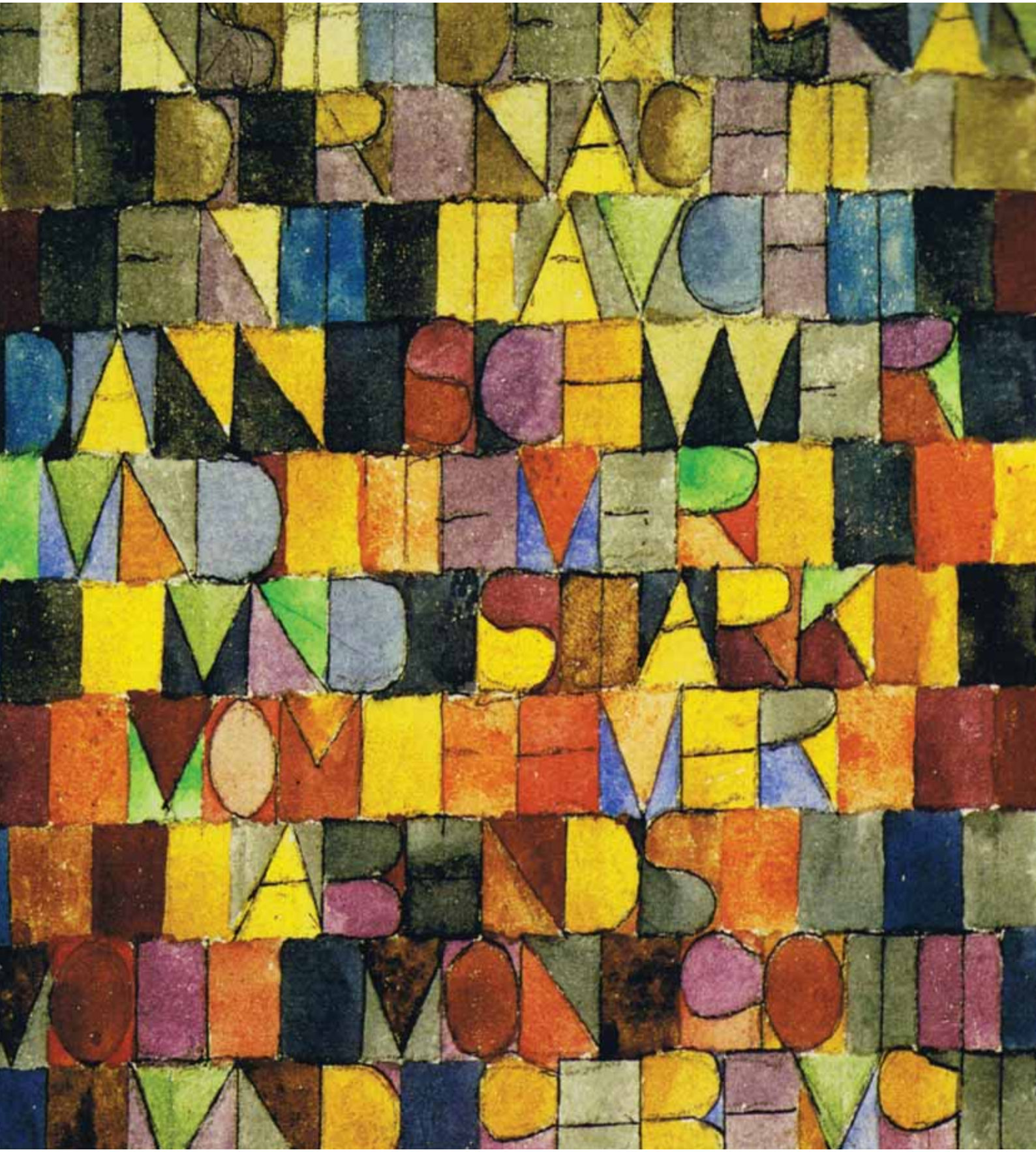
# REUMATIZAM

Volumen 62 Broj 1 Godina 2015.



UDK 616-002.77 ISSN 0374-1338

# REUMATIZAM

Volumen 62 Broj 1 Godina 2015.

UDK 616-002.77 ISSN 0374-1338

# REUMATIZAM

**Glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a**
**Volumen 62, broj 1, 2015.**

**Izdavač** *Publisher*
HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a, Zagreb



**Glavni urednici** *Editors-in Chief*
Drago Čop *(od 1954. do 1963.),*
Theodor Dürrigl *(od 1963. do 1990.),*
Ivo Jajić *(od 1991. do 1998.),*
Goran Ivanišević *(od 1999. do 2013.)*

**Glavni urednik** *Editor-in-Chief*
Simeon Grazio

**Urednica** *Editor*
Nadica Laktašić-Žerjavić

**Tajnica redakcije** *Secretary*
Hana Skala Kavanagh

**Urednički odbor** *Editorial Board*
Branimir Anić, Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš, Marija Glasnović, Frane Grubišić, Marija Jelušić, Tatjana Kehler, Ivan Malčić, Daniela Marasović Krstulović, Miroslav Mayer, Jasminka Milas-Ahić, Joško Mitrović, Dušanka Martinović Kaliterna, Jadranka Morović-Vergles, Srđan Novak, Porin Perić, Višnja Prus, Mislav Radić, Tea Schnurrer-Luke Vrbanić, Tonko Vlak

**Urednički savjet** *Editorial Council*
Božidar Ćurković, Theodor Dürrigl, Zoja Gnjidić, Andrija Kaštelan, Ladislav Krapac, Želimir Maštrović, Zmago Turk



**Adresa uredništva** *Editorial address*
**REUMATIZAM**
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju,
KBC Sestre milosrdnice,
Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska

**Lektor za hrvatski jezik** *Language editor for Croatian language*
Ina Rogošić Blagojević

**Lektor za engleski jezik** *English language editing*
Aleksandra Žmegač Horvat

**Grafički dizajn i tisak** *Graphic design and printing*
Interprint, Zagreb

**Naklada** *Circulation*
400

**UDK 626-002.77**

**ISSN 0374-1339**


***Slika na naslovnici*** *Cover image*

**Paul Klee,** Once Emerged from the Gray of Night
God: 1918.
(Izbor slike za naslovnicu: Ivor Ivanišević).

**Paul Klee** (1879. – 1940.) bio je njemačko-švicarski slikar. Razvio je poseban, metaforičan likovni jezik nadrealistično apstraktnoga nadahnuća. Bolovao je od sklerodermije koja je snažno utjecala na njegov osobni razvoj i umjetničku kreativnost te prouzročila njegovu smrt 29. lipnja 1940.

**Paul Klee** (1879 – 1940) was a German-Swiss painter. He developed a distinctive, metaphorical art language of the surrealabstract inspiration. He suffered from scleroderma, which strongly influenced his personal development and artistic creativity, and caused his death on June 29, 1940.

## • **Original scientific paper** Izvorni znanstveni rad

**Vjollca Sahatçiu-Meka, Sylejman Rexhepi, Suzana Manxhuka-Kërliu, Kelmend Pallaska, Ardiana Murtezani, Teuta Osmani-VIlasolli, Mjellma Rexhepi, Blerta Rexhepi**

**Impact of morning stiffness, education, and age on the functional status of patients with rheumatoid arthritis**
Utjecaj jutarnje ukočen osti, obrazovanja i dobi na funkcionalni status bolesnika s reumatoidnim artritisom **6**

## • **Stručni rad** Professional paper

**Branimir Anić, Đurđica Babić-Naglić, Simeon Grazio, Tatjana Kehler , Dušanka Martinović Kaliterna, Ksenija Maštrović Radončić, Jadranka Morović-Vergles, Srđan Novak, Višnja Prus, Tonko Vlak, Marko Barešić**

**Retrospektivna analiza podataka bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti u hrvatskoj liječenih golimumabom**
Retrospective data analysis of the patients with inflammatory joint diseases treated with golimumab in Croatia **12**

## • **Pregledni rad** Review paper

**Lovro Lamot, Mandica Vidović, Marija Perica, Lana Tambić Bukovac, Miroslav Harjaček**

**Patogeneza nediferenciranog spondiloartritisa**
Pathogenesis of undifferentiated spondyloarthritis **20**

## • **Prikaz bolesnika** Case report

**Jasminka Milas-Ahić, Višnja Prus, Nela Šustić, Roberta Višević, Ivana Kovačević, Željka Kardum**

**Krioglobulinemični vaskulitis kao manifestacija paraneoplastičkog sindroma – prikaz bolesnika**
Cryoglobulinemic vasculitis as a manifestation of paraneoplastic syndrome – a case report **27**

## **Novosti iz stručne literature** News from the professional literature **31**

## **Crtice** Reminiscence **35**

## **Novosti** News **36**

## **Osobne vijesti** Personal news **47**

## **Upute autorima** **48**

## **Instructions for authors** **51**

# IMPACT OF MORNING STIFFNESS, EDUCATION, AND AGE ON THE FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

# UTJECAJ JUTARNJE UKOČENOSTI, OBRAZOVANJA I DOBI NA FUNKCIONALNI STATUS BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM

**Vjollca Sahatçiu-Meka[1], Sylejman Rexhepi[2], Suzana Manxhuka-Kërliu[3], Kelmend Pallaska[4], Ardiana Murtezani[1], Teuta Osmani-Vllasolli[1], Mjellma Rexhepi[2], Blerta Rexhepi[2]**

[1] Physical Medicine and Rehabilitation Clinic, Faculty of Medicine, University of Prishtina, Mother Theresa St., 10000 Prishtina, Kosovo
[2] Rheumatology Department, Clinic for Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Prishtina, Mother Theresa St., 10000 Prishtina, Kosovo
[3] Institute for Pathology, Faculty of Medicine, University of Prishtina, Mother Theresa St., 10000 Prishtina, Kosovo
[4] Cardiology Department, Clinic for Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Prishtina, Mother Theresa St. 10000 Prishtina, Kosovo

Corresponding author:
**Assoc. Prof. Vjollca Sahatçiu-Meka**
Physical Medicine and Rehabilitation Clinic, Faculty of Medicine, University of Prishtina, Mother Theresa St., 10000 Prishtina, Kosovo
Tel:+377 44 256 468
Fax: +381 38 500 900 9
e-mail: vjollca_meka@yahoo.com

Received: 08.10.2014.
Accepted: 27.04.2015.

## Abstract

The purpose of this study was to explore the relationship between disability status and duration of morning stiffness in hands with regard to age, level of education, and gender in patients with rheumatoid arthritis (RA). Also, the authors wanted to investigate this relationship with regard to the presence of rheumatoid factor, i.e., the serological status.

A retrospective study was conducted in 250 patients with the classic form of RA (186 females, 64 males, mean age Xb = 49.96 years, range 25-60 years, disease duration 1-27 years, Xb = 6.41) previously diagnosed with RA according to the ACR (American College of Rheumatology 1987 criteria). All patients were in Steinbrocker functional classes II and III. The probability level was expressed by $p < 0.01$ and $p < 0.05$. The relationship between the variables was measured by point-biserial correlation.

The correlation between duration of morning stiffness and functional class was positive but low [($r = 0.10$, $y = 0.00x + 2.37$, $p > 0.05$) seronegative, ($r = 0.12$, $y = 0.00x + 2.30$, $p > 0.05$) seropositive]. High positive values were obtained for the linear correlation coefficient between duration of the disease and functional class ($p < 0.01$). Also, high values were obtained regarding the coefficient of correlation between age and functional class [($r = 0.29$, $p < 0.01$) seronegative, ($r = 0.47$, $p < 0.01$) seropositive]. Uneducated patients were significantly more represented in functional class III [23 (50%) seronegative, 19 (42.2%) seropositive] than in functional class II [16 (20.3%) seronegative, 22 (27.5%) seropositive].

In conclusion, in this study of patients with rheumatoid arthritis, increased duration of morning stiffness was associated with functional disability. Functional disability increased with the duration of the disease, depended on age and educational level, and was more pronounced in older age, regardless of RA serological status. With regard to serological status and sex, the differences were non-significant.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, functional status, morning stiffness, age, education.

## Sažetak

Svrha istraživanja bila je proučiti i usporediti odnos između funkcionalnog statusa i trajanja jutarnje zakočenosti u šakama s obzirom na dob, razinu obrazovanja i spol u bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA). Istražena je povezanost tih čimbenika u odnosu na postojanje reumatoidnog faktora, odnosno serološki status.

Ova retrospektivna studija provedena je u 250 bolesnika s klasičnim oblikom RA (186 žena, 64 muškarca). Ispitanici su bili u dobi između 25 i 60 godina, ($\bar{x}$=49.96) s trajanjem bolesti od jedne do 27 godina ($\bar{x}$ =6.41) i nisu ispunjavali revidirane dijagnostičke kriterije ACR-a (American College of Rheumatology – 1987). Svi ispitanici pripadali su II. i III. funkcionalnom razredu prema Steinbrockerovoj klasifikaciji. Odnos između funkcionalnih razreda i odabranih varijabli (trajanje jutarnje ukočenosti u rukama, spol, dob i stupanj obrazovanja) u odnosu na serostatus

mjeren je point-biserijalnim koeficijentom korelacije. Nađena je pozitivna, iako niska korelacija između trajanja jutarnje ukočenosti i funkcionalnih klasa [(r=0.10, y=0.00x 2.37, p> 0.05) seronegativni, (r=0.12, y=0.00x 2.30, p>0.05) seropozitivni]. Visoke pozitivne vrijednosti dobivene su pri određivanju koeficijenta linearne korelacije između trajanja bolesti i funkcionalnih klasa (p<0.01). Također su visoke vrijednosti dobivene za koeficijent korelacije između dobi i funkcionalnih klasa [(r=0.29, p<0.01) seronegativni, (r=0.47, p<0.01) seropozitivni]. Slabije obrazovani bolesnici bili su znatno više zastupljeni u III. funkcionalnom razredu [23 (50%) seronegativni, 19 (42.2%) seropozitivni] nego u II. funkcionalnom razredu [16 (20.3%) seronegativni, 22 (27.5%) seropozitivni]. Zaključno, prema ovoj studiji bolesnika s reumatoidnim artritisom dulje trajanje jutarnje zakočenosti bilo je povezano sa stupnjem funkcionalne nesposobnosti. Funkcionalna nesposobnost bila je povećana s trajanjem bolesti, ovisna o dobi i obrazovnoj razini te je izraženija u starijoj dobi, bez obzira na RA serološki status. U odnosu na serološki status i spol, razlike nisu znatne.

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, funkcionalni status, jutarnja zakočenost, dob, obrazovanje.

## Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune inflammatory disease which primarily involves the synovial tissue of peripheral joints in a symmetrical fashion. The disease presents a broad spectrum of clinical phenotypes, with characteristic progressive symmetric polyarthritis which is nonspecific and destructive (1,2,3). The pathogenesis of the disease is complex, chronic, and multifactorial (4). The presence of the rheumatoid factor (RF) IgM, detected by conventional hematological method (Waaler-Rose and Latex tests), can be used to divide RA patients into subpopulations of seropositive and seronegative. This evidence was a starting premise in many studies (5). Rheumatoid arthritis causes premature disability, mortality, and compromised quality of life in the industrialized and developing world (6). The simplest, widely used criteria to classify patients with RA are comprised in the Steinbrocker classification into 4 functional classes, which was later accepted by the American Rheumatogy Association (ARA), today's American College of Rheumatology (7,8). The most important factor affecting functional disability in early disease is joint tenderness, while erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) are useful markers of inflammatory activity. In patients with advanced disease, declining functional disability is more related to the degree of joint structural changes (9,10). Nevertheless, although the importance of joint damage increases with time, disease activity remains a significant factor which influences the functional capacity throughout the course of RA (11).

The purpose of this study was to explore the relationship between the level of functional status and the duration of morning stiffness in hands with regard to age, level of education, and gender in patients with established RA. Also, we wanted to investigate this relationship with regard to serological status.

## Materials and Methods

This was a retrospective study conducted in 250 consecutive adult patients with an established diagnosis of RA according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria from 1987 (12). The patients were treated in the period 2010-2014 at the Clinic for Physical and Sport Medicine in Prishtina and at the Internal Medicine Services of Kosovo. The study was approved by the Ethics Committee. The subjects were 186 females and 64 males, the mean age was Xb = 49.96 years (range 25-60 years), and the disease duration was Xb = 6.41 (range 1-27 years). The patients completed a structured questionnaire specifically designed for this study, which included relevant clinical parameters. Apart from the diagnosis of RA, the inclusion criterion was a II or III functional class based on the Steinbrocker classification. The Steinbrocker functional index comprises 4 classes: I - complete ability to carry out all the usual duties without handicaps; II - adequate for normal activities despite handicap of discomfort or limited motion of one of the joints; III - limited to little or none of the duties of usual occupation or self-care; and IV - incapacitated, largely or wholly bed-ridden or confined to a wheelchair with little or no self-care. Consequently, patients with Steinbrocker functional class I and IV were excluded from the study. The presence of RFIgM in the patients was determined by standard agglutination methods (Waaler-Rose and Latex RF tests). A titer lower than 1:64 for Waaler-Rose test and a titer of 1:40 for the Latex RF test were considered to be seronegative. The study group consisted of 125 seronegative (93 female, 32 male) and 125 seropositive (93 female, 32 male) patients. Considering disease duration, there was no difference regarding serological status (seronegative Xb = 6.4 ± 5.9, seropositive Xb = 6.3 ± 6.9) or age (seronegative Xb = 46.6 ± 10.3, seropositive Xb = 47.3 ± 10.4).

Apart from descriptive statistics, T-test and $\chi^2$ test were used to determine the differences between factors or features. In the cases when one variable was dichotomous while the other was continuous, the point biserial correlation coefficient was used. The level of significance was set up at $p < 0.05$.

## Results

When divided into two categories regarding the duration of morning stiffness (less than 120 minutes and equal or more than 120 min), there were more seronegative (82 - 79.6%) than seropositive (71 - 67.6%) patients in the group of patients with lesser morning stiffness duration, whereas in the over-120-minute group, seropositive (34 - 32.4%) patients were more represented than seronegative (21 - 20.4%) in both Steinbrocker functional classes II and III (Table 1). Morning stiffness (Table 2) was more frequent in seropositive patients who belonged to the functional

**Table 1 Morning stiffness in hands (in minutes) and functional classes II and III (Steinbrocker) regarding RA serological status.**

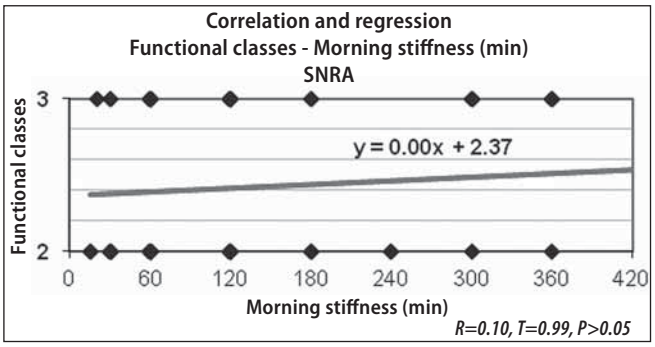
***Tablica 1. Jutarnja zakočenost (u minutama) i funkcionalna klasifikacija II i III (prema Steinbbrockeru) u odnosu na serolpški status RA.***

| Functional class | Morning stiffness | | Seronegative RA | | Seropositive RA | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | N | % | N | % |
| II | up to 120′ | | 50 | 83.3 | 47 | 69.1 |
| | | >120′ | 10 | 16.7 | 21 | 30.9 |
| III | up to 120′ | | 32 | 74.4 | 24 | 64.9 |
| | | >120′ | 11 | 25.6 | 13 | 35.1 |
| Total | up to 120′ | | 82 | 79.6 | 71 | 67.6 |
| | | >120′ | 21 | 20.4 | 34 | 32.4 |

*RA- rheumatoid arthritis*

class II [68 (85%) seropositive, 60 (75.9%) seronegative], while in seronegative patients morning stiffness was more frequent in those who belonged to functional class III [43 (93.5%) seronegative, 37 (82.2%) seropositive]. However, these differences were not statistically relevant. The mean values of morning stiffness were higher in seropositive patients in both functional classes, without a statistically significant difference ($t = 1.05$, $p > 0.05$). There was a positive but low level of correlation between duration of morning stiffness and functional class [($r = 0.10$, $y = 0.00x + 2.37$, $p > 0.05$) seronegative, ($r = 0.12$, $y = 0.00x + 2.30$, $p > 0.05$) seropositive]. Increased duration of morning stiffness was associated with functional disability, but without a statistical significance (Figures 1 and 2).

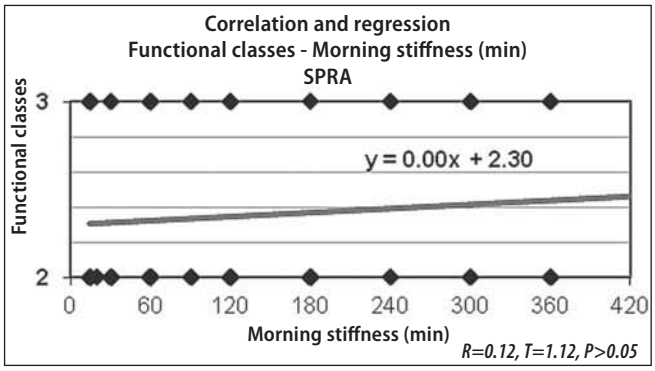
Our data showed the dominance of seropositive patients in functional class III when the duration of the disease was up to 10 years (28.6% vs. 22.4%). On the contrary, this




*SNRA - seronegative rheumatoid arthritis.*

**Figure 1 Correlation and regression analysis between morning stiffness and functional classes in seronegative RA patients.**

***Slika 1. Korelacija i regresijska analiza između trajanja jutarnje zakočenosti ( u minutama) i funkcionalnih klasa u seronegativnih bolesnika s RA.***




*SPRA - seropositive rheumatoid arthritis.*

**Figure 1 Correlation and regression analysis between morning stiffness and functional classes in seronegative RA patients.**

***Slika 1. Korelaci ja i regresijska analiza između trajanja jutarnje zakočenosti (u minutama) i funkcionalnih klasa u seronegativnih bolesnika s RA.***

**Table 2 Correlation between duration of morning stiffness in hands (in minutes) (MS*) and functional classes II and III (Steinbrocker) regarding RA serological status.**

***Tablica 2. Korelacija između trajanja jutarnje zakočenosti u šakama (u minutama) i funckionalnih klasa II i III (prema Steinbrockeru) u odnosu na serološki status bolesnika s RA.***

| Functional class | Seronegative RA | | | | Seropositive RA | | | | Total | | | | T-test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Subjects | | Duration MS* | | Subjects | | Duration MS* | | Subjects | | Duration MS* | | t | p |
| | N | % | Xb | SD | N | % | Xb | SD | N | % | Xb | SD | | |
| II | 60 | 75.9 | 114 | 131 | 68 | 85 | 130 | 129 | 128 | 80.5 | 123 | 130 | 0.71 | P>0.05 |
| III | 43 | 93.5 | 137 | 106 | 37 | 82.2 | 167 | 173 | 80 | 87.9 | 151 | 140 | 0.9 | P>0.05 |
| Total | 103 | 82.4 | 124 | 121 | 105 | 84 | 143 | 146 | 208 | 83.2 | 134 | 134 | 1.05 | P>0.05 |
| T-test | t = | 0.99 | P>0.05 | | t = | 1.12 | P>0.05 | | t = | 1.44 | P>0.05 | | | |
| Correlation | r = | 0.1 | P>0.05 | | r = | 0.12 | P>0.05 | | r = | 0.1 | P>0.05 | | | |
| Regression | Y=0.00x+2.37 | | | | Y=0.00x+2.30 | | | | Y=0.00x+2.34 | | | | | |

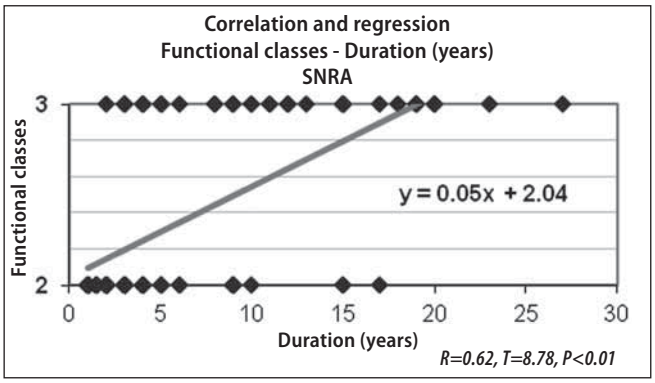
*RA - rhematoid arthritis.*

**Table 3 Correlation between functional classes II and III (Steinbrocker) and duration (years) regarding RA serological status and sex.**

***Tablica 3. Korelacija između funckionalnih klasa II i III (prema Steinbrockeru) i trajanja bolesti (u godinama) u odnosu na serološki status i spol bolesnika s RA.***

| Duration (years) | Functional class | Female | | | | Male | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | SNRA | | SPRA | | SNRA | | SPRA | | SNRA | | SPRA | |
| | | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| | II | 55 | 79.7 | 55 | 72.4 | 21 | 72.4 | 20 | 69.0 | 76 | 77.6 | 75 | 71.4 |
| 1-10 | III | 14 | 20.3 | 21 | 27.6 | 8 | 27.6 | 9 | 31.0 | 22 | 22.4 | 30 | 28.6 |
| | II | 3 | 12.5 | 4 | 23.5 | | | 1 | 33.3 | 3 | 11.1 | 5 | 25.0 |
| >10 | III | 21 | 87.5 | 13 | 76.5 | 3 | 100.0 | 2 | 66.7 | 24 | 88.9 | 15 | 75.0 |
| Correlation | | r= | 0.64 | r= | 0.5 | r= | 0.58 | r= | 0.46 | r= | 0.62 | r= | 0.48 |
| | | p= | **<0.01** | p= | **<0.01** | p= | **<0.01** | p= | **<0.01** | p= | **<0.01** | p= | **<0.01** |

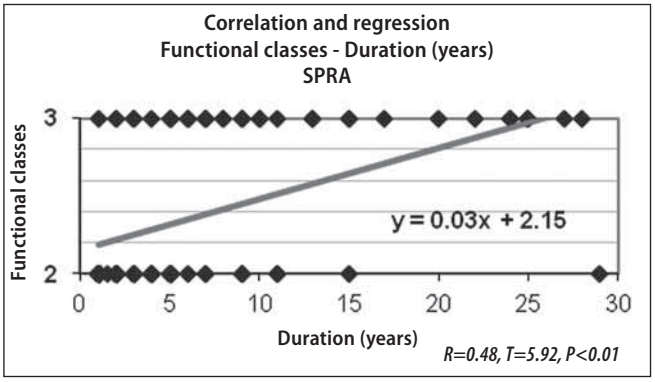
*SNRA - seronegative RA; SPRA - seropositive RA.*




*SNRA - seronegative rheumatoid arthritis.*

**Figure 3 Correlation and regression analysis between functional classes and duration of the disease (in years) in seronegative RA patients.**

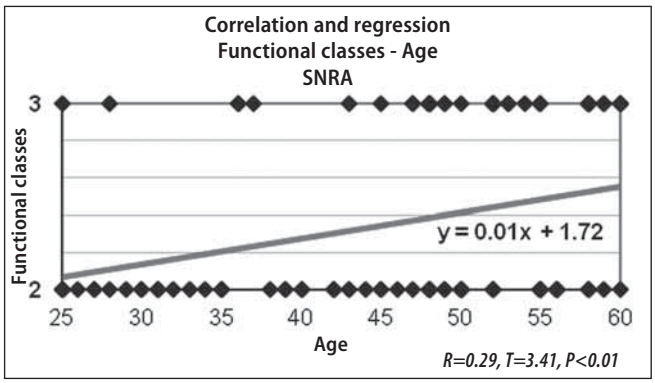
***Slika 3. Korelacija i regresijska analiza između funkcionalnih klasa i trajanja bolesti (u godinama) u seronegativnih bolesnika s RA.***




*SPRA - seropositive rheumatoid arthritis.*

**Figure 4 Correlation and regression analysis between functional classes and duration of the disease (in years) in seropositive RA patients.**

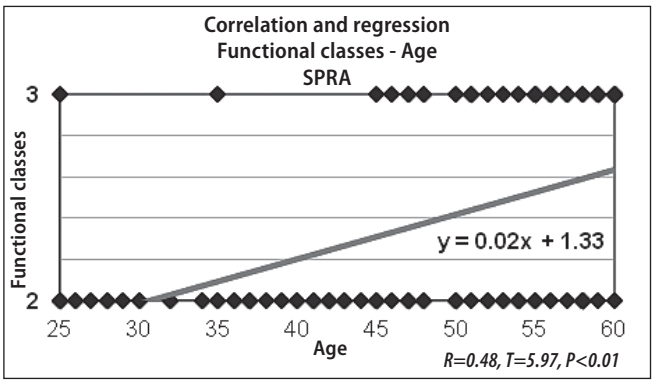
***Slika 4. Korelacija i regresijska analiza između funkcionalnih klasa i trajanja bolesti (u godinama) u seropozitivnih bolesnika s RA.***




*SNRA - seronegative rheumatoid arthritis.*

**Figure 5 Correlation and regression analysis between functional classes and age of seronegative RA patients.**

***Slika 5. Korelacija i regresijska analiza između funkcionalnih klasa i dobi u seronegativnih bolesnika s RA.***




*SPRA - seropositive rheumatoid arthritis.*

**Figure 6 Correlation and regression analysis between functional classes and age of seropositive RA patients.**

***Slika 6. Korelacija i regresijska analiza između funkcionalnih klasa i dobi u seropozitivnih bolesnika s RA.***

**Table 4 Correlation between functional classes II and III (Steinbrocker) and age regarding RA serological status.**

***Tablica 4. Korelacija između funkcionalnih klasa II i III (prema Steinbrockeru) i dobi u odnosu na serološki status bolesnika s RA.***

| Functional class | Serostatus | | Age | | | | Age |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-60 | (Xb) |
| II | SNRA | N | 19 | 16 | 22 | 22 | 44.3 |
| | | % | 24.1 | 20.3 | 27.8 | 27.8 | |
| | SPRA | N | 17 | 23 | 26 | 14 | 43.6 |
| | | % | 21.3 | 28.8 | 32.5 | 17.5 | |
| III | SNRA | N | 2 | 4 | 24 | 16 | 50.6 |
| | | % | 4.3 | 8.7 | 52.2 | 34.8 | |
| | SPRA | N | 1 | 1 | 14 | 29 | 53.9 |
| | | % | 2.2 | 2.2 | 31.1 | 64.4 | |
| Correlation | SNRA | | r =0.29 | | **P<0.01** | | |
| | SPRA | | r =0.47 | | **P<0.01** | | |

*SNRA - seronegative RA; SPRA - seropositive RA*

ratio changed in favor of seronegative patients in the cases of a disease duration greater than 10 years (88.9% vs. 75%). These findings suggest that seronegative patients need more time to decline into functional class III (Table 3).

