajedno s prof. Verom Vitulić), viših medicinskih sestara i viših radnih terapeuta.

Na kraju je imponantni popis od 450 održanih predavanja!

Sažetak na hrvatskom jeziku i njegov prijevod na njemački i engleski jezik što su učinili gospodin Profesor i njegova kći dr.sc. Marija Ana upotpunjuju ovo djelo.

**G. Ivanišević**

## NOVI PRIRUČNIK ZA BOLESNIKE HRVATSKE LIGE PROTIV REUMATIZMA

Hrvatska liga protiv reumatizma sa sjedištem u Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KB Sestre milosrdnice u Zagrebu, Vinogradska 29, objavila

je u koristan priručnik: Simeon Grazio, Branimir Anić. *Bol i lijekovi protiv boli u reumatologiji. Priručnik za bolesnike.* Zagreb: Hrvatska liga protiv reumatizma. 2006:1-32.



## NAGRADA "DR. IVAN ŠRETER"

"Jezik", časopis za kulturu hrvatskoga književnog jezika, koji izdaje Hrvatsko filološko društvo (glavni urednik akademik Stjepan Babić) i koji raspisuje natječaj za najbolju riječ u pojedinoj godini, donio je odluku da ta nagrada odsada nosi ime dr. Ivana Šretera. Postoji Zaklada "Dr. Ivan Šreter" i ona je prihvatila taj naziv i financijski poduprla nagradu.

Podsjetimo se. Naš kolega Ivan Šreter, rođen 22. prosinca 1951., liječnik u Bolnici za rehabilitaciju Lipik, kasnih 80-ih godina prošloga stoljeća odslužio je zatvorsku kaznu od 50 dana jer je u otpusnici jednog bolesnika upotrijebio riječi koje su tadašnje vlasti smatrale nepoćudnima. U rubriku zanimanje, penzioniranom oficiru JNA upisao je "umirovljeni časnik"!

Kad je počeo Domovinski rat, Ivana su Šretera naoružani pobunjenici 18. kolovoza 1991. presreli kod sela Kukunjevac, oteli ga, zatočili u selu Branešci i tu mu se gubi svaki trag. Tako je, kako piše Stjepan Babić, dr. Šreter "prva hrvatska žrtva u borbi za hrvatski jezik", pa je stoga ispravno da i "Jezikova" nagrada za najbolju hrvatsku riječ odsada nosi njegovo ime.

*Izvor: osvrt u "Jeziku", god. 54, br. 1, veljača 2007., str. 32.33.*



Theodor Dürriegl

Dana 30. svibnja 1990. na Markovu sam trgu u Zagrebu nazočio podizanju barjaka na sjevernom stupu ispred zgrade Hrvatskoga Sabora, prvi javni znak samostalnosti Republike Hrvatske. Iako tada još u zajednici s ostalim jugoslavenskim republikama, vidljiv je bio ušhit,

zanos i nada bolje budućnosti svih nazočnih. Šetajući sa svojom tromjesečnom kćerkicom Tarom susreo sam u okupljenom mnoštvu i dr. Ivana Šretera, nasmijanog i zadovoljnog izgleda. Na brzinu smo izmijenili pozdrave. S dr. Šreterom sam se ranije povremeno nalazio na reumatološkim sastancima. Dobro se sjećam da je dr. Šreter u ruci ponosno držao hrvatsku trobojnicu i u jednom se trenutku oduševljenja u nju zaogrnuo. Sve je to snimio, meni nepoznat, jedan od nazočnih sudionika. Sjećajući se toga događaja, saznajući kasnije za njegov nestanak, još mi je i danas živo pred očima veseli lik dr. Ivana Šretera zaogrnut hrvatskom trobojnicom. Ponovno smo se sjetili dr. Ivana Šretera u Velomu Lošinju, gdje

su na VII. Lošinjskoj školi prirodnih ljekovitih činitelja dr. Oto Kraml i Nada Knežević Kraml iz Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju Lipik iznijeli zanimljivo priopćenje o vlastitom istraživanju likovnosti u bolnicama Slavonije. U izlaganju su prikazali i portret dr. Ivana Šretera, koji je reproduciran u Zborniku radova.

G. Ivanišević

## 9. GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA 9<sup>th</sup> ANNUAL CONGRESS OF THE CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

Split, 19.-21. listopada 2007.

### Organizator

Hrvatski liječnički zbor - Hrvatsko reumatološko društvo

### Organizacijski odbor

*Predsjednica*

Đurđica Babić-Naglić

*Tajnik*

Goran Ivanišević

*Blagajnik*

Porin Perić

*Članovi*

Nada Čikeš, Božidar Ćurković, Simeon Grazio, Zrinka Jajić

### Mjesto održavanja i smještaj

Split - hotel Le Meridien Lav

### Teme

BOL U REUMATSKIM BOLESTIMA  
IMUNOSUPRESIJA I INFEKCIJA U REUMATSKIM BOLESTIMA  
SLOBODNA PRIOPĆENJA

Sažetak (koji sadrži naslov rada na hrvatskom i engleskom jeziku, ime i prezime autora, naziv i adresu ustanove, kratki opis problema-svrhe rada, materijal i metodu, bitne rezultate po mogućnosti brojčano izražene i osnovne zaključke, kao i 3-5 ključnih riječi) na CD-u u Word formatu (do 25 redaka s po 80 znakova u svakom, uključujući razmake, sa slovima veličine 12 točaka, font Times New Roman) i jedan računalni ispis, molimo poslati najkasnije do 25. rujna 2007. na adresu:

prim.dr. Goran Ivanišević

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

ili na e-mail: g\_ivanisevic@hotmail.com

Kotizacija iznosi 500,00 kuna i uplaćuje se na račun u Zagrebačkoj banci d.d. Zagreb

Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, Zagreb

kunski transakcijski račun br. 2360000-1101214818 s pozivom na broj 268-25,

ili devizni žiro račun br. 2360000-1000000013, 70300-840-3271676 s pozivom na broj 268-25 sa svrhom doznake Split 2007. ili prilikom registracije u dane održavanja Kongresa.

Sudjelovanje na Kongresu buduće se prema Pravilniku Hrvatske liječničke komore!

### Obavijesti i dopisivanje

prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

tel.: (01) 2388171 (prof. Babić-Naglić)

tel.: (01) 2388166 (prim. Ivanišević)

tel.: (01) 2388173 (dr. Perić)

### Smještaj i prijevoz

tel.: (01) 4811155 (gđa. Mirjana Horvat)

### EULAR kongres 2007.

Barcelona, Španjolska 13.-16. lipnja 2007.

### EULAR kongres 2008.

Pariz, Francuska 11.-14. lipnja 2008.