High and positive values were obtained for the linear correlation coefficient between duration of the disease and functional class ($p < 0.01$). Functional disability increased with the disease duration (Figures 3 and 4).

Patients of both serological groups who belonged to functional class II (Table 4) were younger than those of functional class III. High values were obtained regarding the coefficient of correlation between age and functional classes [($r = 0.29$, $p < 0.01$) seronegative, ($r = 0.47$, $p < 0.01$) seropositive]. This means that functional disability in both serological groups increases with age (Figures 5 and 6). Uneducated patients were significantly more represented in functional class III [23 (50%) seronegative, 19 (42.2%) seropositive] than in functional class II [16 (20.3%) seronegative, 22 (27.5%) seropositive] (Table 5). In the category of uneducated subjects and those with a low level of education, seropositive patients were more frequent in functional class II, whereas seronegative patients were in the majority in class III. Seronegative patients with middle and high levels of education dominated in functional class II, while seropositive patients were more numerous in functional class III. There were no statistically significant differences between the functional class and educational level categories, which was valid for both serological groups.

**Table 5. Functional classes II and III (Steinbrocker) and level of education regarding RA serological status**

***Tablica 5 Funkcionalne klase II i III (prema Steinborckeru) i stupanj obrazovanja u odnosu na serološki status bolesnika s RA.***

| Functional class. | Serostatus | | Education | | | | Total | $X^2$-test |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | high | medium | low | uneducated | | |
| II | SNRA | N | 10 | 26 | 27 | 16 | 79 | |
| | | % | 12.7 | 32.9 | 34.2 | 20.3 | 100.0 | $X^2$=5.78 |
| | SPRA | N | 5 | 17 | 36 | 22 | 80 | p>0.05 |
| | | % | 6.3 | 21.3 | 45.0 | 27.5 | 100.0 | |
| III | SNRA | N | 1 | 9 | 13 | 23 | 46 | |
| | | % | 2.2 | 19.6 | 28.3 | 50.0 | 100.0 | $X^2$=1.60 |
| | SPRA | N | 2 | 13 | 11 | 19 | 45 | p>0.05 |
| | | % | 4.4 | 28.9 | 24.4 | 42.2 | 100.0 | |

*SNRA - seronegative RA; SPRA - seropositive RA*

## Discussion

Although the decrease in working ability is continuous and varies during the course of the disease, it has been observed to be most rapid during the early years of RA (13-17). In many studies, poor functional class has been the strongest predictor of functional outcome (18). Long-lasting sick leave and coming to terms with having a lifelong and incurable condition cause substantial changes in the patients' way of life, mostly in the form of lack of motivation at work and a reduction of social contacts (19). Not only the activity of the disease, but also the patient's age at the onset of RA, as well as his/her education level and the type of work, have been proposed as predictors for work disability (14,20).

In our data set, the correlation coefficient between duration of the disease and functional class had high and positive values. Increased duration of the disease increases the functional disability ($p < 0.01$). Similar results presented by Scott DL, et al. (18) in a long-term prospective study stated that functional disability increases constantly.

Synovitis persistence leads to damage of the joints whose progression, according to some authors, in 44% of the patients results in functional disability 10 years after the first clinical symptoms (17). Results from a prospective follow-up study of 681 RA patients showed that only 10% of them did not develop significant disability during a follow-up of approximately 11.9 years (21). Smedstad LM, et al. found that gender, ESR, and duration of disease were correlated with functional disability (22). Krol B, et al. confirmed that the longer the patient suffers from this condition, the greater the number of restrictions due to pain, inflammation, and fatigue will be, and that the pain level is slightly related to duration of the disease (23). Also, Liang MH, et al. have found that with increasing disease duration, a considerable number of RA patients are forced to live rather restricted lives (24). Restrictions are due to the nature of the disease, with consequences affecting the quality of life (QoL). Our seropositive patients with a duration of the disease up to 10 years passed into the third functional class earlier, while seronegative patients were in the group of disease duration over 10 years.

We found higher mean values of morning stiffness in seropositive patients in both functional classes, without a statistically significant difference with regard to serological status. The correlation between duration of morning stiffness and functional class was positive, but of a low level. Similar results were presented in a study by Yazici et al., performed in a total of 337 patients with recent-onset RA, who found that morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis was associated with functional disability (25).

In their retrospective study, Terkeltaub R, et al. showed that, although functional capacity at the final visit was equal in both older and younger RA patients, at some point older patients tended to have greater functional incapacity than younger patients (26). Kaarela K, et al. confirmed that the risk of work disability increased with increasing age, more severe disease (measured by the number of deformed joints or the number of joints with flare), greater complexity of work tasks, reduced working hours, and wanting to be home (27). In terms of age and functional disability, our data are in accordance with the findings of the aforementioned authors (26,27). Different results were obtained by Sherrer YS, et al. and Gurcay E, et al. (21,28). They found that disability did not correlate with age at the onset of the disease, and those results led the authors to conclude that gender, ESR, and duration of the disease were correlated with functional disability. The same authors pointed out that in early RA female gender correlated significantly with functional disability, but not with RF. On the other hand, based on their results some other authors inferred that seropositive patients end up with the most limited functional abilities (29-32).

The findings of a large retrospective hospital-based study from Finland in which 405 RA patients were analyzed confirmed that patients with heavy work and/or lower educational levels were at greater risk of losing their work capacity (20). This is in accordance with our findings, because uneducated patients were significantly more represented in the functional class III. Regarding serological status, seronegative patients with middle and high education levels mostly fell into functional class II, while seropositive patients belonged to functional class III.

There are a few limitiations of our study, mostly due to the lack of data and the restrospective character of the study. The most prominent factor that we did not take into account was the disease avticity (i.e., DAS 28).

## In conclusion

Increased duration of morning stiffness is associated with functional disability. Functional disability increases with duration of the disease, depends on age and educational level, and is more pronounced in older age, regardless of RA serostatus. With regard to serostatus and sex, the differences are non-significant.

**Declaration on conflict of interest:** The author declares that there is no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Koopman WJ. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. 15th Edition. Koopman WJ, Moreland LW. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. 15th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2699.
2. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Arthritis Rheum. 1996;39(5):713-22.
3. Singal DP, Li J, Zhu Y. Genetic basis for rheumatoid arthritis. Arch Immunol Ther Exp. 1999;47(5):307-11.
4. Combe B. Course, follow-up and prognosis of rheumatoid polyarthritis. Rev Prat. 1997;47(18):2017-21.
5. Wiliams CR, McCarty DJ. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: McCarty DJ, editor. Arthritis and Allied Conditions. 10th Edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985. p.605-19.
6. Brooks PM. The burden of musculoskeletal disease-a global perspective. Clin Rheumatol. 2006 Nov;25(6):778-81.
7. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. J Am Med Assoc. 1949;140(8):659–62.
8. Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis: 1958 revision by a committee of the American Rheumatism Association. Ann Rheum Dis. 1959;18(1):49–53.
9. Guillemin F, Briancon S, Pourel J. Functional disability in rheumatoid arthritis: two different models in early and established disease. J Rheumatol. 1992;19(3):366-9.
10. Van Leeuwen MA, van der Heijde DMFM, van Rijswijk MH, et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early 78 rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts and acute phase reactants. J Rheumatol. 1994; 21:425-9.
11. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1999;42(9):1854-60.
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arth.Rheumat. 1988;31(3):315-24.
13. Ostor AJ, McColl GJ. What's new in rheumatoid arthritis? An evidence based review. Aust Fam Physician. 2001;30(4):314-20.
14. Reisine S, McQuillan J, Fifield J. Predictors of work disability in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum. 1995;38(11):1630-7.
15. Fex E, Larsson BM, Nived K, Eberhardt K. Effect of rheumatoid arthritis on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. J Rheumatol. 1998;25(1):44-50.
16. Barrett EM, Scott DGI, Wiles NJ, Symmons DPM. The impact of rheumatoid arthritis on employment status in the early years of disease: a UK community-based study. Rheumatology (Oxford). 2000;39(12):1403-9.
17. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeney LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2001;44(9):2009-17.
18. Scott DL, Coulton BL, Symmons DPM, Popert JA. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. Lancet. 1987;1(8542):1108-11.
19. Zvaifler NJ. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: McCarty DJ, editor. Arthritis and Allied Conditions. 10th Edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985. p.10-57.
20. Mäkisara GL, Mäkisara P. Prognosis of functional capacity and work capacity in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 1982;1(2):117-25.
21. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1986;29(4):494-500.
22. Smedstad LM, Moum T, Guillemin F, et al. Correlates of functional disability in early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study of 706 patients in four European Countries. Br J Rheumatol. 1996;35(8):746-51.
23. Krol B, Sanderman RT, Suurmeijer T, Doeglas D, van Rijswijk M, van Leeuwen M. Medical, physical and psychological status related to early rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 1995;14(2):143-50.
24. Liang MH, Katz JN, Ginsburg KS. Chronic rheumatic disease. In: Spilker B, editor. Quality of life assessment in clinical trials. New York: Raven Press; 1990, p.441-58.
25. Yazici Y, Pincus T, Kautiainen H, Sokka T. Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte sedimentation rate. J Rheumatol. 2004;31(9):1723-6.
26. Terkeltaub R, Esdaile J, Décary F, Tannenbaum H. A clinical study of older age rheumatoid arthritis with comparison to a younger onset group. J Rheumatol. 1983;10(3):418-24.
27. Kaarela K, Lehtinen K, Luukkainen R. Work capacity of patients with inflammatory joint diseases. Scand J Rheumatol. 1987;16(6):403-06.
28. Gurcay E, Eksioglu E, Yuzer S, Bal A, Cakci A. Articular damage in adults with juvenile idiopathic arthritis.Rheumatol Int. 2009;29(6):635-40.
29. Papadopoulos IA, Katsimbri P, Katsaraki A, Temekonidis T, Georgiadis A, Drosos AA. Clinical course and outcome of early rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2001;20(5):205-10.
30. Van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zwinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. J Rheumatol. 1993;20(1):45-52.
31. Van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, van der Voort EA, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. Ann Rheum Dis. 1992;51(9):1029-35.
32. Knijff-Dutner E, Drossaers-Bakker W, Verhoeven A, et al. Rheumatoid factor measured by fluoroimmunoassay: a responsive measure of rheumatoid arthritis disease activity that is associated with joint damage. Ann Rheum Dis. 2002;61(7):603-07.

# RETROSPEKTIVNA ANALIZA PODATAKA BOLESNIKA OBOLJELIH OD UPALNIH REUMATSKIH BOLESTI U HRVATSKOJ LIJEČENIH GOLIMUMABOM

# RETROSPECTIVE DATA ANALYSIS OF THE PATIENTS WITH INFLAMMATORY JOINT DISEASES TREATED WITH GOLIMUMAB IN CROATIA

**Branimir Anić[1], Đurđica Babić-Naglić[2], Simeon Grazio[3], Tatjana Kehler [4], Dušanka Martinović Kaliterna[5], Ksenija Maštrović Radončić[6], Jadranka Morović-Vergles[7], Srđan Novak[8], Višnja Prus[9], Tonko Vlak[10], Marko Barešić[1].**

[1] Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb
[2] Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb
[3] Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[4] Thalassotherapia Opatija, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju, bolesti srca, pluća i reumatizam, Opatija
[5] Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Splitu, KBC Split, Split
[6] Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, KB Sveti Duh, Zagreb
[7] Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KB Dubrava, Zagreb
[8] Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka;
[9] Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek
[10] Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, KBC Split, Split.

Adresa za dopisivanje:
dr. Marko Barešić,
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti,
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno: 31. srpnja 2014.
Prihvaćeno: 22. siječnja 2015

## SAŽETAK

Golimumab je humano monoklonsko protutijelo koje inhibira čimbenik nekroze tumora-alfa (TNF-α), a indiciran je u liječenju upalnih reumatskih bolesti (reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis) nakon što se konvencionalnom farmakološkom i nefarmakološkom terapijom ta stanja ne uspiju dovesti u remisiju ili nisku aktivnost bolesti.

U ovom retrospektivnom istraživanju uključeni su bolesnici oboljeli od reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa u Hrvatskoj, liječeni golimumabom u dvogodišnjem razdoblju (od lipnja 2011. do lipnja 2013.). Promatrane su standardne varijable aktivnosti bolesti i funkcionalne sposobnosti.

Rezultati su pokazali znatnu učinkovitost golimumaba u smanjenju aktivnosti bolesti i poboljšanju funkcionalne sposobnosti bolesnika s navedenim upalnim reumatskim bolestima.

Zaključno, golimumab se u ovom retrospektivnom istraživanju liječenja kroz dvije godine pokazao učinkovitim u smanjenju aktivnosti bolesti i poboljšanju funkcionalne sposobnosti bolesnika s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom i ankilozantnim spondilitisom.

**Ključne riječi:** Inhibitori TNF-α, golimumab, reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis, liječenje, Hrvatska.

## ABSTRACT

Golimumab is a human monoclonal antibody which inhibits tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and is approved for the treatment of inflammatory arthritides (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis) when the conventional non-pharmacological and pharmacological therapies fail to cause remission or low disease activity.

In this retrospective study there were included patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis who were treated in Croatia with golimumab, from June 2011 to June 2013. included and these retrospective data are compared with similar data from clinical trials and other available databases. Standard variables of disease activity and functional ability were observed.

Results demonstrated significant efficacy of golimumab regarding lowring the disease activity and imrpving functional ability in pateints with these inflammatory rherumatic disease.

In conclusion, in this retrospective study during two years treatment golimumab showed efficacy in decreasing disease activity and imrpove functional ability in patiemts with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis.

**Keywords:** TNF-α inhibitors, golimumab, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, treatment, Croatia.

## UVOD

Nakon postavljanja dijagnoze upalne reumatske bolesti (reumatoidnog artritisa – RA, ankilozantnog spondilitisa – AS ili psorijatičnog artritisa – PsA) potrebno je što prije započeti nefarmakološko i farmakološko liječenje (1,2).

Klasično nefarmakološko liječenje uključuje modifikaciju životnog stila, prehrane te raznovrsne oblike fizikalne medicine i rehabilitacije, uključujući i radnu terapiju (3,4,5). Farmakološko liječenje podrazumijeva primjenu nesteroidnih antireumatika – NSAR (topički ili sustavno), analgetika, glukokortikoida (topički, sustavno ili intraartikularno) i lijekova iz grupe tzv. lijekova koji mijenjaju tijek bolesti (engl. disease-modifying antirheumatic drug – skr. DMARD). Najčešće primjenjivan sintetski DMARD u RA je metotreksat (MTX), a od ostalih se češće koriste sulfasalazin (SSZ), leflunomid (LEF) i sintetski antimalarici (klorokin/hidroksiklorokin) (6). Ti se lijekovi primjenjuju u monoterapiji ili u kombinaciji (ako nema kontraindikacija, onda je DMARD izbora MTX). U konvencionalnom farmakološkom liječenju AS primjenjuju se različiti NSAR-i (u punoj dozi) te SSZ za afekciju perifernih zglobova uz različite modalitete fizikalne terapije. PsA se konvencionalno liječi primjenom NSAR-a i DMARD-a (po načelu monoterapije ili kombinacija) te lokalnim infiltracijama zahvaćenih zglobova.

Svi bolesnici s upalnim reumatskim bolestima trebali bi biti educirani o svojoj bolesti i biti pod redovitim kontrolnim pregledima reumatologa.

Ako se konvencionalnim načinom liječenja upalna reumatska bolest ne dovede u stanje remisije ili niske aktivnost bolesti (po načelu „treating to target") indicirana je primjena bioloških lijekova (6). Biološki lijekovi koji se primjenjuju u reumatološkim indikacijama uključuju blokatore proupalnog citokina, čimbenika nekroze tumora-alfa (eng. skr. TNF-α), a samo u slučaju da je riječ o RA, blokatore receptora proupalnog citokina interleukina 6 (IL-6), blokatore kostimulacije limfocita T te monoklonska protutijela na protein CD20 na limfocitima B (7). Inhibitori TNF-α dostupni na tržištu Republike Hrvatske jesu infliksimab (izvorni i bioslični lijek), adalimumab, etanercept, golimumab, od blokatora receptora IL-6 tocilizumab, a od lijekova usmjerenih na anti-CD20 rituksimab (8,9).

Golimumab je zadnji u nizu inhibitora TNF-α odobren i registriran od regulatornih institucija u reumatološkim indikacijama. To je potpuno humano monoklonsko protutijelo, a njegovo se djelovanje očituje blokadom i solubilnog i transmembranskog TNF-α te prekidom daljnjih učinaka TNF-α u proupalnoj kaskadi upalnih reumatskih bolesti.

Lijek se nalazi u napunjenoj brizgalici u dozi od 50 mg te se primjenjuje potkožno u intervalima od mjesec dana (po mogućnosti istog dana jednom mjesečno, u potkožnoj primjeni standardne doze od 50 mg (10).

Golimumab je u Republici Hrvatskoj dostupan za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog RA u odraslih (uz MTX), aktivnog i progresivnog PsA te teškog oblika AS (10,11).

Prije početka liječenja bolesnika golimumabom potrebno je (kao i za sve ostale blokatore TNF-α) učiniti probir na latentne infekcije – serologiju na virusne hepatitise B i C te PPD i/ili IGRA (engl. Interferon Gamma Release Assay) testiranje uz klasični RTG srca i pluća. Pozitivan nalaz za latentnu tuberkulozu zahtijeva primjenu kemoprofilakse izonijazidom kroz 6 mjeseci uz napomenu da se biološki lijek može uvesti nakon 2 mjeseca uzimanja kemoprofilakse (12).

Svrha ovog rada bila je evaluirati učinkovitost i sigurnost primjene golimumaba u svakodnevnoj kliničkoj praksi u vrlo heterogenoj populaciji bolesnika s upalnim reumatskim bolestima te vlastita iskustva i dobivene rezultate usporediti s rezultatima prospektivnih randomiziranih multicentričnih kliničkih ispitivanja.

## BOLESNICI I METODE

Golimumab se u Hrvatskoj primjenjuje od 2011. godine te je indiciran u sve tri upalne reumatske bolesti (RA, AS, PsA). U dvogodišnjem razdoblju (od lipnja 2011. do lipnja 2013. godine) retrospektivno su analizirani podatci svih bolesnika liječenih golimumabom u 10 hrvatskih reumatoloških centara (1. Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb; 2. Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb; 3. Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju, Klinike za unutarnje bolesti, KBC Osijek; 4. Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb; 5. Thalassotherapia Opatija, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju, bolesti srca, pluća i reumatizam, Opatija; 6. Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split; 7. Zavod za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, KB Sveti Duh, Zagreb; 8. Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Zagreb; 9. Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rijeka; 10. Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, KBC Split).

Istraživanje je u promatranom dvogodišnjem intervalu uključilo 105 bolesnika od kojih 46 boluje od RA, 31 od AS i 28 od PsA. U analizirane podatke uključeni su bolesnici

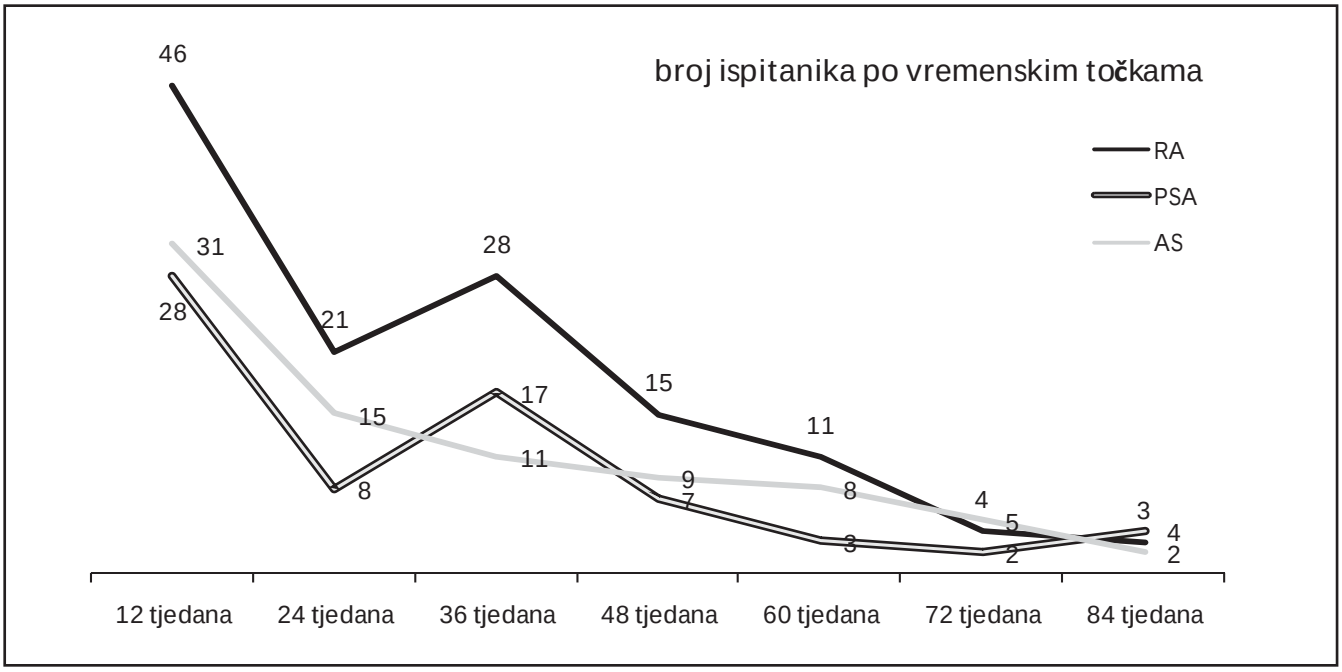
**TABLICA 1. Početna obilježja bolesnika s RA.**

***TABLE 1 Initial characteristics of RA patients.***

| | Srednja vrijednost | Raspon | Nema podataka |
|---|---|---|---|
| Broj bolesnika | 46 | | |
| Dob | 54,5 | 29-74 | |
| Spol (Ž:M) | 91:9 | | |
| Trajanje bolesti | 76 % > 5 god. | | |
| RF | 66 % pozitivan | 11 % negativan | 24 % |
| anti-CCP | 72 % pozitivan | 13 % negativan | 15 % |
| DAS28 | 6,4 | 4,42-8,04 | |
| CRP | 18,1 | 5,2-70 | |
| SE | 37,09 | 6-73 | |
| BBZ (od 28) | 7 | 0-22 | |
| BOZ (od 28) | 19 | 2-28 | |
| HAQ DI | 1,75 | 0,3-2,9 | |
| RTG (erozije) | 70 % pozitivan | 16 % negativan | 17 % |
| Izvanzglobne manifestacije | 4 % pozitivan | 54 % negativan | 37 % |

*RF – reumatoidni faktor (rheumatoid factor); anti-CCP – anticitrulinski cirkulirajući peptid (anti cyclic citrullinated peptide); DAS28 – indeks aktivnosti bolesti 28 (disease activity score 28); CRP – C-reaktivni protein (C-reactive peptide); SE – sedimentacija eritrocita (erythrocyte sedimentation rate); BBZ – broj bolnih zglobova (number of tender joints); BOZ – broj otečenih zglobova (number of swollen joints); HAQ DI – indeks funkcionalne sposobnosti (Health Assessment Questionnaire Disability Index)*

**SLIKA 1. Broj ispitanika liječenih golimumabom praćenih u različitim vremenskim točkama.**
***FIGURE 1 Number of patients treated with golimumab in different time periods.***




**TABLICA 2. Terapija bolesnika s RA prije uvođenja golimumaba.**

***TABLE 2 Treatment before initiation of golimumab.***

| DMARD | broj ispitanika | postotak |
|---|---|---|
| LEF | 3 | 7 % |
| SSZ | 2 | 4 % |
| MTX | 5 | 11 % |
| MTX+LEF | 5 | 11 % |
| MTX+SSZ | 6 | 13 % |
| MTX+CQ/HCQ | 2 | 4 % |
| MTX+LEF+SSZ | 6 | 13 % |
| MTX+LEF+CQ/HCQ | 1 | 2 % |
| MTX+SSZ+CQ/HCQ | 3 | 7 % |
| ostalo | 7 | 15 % |
| nepoznato | 6 | 13 % |
| GLUKOKORTIKOIDI – prednizon | broj ispitanika | postotak |
| DA < 7,5 mg/dan | 7 | 15 % |
| DA ≥ 7,5 mg/dan | 29 | 63 % |
| NE | 4 | 9 % |
| Nepoznato | 6 | 13 % |
| BIOLOŠKI LIJEK | broj ispitanika | postotak |
| GLM – 1. izbor | 35 | 76 % |
| GLM – 2. izbor | 9 | 20 % |
| GLM – 3. izbor | 1 | 2 % |
| Nepoznato | 1 | 2 % |

*RA - reumatoidni artritis; DMARD – lijek koji mijenja tijek bolesti (disease modifying antirheumatic drug); LEF – leflunomid (leflunomide); SSZ – sulfasalazin (sulphasalazine); MTX – metotreksat (methotrexate); CQ/HCQ – klorokin/hidroksiklorokin (chloroquine/hydroxychloroquine); GLM – golimumab (golimumab)*

za koje postoje podaci o barem 12 tjedana praćenja. Zbog relativno recentnog uključivanja, broj bolesnika za koje postoje podaci o praćenju opada s vremenom. Za neke bolesnike nedostaju pojedini nalazi, pa je broj za određene analize mjestimično i manji od navedenog (SLIKA 1).

Za ocjenu djelovanja golimumaba upotrebljavali smo vrijednost reaktanata akutne faze, jačinu boli mjerenu na horizontalnoj vizualnoj analognoj skali (0-100) te primjenom standardnih instrumenata aktivnosti bolesti, kao što su Disease activity index 28 (skr. DAS28), odnosno Bath Ankylosing Spondyitis Activity Index (skr. BASDAI), dok smo za ocjenu funkcionalne sposobnosti upotrebljavali Health Assessment Questionnaire (skr. HAQ) i Bath Ankylosing Spondylitis Functional Indeks (BASFI), ovisno o tome je li riječ pretežito o perifernom artritisu (npr. RA) ili o aksijalnom artritisu (npr. AS).

U statističkoj analizi upotrebljavani su standardni statistički testovi.

## REZULTATI

### Golimumab u reumatoidnom artritisu

U promatranom razdoblju u Hrvatskoj je golimumabom liječeno 46 bolesnika oboljelih od RA (91 % žene) prosječne dobi od 54,5 godina. Većina ih je bila seropozitivna (66 % RF i 72 % CCP – ACPA), a trajanje osnovne bolesti u većine je bilo dulje od 5 godina (76 %). Prosječan broj otečenih zglobova iznosio je 19, a bolnih 7 (od ukupno 28 pregledavanih), uz visoke upalne parametre (prosječna SE iznosila je 37,09 mm/h, a CRP 18.1 mg/l) te vrlo aktivnu bolest prema indeksu DAS28 (prosjek 6,4). HAQ je prosječno iznosio 1,75, a radiološki je u 70 % bolesnika utvrđena erozivna bolest. Izvanzglobne manifestacije postojale su u tek 4 % liječenih (TABLICA 1). Bolesnici su od prethodne terapije uzimali jedan ili više različitih DMARD-a, a 63 % bolesnika primalo je više od 7,5 mg/dan prednizona (ili ekvivalenta). U većine je bolesnika (76 %) golimumab bio prvi primijenjeni biološki lijek, dok je u 22 % uveden kao drugi ili treći biološki lijek (TABLICA 2). Znatno

**TABLICA 3. Početna obilježja bolesnika s AS.**

***TABLE 3 Initial characteristics of AS patients.***

| | Srednja vrijednost | Raspon | Nema podataka |
|---|---|---|---|
| Broj bolesnika | 31 | | |
| Dob | 40 | 24-62 | |
| Spol (M:Ž) | 66:44 % | | |
| Trajanje bolesti | 39% > 5 godina | | |
| BASDAI | 6,6 | 4-9 | |
| CRP | 25,1 | 5,1-137 | |
| SE | 34,7 | 3-110 | |
| VAS boli | 8 | 4-9 | |
| PGA | 57 | 8-89 | |
| BASFI | 5,8 | 2,9-9 | |
| RTG | 100 % pozitivan | | |
| Daktilitis | 10 % pozitivan | 84 % negativan | 6 % |
| Entezitis | 48 % pozitivan | 45 % negativan | 6 % |
| Periferni artritis | 42 % pozitivan | 52 % negativan | 6 % |

*AS - ankilozantni spondilitis; BASDAI – indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); CRP – C-reaktivni protein (C-reactive protein); SE – sedimentacija eritrocita (Erythrocyte sedimentation rate); VAS – vizualna analogna skala (visual analogue scale); PGA – liječnikova procjena bolesti ili procjena bolesti od strane liječnika (Physician Global Assessment); BASFI – funkcionalni indeks za ankilozantni spondilitis (Bath Ankylosing SpondylitisFfunctional Index)*

poboljšanje RA definirano kao pad DAS28 indeksa za ≥1,2 evidentiran je u većine bolesnika u 12. (81 %), 24. (89 %), 36. (92 %) i 48. (93 %) tjednu praćenja. Remisija je postignuta u 16-26 % bolesnika, a niska aktivnost bolesti u 11-30 % (SLIKA 2 a i b). Funkcionalna sposobnost praćena upitnikom HAQ znatno se poboljšala u većine bolesnika (pad HAQ-a sa 1,80 prije početka liječenja na 0,66 u 42. tjednu) (SLIKA 2 c). Znatan broj liječenih golimumabom uspio je smanjiti ili prekinuti prednizon (ili ekvivalentni glukokortikoid) ili modificirati doziranje DMARD-a. Liječenje je u 11 bolesnika prekinuto jer je sedam razvilo neadekvatan odgovor (primarna neučinkovitost), dva bolesnika razvila su simptome slične gripi, a dva su prekinula liječenje zbog planiranog kirurškog zahvata te zbog preboljelog infarkta miokarda (bez smrtnog ishoda).

## Golimumab u ankilozantnom spondilitisu

U promatranom razdoblju u Hrvatskoj je golimumab zbog AS primao 31 bolesnik (66 % muškaraca), prosječne dobi 40 godina. Bolest je u 39 % trajala više od pet godina, a indeks aktivnosti bolesti (BASDAI) prosječno je iznosio 6,6, funkcionalni indeks (BASFI) prosječno 5,8 uz povišene parametre akutne upale (prosječna SE iznosila je 34,7 mm/h, a CRP 25,1 mg/l). Bolnost prikazana na skali boli (VAS) prosječno je iznosila 8, dok je prosječna procjena liječnika (PGA) bila 57 mm. Radiološke promjene sukladne AS verificirane su u svih bolesnika. Izvanzglobne manifestacije postojale su u određenog broja bolesnika (48 % entezitisi i 10 % daktilitisi), a u 42 % i periferni artritis (TABLICA 3). Bolesnici su liječeni jednim ili više različitih DMARD-a (najpropisivaniji je SSZ s oko 39 %). Oko 32 % bolesnika primalo je više od 7,5 mg/dan prednizona (ili ekvivalenta). U većine bolesnika (81 %) golimumab je bio prvi biološki lijek izbora, a u 19 % uveden je kao drugi ili treći biološki lijek (TABLICA 4).

**TABLICA 4. Terapija bolesnika s AS prije uvođenja golimumaba.**

***TABLE 4 Treatment before initiation of golimumab.***

| DMARD | broj ispitanika | postotak |
|---|---|---|
| SSZ | 12 | 39 % |
| MTX | 2 | 6 % |
| SSZ+ CQ/HCQ | 1 | 3 % |
| MTX+SSZ | 2 | 6 % |
| SSZ+LEF | 2 | 6 % |
| MTX+LEF+SSZ | 1 | 3 % |
| MTX+SSZ+ CQ/HCQ | 1 | 3 % |
| Nepoznato | 10 | 32 % |
| GLUKOKORTIKOIDI – prednizon | broj ispitanika | postotak |
| DA < 7,5 mg/dan | 5 | 16 % |
| DA ≥ 7,5 mg/dan | 10 | 32 % |
| NE | 6 | 19 % |
| Nepoznato | 10 | 32 % |
| BIOLOŠKI LIJEK | broj ispitanika | postotak |
| GLM -1. izbor | 25 | 81 % |
| GLM -2. izbor | 4 | 13 % |
| GLM -3. izbor | 2 | 6 % |
| Nepoznato | | |

*AS - ankilozantni spondilitis; DMARD – lijek koji mijenja tijek bolesti (disease modifying antirheumatic drug); LEF – leflunomid (leflunomide); SSZ – sulfasalazin (sulphasalazine) ; MTX – metotreksat (methotrexate); CQ/HCQ – klorokin/ hidroksiklorokin (chloroquine/hydroxychloroquine); GLM – golimumab (golimumab)*

**TABLICA 5. Početna obilježja bolesnika sa PsA.**

***TABLE 5 Initial characteristics of PsA patients.***

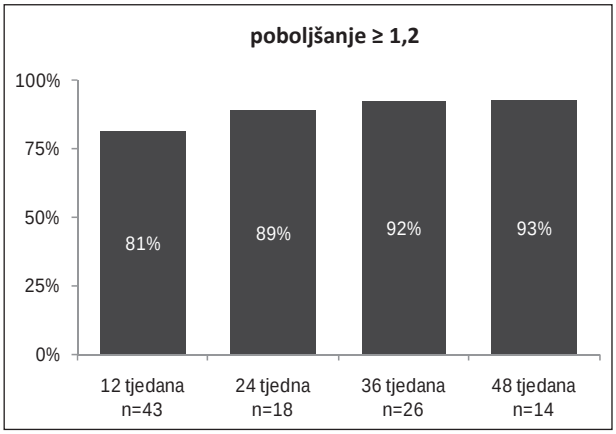
| | Srednja vrijednost | Raspon | Nema podataka |
|---|---|---|---|
| Broj bolesnika | 28 | | |
| Dob | 51,5 | 24-71 | |
| Spol (M:Ž) | 61:39 % | | |
| Trajanje bolesti | 75 % > 5 godina | | |
| DAS28 | 5,6 | 3,7-8,2 | |
| CRP | 18,91 | 6-87 | |
| SE | 31,34 | 1-135 | |
| BBZ (od 28) | 14 | 2-28 | |
| BOZ (od 28) | 6 | 0-20 | |
| HAQ DI | 1,75 | 1-2 | |
| Koža | 75 % pozitivan | 7 % negativan | 18 % |
| Nokti | 50 % pozitivan | 29 % negativan | 18 % |
| Entezitis | 71 % pozitivan | 7 % negativan | 21 % |
| Daktilitis | 32 % pozitivan | 46 % negativan | 21 % |

*PsA - psorijatični artritis; DAS28 – indeks aktivnosti bolesti 28 (disease activity score 28); CRP – C-reaktivni protein (C-reactive peptide); SE – sedimentacija eritrocita (erythrocyte sedimentation rate); BBZ – broj bolnih zglobova (number of tender joints); BOZ – broj otečenih zglobova (number of swollen joints); HAQ DI – indeks funkcionalne sposobnosti (Health Assessment Questionnaire Disability Index)*

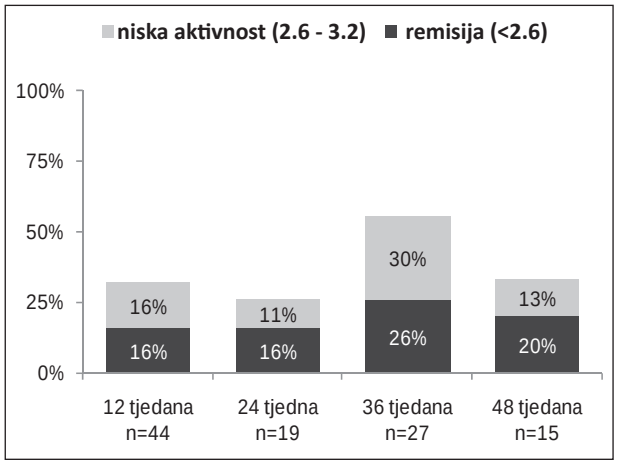
U većine bolesnika došlo je do znatnog poboljšanja BASDAI-a (za ≥2 tj. za 50 %) i BASFI-a (50-63 %) u promatranim intervalima (12., 24. ili 36. tjedan) (SLIKA a, b i c). Parametri akutne upale (SE i CRP) te VAS i PGA također su bili u znatnom padu. Izvanzglobne manifestacije

**SLIKA 2. Odgovor na primijenjeni golimumab u bolesnika s RA.**

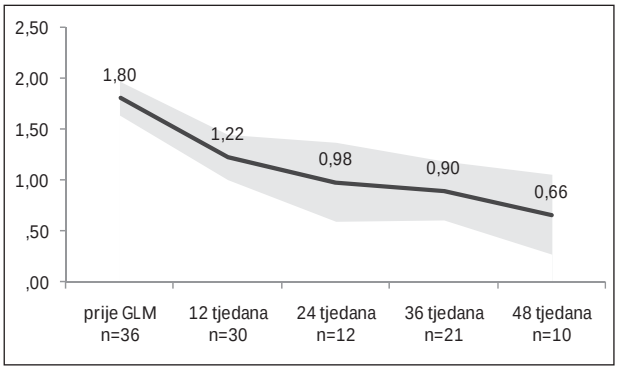
***FIGURE 2 Response after the initiation of golimumab.***




**a) smanjenje DAS28 ≥1.2**
***a – reduction of DAS28 ≥1.2***




**b) remisija: DAS28 ≤2,6; niska aktivnost bolesti: DAS28 = 2,6-3,2**
***b – Remission: DAS28 ≤2,6; Low disease activity: DAS28 = 2,6-3,2***

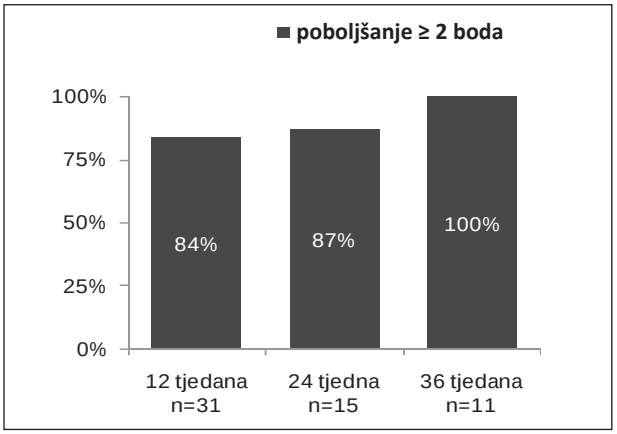



**c) Smanjenje indeksa HAQ u vremenskim intervalima**
***c – Reduction of HAQ in different time periods***

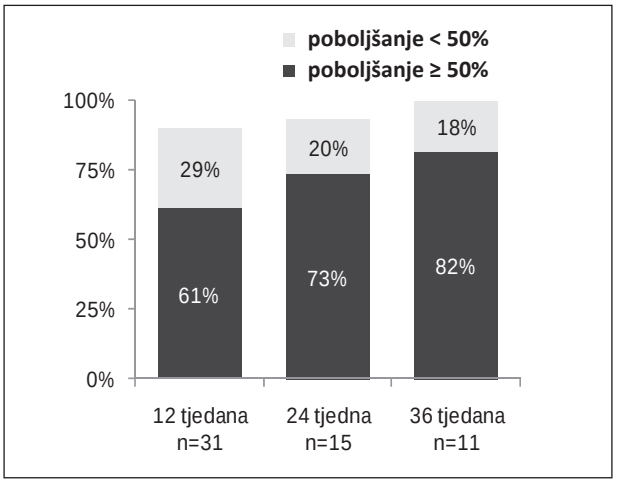
*RA - reumatoidni artritis.*

**SLIKA 3. Odgovor na primijenjeni golimumab u bolesnika s AS.**

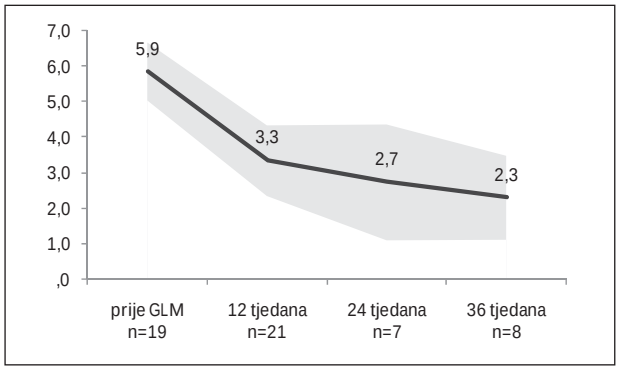
***FIGURE 3 Response after the initiation of golimum in AS patients.***




**a) BASDAI poboljšanje za ≥2**
***a – Reduction of BASDAI ≥2***




**b) BASDAI poboljšanje za 50 %**
***b – BASDAI improvement by 50%***




**c) prosječne vrijednosti BASFI tijekom vremena**
***c – Average BASFI in different time periods***

*AS - ankilozantni spondilitis*

u znatnom su postotku dovedene u kontrolu. Oko 29 –60 % bolesnika uspjelo je smanjiti ili prekinuti prednizon (ili ekvivalent), a 29 – 57 % modificiralo je doziranje DMARD-a. Pet bolesnika prekinulo je liječenje golimumabom – četiri bolesnika zbog primarne neučinkovitosti, a jedna bolesnica zbog planirane trudnoće.

## Golimumab u psorijatičnom artritisu

U dvogodišnjem razdoblju u Hrvatskoj je liječeno 28 oboljelih od PsA, a njihova je bolest u 75 % slučajeva trajala dulje od pet godina. Prosječna dob bila je 51,5 godina, a većina bolesnika bili su muškarci (61 %). U prosjeku je bilo zahvaćeno šest otečenih te 14 bolnih zglobova (od ukupno 28 pregledanih osoba) uz visoke upalne parametre (prosječna SE iznosila je 31,34 mm/h, a CRP 18,91 mg/l) i indeks aktivnosti bolesti DAS28 od 5,6. HAQ je u prosjeku iznosio 1,75. Kožne promjene (psorijaza) postojale su u 75 % slučajeva, dok su ostale izvanzglobne manifestacije postojale u jednog dijela bolesnika (50 % promjene noktiju, 71 % entezitisi i 32 % daktilitisi) (TABLICA 5). Bolesnici su uzimali jedan

ili više različitih DMARD-a (50 % kombinaciju MTX, SSZ i LEF), a 43 % primalo je više od 7,5 mg/dan prednizona (ili ekvivalenta). U većine bolesnika (58 %) golimumab je bio prvi primijenjeni biološki lijek, dok je u 26 % bolesnika uveden kao drugi ili treći biološki lijek (TABLICA 6). Većina bolesnika odgovorila je povoljno na golimumab sa sniženjem DAS28 za ≥ 1.2 (88 % u 12. tjednu te 89 % u 36. tjednu). Znatan broj bolesnika (31 % u 12. tjednu te 50 % u 36. tjednu) postigao je nisku aktivnost bolesti definiranu s DAS28 između 2,6 i 3,2, a manji dio čak i remisiju (13 % u 12. tjednu te 20 % u 36. tjednu) (SLIKA 4 a i b). Znatno je smanjena laboratorijska upalna komponenta (SE i CRP), broj bolnih i otečenih zglobova te je došlo do poboljšanja indeksa HAQ (sa 1,6 prije liječenja na 0,6 u 36. tjednu) (SLIKA 4 c). Zabilježeno je poboljšanje izvanzglobnih manifestacija PsA. Znatan broj (40-64 %) liječenih golimumabom uspio je smanjiti ili prekinuti prednizon (ili ekvivalent) ili modificirati doziranje DMARD-a (27-54 %). Jedan bolesnik razvio je primarnu neučinkovitost na golimumab, a kod drugoga prekinuto je uzimanje lijeka zbog kožnih nuspojava.

## RASPRAVA:

Primjena bioloških lijekova uvela je znatne pomake u liječenju upalnih reumatskih bolesti. Iako svi bolesnici s upalnim reumatskim bolestima neće biti kandidati za liječenje biološkim lijekovima, svakako će ti lijekovi biti indicirani u liječenju bolesnika koji ne reagiraju na klasične nefarmakološke i farmakološke načine liječenja (6,7).

Inhibitori TNF-α u kratkom vremenskom intervalu nakon prve primjene pokazuju svoju učinkovitost te smanjuju objektivne i subjektivne simptome i znakove bolesti. Golimumab je humano monoklonsko protutijelo koje se zadnje pojavilo na tržištu uz ostale postojeće inhibitore TNF-α, a njegova svakako najveća prednost jest jednomjesečna potkožna primjena. S obzirom na to da je lijek pripremljen u napunjenoj brizgalici, većina bolesnika može kroz određeno vrijeme biti educirana i lijek si aplicirati u kućnim uvjetima (10,11). Time se smanjuje bolesnikovo izostajanje s posla te uzimanje slobodnog dana radi odlaska u dnevnu bolnicu ili ambulantu.

Multicentrične, randomizirane studije koje su uključile velik broj bolesnika s upalnim reumatskim bolestima liječenih golimumabom navedene su u nastavku.

Golimumab se pokazao učinkovit u liječenju RA u tri multicentrične, dvostruko slijepe, randomizirane, placebom kontrolirane studije (GO-BEFORE, GO-FORWARD i GO-AFTER). Svi ispitanici su bili punoljetni i ispunjavali su ACR-kriterije za RA iz 1987. godine. Studija GO-BEFORE uključila je 637 bolesnika s aktivnim RA koji do tada nisu bili liječeni ni MTX-om ni biološkom terapijom. U 24. tjednu pokazan je povoljan učinak skupine liječene monoterapijom golimumabom, a još bolji učinak je bio vidljiv u ispitanika liječenih golimumabom i MTX-om (13). Studija GO-FORWARD uključila je 444 ispitanika koji su imali aktivni RA unatoč primjeni MTX-a u razdoblju od najmanje 3 mjeseca. Primjena golimumaba pokazala se učinkovita i na kontrolu bolesti i poboljšanje kvalitete života i funkcionalne sposobnosti (praćeno upitnicima HAQ) (14). Povoljan dugoročni učinak golimumaba i dobar sigurnosni profil dokazan je i u produžetcima studije GO-FORWARD (15,16). Studija GO-AFTER uključila je 461 bolesnika čiji je RA bio aktivan unatoč primjeni blokatora TNF-α. Uključivanjem golimumaba u terapiju dokazala se učinkovitost i smirenje aktivnosti RA (17).

**TABLICA 6. Terapija bolesnika sa PsA prije uvođenja golimumaba**

***TABLE 6 Treatment before initiation of golimumab in patients with PsA.***

| DMARD | broj ispitanika | postotak |
|---|---|---|
| SSZ | 2 | 8 % |
| MTX | 3 | 11 % |
| MTX+LEF | 1 | 4 % |
| MTX+SSZ | 6 | 22 % |
| SSZ+LEF | 1 | 4 % |
| MTX+LEF+SSZ | 14 | 50 % |
| ostalo | 1 | 4 % |
| GLUKOKORTIKOIDI – prednizon | broj ispitanika | postotak |
| DA < 7,5 mg/dan | 3 | 11 % |
| DA ≥ 7,5 mg/dan | 12 | 43 % |
| NE | 6 | 22 % |
| Nepoznato | 7 | 25 % |
| BIOLOŠKI LIJEK | broj ispitanika | postotak |
| GLM – 1. izbor | 16 | 58 % |
| GLM – 2. izbor | 6 | 22 % |
| GLM – 3. izbor | 1 | 4 % |
| Nepoznato | 5 | 8 % |

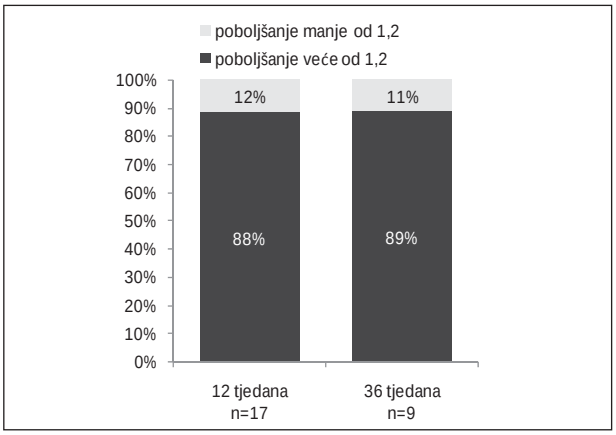
*PsA - psorijatični artritis; DMARD – lijek koji mijenja tijek bolesti (disease modifying antirheumatic drug); LEF – leflunomid (leflunomide); SSZ – sulfasalazin (sulphasalazine) ; MTX – metotreksat (methotrexate); GLM – golimumab (golimumab)*

Ključna multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana studija GO-RAISE za bolesnika s AS uključila je 356 ispitanika s aktivnom bolesti unatoč primjeni konvencionalnog načina liječenja. U 14. i 24. tjednu studije uz primjenu golimumaba postignut je željeni cilj te zabilježeno statistički znatno poboljšanje indeksa aktivnosti bolesti (BASDAI), funkcionalnog indeksa (BASFI) te upitnika o zdravlju bolesnika (SF-36) (18). Dugoročna praćenja ispitanika u studiji GO-RAISE pokazala su povoljan sigurnosni profil i daljnje poboljšanje objektivnih i subjektivnih pokazatelja AS (19,20,21).

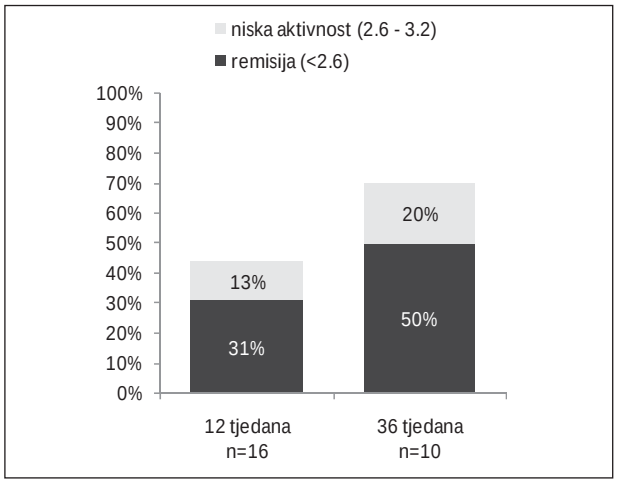
Bitna multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana studija GO-REVEAL za bolesnike sa PsA uključila je 405 bolesnika. Svi bolesnici imali su aktivnu bolest s više od tri otečena i tri bolna zgloba unatoč primjeni konvencionalne terapije NSAR-ima i DMARD-ima. Rezultati su uključivali poboljšanje zglobnih i izvanzglobnih manifestacija bolesti te zdravstvenog aspekta životne kvalitete i funkcionalne sposobnosti (HAQ i SF-36) (21). Podatci dobiveni praćenjima bolesnika uključenih u ekstenzije studije GO-REVEAL (praćenje i do 5 godina) govore u prilog pozitivnog učinka na PsA uz povoljan sigurnosni profil golimumaba (22,23,24,25).

**SLIKA 4. Odgovor na primijenjeni golimumab u bolesnika sa PsA.**

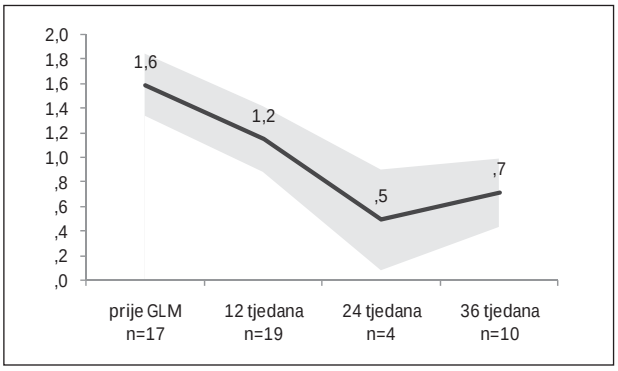
***FIGURE 4 Response after the initiation of golimumab.***




**a) smanjenje DAS28 ≥1.2**
***a – Reduction of DAS28 ≥1.2***




**b) remisija: DAS28 ≤2,6; niska aktivnost bolesti: DAS28 = 2,6-3,2**
***b – Remission: DAS28 ≤2,6; Low disease activity: DAS28 = 2,6-3,2***




**c) Smanjenje indeksa HAQ u vremenskim intervalima**
***c – Reduction of HAQ in different time periods***

*PsA - psorijatični artritis.*

Navedeni rezultati prikazanih multicentričnih, dvostruko slijepih, randomiziranih, placebom kontroliranih studija pokazali su znatnu statističku učinkovitost primjene golimumaba u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima (RA, PsA i AS). Pozitivan učinak na indekse aktivnosti bolesti (DAS28, BASDAI), indekse funkcionalne aktivnosti (BASFI), sniženje parametara laboratorijske upale (SE i CRP) te poboljšanje kvalitete života, zdravlja bolesnika i funkcionalne sposobnosti (upitnici HAQ i SF-36) održani su i u razdoblju praćenja nakon završetka studija – u trajanju od dvije do pet godina (tzv. „otvoreno“ praćenje) (16,20,24,25).

Pravilnim odabirom bolesnika s aktivnom upalnom reumatskom bolesti te uz detaljan probir na latentne infekcije (tuberkulozu, virusne bolesti jetre) te ostala kontraindicirajuća stanja znatno je smanjen broj nuspojava i neželjenih reakcija (12). Sigurnosni profil golimumaba je usporediv sa sigurnosnim profilom ostalih inhibitora TNF-α. Najčešće prijavljivane i u studijama zabilježene nuspojave bile su infekcije gornjih dišnih putova (10). U promatranoj skupini hrvatskih bolesnika liječenih golimumabom nije zabilježeno teških oblika infekcija (dva bolesnika s RA prekinula su liječenje zbog simptoma sličnih gripi).

Ostali najčešći razlozi za prekid golimumaba u promatranoj skupini bolesnika kroz dvije godine uključivali su primarnu neučinkovitost inhibitora TNF-α, planiranu kiruršku intervenciju te preboljeli infarkt miokarda (bez smrtnog ishoda). Jedna bolesnica s AS pravodobno je i dogovorno prekinula golimumab zbog planirane trudnoće. Prekid biološke terapije zbog planirane trudnoće svakako će biti jedan od češćih razloga za potpuno obustavljanje ili stanku u svakodnevnoj praksi jer je većina bolesnica s upalnim reumatskim bolestima u generativnoj dobi i neke od njih će željeti ostvariti trudnoću.

Treba napomenuti da je trajanje bolesti većine oboljelih od RA, AS i PsA bilo dulje od pet godina te da su indeksi aktivnosti bolesti prije uključivanja u liječenje golimumabom bili vrlo visoki.

Od multicentričnih registracijskih studija koje su pokazale učinkovitost golimumaba u RA, u skladu sa svakodnevnom kliničkom reumatološkom praksom svakako je studija GO-FORWARD. U tu su studiju uključeni bolesnici koji su imali aktivan RA, unatoč primjeni MTX-a najmanje 3 mjeseca, i koji su liječeni golimumabom uz odličan učinak na indekse aktivnosti bolesti, broj otečenih i bolnih zglobova, parametre akutne upale i porast kvalitete života (14). Takvi se bolesnici često viđaju u reumatološkim ordinacijama, no prema dosadašnjim smjernicama HRD-a, da bi se počelo liječenje biološkim lijekom, najmanje dva DMARD-a (od kojih jedan mora biti MTX) trebaju se pokazati neučinkovitim (9). Sve veći broj bolesnika iz svakodnevne prakse može se uvrstiti među ispitanike iz studije GO-AFTER, gdje se liječenje nastavljalo golimumabom nakon što najmanje jedan inhibitor TNF-α nije doveo do kontrole bolesti (17). U kliničkoj praksi zaključci iz te studije mogu se primijeniti u liječenju bolesnika s primarnom ili sekundarnom neučinkovitosti inhibitora TNF-α. Uključenje inhibitora TNF-α u bolesnika koji nikada nisu primali MTX u liječenju RA još uvijek nije odobrena indikacija, premda bi prema podatcima iz studije GO-BEFORE to mogao biti vrlo dobar način liječenja bolesti u ranoj fazi (13).

## ZAKLJUČAK

U razdoblju od lipnja 2011. do lipnja 2013. godine u Republici Hrvatskoj, 105 bolesnika s RA, PsA i AS je liječeno golimumabom. Rezultati dobiveni ovim retrospektivnim ispitivanjem sukladni su rezultatima iz publiciranih kliničkih ispitivanja, te odražavaju praćenje bolesnika s upalnim reumatskim bolestima u „stvarnom životu“, tj. neselekcionirane skupine bolesnika iz svakodnevne prakse hrvatskih reumatoloških centara (26).

Unatoč tome što su bolesnici s upalnim reumatskim bolestima u većini slučajeva imali dugo trajanje njihove osnovne bolesti (>5 godina) i aktivnu bolest (visok DAS28 i visoke upalne laboratorijske parametre), uvođenje golimumaba je ostvarilo poboljšanje u svim ispitivanim parametrima učinkovitosti. Sigurnosni profil golimumaba u ispitivanoj populaciji je bio povoljan. Glavni razlog prekida terapije bila je primarna neučinkovitost lijeka, te prekid zbog planirane trudnoće i kirurške intervencije. S obzirom na prevladavajuće kratkoročne i dugoročne povoljne karakteristike golimumaba, ovaj inhibitor TNF-α svakako zauzima bitno mjesto u farmakološkom liječenju bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na primjenu konvencionalnog načina liječenja, ali i kod bolesnika koji nisu reagirali na prvu ili drugu liniju biološkog liječenja, a što je pokazano ovim istraživanjem.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## REFERENCE

1. Kvien T, Scherer HU, Burmester GR. Rheumatoid arthritis. U: Bijlsma JWJ, urednik. EULAR Compendium on Rheumatic Diseases. London: BMJ Group; 2009, str. 61-80.
2. Dougados M, Landewe R. Spondyloarthritides: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. U: Bijlsma JWJ, urednik EULAR Compendium on Rheumatic Diseases. London: BMJ Group; 2009. str. 92-115.
3. Christie A, Jamtvedt G, Dahm KT i sur. Effectiveness of nonpharmacological and nonsurgical interventions for patients with rheumatoid arthritis: An overview of systematic reviews. Phys Ther. 2007;87:1697-715.
4. Vliet Vlieland TP, van den Ende CH. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2011;23:259-64.
5. Grazio S. Nefarmakološko liječenje bolesnika sa spondiloartropatijama. Reumatizam. 2011;58(2):69-84.
6. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWi sur. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69:631-7.
7. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):492-509.
8. Babić-Naglić D, Grazio S, Anić B i sur. Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za primjenu inhibitora TNF-alfa u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima, 2013. Reumatizam. 2013;60:52-6.
9. Babić-Naglić D, Anić B, Čikes , i sur. Prijedlog Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika biološkim lijekovima, 2013. Reumatizam. 2013;60:47-51.
10. Agencija za lijekove i medicinske proizvode, HALMED [Internet]. Zagreb: Sažetak opisa svojstava lijeka; Dostupno na: http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-01-397.pdf
11. Babić-Naglić D, Anić B, Novak S. Golimumab (SimponiTM) - prvi supkutani anti TNF-α koji se primjenjuje jedan put mjesečno. Reumatizam. 2010;57:154-5.
12. Matulis G, Jüni P, Villiger PM i sur. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: Performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. Ann Rheum Dis. 2008;67:84-90.
13. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW i sur. Golimumab (GLM), a human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009;60:2272-83.
14. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L i sur. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor-a given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD study. Ann Rheum Dis. 2009;68:789-96.
15. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L i sur. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. Ann Rheum Dis. 2010;69:1129-35.
16. Keystone EC, Genovese MC, Hall S i sur. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results through 2 years of the GO-FORWARD study extension. J Rheumatol. 2013;40:1097-103.
17. Smolen JS, Kay J, Doyle MK i sur. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet. 2009;374:210-21.
18. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D i sur. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis Rheum. 2008;58:3402-12.
19. Braun J, Deodhar A, Inman RD i sur. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. Ann Rheum Dis. 2012;71;661-7.
20. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG i sur. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1107-13.
21. van der Heijde D, Deodhar A, Braun J i sur. The Effect of Golimumab Therapy on Disease Activity and Health-related Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis: 2-year Results of the GO-RAISE Trial. J Rheumatol. 2014;41(6):1095-103.
22. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB i sur. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2012;64:2504-17.
23. Kavanaugh A, Mease P. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). J Rheumatol Suppl. 2012;89:90-3.
24. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ i sur. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. Ann Rheum Dis. 2013;72:1777-85.
25. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P i sur. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). Ann Rheum Dis. 2014 73:1689-94.
26. Anić B, Babić-Naglić D, Glasnović M i sur. Retrospektivna analiza podataka o liječenju golimumabom bolesnika s upalnim reumatskim bolestima u Hrvatskoj. Reumatizam. Reumatizam. 2013;60(2):178-9.

# PATOGENEZA NEDIFERENCIRANOG SPONDILOARTRITISA

## PATHOGENESIS OF UNDIFFERENTIATED SPONDYLOARTHRITIS

**Lovro Lamot[1,2], Mandica Vidović[2], Marija Perica[2], Lana Tambić Bukovac[2], Miroslav Harjaček[1,2]**

[1]Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb;
[2]Odjel za reumatologiju, Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, Zagreb

Adresa za dopisivanje:
**dr. sc. Lovro Lamot, dr. med.**
Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10 000 Zagreb;
e-mail: lovro.lamot@gmail.com
mob: 091/253-2717

Zaprimljeno: 6. svibnja 2014.
Prihvaćeno: 21. siječnja 2015.

## SAŽETAK

Spondiloartritis ili spondiloartropatija (SpA) multifaktorijalna je bolest u kojoj dolazi do poremećenog međudjelovanja imunološkog sustava i čimbenika okoliša u ljudi s predisponirajućim genotipom, što dovodi do upale i strukturnih oštećenja ciljnog tkiva. Mnoga nedavno provedena istraživanja pokazala su da u razvoju spondiloartritisa uz prirođeni i stečeni imunološki sustav vrlo važnu ulogu ima i prominentno remodeliranje koštanog tkiva koje vodi k osteoproliferaciji i ankilozi. Kao moguća sijela upale danas se najčešće spominju enteze, sinovija i crijevo. Na osnovi spoznaja o patogenezi upale i oštećenja, možemo zaključiti da je SpA bolest u kojoj do poremećaja dolazi na više razina. Prvu razinu predstavlja poremećaj u prepoznavanju patogena i aktivaciji imunološkog odgovora, drugu poremećaj u migraciji upalnih stanica, a treću poremećaj u regulaciji imunološkog sustava. Tijek bolesti stoga ovisi o opsegu opisanih poremećaja pa sama bolest može biti kratkotrajna, kao što je slučaj u bolesnika s reaktivnim artritisom, ili može trajati godinama i prouzročiti znatna strukturna oštećenja, kao što je slučaj u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Nažalost, do danas nisu razvijeni pouzdani pokazatelji na temelju kojih bi se mogao odrediti tijek bolesti, pa se na samom početku bolest najčešće opisuje kao nediferencirana.

**Ključne riječi:** spondiloartritis, entezitis, sinovitis, prirođena imunost, stečena imunost, imunološki odgovor.

## SUMMARY

Spondyloarthritis or spondyloarthropathy (SpA) is a multifactorial disease in which a disturbed interplay occurs between the immune system and environmental factors on a predisposing genetic background, which leads to inflammation and structural damage of target tissue. Many recent researches on development of SpA showed important role of innate and adaptive immunity as well as of prominent bone tissue remodeling which leads to osteoproliferation and ankylosis. It is believed that possible sites of inflammation in SpA are entheses, sinovium and gut. Current knowledge on inflammation and tissue destruction leads to conclusion that SpA is disease characterized by disorders on different levels. Disorder on the first level is disturbed pathogen recognition and immune response activation, on second level disturbed inflammatory cells migration and on third level disturbed immune response regulation. As follows, disease progress depends on range of disturbances: disease course can be short, as in reactive arthritis, or long-lasting with substantial structural damage, as in ankylosing spondylitis. Unfortunately, there are still no confident markers of disease progression, so at the mere beginning disease is often described as undifferentiated.

**Key words:** spondyloarthritis, enthesitis, synovitis, innate immunity, specific immunity, immune response.

## UVOD

Spondiloartritis ili spondiloartropatija (SpA) naziv je za skupinu bolesti karakteriziranih upalom i oštećenjem ciljnog tkiva poput enteza, sinovija i crijeva. Upravo zahvaćenost i oštećenje ciljnog tkiva predstavljaju bitnu kliničku odrednicu same bolesti na osnovi koje možemo pobliže odrediti je li riječ o nediferenciranom SpA, o reaktivnom artritisu (ReA), ankilozantnom spondilitisu (AS), psorijatičnom artritisu (PsA) ili artritisu povezanom s upalnom bolesti crijeva. Sama bolest u svom početnom stadiju često ne pokazuje izražene znakove zahvaćenosti i/ili oštećenja ciljnog tkiva, pa se opisuje kao nediferencirana i teško je ili gotovo nemoguće odrediti hoće li i u kojoj mjeri progredirati u druge oblike, zbog čega je važno razumjeti patološke mehanizme koji utječu na tijek i ishod bolesti (1).

## PATOGENEZA UPALE

SpA je multifaktorijalna bolest u kojoj dolazi do poremećenog međudjelovanja imunološkog sustava i čimbenika okoliša u ljudi s predisponirajućim genotipom (2). Jedan od čimbenika okoliša koji utječe na razvoj bolesti mogla bi biti bakterijska infekcija, s obzirom na to da je ustanovljena veza adultnih oblika SpA s različitim enteričnim patogenima – Chlamydijom i Clostridiumom (3-5). Osim toga, kod juvenilnih oblika ustanovljena je i veza s Mycoplasmom pneumoniae (6). Nadalje, različiti oblici akutnih i kroničnih artritisa povezuju se s virusima poput parvovirusa B19, virusa Epstein Barr, citomegalovirusa i virusa iz roda alfavirusa (7). S druge strane, na poremećaj u međudjelovanju imunološkog sustava može utjecati i HLA-genotip (8). Međutim, još uvijek nije jasno ima li ključnu ulogu u imunopatogenezi spondiloartritisa prirođeni imunološki sustav, stečeni imunološki sustav ili možda oba.

### Uloga prirođenog imunološkog sustava

Mnoga istraživanja pokazala su da prirođena imunost ima važnu ulogu u razvoju SpA. Tako je imunohistokemijska analiza sinovijalnog tkiva zahvaćenog kroničnim upalnim artritisom pokazala predominantnu infiltraciju stanica prirođenog imunološkog sustava, među kojima su se najviše isticali makrofazi (9). Poznato je da se tijekom procesa sazrijevanja makrofazi mogu polarizirati lokalnim čimbenicima u funkcionalno različite podvrste, ovisno o tome djeluju li ti čimbenici proupalno ili protuupalno. Klasično aktivirani makrofazi (M1) specijalizirani su za čišćenje unutarstaničnih patogena, dok alternativno aktivirani makrofazi (M2) imaju imunoregulatorna svojstva te su uključeni u čišćenje ostataka upale, angiogenezu i popravak tkiva. Pokazalo se da broj makrofaga u upaljenoj zglobnoj ovojnici kolerira s aktivnošću bolesti te da se smanjuje nakon učinkovitog liječenja bolesnika s RA, ali i sa SpA (10-15). Unatoč tome što je u jednih i drugih bolesnika broj makrofaga u zglobnoj ovojnici bio otprilike isti, u bolesnika sa SpA otkriven je znatno veći broj makrofaga koji na svojoj površini izražavaju molekulu CD163, koja postoji samo na M2 makrofazima (11,16,17). Povećana koncentracija spomenutih makrofaga otkrivena je i u mukozi crijeva bolesnika s postavljenom dijagnozom SpA (18). Funkcionalne posljedice ovakve polarizacije u smjeru M2 makrofaga još nisu sasvim jasne, no pokazalo se da povećan broj makrofaga s izraženom CD163 molekulom u sinoviji bolesnika sa SpA te lokalno stvaranje topivog CD163 (sCD163) propagiraju upalni proces i dovode do poremećene aktivacije limfocita T, što upućuje na dvostruku ulogu ovih M2 makrofaga (16). K tome, valja napomenuti da je i analiza zglobne tekućine pokazala nerazmjer između M1 i M2 makrofaga u bolesnika sa SpA (19).

### Uloga stečenog imunološkog sustava

Istraživanja su pokazala da, uz prirođeni, i stečeni imunološki sustav ima važnu ulogu u razvoju SpA. Neka od njih upućuju na općenitu ulogu limfocita T, neka na ulogu Th1 i Th17 limfocita, a neka i na ulogu Treg-limfocita. Nijedno od istraživanja nije dalo sveobuhvatan odgovor o upletenosti stečenog imunološkog sustava u razvoj SpA, no svako od njih predstavlja elemente slagalice koji nam pomažu u stvaranju široke slike o mehanizmima koji leže u podlozi ove složene bolesti.

A) *Limfociti T*

Imunohistokemijska istraživanja pokazala su da važnu ulogu u razvoju akutnih upalnih lezija u aksijalnom dijelu kostura i u zglobu kuka imaju limfociti T, što je potvrđeno predominacijom CD3, CD4 i CD8 limfocita T u upalnim infiltratima u subhondralnoj kosti i koštanoj srži (20). Nadalje, pokazalo se da u perifernoj krvi bolesnika sa SpA postoji veći broj Th17 limfocita nego kod bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) ili kod zdravih kontrola (21). Istraživanje u kojem su sudjelovali bolesnici s postavljenom dijagnozom entezitisa povezanog s artritisom (ErA) pokazalo je da u perifernoj krvi tih bolesnika nema promjene u koncentraciji Th1, Th2, Th17 i Treg-stanica, no koncentracija Th1 i Th17 stanica bila je povišena, a Th2 snižena kada su se usporedile koncentracije u sinovijalnoj tekućini s koncentracijama u krvi (22). K tome, u nekoliko bolesti imunološkog sustava, uključujući RA i juvenilni idiopatski artritis (JIA), opisane su pogreške u funkciji Treg-limfocita ili njihov smanjen broj (23,24). Međutim, nedavno provedeno istraživanje pokazalo je da postoji odnos reciprociteta između Th17 i Treg-limfocita pa tako stanja koja obično pogoduju razvoju Treg-limfocita i stvaranju imunološke tolerancije mogu biti narušena upalnim signalima koji potiču stvaranje Th17 na račun Treg-limfocita (25).

B) *Limfociti B*

Postojanje CD20 limfocita B u upalnim infiltratima upućuje na moguću ulogu limfocita B u razvoju inflamatornih lezija u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, no činjenica da se juvenilni spondiloartritis (jSpA) može razviti i kod bolesnika s Brutonovom bolešću pokazuje da za razvoj bolesti nisu potrebni funkcionalni limfociti B i/ili imunoglobulini (26). Ipak, u nekoliko istraživanja pokazalo se da bolesnici s AS imaju povišenu koncentraciju IgA u krvi (27-29). Smatra se da povišena koncentracija IgA postoji uglavnom za vrijeme aktivne upalne faze bolesti, a budući da su crijeva najveći organ koji ima sposobnost lučenja IgA prilikom susreta s različitim infektivnim uzročnicima, povišena koncentracija IgA kod bolesnika s ankilozantnim spondilitisom govori u prilog mogućnosti da su infektivni uzročnici u crijevima pokretači upalnog procesa.

### Uloga citokina

S obzirom na važnu ulogu koju imaju u razvoju stanica prirođenog i stečenog imunološkog sustava, citokini su također neizbježni u proučavanju patogeneze upale. Zna se da je IFN-γ glavni induktor M1 makrofaga, dok se indukcija M2 makrofaga postiže različitim posrednicima poput IL-4 i IL-10 te kostimulacijom s imunim kompleksima (engl. *immune complex,* IC) i TLR (engl. *toll like receptor*) ligandima (30). Nadalje, citokini IL-12 i IFN-γ polariziraju limfocite T u smjeru Th1 limfocita, IL-4 u smjeru Th2 limfocita, a IL-1, IL-6 i IL-23 u smjeru Th17 limfocita (31). Osim toga, IL-23 preko STAT-3 ovisnog puta potiče transkripciju IL-17, za koji se smatra da ima važnu ulogu u povezivanju stečenog i prirođenog imunološkog odgovora. Analiza perifernih zglobova i zglobova kralježnice u bolesnika sa SpA pokazala je da IL-17 ne izlučuju samo Th17 limfociti T, nego i stanice prirođenog imunološkog sustava, uključujući bazofile i neutrofile (32-34). K tome, bolesnici s ReA i nediferenciranim SpA u sinovijalnoj tekućini imaju veću koncentraciju IL-17, IL-6 i IFN-γ u usporedbi s bolesnicima kojima je postavljena dijagnoza RA (35). Klinička

ispitivanja pokazala su pak odličan učinak neutralizirajućeg antitijela na IL-17 u liječenju mnogih autoimunosnih bolesti, uključujući i SpA (36). Grubo gledano, citokini se mogu podijeliti na citokine prirođenog i stečenog imunološkog sustava te na proupalne i protuupalne. Tako makrofazi u bolesnika sa SpA stvaraju TNF-a, IL-1 i IL-23, glavne proupalne citokine važne u patofiziologiji ove bolesti, ali i IL-10 koji ima ključnu ulogu u održavanju imunološke tolerancije (9). Uloga TNF-a kao proupalnog citokina poprilično je jasna, s obzirom na to da blokada TNF-α dovodi do znatnog smanjenja aktivnosti bolesti te smanjenja broja sinovijalnih makrofaga, neutrofila i limfocita T (37,38). Još uvijek nije sasvim jasno je li poremećena regulacija protuupalnog citokina IL-10 povezana sa SpA, no već sada postoje istraživanja koja podupiru ovu hipotezu (39,40). Nadalje, smatra se kako bi povišene koncentracije IL-1 i IL-6 u sinovijalnoj tekućini mogle biti odgovorne za veću koncentraciju Th17 stanica u sinovijalnoj tekućini nego u perifernoj krvi (22). Osim same koncentracije, za funkcioniranje imunološkog sustava vrlo su važni i različiti polimorfizmi citokina i njihovih receptora. Analiza genskoga izražaja makrofaga dobivenih iz periferne krvi bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, pokazala je da u tih bolesnika možda postoji defekt u genu za IFN-γ, što bi zasigurno moglo utjecati na patogenezu bolesti (41). Nadalje, istraživanja su pokazala da je polimorfizam gena za IL-1 i IL-23 povezan s povećanom predispozicijom za ankilozantni spondilitis, a u mnogih bolesnika s AS otkriven je i polimorfizam gena za receptor IL-23 (IL-23R) (42-45).

Na kraju možemo zaključiti da su navedena istraživanja pokazala kako makrofazi i limfociti, zajedno s citokinima koje izlučuju, imaju važnu ulogu u SpA te da ne smiju biti izostavljeni prilikom opisivanja patogenetskog mehanizma koji leži u podlozi ove bolesti.

## PATOGENEZA OŠTEĆENJA

Osim upale, važno obilježje spondiloartritisa je prominentno remodeliranje koštanog tkiva koje vodi k osteoproliferaciji i ankilozi. Remodeliranje kosti je osnovni metabolički proces koji regulira strukturu i funkciju kosti tijekom života (46). Kako bi se održao strukturni integritet i homeostaza minerala u tijelu, kost se neprestano remodelira. U tom procesu glavnu ulogu imaju dvije vrste stanica: osteoblasti i osteoklasti. Osteoblasti potječu od mezenhimskih matičnih stanica koje se mogu diferencirati u zrele osteoblaste. To su jedine stanice odgovorne za stvaranje koštanog tkiva koje je regulirano preko nekoliko signalnih puteva, od kojih je najvažniji Wnt. Osim njega, u diferencijaciju osteoblasta i stvaranje kosti uključeni su signalni putevi u kojima sudjeluju transformirajući čimbenik rasta β (engl. *transforming growth factor beta*, TGF-β) i koštani morfogenetski protein (engl. *bone morphogenic protein*, BMP). S druge strane, osteoklasti su zaduženi za resorpciju kosti, zbog čega otpuštaju hidrolitičke enzime iz obitelji katepsina (engl. *cathepsin*) i metaloproteinaze matriksa (engl. *matrix metalloproteinases*, MMP). To su velike multinuklearne stanice koje pripadaju mononuklearnom fagocitnom sustavu i nastaju spajanjem zrelih monocita i makrofaga u procesu zvanom osteoklastogeneza. Kako bi se taj proces mogao odvijati, potrebni su čimbenici koje stvaraju stromalne stanice koštane srži, osteoblasti ili limfociti T. Dva su takva čimbenika neophodna za odvijanje procesa osteoklastogeneze – čimbenik stvaranja monocitnih kolonija (engl. *macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF) i ligand receptora za pobudu jezgrinog čimbenika kappa-B (engl. *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*, RANKL). M-CSF stvaraju osteoblasti i stanice koštane srži, neophodan je za maturaciju makrofaga, a veže se na receptor čimbenika stvaranja monocitnih kolonija (engl. *macrophage colony-stimulating factor receptor*, c-fms) koji je izražen na prekursorima osteoklasta gdje potiče njihovo preživljavanje i proliferaciju. RANKL izražavaju osteoblasti, limfociti T i endotelne stanice, veže se na RANK koji postoji na osteoklastima i prekursorima osteoklasta i neophodan je za stvaranje osteoklasta. Aktivnost RANKL-a može antagonizirati prisutnost topljivog lažnog receptora (engl. *decoy receptor*) osteoprotegerina (OPG). S obzirom na to da osteoblasti stvaraju i RANKL i OPG, oni imaju ključnu ulogu u kontroli odnosa između formacije i resorpcije koštanog tkiva. Pokazalo se da povišena koncentracija topivog RANKL-a (engl. *soluble RANKL*, sRANKL), smanjena koncentracija OPG-a i povišen omjer sRANKL/OPG u sinovijalnoj tekućini djece s JIA dovodi do gubitka kosti (47).

Kako bi se objasnio nastanak strukturnih oštećenja u SpA, razvijeno je nekoliko hipoteza (48). Prva od njih polazi od toga da su promjene na kostima, slično kao u RA, erozivne prirode te da se tipične strukturne karakteristike bolesti ne mogu objasniti ako se pretpostavi drukčije. Tome u prilog govore slikovne i histološke metode koje jasno pokazuju da su razaranje kosti i erozija vrlo karakteristične, kako za aksijalni tako i za periferni spondiloartritis. Sukladno tome, smatra se da su na mjestima upale aktivirani signalni putevi koji dovode do razaranja hrskavice i kosti te, kao i u RA, uvelike ovise o TNF-α (49). U skladu je s navedenim spoznajama postoji i druga hipoteza koja tvrdi da su strukturne karakteristike SpA povezane s važnim putevima koji sudjeluju u stvaranju kosti. Na modelu spontanog ankilozantnog spondilitisa pokazalo se da BMP sudjeluje u glavnom signalnom putu koji vodi do strukturnih promjena, a dodatne analize pokazale su da je isti put aktivan i u ciljnom tkivu bolesnika sa SpA. Nadalje, u TNF-α transgeničnom mišu aktivacijom Wnt signalnog puta inhibicijom inhibitora DKK1 (engl. *Dickkopf-related protein 1*) smanjilo se razaranje kosti i potaknula se fuzija sakroilijakalnih zglobova. Osim toga, pokazalo se da je u bolesnika sa SpA nekoliko inhibitora Wnt signalnog puta nefunkcionalno, zbog čega dolazi do stvaranja novog koštanog tkiva. S obzirom na sve navedeno, smatra se da bi se signalni putevi koji sudjeluju u remodeliranju koštanog tkiva, poput puteva u kojima sudjeluju BMP i Wnt, mogli iskoristiti za liječenje ove bolesti. Naposljetku, u trećoj hipotezi navodi se da je osteoproliferacija u SpA barem djelomično odijeljena od upale, za što su predložene dvije dodatne hipoteze, prema kojima neki okidač pokreće upalni proces u tkivu ili aktivira stromalne stanice. Tako se prema prvoj dodatnoj hipotezi osteoproliferacija može objasniti intermitentnom prirodom upalnog procesa potaknutog nekim okidačem. U ranoj fazi bolesti, TNF-α prouzročuje razaranje tkiva, a djelovanjem na DKK1 inhibira Wnt signalni put i sprečava remodeliranje tkiva. U kasnijoj fazi bolesti, kada se smanji koncentracija TNF-α, dolazi do oslobađanja Wnt signalnog puta koji zajedno s erozijama stvorenima u ranoj fazi bolesti potiče reaktivnu osteoproliferaciju. Međutim, veza između rane faze upale i naknadnog stvaranja nove kosti u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom još je uvijek vrlo upitna, s obzirom na to da se sindezmofiti nalaze na

mjestima na kojima nema jasnih znakova upale. Nadalje, ova hipoteza ne objašnjava zašto u različitim modelima do novog stvaranja kosti dolazi neovisno o osteoklastima, odnosno zašto blokada TNF-α ne sprječava progresiju ankilozantnog spondilitisa. Prema drugoj dodatnoj hipotezi, okidač direktno aktivira stromalne stanice, što djeluje na aktivaciju puteva za stvaranje kosti, među kojima BMP-signalni put ima glavnu ulogu te dovodi do stvaranja novog tkiva neovisno o upalnom procesu ili erozivnim promjenama koje se događaju u ranoj fazi bolesti. Spomenuti okidač najvjerojatnije je mehanički pritisak u sinovioentezalnom kompleksu. Ove dvije dodatne hipoteze međusobno se ne isključuju, a relativni doprinos obaju opisanih mehanizama te točan odnos upalnog procesa i aktivacije puteva za stvaranje kosti može imati važne kliničke implikacije. Dok prva hipoteza pokazuje da rano protuupalno liječenje može spriječiti strukturna oštećenja, druga hipoteza pokazuje da je upalu i strukturna oštećenja potrebno promatrati i liječiti odvojeno.

## HISTOPATOGENEZA

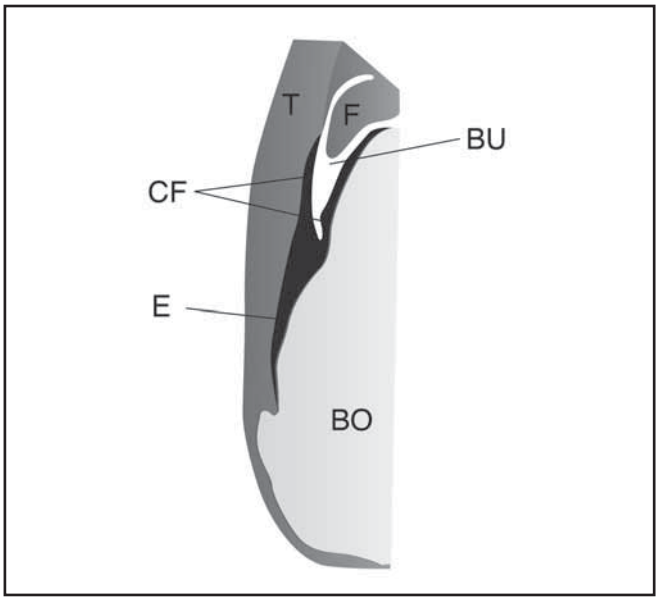
Opsežna histopatološka analiza oboljelih tkiva i organa ključni je korak u povezivanju određenih molekula ili stanica, čija je uloga opisana u *in vitro* i *in vivo* istraživanjima na životinjskim modelima, s kliničkom prezentacijom različitih bolesti kod ljudi. Unatoč tome što je u bolesnika s postavljenom dijagnozom SpA takav pristup ograničen teškom dostupnošću nekih tkiva za biopsiju, brojna histološka istraživanja pridonijela su boljem razumijevanju mehanizama koji leže u podlozi SpA te određivanju primarnog sijela upale. Već su navedeni različiti mehanizmi leže u podlozi upale, a kao moguća sijela upale danas se najčešće spominju enteze, sinovija i crijevo (50).

### Enteze

Entezitis je pojam koji se koristi za opisivanje upale na mjestima na kojima se tetive, ligamenti ili kapsule zglobova spajaju s kostima. Postoje dvije vrste enteza: fibrozne i fibrokartilaginozne. Na prvima se fibrozno tkivo tetive ili ligamenta proteže sve do kostiju, a na drugima postoje mali fibrokartilaginozni čepići na samom mjestu spajanja (51). Fibrokartilaginozne enteze su raširenije i osobito su važne za razvoj entezitisa. Zajedno s priležećom trabekularnom kosti koja podupire kortikalnu ljusku, sinovijske vreće i masna tkiva tvore tzv. entezalni organ, koji služi za prijenos pritiska na veći dio kosti (52). Pokazalo se da upravo na ovim mjestima često postoji oštećenje i stvaranje nove kosti, što bi moglo biti vrlo važno za nastanak oštećenja u bolesnika sa SpA (53). Histološka analiza mjesta na kojima se u bolesnika sa SpA razvija entezitis pokazala je pojačanu vaskularizaciju te infiltraciju makrofaga, uz nešto manji broj limfocita (54). Važno je napomenuti da između enteza i sinovije postoji bliska anatomska povezanost koja je nazvana "sinovioentezalnim kompleksom" (55). Budući da je fibrokartilaginozno tkivo avaskularno, ovisno je o sinoviji zbog podmazivanja, oksigenacije i čišćenja pa se može očekivati da bilo kakav poremećaj enteza potakne upalni odgovor u priležećoj sinoviji (slika 1) (56).

### Sinovija

U upalnim artritisima, kao što su SpA i RA, dolazi do brojnih promjena u sinoviji. Međutim, postoji nekoliko bitnih histoloških razlika između upalno promijenjene sinovije




**Slika 1. Shematski prikaz "entezalnog organa" koji se sastoji od enteze (E), fibrokartilaginoznih čepića (CF), sinovijalnih vreća (BU), masnog tkiva (F), tetive (T) i priležeće kosti (BO). Preuzeto iz Harjacek M, Lamot L, Bukovac L, Vidovic M, Joss R. Juvenile Spondyloarthritis. U: Harjaček M, ur. Challenges in Rheumatology: InTech; 2011, str. 95. Preuzeto uz dozvolu autora.**

***Figure 1 A shematic representation of "enthesal organ" that consists of the enthesis (E), two complementary fibrocartilages (FC), bursa (BU), fat tissue (F), tendon (T) and adjecent bone (BO). Reprinted from Harjacek M, Lamot L, Bukovac L, Vidovic M, Joss R. Juvenile Spondyloarthritis. In: Harjaček M, ed. Challenges in Rheumatology: InTech; 2011, p. 95. Reprinted with premission.***

bolesnika kojima je postavljena dijagnoza SpA te bolesnika s postavljenom dijagnozom RA (57). Isto je pokazala usporedba upalno promijenjene sinovije djece s postavljenom dijagnozom juvenilnog SpA (jSpA) i djece s postavljenom dijagnozom drugih oblika JIA (58). Zbog toga se smatra da su histološke promjene u sinoviji bolesnika sa SpA vrlo specifične. Glavno obilježje tih promjena je pojačana makro i mikrovaskularizacija u sloju vezivnog tkiva ispod sinovicita te infiltracija upalnih stanica među kojima su najzastupljeniji makrofazi i različite skupine limfocita T (59). Smatra se da makrofazi, zajedno s citokinima koje luče, poput proupalnog citokina TNF-α i protuupalnog IL-10, imaju ključnu ulogu u razvoju upale u tkivima. Budući da su iste stanice otkrivene i u sluznici crijeva, čak i prije no što se mogu uočiti histološki znakovi upale u sinoviji, možemo zaključiti da važnu ulogu u razvoju ove bolesti imaju i zbivanja u crijevima.

### Crijevo

Već dugo se zna da u bolesnika s postavljenom dijagnozom SpA postoji bliska povezanost upale sluznice crijeva i upale zglobova. Zanimljivo je da otprilike dvije trećine bolesnika koji boluju od SpA ima mikroskopske znakove upale crijeva bez kliničkih simptoma od probavnog sustava (60). Tako su upalne promjene crijeva u kolonu i terminalnom ileumu potvrđene u 65 % bolesnika s nediferenciranim oblikom SpA, u 90 % bolesnika s ReA potaknutim infekcijom u gastrointestinalnom sustavu te u 60 % bolesnika s AS (61). Iste promjene potvrđene su i u 16 % bolesnika s PsA (62). Ileokolonoskopija provedena u grupi od 32 odrasla bolesnika sa SpA, kojima je bolest nastupila

u dječjoj dobi, pokazala je da 81 % bolesnika ima histološke znakove upale crijeva (63,64). Upalne promjene crijeva viđene su i u 9 od 12 bolesnika mlađih od 16 godina s postavljenom dijagnozom SpA. U bolesnika kojima je učinjena i druga ileokolonoskopija, remisija upale u zglobovima uvijek je bila povezana s nestankom znakova upale u crijevima, dok je perzistencija upale u zglobovima uglavnom bila praćena i perzistencijom upale u crijevima (65). Nadalje, pokazalo se da oko 6 % bolesnika sa SpA, kojima je isključen IBD, nakon 5 do 9 godina razvije Crohnovu bolest (66). Osim toga, nedavno provedeno istraživanje pokazalo je da se koncentracija fekalnog kalprotektina, koja se inače koristi za otkrivanje IBD-a ili drugih bolesti crijeva, može koristiti za procjenu subkliničke upale crijeva (engl. *low-grade IBD*) djece s postavljenom dijagnozom ErA (67).

Razvijene su mnoge teorije kojima se pokušava objasniti veza između upale sluznice crijeva i upale zglobova u bolesnika sa SpA, a najprihvaćenije među njima upućuju na poremećaje u cirkulaciji crijevnih limfocita ili mononuklearnih stanica, osobito makrofaga (68). Migracija i navođenje limfocita k specifičnom ciljnom tkivu posredovano je kemokinskim receptorima te različitim adhezijskim molekulama poput integrina i selektina. Navođenje crijevnih limfocita određeno je specifičnom skupinom adhezijskih molekula koje pripadaju β7 podobitelji integrina, a među njima su osobito važna dva člana: α4β7 i αEβ7. Integrin α4β7 služi kao ligand za MadCAM-1 (engl. *mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1*) koji je selektivno izražen na epitelnim stanicama sluznice, dok je αEβ7 konstitutivno izražen na intraepitelnim limfocitima T u sluznici crijeva, a veže se na E-cadherin izražen na epitelnim stanicama crijeva (69). Spomenuti integrini otkriveni su na većem broju aktiviranih limfocita T iz upalno promijenjene sinovije bolesnika sa SpA, što upućuje na zaključak da su te stanice pristigle iz sluznice crijeva (70). Postoji i teorija koja govori o mogućoj ulozi bakterija iz crijeva u upali zglobova. Prema toj teoriji, u prijenosu bakterija i njihovih komponenti iz crijeva u zglobove sudjeluju makrofazi (60). U prilog tome govori spomenuta činjenica kako se u sinoviji bolesnika sa SpA nalazi povećan broj makrofaga s CD163 receptorom. Isti makrofazi u većem broju postoje u debelom crijevu bolesnika sa SpA te s Crohnovom bolešću, čak i u dijelovima koji nisu upalno promijenjeni (71). Na kraju, važno je spomenuti i nedavno predloženo alternativno objašnjenje za uočenu vezu između upale crijeva i zglobova koje se temelji na istraživanjima provedenim na mišu kod kojeg je brisanje određenih dijelova regulatornih sljedova prouzročilo prekomjerno stvaranje TNF-α, što je dovelo do pojave simptoma inače karakterističnih za SpA i Crohnovu bolest (72). Prema toj teoriji, trajna prekomjerna izloženost spomenutom citokinu posredstvom TNFRI-a (engl. *TNF receptor I*) u sinovijalnim fibroblastima i intestinalnim miofibroblastima dovodi do razvoja upale u crijevu i zglobovima, što je glavno obilježje SpA (73).

## ZAKLJUČAK

Na osnovi navedenih spoznaja o patogenezi upale i oštećenja, možemo zaključiti da je SpA bolest u kojoj do poremećaja dolazi na više razina. Prvu razinu predstavlja poremećaj u prepoznavanju patogena i aktivaciji imunološkog odgovora, drugu poremećaj u migraciji upalnih stanica, a treću poremećaj u regulaciji imunološkog sustava. Prvi korak u započinjanju upale vjerojatno je susret stanica prirođenog imunološkog sustava s nekim patogenom, do čega, prema svemu sudeći, dolazi u crijevu. Zbog poremećaja u PRR-u navedeni patogen dovodi do aktivacije stanica prirođenog imunološkog sustava i lučenja citokina, čemu zasigurno pridonosi predisponirajući HLA-genotip i poremećaj crijevne flore. S obzirom na blisku povezanost prirođenog i stečenog imunološkog sustava, jasno je da aktivacija prirođenog utječe i na aktivaciju stečenog imunološkog sustava posredstvom stanica i citokina. Kada bi poremećaj postojao samo na ovoj razini, upalni odgovor vjerojatno bi bio ograničen samo na probavni sustav, no s obzirom na to da je prisutan i poremećaj u migraciji upalnih stanica, aktivirane stanice dolaze u različite dijelove tijela te prouzročuju oštećenja na za to predisponirajućim mjestima, kao što su sinovija i enteze. Budući da je imunološki sustav vrlo dobro reguliran te da postoje brojni mehanizmi kojima se nakon odstranjenja antigena vraća u stanje mirovanja, u bolesnika sa SpA zasigurno postoji poremećaj i na ovoj razini. Naposljetku, tijek bolesti ovisi o opsegu opisanih poremećaja pa sama bolest može biti kratkotrajna, kao što je slučaj u bolesnika s ReA-om, ili može trajati godinama i prouzročiti znatna strukturna oštećenja, kao što je slučaj u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. U velikog broja bolesnika, osobito u dječjoj dobi, bolest pak ostaje nediferencirana. Nažalost, do danas nisu razvijeni pouzdani pokazatelji na temelju kojih bi se mogao odrediti tijek bolesti. Postojeće mogućnosti liječenja svode se na blokiranje upalnog odgovora na više razina, a upravo zbog toga što ne možemo procijeniti opseg poremećaja, ne možemo predvidjeti ni mogući odgovor bolesnika na liječenje.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## Literatura

1. Lamot L. Poremećaji genskoga izražaja u bolesnika s juvenilnim seronegativnim spondiloartropatijama. [doktorska disertacija]. Zagreb. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2014.
2. Melis L, Elewaut D. Progress in spondylarthritis. Immunopathogenesis of spondyloarthritis: which cells drive disease? Arthritis Res Ther. 2009;11:233.
3. Schiellerup P, Krogfelt KA, Locht H. A comparison of self-reported joint symptoms following infection with different enteric pathogens: effect of HLA-B27. J Rheumatol. 2008;35:480-7.
4. Birnbaum J, Bartlett JG, Gelber AC. Clostridium difficile: an under-recognized cause of reactive arthritis? Clin Rheumatol. 2008;27:253-5.
5. Gerard HC, Whittum-Hudson JA, Carter JD, Hudson AP. The pathogenic role of Chlamydia in spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2010;22:363-7.
6. Harjacek M, Ostojic J, Djakovic Rode O. Juvenile spondyloarthropathies associated with Mycoplasma pneumoniae infection. Clin Rheumatol. 2006;25:470-5.

7. Leirisalo-Repo M. Early arthritis and infection. Curr Opin Rheumatol 2005;17:433-9.
8. Hacquard-Bouder C, Ittah M, Breban M. Animal models of HLA-B27-associated diseases: new outcomes. Joint Bone Spine. 2006;73:132-8.
9. Ambarus C, Yeremenko N, Tak PP, Baeten D. Pathogenesis of spondyloarthritis: autoimmune or autoinflammatory? Curr Opin Rheumatol. 2012;24:351-8.
10. Tak PP, Smeets TJ, Daha MR, i sur. Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity. Arthritis Rheum. 1997;40:217-25.
11. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, i sur. Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthropathy. Arthritis Res Ther. 2005;7:R359-69.
12. Haringman JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, i sur. Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64:834-8.
13. Kruithof E, Baeten D, Van den Bosch F, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Histological evidence that infliximab treatment leads to downregulation of inflammation and tissue remodelling of the synovial membrane in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis. 2005;64:529-36.
14. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, i sur. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. Arthritis Rheum. 2001;44:186-95.
15. Kruithof E, De Rycke L, Vandooren B, i sur. Identification of synovial biomarkers of response to experimental treatment in early-phase clinical trials in spondylarthritis. Arthritis Rheum. 2006;54:1795-804.
16. Baeten D, Moller HJ, Delanghe J, Veys EM, Moestrup SK, De Keyser F. Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondylarthropathy synovitis. Arthritis Rheum. 2004;50:1611-23.
17. Fonseca JE, Edwards JC, Blades S, Goulding NJ. Macrophage subpopulations in rheumatoid synovium: reduced CD163 expression in CD4+ T lymphocyte-rich microenvironments. Arthritis Rheum. 2002;46:1210-6.
18. Baeten D, Demetter P, Cuvelier CA, i sur. Macrophages expressing the scavenger receptor CD163: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthropathy. J Pathol. 2002;196:343-50.
19. Vandooren B, Noordenbos T, Ambarus C, i sur. Absence of a classically activated macrophage cytokine signature in peripheral spondylarthritis, including psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. 2009;60:966-75.
20. Poddubnyy D, Appel H, Sieper J. Investigation of involved tissue in axial spondyloarthritis--what have we learnt from immunohistochemical studies? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24:715-9.
21. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. Arthritis Rheum. 2008;58:2307-17.
22. Mahendra A, Misra R, Aggarwal A. Th1 and Th17 Predominance in the Enthesitis-related Arthritis Form of Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol. 2009;36:1730-6.
23. Boissier MC, Assier E, Biton J, Denys A, Falgarone G, Bessis N. Regulatory T cells (Treg) in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2009;76:10-4.
24. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, i sur. CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. J Immunol. 2004;172:6435-43.
25. Nistala K, Wedderburn LR. Th17 and regulatory T cells: rebalancing pro- and anti-inflammatory forces in autoimmune arthritis. Rheumatology (Oxford). 2009;48:602-6.
26. Sukumaran S, Marzan K, Shaham B, Church JA. A child with x-linked agammaglobulinemia and enthesitis-related arthritis. Int J Rheumatol. 2011;2011:175973.
27. Kinsella TD, Espinoza L, Vasey FB. Serum complement and immunoglobulin levels in sporadic and familial ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 1975;2:308-13.
28. Veys EM, van Leare M. Serum IgG, IgM, and IgA levels in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1973;32:493-6.
29. Cowling P, Ebringer R, Ebringer A. Association of inflammation with raised serum IgA in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 1980;39:545-9.
30. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nat Rev Immunol. 2008;8:958-69.
31. Jelušić M, Malčić I, urednici Pedijatrijska reumatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 370.
32. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, i sur. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. J Immunol. 2010;184:3336-40.
33. Appel H, Maier R, Wu P, i sur. Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. Arthritis Res Ther. 2011;13:R95.
34. Moran EM, Heydrich R, Ng CT, i sur. IL-17A expression is localised to both mononuclear and polymorphonuclear synovial cell infiltrates. PLoS One. 2011;6:e24048.
35. Singh R, Aggarwal A, Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy. J Rheumatol. 2007;34:2285-90.
36. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2013;72(Suppl2):ii116-23.
37. Sieper J. Spondyloarthropathies in 2010: new insights into therapy-TNF blockade and beyond. Nat Rev Rheumatol. 2011;7:78-80.
38. Kruithof E, De Rycke L, Roth J, i sur. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. Arthritis Rheum. 2005;52:3898-909.
39. Qian BF, Tonkonogy SL, Sartor RB. Aberrant innate immune responses in TLR-ligand activated HLA-B27 transgenic rat cells. Inflamm Bowel Dis. 2008;14:1358-65.
40. Stebbings SM, Taylor C, Tannock GW, Baird MA, Highton J. The immune response to autologous bacteroides in ankylosing spondylitis is characterized by reduced interleukin 10 production. J Rheumatol. 2009;36:797-800.
41. Smith JA, Barnes MD, Hong D, DeLay ML, Inman RD, Colbert RA. Gene expression analysis of macrophages derived from ankylosing spondylitis patients reveals interferon-gamma dysregulation. Arthritis Rheum. 2008;58:1640-9.
42. Wellcome Trust Case Control C, Australo-Anglo-American Spondylitis C, Burton PR, i sur. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. Nat Genet. 2007;39:1329-37.
43. Rahman P, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Peddle L, Maksymowych WP. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2008;58:1020-5.

44. Rueda B, Orozco G, Raya E, i sur. The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2008;67:1451-4.
45. Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, i sur. Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2008;67:1305-9.
46. Kular J, Tickner J, Chim SM, Xu J. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. Clin Biochem. 2012;45:863-73.
47. Agarwal S, Misra R, Aggarwal A. Synovial fluid RANKL and matrix metalloproteinase levels in enthesitis related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2009;29:907-11.
48. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. Lancet. 2011;377:2127-37.
49. Schett G, Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. Nat Rev Rheumatol. 2012;8:656-64.
50. Jacques P, Mielants H, De Vos M, Elewaut D. Spondyloarthropathies: progress and challenges. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008;22:325-37.
51. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 1971;30:213-23.
52. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The "enthesis organ" concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. Arthritis Rheum. 2004;50:3306-13.
53. Benjamin M, Toumi H, Suzuki D, Redman S, Emery P, McGonagle D. Microdamage and altered vascularity at the enthesis-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders. Arthritis Rheum. 2007;56:224-33.
54. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, i sur. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis. 2002;61:534-7.
55. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a "synovio-entheseal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. Arthritis Rheum. 2007;56:2482-91.
56. McGonagle D, Aydin SZ, Tan AL. The synovio-entheseal complex and its role in tendon and capsular associated inflammation. J Rheumatol Suppl. 2012;89:11-4.
57. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, i sur. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. Ann Rheum Dis. 2000;59:945-53.
58. Kruithof E, Van den Bossche V, De Rycke L, i sur. Distinct synovial immunopathologic characteristics of juvenile-onset spondylarthritis and other forms of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54:2594-604.
59. Baeten D, De Keyser F. The histopathology of spondyloarthropathy. Curr Mol Med. 2004;4:1-12.
60. Jacques P, Elewaut D. Joint expedition: linking gut inflammation to arthritis. Mucosal Immunol. 2008;1:364-71.
61. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. Baillieres Clin Rheumatol. 1996;10:147-64.
62. Schatteman L, Mielants H, Veys EM, i sur. Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonoscopic study. J Rheumatol. 1995;22:680-3.
63. Mielants H, Veys EM, Joos R, Cuvelier C, De Vos M, Proot F. Late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis: relation to gut inflammation. J Rheumatol. 1987;14:459-65.
64. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, i sur. Gut inflammation in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis and evolution to adult spondyloarthropathy--a prospective study. J Rheumatol. 1993;20:1567-72.
65. Mielants H, Veys EM, Joos R, Cuvelier C, De Vos M. Repeat ileocolonoscopy in reactive arthritis. J Rheumatol 1987;14:456-8.
66. Mielants H, Veys EM, De Vos M, i sur. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. J Rheumatol. 1995;22:2266-72.
67. Stoll ML, Punaro M, Patel AS. Fecal calprotectin in children with the enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2011;38:2274-5.
68. Jacques P, Elewaut D, Mielants H. Interactions between gut inflammation and arthritis/spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2010;22:368-74.
69. Cepek KL, Shaw SK, Parker CM, i sur. Adhesion between epithelial cells and T lymphocytes mediated by E-cadherin and the alpha E beta 7 integrin. Nature. 1994;372:190-3.
70. Elewaut D, De Keyser F, Van Den Bosch F, i sur. Enrichment of T cells carrying beta7 integrins in inflamed synovial tissue from patients with early spondyloarthropathy, compared to rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1998;25:1932-7.
71. Demetter P, De Vos M, Van Huysse JA, i sur. Colon mucosa of patients both with spondyloarthritis and Crohn's disease is enriched with macrophages expressing the scavenger receptor CD163. Ann Rheum Dis. 2005;64:321-4.
72. Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, Cominelli F, Kollias G. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. Immunity. 1999;10:387-98.
73. Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, Kontoyiannis DL, Elewaut D, Kollias G. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. J Exp Med. 2008;205:331-7.

# KRIOGLOBULINEMIČNI VASKULITIS KAO MANIFESTACIJA PARANEOPLASTIČKOG SINDROMA – PRIKAZ BOLESNIKA

# CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS AS A MANIFESTATION OF PARANEOPLASTIC SYNDROME – A CASE REPORT

**Jasminka Milas-Ahić[1], Višnja Prus[1], Nela Šustić[2], Roberta Višević[1], Ivana Kovačević[1], Željka Kardum[1]**

[1] Klinički odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
[2] Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC Osijek, Josipa Huttlera 4, Osijek, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:
**Prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med.**
Klinički odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju
Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek
Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek
Tel: 031 511743, fax: 031 512191
e-mail: jmahic@mefos.hr

Zaprimljeno: 3. svibnja 2014.
Prihvaćeno: 12. svibnja 2015.

## SAŽETAK

Krioglobulinemija predstavlja prisutnost cirkulirajućih krioglobulina u serumu koji mogu dovesti do organskih oštećenja te sistemskog odgovora karakteriziranog umorom, artralgijama, purpurom, neuropatijom i glomerulonefritisom. Bolest uglavnom zahvaća male i srednje krvne žile i uzrokuje vaskulitis zbog stvaranja imunokompleksa koja sadrže krioglobuline. Miješane krioglobulinemije (tip I. i II.) najčešće su povezane s infekcijama, naročito hepatitisom C (HCV), ali se mogu javljati u sklopu limfoproliferativnih bolesti te autoimunih bolesti. Prikazali smo 75-godišnjeg bolesnika s akrocijanozom i nekrozom distalnih falangi 2. i 4. prsta lijeve šake te purpuroznim promjenama donjih ekstremiteta. Od 2001. bolesnik je liječen po hematologu zbog non-Hodgkinova limfoma želuca (MALT), a od 2002. godine kontrolira se zbog primarnog Sjogrenova sindroma. Učinjenom opsežnom obradom nađena je krioglobulinemija tip II., ali bez dokaza HCV-infekcije ili relapsa limfoproliferativne bolesti. Naknadnom obradom dokazan je slabo diferencirani adenokarcinom prostate i započeto liječenje antiandrogenom. Oko godinu dana nakon pojave simptoma akrocijanoze i digitalne nekroze kontrolnom endoskopskom obradom dokazan je i adenokarcinom želuca, bez tumorskih presadnica, te je provedeno kirurško liječenje. Međutim, postoperativno se razvija kliničko pogoršanje uz pojavu novih digitalnih nekroza na rukama te ubrzo dolazi do smrtnog ishoda pod slikom višesustavnog organskog zatajenja. Povezanost krioglobulinemije i solidnih tumora rijetko je opisana u literaturi, stoga je od izuzetnog značenja detaljna dijagnostička obrada radi što ranijeg otkrivanja osnovne bolesti.

**Ključne riječi:** krioglobulinemija, paraneoplastički sindrom, karcinom prostate, karcinom želuca.

## SUMMARY

Cryoglobulinemia refers to the presence of circulating cryoglobulins in the serum which may lead to organ damage and systemic response characterized by fatigue, arthralgias, purpura, glomerulonephritis and neuropathy. The disease mainly affects small and medium-sized blood vessels and causes vasculitis due to cryoglobulin-containing immune complexes. Mixed cryoglobulinemia (type I and II) are most often associated with infections, especially hepatitis C virus (HCV), but may occur as part of lymphoproliferative and autoimmune diseases. We present a 75 -year-old male patient with acrocyanosis and digital necrosis of the left hand and purpura of the lower extremities. Since 2001 the patient was treated for Non-Hodgkin's lymphoma of the stomach (MALT) and since 2002 for Sjogren's syndrome. Extensive diagnostic procedures revealed cryoglobulinemia type II, but without evidence of HCV infection or relapse of lymphoproliferative disorder. Furthermore, poorly differentiated prostate adenocarcinoma was diagnosed and antiandrogen treatment was initiated. One year after the onset of symptoms acrocyanosis and digital necrosis, gastric adenocarcinoma was diagnosed, without metastatic disease, and surgical treatment was performed. However, postoperatively recurrence of new digital necrosis of the hands occurred along with clinical deterioration and multiple organ failure leading to lethal outcome. Association of cryoglobulinemia and solid tumors is rarely described in the literature, so it is very important to perform comprehensive diagnostic evaluation and detect potential underlying disease as soon as possible.

**Keywords:** cryoglobulinemia, paraneoplastic syndrome, prostate cancer, gastric cancer.

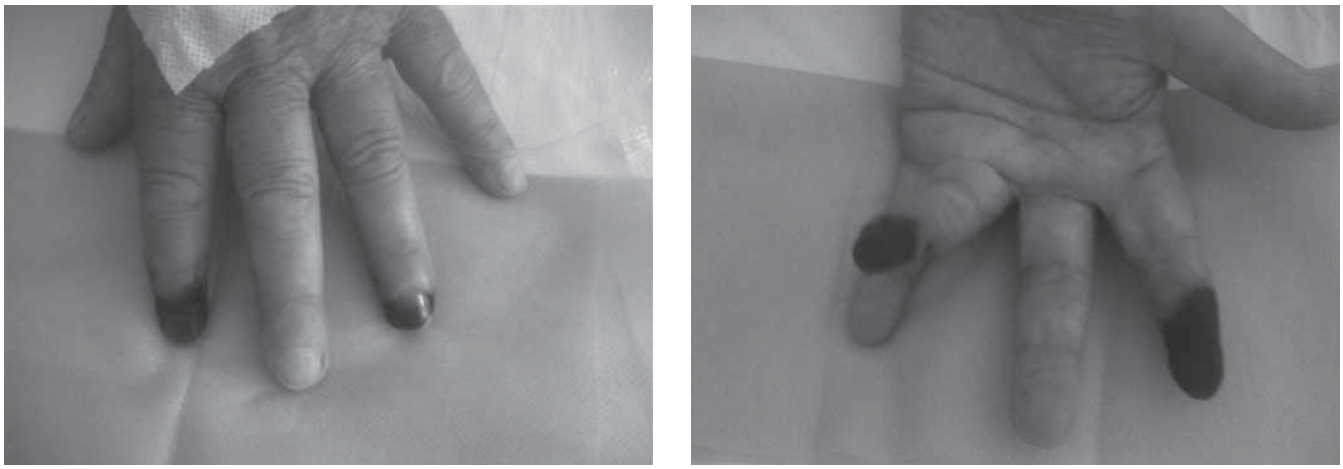
## UVOD

Vaskulitisi obuhvaćaju heterogenu skupinu sustavnih autoimunih bolesti čije je zajedničko obilježje upalno zbivanje u stijenci krvne žile. Kliničke manifestacije vaskulitisa ovise o tipu i veličini zahvaćenih krvnih žila te zahvaćenom organskom sustavu. Upravo raspon različitih očitovanja bolesti izuzetno otežava dijagnosticiranje vaskulitisa i predstavlja jedan od najvećih izazova u kliničkoj medicini. Do sada se, u nekoliko navrata, pokušavalo klasificirati ovu heterogenu skupinu bolesti radi utvrđivanja jasnih klasifikacijskih/dijagnostičkih kriterija te jedinstvene nomenklature vaskulitisa. Najnovijom nomenklaturom iz 2012. zadržana je osnovna podjela prema veličini krvne žile, a kao novost dodan je entitet kategorije vaskulitisa sa zahvaćanjem samo jednog organa te izdvajanje kategorije vaskulitisa povezanih s postojanjem antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela (Tablica 1) (1). Prema konsenzusu u Chapel Hillu iz 2012., izdvojen je i vaskulitis s vjerojatno poznatom etiologijom (tzv. sekundarni vaskulitis) u koju se ubraja i vaskulitis povezan s malignomima te krioglobulinemični vaskulitis povezan s hepatitisom C (2). Temelj su liječenja vaskulitisa glukokortikoidi, ciklofosafamid i azatioprin, a u novije vrijeme primjenjuje se rituksimab u liječenju ANCA-vaskulitisa. U pojedinim oblicima vaskulitisa dolazi u obzir i primjena mikofenolat mofetila, a u liječenju sekundarnih vaskulitisa potrebno je etiološko liječenje osnovnog uzroka bolesti (3).

Krioglobulini su imunoglobulini koji se talože na temperaturi ispod 37 °C te se ponovno otope nakon zagrijavanja. Krioglobulinemija se odnosi na postojanje cirkulirajućih krioglobulina u serumu, a to može dovesti do organskih oštećenja te sistemskog odgovora karakteriziranog umorom, artralgijama, purpurom, neuropatijom i glomerulonefritisom. Bolest uglavnom zahvaća male i srednje krvne žile i prouzročuje vaskulitis zbog stvaranja imunokompleksa koji sadrže krioglobuline. Krioglobulinemija se svrstava u tri vrste (I., II. i III.) na temelju sastava imunoglobulina. Krioglobulini tipa I. monoklonski su imunoglobulini, najčešće IgG te su klinički povezani s limfoproliferativnim bolestima, dok tipovi II. i III. predstavljaju miješane krioglobulinemije koje se sastoje od poliklonskih IgG i monoklonskih/poliklonskih IgM imunoglobulina koji imaju aktivnost reumatoidnog faktora. Miješane krioglobulinemije najčešće su povezane s infekcijama, naročito s hepatitisom C (HCV), ali se mogu javljati u sklopu limfoproliferativnih bolesti te autoimunih bolesti, dok je rijetko nepoznatog uzroka kao esencijalna krioglobulinemija. Krioglobulini su dokazani u 40-60 % bolesnika s HCV infekcijom, dok se klinički vaskulitis razvija u samo 5-10 % slučajeva (4). Krioprecipitati obično sadrže velike količine HCV antigena i/ili anti-HCV protutijela (5). Više od 90 % slučajeva krioglobulinemija poznatog su uzroka, stoga liječenje nije samo simptomatsko već je usmjereno na liječenje osnovne bolesti (6-7). Prikazali smo 75-godišnjeg bolesnika s akrocijanozom i digitalnim nekrozama lijeve šake, purpuroznim promjenama donjih ekstremiteta u kojeg je obradom nađena miješana krioglobulinemija tip II. udružena s adenokarcinomom prostate, a nakon godinu dana i adenokarcinomom želuca.

## PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazali smo 75-godišnjeg bolesnika koji je liječen na Klinici zbog naglo nastale cijanoze i nekroze distalnih falangi 2. i 4. prsta lijeve šake. Od 2001. bolesnik je liječen po hematologu zbog non-Hodgkinova limfoma želuca (MALT). U redovnim godišnjim endoskopskim kontrolama nema recidiva limfoma, uz to je provedena eradikacija Helicobacter pylori. Od 2002. liječi se malim dozama prednizona u imunološkoj ambulanti zbog primarnog Sjogrenova sindroma. U travnju 2012. bolesnik je primljen na Kliniku zbog izrazite akrocijanoze i digitalne nekroze 2. i 4. prsta lijeve šake praćene jakim bolovima. Prethodno je po vaskularnom kirurgu isključeno akutno tromboembolijsko zbivanje (Slike 1A i 1B). Nekoliko dana prije javile su se purpurozne promjene po nogama. Učinjena je opsežna obrada radi otkrivanja paraneoplastičkog procesa. U laboratorijskim nalazima nađena ubrzana SE 76 mm/3.6Ks (r.v. >50 godina 3 – 28 mm mm/3.6ks), L 11.6 (r.v. 3.4-9-7x$10^9$/L), CRP 24.6 (r.v < 5 mg/L), mikrocitna anemija (E 4.21, r.v. 4.34 -5.72x$10^{12}$/L ,Hgb 102 g/L, r.v. 138 -175g/L), Fe 4.2 (r.v. 11-32 μmol/L) , TIBC 64.3 (r.v. 49 – 72 μmol/L), feritin 33.5 (r.v. 30 – 400 μg/L), D-dimeri 1181 (r.v.<500 μg/L), blaga eritrociturija (10-15 E, r.v. 0-3) dok su ostali biokemijski nalazi bili uredni. Urinokultura je bila sterilna. U elektroforezi proteina seruma



**Slika 1A i 1B. Digitalna nekroza 2. i 4. prsta lijeve šake u 75-godišnjeg bolesnika s krioglobulinemijskim vaskulitisom.**

*Figure 1A and 1B Digital necrosis of the 2. and 4. finger of the left hand in the 75 - year old patient with cryoglobulinemic vasculitis.*

nađena M-komponenta u gama frakciji, uz uredne ukupne proteine, te IgG 3.34 g/L (r.v. 7.0-16.0), IgM 3.48 g/L (r.v. 0.4-2.3), IgA, IgE uredni. Nađeni pozitivni krioglobulini tip II. (monoklonski IgM tip lambda i poliklonski IgG), snižena C4 komponenta komplementa (<0.015, r.v. 0.1-0.4 g/L), granične vrijednosti kardiolipin IgM, dok je preostala imunološka obrada (ANF, ENA screen, ANCA, antidsDNA, LAC, RF, CCP, C3 komponenta komplementa) bila uredna. Markeri hepatitisa B i C su bili negativni, dok su tumorski biljezi prispjeli uredni osim PSA 12.0 (r.v.<4 µg/L). Citološka punkcija koštane srži bila je uredna. Ezofagogastrodudenoskopijom (EGD) nađena ulceracija antralnog dijela želuca, a prema PHD nalazu kronični aktivni gastritis uz pozitivan Helicobacter pylori zbog čega je provedeno eradikacijsko liječenje. Ultrazvuk trbuha bio je uredan, a na radiološkoj snimci torakalnih organa opisane nespecifične fibroadhezivne promjene donjih plućnih polja obostrano. S obzirom na povišeni PSA, konzultiran je urolog te je provedeno preporučeno antibiotsko liječenje. Uz antiagregacijsko, analgetsko i glukokortikoidno liječenje (pulsno liječenje metilprednizolonom 1.5-1 mg/kgTT, zatim peroralno prednison 0.5 mg/kgTT) došlo je do kliničkog poboljšanja, smanjenja bolova, ali perzistiraju nekrotične promjene distalnih falangi zahvaćenih prstiju šaka. U ambulantnim kontrolama bez promjene, prati se povišen PSA, zbog čega je u kolovozu 2012. učinjena biopsija prostate te dijagnosticiran slabo diferencirani adenokarcinom prostate i započeto liječenje antiandrogenom. U studenom 2012. ponovno hospitaliziran na Klinici zbog otežanog disanja, umora, pretibijalnih edema, uz blaže bolove u prstima šaka. Kod prijama bolesnik je kušingoidan, uz blaže tjestaste edeme oko skočnih zglobova i demarkiranom suhom nekrozom distalnih falangi 2. i 4. prsta lijeve šake. Fizikalni nalaz srca i pluća je bio uredan, a kontrolni rendgenogram pluća bez promjene. U laboratorijskim nalazima perzistira ubrzana SE, blaža leukocitoza i normocitna anemija (Hb 116 g/L). Tumorski biljezi uključujući i PSA bili su uredni, perzistira monoklonska gamapatija (IgM tip kappa), snižena C4 komponenta komplementa (<0.016, r.v. 0.1-0.4 g/L), dok krioglobulini nisu prisutni. Obradom (scintigrafija kosti, UZV trbuha) bez znakova diseminacije maligne bolesti. Učinjena je kirurška amputacija suhih nekrotičnih falangi 2. i 4. prsta lijeve šake uz postoperativno antibiotsko liječenje te postupno cijeljenje rana. Bolesnik je ponovno primljen na Kliniku u ožujku 2013. godine zbog opće slabosti, gubitka apetita te pogoršanja artralgija. Učinjen kontrolni EGD i biopsije promjena sluznice želuca, a prema PHD-nalazu dijagnosticiran adenokarcinom želuca. Tijekom ovog boravka ponovno su prisutni krioglobulini tip II., uz sniženu C4 komponentu komplementa. U svibnju 2013. obrađen na Zavodu za gastroenterologiju naše Klinike, nisu nađene tumorske presadnice te je bolesnik premješten na Kliniku za kirurgiju radi daljnjeg liječenja. Postoperativno, dolazi do kliničkog pogoršanja, pojave novih digitalnih nekroza na rukama i nogama, razvoja purpure po trupu i udovima te ubrzo i smrtnog ishoda pod slikom višesustavnog organskog zatajenja.

**Tablica 1. Podjela vaskulitisa usvojena 2012. godine na međunarodnom sastanku u Chapel Hillu**

***Table 1 2012. Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides***

| |
|---|
| **Vaskulitis velikih krvnih žila / *Large vessel vasculitis*** |
| Takayasuov arteritis / *Takayasu arteritis*<br>Gigantocelularni vaskulitis / *Giant cell arteritis* |
| **Vaskulitis srednje velikih krvnih žila / *Medium vessel vasculitis*** |
| Polyarteritis nodosa (PAN)<br>Kawasakijeva bolest / *Kawasaki's disease* |
| **Vaskulitis malih krvnih žila / *Small vessel vasculitis*** |
| **Vaskulitis povezan s protutijelima ANCA / *ANCA antibodies associated Vasculitis***<br>- Mikroskopski poliangiitis (MPA) / *Microscopic polyangitis*<br>- Granulomatoza s poliangiitisom (GPA, Wegenerova granulomatoza) / *Granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener's granulomatosis)*<br>- Eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA , Churg Straussova bolest) / *Eosinophylic granulomatosis witj polyangiitis (EGPA, Churg Strauss disease)*<br>**Vaskulitis povezan s odlaganjem imunokompleksa / *Vasculitis associated with immune complex deposition***<br>- Bolest protutijela protiv glomerularne bazalne membrane (anti-GBM) / *Antiglomerular basse membrane antibodies disease*<br>- Krioglobulinemični vaskulitis / Cryoglobulinaemic vasculitis<br>- Vaskulitis povezan s IgA (Henoch-Schönlein) / *Vasculitis associated with IgA (Henoch-Schönlein)*<br>- Hipokomplementemični urtikarijalni vaskulitis (HUV), vaskulitis s antiC1q protutijelima / *Hypocomplementaemic urticarial vasculitis (HUV), vasculitis with antiC1q antibodies* |
| **Vaskulitis različito velikih krvnih žila / *Different size vessel vasculitis*** |
| Behçetova bolest / *Behçet's disease*<br>Coganov sindrom / *Cogan's syndrome* |
| **Vaskulitis jednog organa / *Single organ vasculitis*** |
| Kožni leukocitoklastični angiitis / *Cutaneous leukocytoclastic angiitis*<br>Kožni arteritis / *Cutaneous arteritis*<br>Primarni arteritis središnjeg živčanog sustava / *Primary central nervous arteritis*<br>Izolirani aortitis / *Isolated aortitis*<br>Ostali / *other* |
| **Vaskulitis udružen sa sustavnom bolešću / *Vasculitis associated with systeme disease*** |
| Lupusni Vasculitis / *Lupus vasculitis*<br>Reumatoidni vaskulitis / *Rheumatoid vasculit*is<br>Sarkoidni vaskulitis / *Sarcoid vasculitis*<br>Ostali/*other* |
| **Vaskulitis s vjerojatno poznatom etiologijom (sekundarni) / *Vasculitis associated with probable etiology (secondary)*** |
| Krioglobulinemični vaskulitis povezan s hepatitisom C / *Hepatitis C virus – associated cryoglobulinemic vasculitis*<br>Vaskulitis povezan s hepatitisom B / *Hepatitis B virus – associated vasculitis*<br>Aortitis povezan sa sifilisom / *Syphylis – associated aortitis*<br>Vaskulitis s odlaganjem imunokompleksa povezan s primjenom lijekova / *Drug – associated immune complex vasculitis*<br>Vaskulitis udružen s protutijelima ANCA povezan s primjenom lijekova / *Drug – associated ANCA– associated Vasculitis*<br>Vaskulitis povezan s malignomima / *Cancer – associated vasculitis*<br>Ostali sekundarni vaskulitisi / *Other secondary vasculitides* |

## RASPRAVA

U ovom radu prikazali smo 75-godišnjeg bolesnika s novonastalom digitalnom ishemijom i nekrozom, purpurom te miješanom krioglobulinemijom, a u kojeg su dijagnosticirana dva solidna tumora (karcinom prostate i želuca). Bolesnici sa sistemnim autoimunim bolestima kao što je Sjogrenov sindrom mogu imati miješanu krioglobulinemiju te povećan rizik za razvoj B-staničnih limfoma (8). Naš bolesnik je prije desetak godina liječen zbog

limfoma želuca MALT te Sjogrenova sindroma. Nadalje, u bolesnika s malignim bolestima, naročito s hematološkim malignomima, mogu se javiti razni oblici vaskulitisa (9), dok je rjeđa povezanost solidnih tumora i vaskulitisa (10). Opisano je 15 bolesnika u kojih se unutar godine dana javio vaskulitis i solidni tumor, većinom starije životne dobi (srednja dob 72,5 godina), a najčešći malignomi bili su karcinomi mokraćnog trakta, pluća i probavnog trakta (11). Nadalje, analizirani su podaci 238 bolesnika sa simptomatskom krioglobulinemijom unatrag 30 godina te se kao najčešći uzroci smrti navode bolesti jetara (uključujući karcinome jetara), limfomi i mijeloproliferativne bolesti te kardiovaskularni događaji. Rjeđi uzroci smrti bili su sepsa, neurološki sindromi, nefropatije, maligne bolesti i vaskulitis (12). Digitalna ishemija povezana je s malignomom (uglavnom solidnih tumora) u 0,07 % slučajeva. Vaskulitis je samo jedan od patofizioloških mehanizama, dok i drugi čimbenici mogu biti uključeni: simpatička hiperaktivnost, pojačana viskoznost ili koagulacija, sekrecija tumorskih vazoaktivnih tvari, kemoterapija. Rak probavnog trakta (jednjaka, želuca, tankog crijeva ili kolona) pronađen je u jedne trećine bolesnika. Digitalna ishemija nestala je nakon uspješnog liječenja malignoma u 50 % bolesnika koji su postigli potpunu remisiju bolesti (13-14). Opisan je bolesnik s gangrenom prstiju šaka i stopala kao posljedica krioglobulinemije u kojeg je obradom dokazan multipli mijelom (15). U našeg bolesnika bila je riječ o miješanoj krioglobulinemiji s razvojem digitalnih nekroza kao posljedica paraneoplastičkog imunosnog procesa u sklopu malignoma čak dva solidna organa. Unatoč imunosupresivnom liječenju te liječenju osnovne maligne bolesti, došlo je do smrtnog ishoda. Stoga se nameće zaključak da kronični ili perzistentni vaskulitis s lošim odgovorom na terapiju, naročito u starijih bolesnika, može upućivati na suspektni maligni proces.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## LITERATURA

1. Anic B. Nova klasifikacija vaskulitisa. Lijec Vjesn. 2014;136(7-8):226-8.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, i sur. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11.
3. Kaliterna DM, Perkovic D. Sindrom vaskulitisa - Uvod. Lijec Vjesn. 2014;136(7-8):224-5.
4. Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub PP. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. Rheumatology (Oxford). 2007;46(8):1234-42.
5. Minopetrou M, Hadziyannis E, Deutsch M, i sur. Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia: cryoglobulin type and anti-HCV profile. Clin Vaccine Immunol. 2013;20(5):698-703.
6. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. Lancet. 2012;379(9813):348-60.
7. Takada S, Shimizu T, Hadano Y, i sur. Cryoglobulinemia (review). Mol Med Rep. 2012;6(1):3-8.
8. Perez-Alamino R, Espinoza LR. Non-infectious cryoglobulinemia vasculitis (CryoVas): update on clinical and therapeutic approach. Curr Rheumatol Rep. 2014;16(5):420.
9. Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. Ann Rheum Dis. 2001;60(5):433-41.
10. Kurzrock R, Cohen PR, Markowitz A. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. A case report and review of the literature. Arch Intern Med. 1994;154(3):334-40.
11. Solans-Laque R, Bosch-Gil JA, Perez-Bocanegra C, i sur. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. J Rheumatol. 2008;35(2):294-304.
12. Saccardo E, Novati P, Sironi D, Castelnovo L, Rinaldi G, Monti G. Causes of death in symptomatic cryoglobulinemia: 30 years of observation in a Department of Internal Medicine. Dig Liver Dis. 2007;39 (Suppl 1):S52-4.
13. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, i sur. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. Arthritis Rheum. 2007;57(8):1473-80.
14. Peschken CA, Walker SL, El-Gabalawy HS, Dancia S. Digital necrosis as a paraneoplastic syndrome. J Clin Rheumatol. 1997;3(6):339-42.
15. Vacula I, Ambrozy E, Makovnik M, Stvrtina S, Babal P, Stvrtinova V. Cryoglobulinemia manifested by gangraene of almost all fingers and toes. Int Angiol. 2010;29(6):560-4.

# ❖ LIJEČENJE SPONDILOARTRITISA, UKLJUČUJUĆI ANKILOZANTNI SPONDILITIS I PSORIJATIČNI ARTRITIS, PREMA ZADANOM CILJU: PREPORUKE MEĐUNARODNE RADNE GRUPE

Za mnoge bolesti određeni su jasni terapijski ciljevi npr. za šećernu bolest, arterijsku hipertenziju, a među reumatskim bolestima to je reumatoidni artritis. Takvo liječenje prema zadanom cilju (engl. treat to target, skr. T2T) pojavljuje se i za spondiloartritise (SpA). Naime, u posljednjem desetljeću postignut je napredak, što je rezultiralo promjenama kojima se postiže bolji ishod. Stoga postoji potreba za definiranjem ciljeva liječenja u SpA i donošenjem preporuka za postizanje ciljeva liječenja T2T strategijom. Prije donošenja smjernica učinjen je sustavni pregled literature, kojim nije nađeno podataka o randomiziranim kliničkim studijama T2T pristupa u odnosu na rutinski pristup liječenju SpA. Ipak, nađeno je 14 studija o ankilozantnom spondilitisu i 7 studija o psorijatičnom artritisu T2T strategija s vremenski definiranim ishodima, za informaciju radnoj skupini. Na osnovi tih rezultata i mišljenja međunarodne grupe stručnjaka i pacijenata raspravljene su i razvijene preporuke prema načelima Delphi procesa, sa stupnjem preporuke i snagom dokaza. Radna grupa se složila oko 5 općih načela (Tablica 1.) i 11 preporuka, od kojih 9 za cijelu grupu bolesti (Tablica 2.) i po dvije za a) aksijalni SpA (Tablica 3.), b) periferni SpA (Tablica 4.) i c) psorijatični artritis (Tablica 5.).

**Tablica 1. T2T preporuke za spondiloartritise: opća načela**

| Zajednička načela | | Snaga dokaza[a] | Stupanj preporuke[b] | Snaga preporuke[c] |
|---|---|---|---|---|
| A | Ciljevi liječenja zasnovani na zajedničkoj odluci bolesnika i reumatologa. | 5 | D | 9.7±0.8 |
| B | SpA i PsA često su složene sistemske bolesti; za zbrinjavanje mišićno-koštanih i izvanzglobnih manifestacija nužna je koordinacija između reumatologa i drugih specijalista. | 5 | D | 9.5±0.92 |
| C | Primarni cilj liječenja bolesnika sa SpA i/ili PsA jest nadzorom nad simptomima, prevencijom strukturnih oštećenja, normalizacijom funkcije, izbjegavanjem toksičnosti i minimaliziranjem komorbidnosti maksimalizirati dugoročni HRQoL. | 5d | D | 9.6±0.67 |
| D | Potiskivanje upale vjerojatno je važno za postizanje tih ciljeva. | 5d | D | 9.1±1.04 |
| E | T2T mjerenjem aktivnosti bolesti i prilagođavanjem terapije doprinosi optimizaciji kratkoročnog i dugoročnog ishoda. | 5d | D | 9.2±1.11 |

**Tablica 2. Zajedničke T2T preporuke za sve spondiloartritise**

| Preporuka | | Snaga dokaza[a] | Stupanj preporuke[b] | Snaga preporuke[c] |
|---|---|---|---|---|
| 1. | Ključni cilj liječenja treba biti klinička remisija / neaktivna bolest koja zahvaća mišićno-koštani sustav (artritis, daktilitis, entezitis, aksijalna bolest), uzimajući u obzir i izvanzglobne manifestacije. | 5[d] | D | 9.5±0.77 |
| 2. | Cilj liječenja treba individualizirati prema trenutačnim manifestacijama bolesti. | 5 | D | 9.3±1.03 |
| 3. | Klinička remisija / neaktivna bolest definira se kao odsutnost kliničkih i laboratorijskih dokaza o znatnoj upalnoj aktivnosti bolesti. | 5 | D | 9.0±1.41 |
| 4. | Niska/minimalna aktivnost bolesti može biti alternativni cilj liječenja. | 5[d] | D | 9.4±0.91 |
| 5. | Aktivnost bolesti treba mjeriti na temelju kliničkih znakova i simptoma, kao i reaktanata akutne faze. | 5[d] | D | 9.4±1.14 |
| 6. | Na izbor pokazatelja aktivnosti bolesti i razinu ciljne vrijednosti mogu utjecati komorbidnosti, čimbenici koji se odnose na samog bolesnika te rizici povezani s lijekovima. | 5 | D | 9.4±1.02 |
| 7. | Kada se cilj jednom postigne, bilo bi idealno održavati ga za vrijeme cijelog tijeka bolesti. | 5[d] | D | 9.4±0.76 |
| 8. | Bolesnika treba primjereno informirati i uključiti u raspravu o cilju liječenja i o rizicima/koristima od planirane strategije za postizanje cilja. | 5 | D | 9.8±0.50 |
| 9. | Osim procjene pokazatelja aktivnosti bolesti, pri donošenju kliničkih odluka treba uzeti u obzir i strukturne promjene, izvanzglobne manifestacije, komorbidnosti i rizike od liječenja. | 5 | D | 9.5±0.81 |

**Tablica 3. T2T preporuke za aksijalni spondiloartritis**

| Preporuka | | Snaga dokaza[a] | Stupanj preporuke[b] | Snaga preporuke[c] |
|---|---|---|---|---|
| 10. | U rutinskoj kliničkoj praksi treba redovito određivati i dokumentirati validirane složene pokazatelje bolesti, npr. BASDAI plus reaktanti akutne faze ili ASDAS, sa ili bez pokazatelja funkcije, npr. BASFI i njima se voditi pri donošenju odluka o liječenju; učestalost određivanja ovisi o stupnju aktivnosti bolesti | 5 | D | 9.3±0.95 |
| 11. | Pri određivanju kliničkih ciljeva mogu se uzeti u obzir i drugi čimbenici, poput aksijalne upale vidljive na MRI, radiografski vidljive progresije perifernih i izvanzglobnih mišićno-koštanih manifestacija, kao i komorbidnosti | 5[d] | D | 9.3±0.80 |

**Tablica 4. T2T preporuke za periferni spondiloartritis**

| | Preporuka | Snaga dokaza[a] | Stupanj preporuke[b] | Snaga preporuke[c] |
|---|---|---|---|---|
| 10 | U rutinskoj kliničkoj praksi treba redovito određivati i dokumentirati kvantificirane pokazatelje aktivnosti bolesti koji odražavaju individualne periferne mišićno-koštane manifestacije (artritis, daktilitis, entezitis) i njima se voditi pri donošenju odluka o liječenju; učestalost određivanja ovisi o stupnju aktivnosti bolesti | 5 | D | 9.3±0.85 |
| 11 | Pri donošenju odluka mogu se uzeti u obzir i drugi čimbenici, poput spinalnih i izvanzglobnih manifestacija, rezultata slikovnih pretraga, promjena funkcije / kvalitete života, kao i komorbidnosti | 5 | D | 9.4±0.78 |

**Tablica 5. T2T preporuke za psorijatični artritis**

| | Preporuka | Snaga dokaza[a] | Stupanj preporuke[b] | Snaga preporuke[c] |
|---|---|---|---|---|
| 10. | U rutinskoj kliničkoj praksi treba redovito određivati i dokumentirati validirane mišićno-koštane pokazatelje aktivnosti bolesti (artritis, daktilitis, entezitis, aksijalna bolest) i njima se voditi pri donošenju odluka o liječenju; učestalost određivanja ovisi o stupnju aktivnosti bolesti; u obzir treba uzeti i kožne manifestacije | 5 | D | 9.4±0.78 |
| 11. | Pri donošenju odluka mogu se uzeti u obzir i drugi čimbenici, poput spinalnih i izvanzglobnih manifestacija, rezultata slikovnih pretraga, promjena funkcije / kvalitete života, kao i komorbidnosti | 5 | D | 9.3±1.00 |

Glavni cilj liječenja, u zajedničkoj odluci s pacijentom, jest remisija, dok je alternativni cilj niska aktivnost bolesti. Radi postizanja navedenog cilja potrebne su kontrole u redovitim intervalima i prilagođavanje terapije. Dodatne preporuke odnose se na izvanzglobne i izvanmišićne aspekte i druge važne čimbenike, kao što su komorbiditeti. Iako je stupanj dokaza uglavnom bio relativno nizak, prosječna snaga za sve preporuke jest 9 – 10 (10 maksimalno slaganje). Na kraju su definirana područja istraživanja. Kao i kod drugih preporuka, i ove treba revidirati i osvježivati svakih 4 – 5 godina radi uključivanja novih dostupnih podataka o snazi dokaza.

**Simeon Grazio**

*(Izvor: Smolen JS, Braun J, Dougados M. i sur. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2014;73:6-16.)*

# POVEZANOST UPALNIH MARKERA, SERUMSKIH LIPIDA I RIZIKA OD KARDIOVASKULARNIH INCIDENATA U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Bolesnici s reumatoidnim artritisom (RA) imaju povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti (engl. skr. CVD) u usporedbi s općom populacijom. RA je povezan s dvostruko do trostruko višim rizikom od infarkta miokarda (MI) i 50 % višim rizikom od razvoja moždanog udara. Bolesnici s RA također imaju disproporcionalno viši mortalitet od kardiovaskularnih bolesti. Razlozi za povišeni rizik nisu dovoljno jasni. Neki dobro poznati rizični faktori za razvoj CVD, kao što su pušenje i povišene vrijednosti CRP, imaju veću prevalenciju kod bolesnika s RA u odnosu na osobe bez RA, ali oni objašnjavaju samo dio opaženog rizika od CVD kod osoba s RA. Nedavna studija pokazala je da je 63 % bolesnika s umjerenim kardiovaskularnim rizikom imalo karotidne plakove verificirane ultrazvukom i kada se upotrebljavala modificirana EULAR-ova sistemska evaluacija koronarnog rizika (mSCORE), bodovni sustav prilagođen osobama s RA. Stoga su potrebne dodatne studije kako bi se detektirali biomarkeri kao model za rizik predviđanja CVD-a. Brojne studije uputile su na povezanost biljega aktivnosti RA i CVD-rizik zbog sistemskog upalnog procesa kod RA. CRP i sedimentacija eritrocita (SE) važni su serumski biljezi aktivnosti RA. U općoj populaciji razina CRP-a >3 mg/L povezana je s povišenim rizikom od CVD-a. Sedamdeset posto bolesnika s RA može imati povećane vrijednosti CRP-a >3 mg/L. Ipak, postoji premalo podataka i studija koje uspoređuju ova dva upalna parametra i njihovu povezanost s KV-rizikom u istoj studiji. S obzirom na navedeno, cilj studije bio je proučiti povezanost serumskih upalnih parametara (sedimentacija eritrocita i C reaktivni proteini) i mjera serumskih lipida (lipoproteini niske gustoće – LDL-kolesterol i lipoproteini visoke gustoće – HDL-kolesterol) u usporedbi s rizikom od infarkta miokarda (MI) i ishemičnog moždanog udara (IS) među bolesnicima s RA.

Provedena je retrospektivna kohortna studija prikupljanjem podataka od 2005. do 2010. godine u SAD-u. Kriteriji su bili: (1) bolesnici s dijagnozom RA koju su postavila dva ili više liječnika s razmakom od 7 do 365 dana, (2) bolesnici s kontinuiranom medicinskom i farmakološkom terapijom tijekom minimalno 180 dana te (3) postojanje najmanje jednog od četiri laboratorijska testa (CRP, ESR, HDL ili LDL-kolesterol) tijekom razdoblja probira ili praćenja. Bolesnici su praćeni od prvog dana kada su zadovoljeni 1. i 2. kriterij, a kraj praćenja bila je hospitalizacija zbog IS ili MI, smrt, gubitak zdravstvenog osiguranja ili dan 31. 12. 2010. koji je određen kao datum završetka studije. Izračunata je incidencija za MI i IS prilagođena dobi,

a procijenjena je nezavisna povezanost između laboratorijskih parametara i ishoda.

Identificirano je 44 418 RA bolesnika (medijan godina 49 godina; 76 % žena). Tijekom vremena probira 29 % bolesnika imalo je hipertenziju, 10 % dijabetes, 17 % uzimalo je statine, a 5 % nestatinske lijekove za smanjenje razine lipida. CRP >10 mg/L je u usporedbi s CRP < 1 mg/L bio povezan s povišenim rizikom za MI (HR 2,12; 95%, CI 1,02 do 4,38). Također SE >42 mm/h, u usporedbi sa SE <14 mm/h, povezana je s povišenim rizikom za MI (HR 2,53; 95% CI 1.48 do 4,31) i IS (HR 2,51; 95% CI 1,33 do 4,75). Vrijednost HDL kolesterola ≥ 60 mg/dL (1,6 mmol/L) u usporedbi sa < 40 mg/dL (1 mmol/L) povezana je s nižim rizikom za MI (HR 0,37; 0,21 do 0,66). Povezanost između LDL i MI nije bila linearna; najniži rizik uočen je kod bolesnika s LDL koncentracijom između 70 mg/L (1,8 mmol/L) i 100 mg/L (2.6 mmol/L). Nije zapažena znatna povezanost između LDL i IS.

Studija podupire hipotezu da sistemska upala povezana s RA ima važnu ulogu u određivanju kardiovaskularnog rizika i složenog odnosa između LDL i kardiovaskularnog rizika.

Mora se imati na umu da su publicirane studije sa suprotnim rezultatima o povezanosti između dislipidemije i CVD-rizika u bolesnika s RA. Na primjer, u populaciji s uznapredovalim bolestima kao što su zatajenje srca ili zadnji stadij bubrežne bolesti, visoke doze LDL-kolesterola paradoksalno su bile povezane s boljom stopom preživljenja. Povezanost između niskog LDL-kolesterola i visokog CVD-rizika mogu dijeliti istu etiologiju „obrnute epidemiologije" kardiovaskularnih rizičnih faktora u takvim populacijama. Alternativno objašnjenje moglo bi biti da je povezanost između kolesterola i CVD-rizika drukčije kod bolesnika s RA u odnosu na opću populaciju. Tako je ustanovljeno da je jaka upala povezana s niskim razinama kolesterola, a randomizirane studije pokazale su povećane vrijednosti HDL i LDL-kolesterola ubrzo nakon uvođenja terapije među bolesnicima s agresivnim RA. Nedavna studija pokazala je da su genetski čimbenici povezani s RA u pozitivnom odnosu sa smanjenjem razine LDL-kolesterola među takvim bolesnicima. Rezultat pozitivne i znatne povezanosti između upalnih markera i CVD-rizika dokazan ovom studijom u suglasnosti je s prijašnjim studijama. CRP >3 mg/L u pozitivnoj je korelaciji s povećanim CVD-rizikom u općoj populaciji, a provedeno istraživanje Zhanga i suradnika sugerira da povišeni CRP povećava CVD-rizik više nego u općoj populaciji. Povezanost između CRP i CVD-rizika u ovoj studiji slična je za povećanje do 30 mg/L, a iznad te vrijednosti još se jače povećala. Studija naglašava važnu ulogu upale koja je povezana s određivanjem CVD-rizika za pojedinog bolesnika i sugerira potencijalni mehanizam liječenja RA kako bi se smanjila upala koja ima pogodan učinak na CVD-rizik. Zbog toga što bi upalni markeri i upotreba lijekova u RA mogli biti međusobno ovisni, provedena je analiza osjetljivosti. Rezultati su bili slični onima u glavnoj analizi. U dodatku je provedena i neovisna studija u podgrupi bolesnika koji nisu uzimali statine. Izostavljanje statina nije imalo utjecaj na povećanje učestalosti MI. Unatoč velikom broju RA bolesnika, u studiji je bio relativno mali broj MI i IS, zbog čega je otežana interpretacija. Još jedno ograničenje studije jest nedostatak informacija o rizičnim faktorima za CVD kao što su pušenje, krvni tlak i siromaštvo. Šestomjesečno praćenje možda nije dostatno dugo za verifikaciju komorbiditeta, CVD-rizičnih faktora kao i povijesti CVD-a. Još jedno ograničenje studije jest da se ne može jamčiti da su lipidi mjereni u tijeku primjene dijete. Unatoč ograničenjima studije, rezultati naglašavaju važnost uloge sistemske upale kod RA u određivanju CVD-rizika i donosi dodatne dokaze o složenoj svezi između dislipidemije i CVD-rizika kod tih bolesnika.

**Hana Skala Kavanagh**

*(Izvor: Zhang J, Chen L, Delzell E i sur. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2014;73:1301-1308.)*

# CIJEPLJENJE I BIOLOŠKI LIJEKOVI

Bolesnici s autoimunim reumatskim bolestima (AIRD) podložniji su infekcijskim komplikacijama tijekom svoje bolesti s posljedičnim morbiditetom i mortalitetom. To je rezultat same bolesti koja je često povezana s drugim patološkim stanjima, ali i liječenja imunosupresivnim i imunomodulirajućim lijekovima. U bolesnika s reumatoidnim artritisom incidencija ozbiljnih infekcija procijenjena je dvostruko većom u odnosu na opću populaciju, a u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) infekcija može biti odgovorna za 25 % smrtnosti. Najčešće infekcije odgovorne za hospitalizaciju i/ili smrt među bolesnicima s AIRD prouzročene su bakterijama Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae, za koje postoji cjepivo. U posljednjih 50-60 godina liječenje bolesnika s AIRD-om bilo je temeljeno na kombinaciji glukokortikoida i DMARDs-a. U prošlom desetljeću postignut je veliki napredak u liječenju uvođenjem bioloških lijekova. Ovi lijekovi, iako vrlo učinkoviti, imaju nuspojave, uključujući povećani rizik od infekcija. Bolesnici s RA koji su na terapiji TNF-α inhibitorima posebno su osjetljivi na infekcije tijekom prva tri mjeseca primjene. Takvo liječenje povezano je i s povećanim rizikom za razvoj tuberkuloze i smrtnim ishodom u bolesnika s pneumokoknom infekcijom. Anakinra, koja blokira receptor interleukin-1, posebice u visokim dozama, također može povećati rizik u bolesnika koji imaju pridruženu bolest. Nasuprot tome, u bolesnika s RA nije otkriven znatno povišen rizik od ozbiljnih infekcija tijekom liječenja rituksimabom (RTX) ili abataceptom. Međutim, u bolesnika koji imaju SLE prvih 6 mjeseci na terapiji RTX više od tri aplikacije povećavaju prijemljivost za infekciju. Dugoročni sigurnosni profil za belimumab kod SLE pokazao je da je incidencija sveukupnih i /ili ozbiljnih infekcija bila slična ili malo viša kao u bolesnika koji su primali biološku terapiju u usporedbi s placebom (u obje grupe u usporedbi sa standardnom terapijom na početku). Učestalost ozbiljnih infekcija koje su povećane

tijekom godinu dana bile su stabilne ili su se smanjivale tijekom iduće tri godine za vrijeme terapije belimumabom.
Neke infekcije mogu se prevenirati cijepljenjem i treba razmotriti koje bi imunizacije bile smislene za ove bolesnike budući da za imunokompromitirane osobe vrijede specifične preporuke. Važno je odrediti da bolesnici s AIRD-om imaju uobičajeni odgovor na cijepljenje. Ovi bolesnici pokazali su dvosmislene rezultate u mogućnostima povećanja odgovora antitijela na cjepivo gripe. Lijekovi i autoimuna bolest mogu utjecati na odgovor na cijepljenje; drugi čimbenici koji utječu na odgovor uključuju višu dob, komorbiditet, preboljenu gripu ili prijašnje cijepljenje. Većina studija o sigurnosti cijepljenja pokazala je odgovarajući sigurnosni profil, sa samo umjerenim i prolaznim nuspojavama. Postavlja se više pitanja, primjerice koja je uloga bioloških lijekova na smanjenje imunološkog odgovora na cjepivo ili može li to utjecati na učinkovitost cjepiva, kao i potreba za više informacija o sigurnosnom profilu cjepiva za ovu specifičnu grupu bolesnika. Publicirane su preporuke o upotrebi cjepiva u bolesnika s AIRD-om na konvencionalnim imunosupresivima, međutim za bolesnike koji su na biološkoj terapiji takvih preporuka nema. Pretražen je Medline putem PubMed-a od 1970. do siječnja 2014. upotrebom MESH termina u kombinaciji s AIRD-om, biološki lijekovi i cijepljenje. U obzir su došle samo publikacije na engleskom jeziku s promatranom dobnom skupinom starijom od 18 godina. Cilj ovog preglednog rada bio je učiniti sistemsku analizu podataka o cjepivima i biološkim lijekovima i razmotriti preporuke za cijepljenje odraslih bolesnika s autoimunim reumatskim bolestima liječenima biološkom terapijom. Ne postoje studije o učinkovitosti cijepljenja u prevenciji infekcije jer se u većini studija koristio serološki odgovor kao primarni cilj. Važan je nalaz i neuniformnost u opisu seroloških ciljeva među studijama npr. serokonverzije, seroprotekcije i seroodgovora.
Liječenje anti-TNF-α blokatorima može reducirati imunogeničnost cjepiva koja je bila namijenjena prevenciji potencijalnih morbiditeta i letalne infekcije. Ti lijekovi mogu u osoba oboljelih od RA ili druge reumatske bolesti reducirati stvaranje protutijela na cjepivo H. influenze, iako je odgovor još uvijek dovoljno velik da osigura učinkovito cijeljenje. Rezultati su proturječni jer pojedine studije ne upućuju na smanjeno stvaranje protutijela. Većina studija pokazala je da cijepljenje u ovih bolesnika ne osigurava stvaranje protutijela u adekvatnoj koncentraciji koja bi garantirala zaštitu protiv iste bolesti. U recentnoj studiji Franca et all. proučavana je imunogeničnost cjepiva H. influenze u bolesnika s RA i spondiloartritisima (SpA) koji su liječeni različitim TNF-α inhibitorima i nađeno je da je stvaranje protutijela u bolesnika sa SpA reducirano samo u onih koji su liječeni infliksimabom i adalimumabom, ali ne i u onih liječenih etanerceptom. Nikakvo objašnjenje nije ponuđeno za otkrivene razlike. Većina studija o cijepljenju u bolesnika s AIRD-om upućuje na kratkoročni serološki odgovor. Važno je evaluirati postojanje protektivnih protutijela s vremena na vrijeme kao indikatora preostale zaštite kao i potrebe za ponovnim cijepljenjem. Kapetanović i sur. pokazali su da bolesnici s RA i SpA liječeni TNF-α inhibitorima nakon cijepljenja pneumokokom nakon godinu i pol imaju znatno smanjenje zaštitnih protutijela koje pada na razinu sličnu onoj prije samog cijepljenja. Stoga se ponovno cijepljenje pneumokokom preporučuje učiniti godinu i pol nakon inicijalnog cijepljenja (a ne nakon pet godina, što je sadašnja praksa). Međutim, još ne znamo vrijednost ovih nalaza u odnosu na kliničku učinkovitost. Jedna je studija upozorila na tranzitorno pogoršanje zglobnih tegoba jedan tjedan po cijepljenju pneumokokom, iako nije bilo pojave relapsa AIRD-a u bolesnika koji su cijepljeni H. influenzae ili pneumokoknim cjepivom, a liječeni su TNF-α inhibitorima.
Cijepljenje dakle može biti učinkovita metoda za prevenciju određenih infekcija koje mogu prouzročiti znatan morbiditet i mortalitet u bolesnika s AIRD-om na biološkoj terapiji. Podaci o učinkovitosti i sigurnosti vakcinacije u ovih bolesnika još se očekuju, ali moguće je iznijeti okvirne praktične preporuke za bolesnike s AIRD na biološkoj terapiji na osnovi dosadašnjih dostupnih dokaza. Preporučuje se:

1. Procjena statusa cijepljenja prije uvođenja biološke terapije. Posebna pozornost trebala bi se posvetiti bolesnicima koji nisu uredno cijepljeni.
2. Vrijeme cijepljenja: cijepljenje može biti primijenjeno tijekom terapije TNF-α inhibitorima, a idealno bi bilo prije primjene bioloških lijekova koji prouzročuju pad u B stanicama. U oba slučaja cijepljenje treba učiniti u stabilnoj fazi bolesti.
3. Živa oslabljena cjepiva treba izbjegavati.
4. Preporučuje se inaktivirano cjepivo za influenzu i pneumokok.
5. Cijepljenje toksoidom tetanusa trebalo bi se primjenjivati kao u općoj populaciji.

Druga cjepiva i preporuke:
HPV, H. influenzae B, meningokok, varicella-zoster, hepatitis A i B – ne postoje podaci o učinkovitosti i sigurnosti kod ovih bolesnika. Stoga preporučujemo isti pristup i opće preporuke za bolesnike s AIRD-om.

**Hana Skala Kavanagh**

*(Izvor: Ferreira I, Isenberg D. Vaccines and biologics. Ann Rheum Dis. 2014;73:1446-1454.)*

# 50 GODINA OD SMRTI PROF. DR. OSKARA PLEVKA

Dana 24. travnja 2015. navršava se pedeset godina otkako nas je napustio prof. dr. Oskar Plevko. Preminuo je neočekivano, u punom zamahu snage i stvaralačkoga rada. Nije se tužio ni na kakve tegobe, tek se sjećam da se njegova supruga požalila gospođi Ljubici Krhin, tadašnjoj tajnici Klinike, da se kući vraća suviše iscrpljen. No, nenadano ga je snašla visoka tahikardija koja se nije mogla suzbiti i srce je, potpuno iscrpljeno, prestalo kucati.
Oskar Plevko rođen je 26. rujna 1916. godine u Zadru. Osnovnu je školu polazio u Zadru i Splitu, a 1934. godine maturirao je u II. klasičnoj gimnaziji u Zagrebu. Studij medicine završio je u Zagrebu 1941. godine, potom obavio propisani liječnički staž te radio na jednom neurološkom odjelu (nije mi poznato kojem), a 1945. godine postao je sanitetski oficir JNA i obavljao svoj posao na različitim dužnostima. Godine 1950. položio je specijalistički ispit iz fizikalne medicine u Vojno-medicinskoj akademiji JNA u Beogradu.
Kad je u srpnju 1953. g. preveden u "rezervu", primljen je kao asistent na Neuropsihijatrijsku kliniku Medicinskoga fakulteta u Zagrebu, na kojoj je bio šef odjela za fizikalnu terapiju. Godine 1956. obranio je doktorsku disertaciju iz područja reumatologije – kao prvi iz te grane medicine na zagrebačkome sveučilištu – i tako postao prvi doktor medicinskih znanosti iz reumatologije u nas. Habilitirao se 1957. g. na zagrebačkom Medicinskom fakultetu, iz predmeta Fizikalna medicina i rehabilitacija. Šest je mjeseci proveo u Ujedinjenom Kraljevstvu kao stipendist Svjetske zdravstvene organizacije, a po povratku je imenovan za honorarnoga predavača iz već navedenog predmeta na zagrebačkom Medicinskom fakultetu. Još jedan boravak u inozemstvu znatno je utjecao na njegovu daljnju medicinsku djelatnost: 1959. boravio je u Sjedinjenim Američkim Državama, na reumatološkoj klinici profesora J. L. Hollandera u Philadelphiji (u tada objavljenome izdanju njegova udžbenika reumatologije nalazi se i zahvala Oskaru Plevku na suradnji). Po povratku u Zagreb, izabran je za sveučilišnoga docenta za već spomenuti predmet i za predstojnika istoimenoga Zavoda koji je pod njegovim vodstvom izgrađen u Kliničkom bolničkom centru na Rebru. Vodio ga je do svoje iznenadne smrti. Tomu se zavodu pripojio i Zavod za balneoklimatologiju tadašnje Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti u Demetrovoj 18 u Zagrebu. U sklopu rada toga balneoklimatološkog zavoda, nastojao je uspostaviti suradnju s hrvatskim termalnim i klimatskim lječilištima, a osobito s bolničkim odjelom lječilišta u Lipiku, gdje je utro putove rehabilitacije neuroloških bolesnika.
U svojem stručnom radu posebice se posvetio reumatskim bolesnicima. U našoj se reumatološkoj literaturi prvi put javio baš na stranicama ovoga časopisa, objavivši 1956. pregledni članak o neuropatskoj bolesti zglobova (što je prethodno prikazao kao predavanje u reumatološkoj sekciji tadašnjega ZLHa; Plevko O. Neuropatske bolesti zglobova. Reumatizam. 1956;3:114-118), podrobno opisavši kliničku sliku tzv. Charcotovih zglobova koji se najčešće javljaju u tijeku tabesa dorsalisa i siringomijelije, ali i drugih bolesti medule spinalis, te prikazao devet vlastitih bolesnika. Potom ga slušamo kao predavača na III. jugoslavenskom reumatološkom kongresu (Opatija 1959.) gdje predaje o pojavi anemije u bolesnika s reumatoidnim artritisom (Plevko O. Anemija kod reumatoidnog artritisa. Reumatizam. 1959; Supl:67), zatim predaje o ispitivanju tzv. latentne alergije u reumatoidnih bolesnika (Mimica M., Plevko O. Ispitivanje tzv. latentne alergije s pomoću kožnih tekstova kod slučajeva reumatoidnog artritisa. Reumatizam. 1959;6:140-141), o učincima primjene triamcinolona u liječenju reumatoidnoga artritisa (Plevko O. Primjena triamcinolona [Aristocort] kod bolesnika s reumatoidnim artritisom. Reumatizam.1959;6:144) te o suvremenoj laboratorijskoj obradi reumatoidnih bolesnika (Plevko O., Arko K. Suvremena laboratorijska obrada bolesnih od reumatoidnog artritisa. Reumatizam. 1959;6:144), upućujući na važnost izvođenja Rose-Waalerova testa. Još su barem dva rada vrijedna spomena: rad o ranoj dijagnostici reumatoidnoga artritisa u "Reumatizmu" (Plevko O. Rana dijagnostika reumatoidnog artritisa. Izbor steroida i hiperkorticizam. Reumatizam. 1962;9:220-224), gdje iznosi načela postupanja Američkoga reumatološkog društva, te zanimljivo razmatranje o tuberkulozi i reumatizmu, priklanjajući se (danas već notornomu) stajalištu kako poseban "tuberkulozni reumatizam", nazivan i "Poncetovom bolešću", zapravo ne postoji i dokazujući to na skupini vlastitih bolesnika (Plevko O. Tuberkuloza i reumatizam. Reumatizam. 1963;10:122-127). Objavljivao je i članke s područja balneoklimatologije i talasoterapije, napose o limanima i peloidima duž hrvatske obale, a moguće ga je uvrstiti i među pokretače suvremenoga zdravstvenog turizma u nas. U području neurologije bavio se pitanjima Bellove paralize, multiple skleroze, epilepsije i cerebralne paralize. Ukupno je, prije prerane smrti, objavio četrdesetak radova.
Godine 1963. izabran je na zagrebačkom Medicinskom fakultetu za izvanrednoga profesora te na isto nastavno zvanje na Visokoj defektološkoj školi u Zagrebu.
U Reumatološkoj sekciji tadašnjega Zbora liječnika Hrvatske bio je član od 1956. godine, a predsjednikom joj je bio između 1962. i 1964. Velik je njegov prinos razvoju stručnoga rada u Sekciji, a potaknuo je i tzv. postdiplomske sastanke namijenjene usavršavanju specijalizanata, kao i godišnje skupove liječnika naše struke s područja cijele bivše države, koji su s vremenom poprimali i kongresnu važnost. Profesor Plevko bio je vrlo marljiv liječnik i znanstvenik, darovit govornik i organizator, pa je njegova prerana smrt za sve kolege i suradnike te za hrvatsku reumatološku i fizijatrijsku struku bila velik gubitak.
Osobno me s Oskarom Plevkom vezala kolegijalnost i prijateljska povezanost u stručnim aktivnostima. Bio je član komisije za ocjenu i obranu moje doktorske disertacije (također s područja reumatologije), pa ga i u toj funkciji imam u nadasve lijepoj i ugodnoj uspomeni. Stoga sam, u povodu 50. godišnjice njegove smrti, želio podsjetiti na jednoga od prvih hrvatskih liječnika koji je u svome stručnom i znanstvenom radu povezao fizijatriju i reumatologiju.

**Theodor Dürrigl**

*Literatura i izvori: Dürrigl T. Prof. dr. Oskar Plevko (in memoriam). Reumatizam. 1965;12:124., Dürrigl T. In Memoriam Professor Oskar Plevko. International Journal of Biometeorology. 1965;9:199., Pražić M. Oskar Plevko, in memoriam. Defektologija. 1965;1:98-99., Ivanišević G, urednik. 300 godina balneoloških analiza u Hrvatskoj. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti; 2009., Dürrigl T. Osobna sjećanja i bilješke.*

# XIV. PROLJETNI SIMPOZIJ MEDICINSKE ETIKE HLZ-A

Dana 10. lipnja 2014. održan je u Zagrebu, u Hrvatskome liječničkome zboru, Četrnaesti proljetni simpozij medicinske etike Hrvatskoga liječničkog zbora. Tema je bila "Odnosi među liječnicima u Hrvatskoj", organizator Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju HLZ-a, a voditelji profesorica Jadranka Mustajbegović i prim. Goran Ivanišević. Okupilo se šezdesetak sudionika u velikoj predavaonici Zbora. Radovi su objavljeni unaprijed u zborniku "Odnosi među liječnicima u Hrvatskoj", koji je uredio prim. Ivanišević. Zaključkom Glavnoga odbora HLZ-a, zbornik nije dobio potporu za tiskanje nego preporuku objave na web-stranicama HLZ-a. Zahvaljujući potpori Hrvatskoga pulmološkog društva HLZ-a i plemenitosti njegova predsjednika dr. Nevena Miculinića, zbornik je i ove godine tiskan u 50 primjeraka uz grafičku pripremu. Radovi su praćeni zanimljivom raspravom.

Prof. Jadranka Mustajbegović u priopćenju "Liječnici i njihovi kolege u svjetlu Svjetskoga liječničkog udruženja" istaknula da se zabrana diskriminacije bolesnika na temelju dobi, bolesti ili invaliditeta, vjeroispovijesti, spola, etničkog podrijetla, nacionalnosti, političke pripadnosti, spolne i socijalne orijentacije ili socijalnog statusa nalazi u svim kodeksima medicinske etike. Poštovanje kolega uključuje uvažavanje njihovih vještina i iskustava te njihova doprinosa u liječenju i skrbi za bolesnike. Iako svi liječnici nisu jednaki s obzirom na obrazovanje i obučenost, dijele osnovne ljudske jednakosti, kao i istu brigu za bolesnikovu dobrobit.

Prof. Božo Bota u radu "Medicinska etika u štrajku liječnika u Hrvatskoj" utvrdio je da je tijekom štrajka liječnika došlo do kršenja deontoloških principa u vodećoj skupini u kojoj su ministar zdravlja, većina ravnatelja bolnica i šefova odjela. Drugu, manju skupinu činili su liječnici izvršitelji koji su iz osobnih razloga bili protiv štrajka te su neargumentirano prozivali kolege koji štrajkaju da se neetično ponašaju. Problematika etičnosti štrajka i u štrajku trebala se bolje predstaviti liječnicima i utvrditi kako oni nisu bili svjesni da krše medicinsku etiku. U vrijeme štrajka nije bilo ni jedne ozbiljnije situacije u kojoj je zbog štrajka liječnika bolesnikovo zdravlje bilo narušeno.

Prim. Goran Ivanišević prikazao je hrvatski Kodeks medicinske etike i deontologije u kojemu su dobro regulirani međusobni odnosi liječnika.

U zborniku je tiskan i rad Ide Mahmutefendić "Načelo suradnje i dobrih odnosa među zdravstvenim radnicima u svrsi dobrobiti bolesnika", koji nije prikazan zbog spriječenosti autora. U radu su iznesene bitne zakonske odrednice i odrednice Kodeksa medicinske etike i deontologije radi prikaza pisanih pravila prema kojima djeluju medicinski radnici (s pripadajućim sankcijama u slučaju nepoštivanja), ali i stvarnog učinka u praksi.

Prim. Irena Jukić u radu "Liječnik na odabiru darivatelja krvi – liječnik bez aureole" prikazala je smisao etike u medicini. Govoreći o statusu liječnika i bolesnika, utvrdila je da su bolesnici u podređenu položaju. Za razliku od bolesnika, darivatelji krvi su zdravi, ne trebaju uslugu od liječnika i ravnopravni su s njima.

Dr. sc. Morana Brkljačić i doc. Iva Sorta-Bilajac Turina u radu "Čovjek je čovjeku vuk, liječnik je liječniku supervuk" navele su iz Kodeksa medicinske etike i deontologije sljedeću obvezu liječnika: u svojem će djelovanju čuvati ugled i dostojanstvo liječničkog staleža i časno se odnositi prema kolegama. Autorice smatraju da smo svjedoci toga da živimo u svijetu i liječničkim/zdravstvenim okruženjima gdje su narušeni kako kolegijalni tako i međuljudski odnosi.

Dr. sc. Ivan Žokalj govorio je o odnosima među liječnicima u radu Povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju Hrvatske liječničke komore. Oni su sažeto i jasno definirani u Kodeksu medicinske etike i deontologije Hrvatskoga liječničkoga zbora (HLZ) i Hrvatske liječničke komore (HLK). Rješavanje poremećaja u odnosima među liječnicima u Hrvatskoj u nadležnosti je pojedinih tijela različitih institucija i dužnosnika, od rukovoditelja odjela do Povjerenstava za medicinsku etiku i deontologiju Hrvatskoga liječničkoga zbora i Hrvatske liječničke komore. Dosadašnja praksa u radu Povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju HLK potvrđuje da većina bolničkih uprava nije spremna suočiti se sa složenijim problemima iz sfere međuljudskih odnosa u vlastitoj ustanovi i probleme relativno olako prebacuje u nadležnom povjerenstvu. Povjerenstvo HLK oslanja se na dostavljenu dokumentaciju, izjave sudionika neželjenog događaja i uprave zdravstvene ustanove. Posljedično, kvaliteta njihove odluke ovisi o kvaliteti dostavljenih materijala. U slučajevima koje su prethodno obradila bolnička etička povjerenstava, Povjerenstvo HLK odlučuje na način drugostupanjskog suda. U slučajevima odbijanja suradnje nadležnih u zdravstvenoj ustanovi i/ili prijavljenih liječnika, Povjerenstvo HLK može donijeti odluku na osnovi postojeće dokumentacije. Alternativa je odbijanje izjašnjavanja povjerenstva o slučaju sukoba među kolegama zbog nepotpune dokumentacije. U radu su autori prikazali slučajeve koji su bilo predmetom obrade Povjerenstva za etiku i deontologiju HLK.

Prof. Ivan Malčić u radu "Etički izazovi u ranoj dijagnostici i terapiji prirođenih srčanih bolesti – otpori prekidu trudnoće zasnovani na medicini temeljenoj na dokazima" prikazao je kako se odnosi među liječnicima mogu izgrađivati čuvanjem sustava raspoznatljivih vrijednosti utvrdivši da medicinska etika počinje u pedijatrijskoj kardiologiji. Odupirući se prekidu trudnoće kod bolesnog srca, o prekidu trudnoće kod zdravog srca nije želio raspravljati.

Prof. dr. sc. Ana Planinc-Peraica u radu "Odnos liječnika konzultanta i liječnika obiteljske medicine" istaknula je komplementarnost interesa liječnika obiteljske medicine i specijalista konzultanta koji sve rade za dobrobit bolesnika. Među njima se katkada zbog preopterećenosti u svakodnevnom radu javljaju nesuglasice. Primjedbe liječnika obiteljske medicine na postupke specijalista konzultanta i obrnuto mogu biti formalne, stručne i etičke prirode. Dignitetu struke pridonosi svaki sudionik u liječenju bolesnika svojim profesionalnim ponašanjem.

Prikazan je rad prof. Vlade Jukića "Etička pitanja odnosa psihijatar – psihijatar". Psihijatrija kao profesija zahtjeva od svojih sudionika pridržavanje visoke razine specifičnih etičkih načela s obzirom na posebnosti koje donosi odnos s osobama koje boluju od duševnih poremećaja. Psihijatri moraju biti klinički i etički

osposobljeni stručnjaci. U svakodnevnim odnosima s kolegama psihijatrima nužno je pridržavanje jednako visoke razine etičkih načela kao i u odnosima s bolesnicima jer oni imaju nedvojben utjecaj na proces pružanja zdravstvene skrbi, kao i na narušen ugled psihijatrije u modernom društvu kao medicinske djelatnosti.
Doc. Ingrid Prkačin i prim. Iva-Klara Pranjić u radu "Etička načela liječničkog pristupa u obradi bolesnika s rezistentnim hipertenzijom" definirale su etiku kao "propise i pravila koja određuju ispravan postupak". Sukladno toj definiciji prikazale su osobitosti dijagnostičkog postupka u obradi bolesnika s rezistentnom hipertenzijom.
Dr. med. Marko Ćurković u radu "Međuljudski odnosi liječnika – pogled iznutra" istaknuo je važnost profesionalizma u radu svakog djelujućeg liječnika. Uz tradicionalno dobro definirane odnose između bolesnika i liječnika, u kojima je sadržana bit medicinske profesije, sve češće se naglašava i potreba za definiranjem odgovarajućih odnosa liječnika prema kolegama. Istraživanja upućuju na to kako međuljudski odnosi zdravstvenih djelatnika nedvojbeno utječu na sve procese pružanja zdravstvene skrbi i sve ishode tih procesa.

**Goran Ivanišević**

## XV. LOŠINJSKA ŠKOLA PRIRODNIH LJEKOVITIH ČINITELJA I LJEČILIŠNE MEDICINE

U Velome je Lošinju 5. i 6. rujna 2014. održana XV. lošinjska škola prirodnih ljekovitih činitelja i lječilišne medicine "Hrvatska – potencijali za zdravstveni i lječilišni turizam" posvećena 120. obljetnici astronomije na otoku Lošinju. Organizirali su je Hrvatsko društvo za balneoklimatologiju i prirodne ljekovite činitelje HLZ-a, Lječilište Veli Lošinj i Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije. U Organizacijskome odboru bili su Renata Žugić – predsjednica, Goran Ivanišević – voditelj i članovi Albert Cattunar i Josipa Tokić-Maružin. Skupu, održanom u Lječilištu, nazočilo je prvi dan šezdesetak, a u subotu šesnaest sudionika. Skup je započeo u petak, 5. rujna 2014., u 16 sati pozdravom Đurđice Šimičić, direktorice Turističkoga ureda grada Maloga Lošinja, Marcela Medaka, predsjednika Zajednice zdravstvenoga turizma Hrvatske gospodarske komore i dr. Ljubiše Postolovića uime Renate Žugić, ravnateljice Lječilišta Veli Lošinj.
Slijedila su desetominutna izlaganja: "Potencijali za zdravstveni i lječilišni turizam u Hrvatskoj" (Goran Ivanišević), "Gornji dišni putovi i prirodni ljekoviti činitelji" (Damir Gortan i Ksenija Berdnik Gortan), "Esencije smilja i mirte u morskom aerosolu" (Nina Bašić Marković), "Trošimo li previše antidepresiva?" (Danijela Štimac i Albert Cattunar), "Briga za kvalitetu zdravstvene zaštite u Hrvatskoj" (Josipa Bišćan), "Projekt 'Sportska i personalizirana medicina'" (Alenka Brozin).
Potom su uslijedila predavanja s lošinjskom tematikom:
"Bratovštine bivše Osorske komune" (Marijana Dlačić), "Suradnja obitelji Karla Stephana Habsburškoga s Milosrdnim sestrama sv. Križa na poboljšanju kvalitete života na otoku Lošinju" (Julijano Sokolić), "Lošinj i astronomija" (Dorian Božićević), "Otok Lošinj, destinacija zdravstvenoga turizma" (Đurđica Šimičić), "Klimatske posebnosti otoka Lošinja u godini 2013./2014. s osvrtom na utjecaj magnetskih smetnji po naše zdravlje" (Valter Martinolić), "Kvaliteta zraka u Velome Lošinju" (Goran Crvelin, Albert Cattunar i Vladimir Mićović), "Učinkovitost liječenja astmatične djece u Lječilištu Veli Lošinj" (Ljubiša Postolović i Davor Plavec), "Marine medical center d.o.o. i revitalizacija zdravstvenog turizma otoka Lošinja" (Damir Mlacović, Anamarija Margan, Nina Garić, Sanja Trajkov Komadina i Tatjana Funarić).
Jasna Čačić (koautorice Jasenka Gajdoš Kljusurić i Marija Čačić) prikazala je rad o vodi, njezinoj dnevnoj konzumaciji i ulozi u zdravlju, Ankica Senta Marić i Marko Matijević o opasnosti kupanja u prirodi, Rade Knežević i Renata Grbac Žiković o utjecaju hidrostatskog tlaka na odvijanje ronilačkog turizma. Nakon predavanja razvila se živa rasprava. Prihvaćeni su prijedlozi Julijana Sokolića da se održi skup "Karl Stephan i Veli Lošinj", kao i da se na zid Betanije u Velome Lošinju postavi spomen-ploča zahvalnica za djelovanje Milosrdnih sestara Svetoga Križa u Malomu i Velome Lošinju. Lječilište je priredilo domjenak za sudionike Škole. Bila je vedra noć i promatralo se nebo dalekozorom Astronomskoga društva "Leo Brenner" iz Maloga Lošinja, uz tumačenja njegova predsjednika Doriana Božičevića.
Skup je nastavljen u subotu, 6. rujna 2014., jutarnjom tjelovježbom na lječilišnom igralištu i brodskim izletom po lošinjskome akvatoriju i posjetom Iloviku. Na brodu su prikazana priopćenja: "Kontrola fizikalnih faktora okoliša i prirodni ljekoviti činitelji" (Albert Cattunar, Bruno Cvetković, Vladimir Mićović), "Uloga Ivana Krstitelja Lalanguea na razvoj Varaždinskih toplica kao modernog kupališnog lječilišta" (Albert Cattunar, Jagoda Doko Jelinić, Vinko Ribić), "Katalog temeljnih uvjeta za lječilišnu destinaciju Veli Lošinj" (Goran Ivanišević) i "Bibliografija i kazalo autora zbornika radova simpozija o prirodnim ljekovitim činiteljima i lječilišnoj medicini 2000. – 2014." (Goran Ivanišević).
Prikazani radovi, kao i radovi "Prevencija dječje astme" (Srđan Banac), "Mjerenje kvalitete usluga i zadovoljstva klijenata Lječilišta Veli Lošinj" (Renata Žugić) i "Lipik – od slavne lječilišne tradicije prema uspješnoj budućnosti" (Oto Kraml, Senka Rendulić Slivar, Darko Kelemen) objavljeni su prije skupa u zborniku "Hrvatska – potencijali za zdravstveni i lječilišni turizam". Recenzenti su bili profesori Stella Fatović-Ferenčić i Vladimir Mićović, urednik G. Ivanišević. Zaključeno je:

1. Hrvatska ima prirodne potencijale za zdravstveni turizam i lječilišnu medicinu.
2. Neophodno je koristiti se prirodnim ljekovitim činiteljima u zaštiti i unapređenju zdravlja, kao i u sprečavanju, liječenju i produženom liječenju bolesti i rehabilitaciji.
3. Žurno je potrebno donijeti potrebnu 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 u Školi narodnoga zdravlja Andrija Štampar, njegova ustroja kao Referentnog centra za zdravstveni turizam i lječilišnu medicinu Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske.
5. Bit će održan prvi edukacijski tečaj korištenja prirodnih ljekovitih činitelja s certifikatom Lošinjske škole prirodnih ljekovitih činitelja i lječilišne medicine 2015. godine.
6. Organizirat će se Lošinjska škola prirodnih ljekovitih činitelja 2015. godine.
7. Bit će osnovan Lošinjski mediteranski centar za talasoterapiju sa sjedištem u Lječilištu Veli Lošinj.

Petnaestu Lošinjsku školu, kao i svih prijašnjih godina, financijski je pomogla Turistička zajednica grada Maloga Lošinja, a pridružio se i Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije. Iskreno zahvaljujemo na pomoći i susretljivosti direktorici Đurđici Šimičić i ravnatelju profesoru Vladimiru Mićoviću.

**Goran Ivanišević**

## XVI. GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-A

Od 23. do 26. listopada 2014. u Šibeniku je u Hotelima Solaris održan XVI. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a. Na Kongresu se okupilo 350 liječnika, medicinskih sestara, fizioterapeuta i predstavnika udruga bolesnika. Predsjednica organizacijskoga odbora bila je prof. Đurđica Babić-Naglić, tajnik prim. Goran Ivanišević, blagajnik doc. Porin Perić, a članovi odbora Nada Čikeš, Božidar Ćurković, Simeon Grazio i Dušanka Martinović Kaliterna. U mjesnom odboru bili su G. Ivanišević, Ivor Ivanišević, Jakov Ivković i Nikolino Žura.

Kongres je započeo s radom u četvrtak, 23. listopada 2014. predveče, jednosatnim pretkongresnim simpozijem kompanije Elli Lilly "Perspektiva suradnje u liječenju osteoporotičnih prijeloma" koji je moderirao prof. Tonko Vlak. Prikazana su predavanja: "Osteoporotični prijelomi u traumatološkoj praksi – želimo li cjeloviti pristup u liječenju?" (Tedi Cicvarić), "Što možemo učiniti u sekundarnoj prevenciji osteoporotičnih prijeloma?" (T. Vlak) i "Vrijednost osteoanaboličkog liječenja u prevenciji sljedećih osteoporotičnih prijeloma" (Jadranka Morović-Vergles).

Kongres je otvorila prof. Babić-Naglić u 19 sati, nakon čega je uslijedilo predavanje u spomen Dragi Čopu "Epidemiologija reumatskih bolesti" koje je održao prof. Branimir Anić. Prvi je dan završen druženjem na lijepom domjenku.

U petak, 24. listopada 2014., prikazana su izlaganja u sklopu prve glavne teme "Reumatoidni artritis", koju su moderirali Đ. Babić-Naglić, B. Anić, J. Morović-Vergles i Danijela Marasović Krstulović. Prikazana su predavanja: "Patogeneza reumatoidnog artritisa" (Branimir Anić i Miroslav Mayer), "Klinički pristup bolesniku s reumatoidnim artritisom" (Dijana Perković i sur.), "Komorbiditet u bolesnika s reumatoidnim artritisom" (Silva Pukšić i J. Morović-Vergles), "Primjena radioloških metoda u reumatoidnom artritisu" (Kristina Potočki i Dubravko Bajramović). Nakon rasprave i stanke uslijedio je drugi dio s predavanjima "Mjesto dijagnostičkog ultrazvuka šaka i stopala u bolesnika s reumatoidnim artritisom" (Porin Perić), "Liječenje reumatoidnog artritisa" (Đ. Babić-Naglić) s raspravom i prikazom izabranih radova: "Karakteristike bolesnika s reumatoidnim artritisom" (Višnja Prus i sur.), "Povratni polihondritis – rana manifestacija reumatoidnog artritisa?" (Joško Mitrović i sur.), "Meningitis kao prva manifestacija reumatoidnog artritisa" (Ivan Padjen i sur.), "Učinkovitost i sigurnost tocilizumaba u reumatoidnom artritisu" (Sylejman Rexhepi i sur.), "Nuspojave biološke terapije u djece oboljele od reumatskih bolesti – petogodišnja studija" (Marijan Frković i sur.).

Uslijedio je jednosatni Rocheov simpozij "Personalizirani pristup bolesniku s reumatoidnim artritisom – nova saznanja i nove mogućnosti koji je moderirala prof. Morović- Vergles, a prikazana su priopćenja: "Novosti u patogenezi reumatoidnog artritisa i uloga tocilizumaba (B. Anić), "Potrebe za biološkom monoterapijom i odabir liječenja" (Srđan Novak), "Primjena tocilizumaba u ranoj fazi" (Đ. Babić-Naglić), "Novi oblik tocilizumaba – nove mogućnosti u liječenju reumatoidnog artritisa" (D. Martinović Kaliterna).

U poslijepodnevnom programu održana je UZ radionica koju su vodili Porin Perić, Nadica Laktašić-Žerjavić, M. Mayer i S. Pukšić, a nazočilo je tridesetak sudionika.

Uslijedio je polusatni simpozij Alvogena i Hospire "Primjena biosličnog infliksimaba u upalnim reumatskim bolestima" koji je moderirao prof. Anić uz izlaganja profesora Anthonyja Gerarda Wilsona, S. Novaka i B. Anića.

Jednosatno razgledavanje postera, koje su vodili profesori Božidar Ćurković i B. Anić, okupilo je lijepi broj posjetitelja. Miljenko Cvjetičanin i Zrinka Jajić zbirno su prikazali rezultate kvalitativne analize dermatoglifa digitopalmarnog kompleksa u 20 bolesnica s klasičnim psorijatičnim artritisom, u dvadeset bolesnika sa simetričnim psorijatičnim artritisom, u 20 bolesnica s psorijatičnim spondilitisom i u dvadeset bolesnika s psorijatičnim oligoartritisom. Predstavljeni su i sljedeći posteri: "Uloga AMPK u patogenezi fibromialgije: nove mogućnosti liječenja" (Mario D. Cordero i Ognjen Čulić), "Važnost komorbiditeta u liječenju uričnog artritisa – prikaz bolesnika" (Vesna Budišin i Leopold Bienenfeld), "Složena rehabilitacija bolesnice s kontrakturom ramena nakon totalne mastektomije s transpozicijom M. latissimusa dorsi te kemoterapije i zračenja" (Aida Filipčić i Branimira Pašalić), "Pojavnost i klinička obilježja Sjögrenova sindroma u Dalmaciji" (Marijana Pavlinović i sur.), "Prikaz bolesnice sa sistemskom sklerozom i planocelularnim karcinomom pluća" (Ivona Božić i sur.), "Perkutana intradiskalna primjena diskogela kod hernije diska" (Darko Perović i Karlo

Houra), "Prikaz bolesnice sa sarkoidozom jetre i bubrega te demijelinizacijom mozga" (Dubravka Bosnić i sur.), "Osteoporoza u oboljelih od Parkinsonove bolesti" (Davorka Rosić i sur.), "Osteoporoza i lumbosakralna bol" (Gordana Kokanović), "Prikaz bolesnice s multicentričnom plućnom Castelmanovom bolešću" (Ivan Krečak i sur.).

Uslijedio je polusatni Pfizerov simpozij s izlaganjem prof. S. Novaka "Utjecaj imunogeničnosti na kliničku učinkovitost inhibitora TNF-alfa".

U subotu, 25. listopada 2014., Kongres je nastavljen drugom glavnom temom "Osteoporoza" koju su moderirali Simeon Grazio, Tatjana Kehler, Jasminka Milas-Ahić i Srđan Novak. Prikazana su priopćenja: "Epidemiologija osteoporoze i osteoporotičnih prijeloma" (T. Kehler), "Patofiziologija osteoporoze" (Jasminka Milas Ahić i sur.), "Denzitometrija skeleta – zlatni standard za dijagnozu osteoporoze" (Marija Punda i S. Grazio), "Dijagnostika i liječenje osteoporotskih prijeloma kralježaka" (Darko Perović i Igor Borić), "Uloga vitamina D i kalcija u liječenju osteoporoze" (Nadica Laktašić-Žerjavić), "Antiresorptivni lijekovi u liječenju osteoporoze" (S. Novak), "Osteoanabolici i lijekovi koji će se primjenjivati u liječenju osteoporoze" (S. Grazio), "Nefarmakološko liječenje osteoporoze: mit ili stvarnost?" (T. Vlak i Jure Aljinović), "Glukokortikoidima izazvana osteoporoza" (B. Anić i Miroslav Mayer). Uslijedila je rasprava i izabrani radovi: "Sekundarna prevencija u bolesnika s niskoenergetskim prijelomom kuka – program Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, Zagreb" (S. Grazio i sur.), "Poremećaj koštane mase kod sistemskog eritemskog lupusa" (Ana Gudelj Gračanin i sur.), "Aktivnost bolesti i mineralna gustoća kosti u bolesnika s reumatoidnim artritisom i psorijatičnim artritisom" (S. Grazio i sur.).

Jednosatni Amgenov simpozij "Denosumab" moderirao je prof. S. Novak, a prikazana su izlaganja: "Denosumab: osam godina kliničke prakse" (S. Grazio), "Denosumab djeluje na kortikalnu i trabekularnu kost" (Đ. Babić-Naglić), "Denosumab u *switch* studijama; učinkovitost, sigurnost i adherencija" (S. Novak).

Poslijepodne, u sklopu sekcije "Mlada reumatologija", koju su vodili Marko Barešić, Melanie-Ivana Čulo, Marin Petrić, Mislav Radić i Iva Žagar prikazana su priopćenja: "Povezanost anksioznosti i depresije s oblicima upalnih reumatskih bolesti" (Marin Petrić i sur.), "Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije u mlade SLE bolesnice liječene ciklofosfamidom" (Tatjana Zekić i sur.), "Artritis nakon intravezikalnog liječenja karcinoma mokraćnog mjehura bacilom Calmette-Guerin (BCG)" (Ivan Padjen i sur.), "Mislimo li dovoljno na neuropatsku komponentu boli u osteoartritisu koljena?" (Majda Golob i sur.), "Gigantocelularni aortitis dijagnosticiran PET-CT-om – paraneoplastički sindrom u bolesnice s karcinomom pluća" (Marija Bakula i sur.), "Sindrom aktivacije makrofaga induciran relapsom Stillove bolesti odrasle dobi liječen glukokortikoidima, intravenoznim imunoglobulinom, ciklosporinima i anakinrom" (Marko Barešić i sur.), "Procjena ravnoteže u hospitaliziranih bolesnika s reumatoidnim artritisom" (Jakov Ivković i sur.).

Slobodne teme moderirali su Zoja Gnjidić, Marino Hanih i Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, a prikazana su priopćenja: "Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) kao oponašatelj sistemskih bolesti vezivnog tkiva – prikaz bolesnice" (Nikolina Ljubičić Marković i sur.), "Vodič za primjenu nesteroidnih antireumatika" (Šekib Sokolović), "Demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike djece oboljele od juvenilnog dermatomiozitisa u Republici Hrvatskoj od 1990. do 2013. godine" (Marijan Frković i sur.), "Tranzicijska reumatološka ambulanta – naša prva iskustva" (Mandica Vidović i sur.), "Zahvaćenost temporomandibularnog zgloba reumatskim bolestima" (Davorka Rosić i sur.), "Oksikodon u liječenju jake kronične mišićno-koštano-zglobne boli – naša iskustva" (S. Grazio i sur.), "Gastrointestinalne manifestacije sistemske skleroze" (Katarina Borić i sur.).

Na kraju subotnjega programa održan je sastanak redakcije i uredničkoga odbora časopisa Reumatizam koji je vodio prof. S. Grazio, glavni i odgovorni urednik.

Kongres je završio svečanom večerom.

U sklopu Kongresa održan je "25. edukacijski tečaj Društva medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji HUMS-a i Reumatološkog društva Hrvatskoga zbora fizioterapeuta" koji su organizirali Društvo medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji Hrvatske udruge medicinskih sestara i Reumatološko društvo Hrvatskoga zbora fizioterapeuta.

U petak, 24. listopada 2014., prikazana su priopćenja koja su moderirale Verica Oreščanin, Vesna Barbarić i Nada Ivrlač: "Smanjena mogućnost brige o sebi u oboljelih od reumatoidnog artritisa" (Ivana Papić, Marija Vešliga i Marica Petričević), "Učestalost monoterapije biološkim lijekovima u liječenju reumatoidnog artritisa – iskustva iz svijeta" (Perinka Dabić), "Upitnik za bolesnike koji uzimaju metotreksat" (Vesna Barbarić i Marica Petričević), "Psorijatični artritis" (Renata Tomić), "Prevencija pada u hospitaliziranih bolesnika" (Marija Medved i Josipa Vujanić), "Šake – najvažnija regija zahvaćena reumatoidnim artritisom" (Rajna Pelivan), "Biološki lijekovi u liječenju reumatoidnog artritisa" (Ana Jurin i Verica Oreščanin), "Primjena paratiroidnog hormona u liječenju osteoporoze nastale glukokortikoidnim liječenjem" (Perinka Dabić i Ivanka Jakovac), "Osteoporoza i uloga medicinske sestre u edukaciji bolesnika" (Jasminka Godinić i Josipa Kaurić). Uslijedio je fizioterapijski dio koji su moderirale Nevenka Rihtarić i Mateja Znika, a prikazana su priopćenja: "Osteoporoza: prevencija prijeloma i liječenje" (Nevenka Rihtarić), "Osteoporoza i primarna prevencija" (Iva Lončarić), "Učinkovitost desetodnevne fizioterapije na snagu šaka bolesnika s reumatoidnim artritisom" (Ilijana Pranjić, Nikolino Žura, Kristina Curiš, Andreja Matijević, Marija Jovanovac i Narcisa Mandić Cafuta), "Pozitivni utjecaj vježbanja u prevenciji i liječenju osteoporoze" (Mateja Znika, Lukrecija Jakuš, Valentina Matijević i Iva Šklempe Kokić).

Rad je nastavljen u subotu, 25. listopada 2014. Moderatorice su bile Verica Oreščanin, Iva Perčin i Marica Petričević, a prikazana su priopćenja: "Patofiziologija reumatoidnog artritisa i mehanizam djelovanja supkutanog tocilizumaba" (Iva Perčin), "Pojavnost ulceracija u oboljelih od sistemske skleroze" (Petra Burić), "Zdravstveni turizam i njegov utjecaj na sestrinstvo" (Sabina Bis i Živko Stojčić), "Timski rad u rehabilitaciji osoba s amputacijom" (Nada Ivrlač). Poslijepodne je održana skupština.

U subotu, 25. listopada 2014. održan je program Sekcije za udruge bolesnika. Nakon pozdravnih govora prof. Đurđice Babić-Naglić i mr. sc. Frane Grubišića, predsjednika Hrvatske lige protiv reumatizma, uslijedio je program koji je moderirala prim. Zoja Gnjidić. Prikazana su priopćenja: "Sportsko-rekreativne aktivnosti u bolesnika s osteoporozom" (prim. Z. Gnjidić), "Sportsko-rekreacijske aktivnosti u bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti" (dr. Iva Žagar), "Sportsko-rekreativne aktivnosti u oboljelih od spondiloartritisa" (mr.sc. Frane Grubišić), "Sportsko-rekreativne aktivnosti osoba oboljelih od degenerativne bolesti zglobova i kralježnice" (mr.sc. Dubravka Bobek), Nakon stanke uslijedio je drugi dio sastanka koji su moderirali Nenad Horvat i Antun Jović. Prikazana su priopćenja: "Predstavljanje akcije 'Vraćen život'" (Nenad Horvat), "Tai chi kod bolesnika s koštano-mišićnim oboljenjima" (Jadranka Andreić i Antun Andreić), "Reumatske bolesti i rizik za kardiovaskularne bolesti" (Antun Jović), "Nužnost manualne terapije i terapijsko-rekreativnih aktivnosti u oboljelih od sistemske skleroze" (Jadranka Brozd), "Prirodni ljekoviti činitelji u liječenju reumatskih bolesnika" (prim. Goran Ivanišević), "Nove mogućnosti liječenja bolesnika sa reumatoidnim artritisom" (prof. Simeon Grazio). Nakon predavanja vođena je rasprava.

U subotu, nakon prijepodnevnih predavanja, na poticaj dr. sc. Miroslava Mayera Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a i „Desetljeće kostiju i zglobova" organiziralo je utrku za artritis Reumatlon. U organizacijskome odboru utrke bili su Miroslav Mayer, internist reumatolog, KBC Zagreb; dr. Pavao Vlahek, fizijatar, Varaždinske Toplice; dr. Darija Granec, fizijatar, Krapinske Toplice; Kristina Kovač Durmiš, fizijatar, KBC Zagreb; dr. Ljiljana Smiljanić Tomičević, specijalizant interne medicine, KBC Zagreb i dr. Goran Šukara, specijalizant interne medicine, KBC Zagreb. Utrka je bila medijski dobro popraćena i okupila je stotinjak trkača na 1 km i 5 km. Sudjelovali su liječnici, medicinske sestre, bolesnici i ostali sudionici Kongresa. Nakon utrke predsjednica Kongresa podijelila je nagrade u različitim kategorijama.

Kongres je bio primjerno organiziran od registracije do svečane večere. Svi su sudionici u kongresnoj torbi dobili program i stručni časopis „Reumatizam 2" iz 2014. u kojemu su tiskani svi prikazani radovi. Uredio ih je, posljednji put, prim. Ivanišević. Održana je i izložba farmaceutskih pripravaka i fizikalnoterapijskih postupaka.

**Goran Ivanišević**

## OKRUGLI STOL „DOSTUPNOST SVEOBUHVATNE MEDICINSKE REHABILITACIJE (UKLJUČUJUĆI BALNEOTERAPIJU) ZA BOLESNIKE S REUMATSKIM I MIŠIĆNO-KOŠTANIM BOLESTIMA U HRVATSKOJ"

U organizaciji Hrvatske lige protiv reumatizma 6. studenoga 2014. organiziran je okrugli stol „Dostupnost sveobuhvatne medicinske rehabilitacije (uključujući balneoterapiju) za bolesnike s reumatskim i mišićno-koštanim bolestima u Hrvatskoj". Ovaj okrugli stol bio je i uvod u održavanje međunarodne konferencije – PARE Autumn Conference (Jesenska konferencija bolesnika s artritisom i reumatizmom) organizacije udruge bolesnika u sklopu EULAR-a (Europske lige protiv reumatizma) koja je održana u Zagrebu od 7. do 9. studenoga 2014.

Ciljevi okruglog stola bili su sljedeći: osigurati prema jasno utvrđenim kriterijima pravo na stacionarnu medicinsku rehabilitaciju za bolesnike s najčešćim upalnim reumatskim bolestima (reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis), prikazati dokaze (tzv. evidence based medicine) o učinkovitosti kompleksne medicinske rehabilitacije (uključivo i balneoterapije) u osoba s reumatskim i koštano-mišićnim bolestima, objektivizirati rezultate provedene rehabilitacije primjenom validiranih instrumenata/upitnika za procjenu funkcije – standarda praćenja (sastavni dio dokumentacije prilikom upućivanja i otpusta), educirati bolesnike o dobrobitima različitih modaliteta fizikalne terapije u sklopu sveobuhvatne medicinske rehabilitacije, ohrabriti dijalog kroz partnerstvo između udruga bolesnika, organizacija i institucija zdravstvenog sustava i osiguravatelja te znanstvenih institucija, kao i promovirati potrebu za proširenjem usluga specijalnih bolnica za medicinsku rehabilitaciju prema području zdravstvenog turizma.

Nazočne je na početku sastanka uime organizatora pozdravio mr. sc. Frane Grubišić, predsjednik Hrvatske lige protiv reumatizma. Uslijedila su predavanja pozvanih predavača. Predavači i njihove teme bili su: Christina Opava (profesor, dopredsjednica EULAR-a, Profesionalni radnici u zdravstvu): „Učinkovitost kompleksne medicinske rehabilitacije u osoba s reumatskim i koštano-mišićnim oboljenjima", gospođa Ljubica Žigman: „Živjeti s reumatoidnim artritisom – iskustvo oboljele osobe", mr. sc. Dubravka Pezelj Duliba (Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje): „Uloga HZZO-a u osiguravanju stacionarne medicinske rehabilitacije kao dijela kompleksne rehabilitacije osoba s reumatskim i koštano-mišićnim oboljenjima", doc. dr. sc. Žarko Bakran (specijalist-fizijatar, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice): "Učinkovitost medicinske rehabilitacije (uključujući i balneoterapiju) u bolesnika s reumatskim i koštano-mišićnim bolestima – medicina utemeljena na dokazima", mr. sc. Marcel Medak, bacc. kineziologije (Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Daruvarske Toplice – ravnatelj): "Trenutačno stanje i perspektive medicinske rehabilitacije u Hrvatskoj – primjer Daruvarskih Toplica". Moderator skupa bio je prof. dr. sc. Simeon Grazio.

Zaključci ovog okruglog stola su sljedeći:

- Znanstveni dokazi potvrđuju da su postupci samopomoći i redovito vježbanje najisplativiji oblici rehabilitacije osoba s reumatskim i koštano-mišićnim oboljenjima.

- Važno je voditi računa o bolesnikovim osobnim preferencijama prilikom planirane rehabilitacije.
- Krajnji je cilj rehabilitacije osigurati onesposobljenim osobama s reumatskim i koštano-mišićnim bolestima sredstva i pomagala potrebna za održavanje i očuvanje neovisnosti.
- Primjena validiranih metoda procjene specifičnih za bolest je nužna da bi se identificirale individualne potrebe za kompleksnom medicinskom rehabilitacijom i objektivno ocijenio ishod.
- Bolesnici s reumatskim i koštano-mišićnim bolestima (npr. reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis) zahtijevaju kontinuirano praćenje zdravlja i imaju pravo na medicinsku rehabilitaciju na osnovi stručno utvrđenih kriterija i individualnih potreba radi poboljšanja kvalitete života i funkcioniranja.
- Strateški razvoj specijalnih bolnica za medicinsku rehabilitaciju može se ostvariti putem različitih aktivnosti ili projekata: specifični programi zdravstvenog turizma, odvajanje aktivnosti koje plaća nacionalno zdravstveno osiguranje i komercijalnih aktivnosti, kapitalna ulaganja iz strukturalnih fondova EU (rekonstrukcija i renoviranje postojećih objekata s unaprijed definiranim sadržajima za ciljane pacijente/klijente i pučanstvo).
- Aktivno sudjelovanje bolesnika važno je ne samo u sklopu rehabilitacijskog postupka već i u projektima koji se odnose na poboljšanje, uređivanje ili razvijanje kapaciteta u okviru specijalnih bolnica za stacionarnu medicinsku rehabilitaciju.

Zaključci ovog skupa službeno su poslani Upravnom vijeću HZZO-a, Odboru za zdravstvo i socijalnu politiku Hrvatskog sabora, Ministarstvu zdravlja, Hrvatskoj liječničkoj komori, stručnim društvima, specijalnim bolnicama za medicinsku rehabilitaciju te udrugama bolesnika s reumatskim bolestima. Nadamo se da će biti i implementirani, čime bi se znatno poboljšala kvaliteta zdravstvene skrbi za bolesnike s reumatskim bolestima.

**Frane Grubišić**
**Simeon Grazio**

# 17. GODIŠNJA EUROPSKA KONFERENCIJA ORGANIZACIJE BOLESNIKA S ARTRITISOM I REUMATIZMOM (PARE) EUROPSKE LIGE PROTIV REUMATIZMA (EULAR)

Hrvatska liga protiv reumatizma bila je domaćin 17. godišnje europske konferencije EULAR-PARE-a (Europske lige protiv reumatizma, engl. European League Against Rheumatism – People with Arthritis and Rheumatism in Europe) održane u hotelu Esplanade u Zagrebu od 7. do 9. studenoga. Glavna tema bila je zdravo starenje osoba s reumatskim i koštano-mišićnim bolestima (engl. Healthy Ageing with a rheumatic or musculoskeletal disease).

Konferencija je počela s radom prijepodne 7. studenoga, a svojom nazočnošću i pozdravnim govorima otvorenje su uveličali profesorica Christina Opava – dopredsjednica EULAR-a iz odjela Profesionalni radnici u zdravstvu, prof. dr. sc. Đurđica Babić-Naglić – predsjednica Hrvatskoga reumatološkog društva, Tatjana Prenđa Trupec, mag. ing. el. MBA – v. d. ravnatelja Hrvatskoga zavoda za zdravstveno osiguranje, Marija Coupe – uime Ministarstva zdravlja RH i mr. sc. Frane Grubišić – predsjednik Hrvatske lige protiv reumatizma.

Pročitano je i pismo potpore tadašnjeg predsjednika Republike prof. dr. sc. Ive Josipovića. Svi su govornici poduprli rad Lige kao domaćina, ali i koncept i djelovanje PARE-a te istaknuli koliko je važna kvalitetna suradnja između bolesnika i zdravstvenih djelatnika. Nakon svečanog otvorenja održana su dva plenarna predavanja – mr. sc. Frane Grubišić govorio je o rehabilitaciji u sklopu liječenja reumatskih i koštano-mišićnih bolesti, a Ljubica Žigman o vlastitu stajalištu o važnosti stacionarne medicinske rehabilitacije osoba oboljelih od upalnih reumatskih bolesti. Prof. dr. sc. Hans Bijlsma održao je uime EULAR-a predavanje pod naslovom *Rehabilitacija kod reumatskih bolesti – potrebna i u 2015. godini*. Nakon toga slijedila je interaktivna rasprava koju je vodila predsjednica PARE-a Diana Skingle, a kojoj su se uz predavače priključili Christina Opava i dopredsjednik PARE-a Marios Kouloumas.

Manji broj predavanja i više interaktivnih radionica – to je novi koncept rada ove tradicionalne konferencije, prvi put predstavljene 2013. u Reykjaviku. Uz dva izlaganja, okosnica rada konferencije bile su interaktivne radionice s različitim temama na kojima su bolesnici – sudionici skupa govorili o svojim iskustvima u vezi s organizacijom i funkcioniranjem zdravstvenih službi, o nacionalnim udrugama bolesnika i primjerima kvalitetne suradnje i komunikacije između bolesnika, poslodavaca i zdravstvenog sustava te su predlagali kako poboljšati i unaprijediti postojeće modele. Teme radionica uistinu su bile različite:

- Primjena preporuka zbog poboljšanja zdravstvene skrbi osoba s reumatskim i koštano-mišićnim bolestima na nacionalnoj razini (moderator: Hans Bijlsma, Loreto Carmona, Frane Grubišić)
- Kako organizacije mogu zdravu prehranu učiniti užitkom za osobe s reumatskim i koštano-mišićnim bolestima (moderator: John Church, Maarten de Wit)
- Kako organizacije mogu iskoristiti internetske alate i društvene mreže za proširenje svoje ponude i bolju komunikaciju sa svojim članovima i širom javnosti (moderator: Adriana Carluccio, Judith Cranford)

- Radionica za mlade – djeca i reumatske i koštano-mišićne bolesti (moderatori: Nicole des Bouvries, Petra Bednarova)
- Kako organizacije mogu pružiti snažne argumente za rehabilitaciju (moderator: Christina Opava, Frane Grubišić, Tatjana Kehler);
- Način razvijanja uspješne komunikacijske strategije (Judith Cranford)
- Pisanje i slanje sažetka PARE-a za skup EULAR-a (Hans Bijlsma, Nele Caeyers, Lara Poethig)
- Radionica za mlade: Od plana do realizacije – napredovanje strategije Skupine mladih (Linda van Nieuwkoop, Petra Bednarova, Anna Molto).

Na kraju službenoga dijela predstavljen je domaćin sljedeće konferencije – Irska (Dublin, 24. do 26. travnja 2015.). Na konferenciji je bilo 107 sudionika iz tridesetak europskih zemalja, a Hrvatsku je predstavljalo 11 izaslanika koji su vrlo aktivno sudjelovali u njezinu radu, a posebno u sklopu nekoliko radionica. Važnu ulogu imao je lokalni organizacijski tim u sastavu: prof. dr. sc. Simeon Grazio, prim. dr. sc. Tomislav Nemčić, dr. Adelmo Šegota i Miroslav Marić.

Nakon dinamičnoga i intenzivnog službenog dijela programa, neformalni je dio nastavljen izletom u povijesni grad Samobor i večerom u restoranu Okrugljak, gdje je učesnicima ugodne trenutke podarila svojom pjesmom klapa Grdelin.

**Frane Grubišić**

## "DESETLJEĆE KOSTIJU I ZGLOBOVA" – AKTIVNOSTI U 2014.

Desetljeće kostiju i zglobova" međunarodna je inicijativa koja promiče sveukupnu važnost zdravlja kostiju i zglobova, a djeluje pod pokroviteljstvom Svjetske zdravstvene organizacije još od 2000. Djelovanje se nastavlja i u sljedećem desetljeću, od 2010. do 2020. Hrvatski nacionalni odbor „Desetljeća kostiju i zglobova" organizirao je i potaknuo 2014. mnogobrojne udruge, organizacije i institucije da se uključe u obilježavanje Desetljeća organiziranjem aktivnosti tijekom rujna do sredine studenoga.

Aktivnosti su počele 8. i 9. rujna tečajem trajne izobrazbe „Suradnja obiteljskog liječnika i reumatologa" u organizaciji Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu KB-a Dubrava. Bio je to prvi u nizu tečajeva kojima je zadaća ostvariti bolju suradnju obiteljskog liječnika i reumatologa na dobrobit bolesnika, a ponajprije što ranije dijagnosticiranje i liječenje oboljelih od reumatoidnog artritisa i spondiloartritisa. Voditeljica je bila prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, a predavači internisti – reumatolozi iz KB-a Dubrava (abecednim redom): dr. Ivana Melanie Čulo, dr. sc. Ana Gudelj Gračanin, dr. sc. Joško Mitrović, prof dr. sc. Jadranka Morović-Vergles i dr. Silva Pukšić.

Tijekom obilježavanja „Desetljeća kostiju i zglobova" organizirane su i mnoge aktivnosti za pučanstvo. Hrvatska liga protiv reumatizma pripremila je više predavanja za svoje članove i sve zainteresirane. Najprije je 30. rujna 2014. u multimedijskoj dvorani KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu predavanje održala prim. mr. sc. Zoja Gnjidić, a odabrala je temu Nesteroidni antireumatici i kardiovaskularni rizik. Prim. Gnjidić objasnila je nazočnima kako djeluju te grupe lijekova da bi mogli razumjeti povišeni kardiovaskularni rizik povezan s njihovim uzimanjem. Istaknula je također koliko je važno redovito pratiti i češće kontrolirati krvni tlak bolesnika koji uzimaju nesteroidne antireumatike, bilo tradicionalne bilo tzv. koksibe. Rizike je moguće predvidjeti i izbjeći pomnim odabirom lijeka i uzimanjem točno određene doze, a ovise i o tome koliko se dugo lijek upotrebljava. Liga je organizirala predavanje „Značenje bioloških lijekova i njihova dostupnost u Republici Hrvatskoj" u naša četiri velika grada. Riječ je vrlo aktualnoj temi jer su biološki lijekovi prava revolucija u liječenju bolesnika s najčešćim upalnim reumatskim bolestima (reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis) i njihova je učinkovitost neupitna. No, problem je dostupnost tih lijekova u punom opsegu, pa je tema u svim sredinama privukla veliku pozornost. Treba reći da pacijenti već dosta znaju o toj tematici i zainteresirani su za svaku novost na tržištu koja im može olakšati tegobe i poboljšati kvalitetu života, pa se na kraju predavanja redovito živo raspravljalo. Predavanja su održali: u Zadru 2. listopada – dr. Neven Birkić, u Osijeku 7. listopada – mr. sc. Frane Grubišić, u Zagrebu 13. listopada – prof. dr. sc. Simeon Grazio, a u Splitu 20. listopada – prof. dr. sc. Tonko Vlak i to na tamošnjem Medicinskom fakultetu. Doc. dr. sc. Tatjana Kehler, dr. med. iz Thalassotherapije u Opatiji održala je 16. listopada u riječkoj Vijećnici predavanje pod naslovom „Kako rano prepoznati neki oblik upalne reumatske bolesti". Također je bila gost u televizijskoj emisiji RI-kanala, a govorila je o upalnim reumatskim bolestima i suvremenoj terapiji. U organizaciji Ogranka Lige za Osječko-baranjsku županiju, osim mr. sc. Frane Grubišića koji je govorio o biološkim lijekovima, 13. listopada, u povodu Svjetskoga dana artritisa, u Našicama su predavanja održale doc. dr. sc. Višnja Prus i doc. dr. sc. Mira Kadojić iz KBC-a Osijek. Doc. Prus govorila je o izvanzglobnim manifestacijama reumatoidnog artritisa, a doc. Kadojić o fizikalnoj terapiji i rehabilitaciji u liječenju upalnih reumatskih bolesti. Pritom je istaknula veliku važnost edukacije i kontinuirano vježbanje. Predavanja su bila iznimno dobro posjećena. Tijekom listopada liječnici – fizijatri s Odjela za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Osijek sudjelovali su u kontaktnim emisijama lokalne radiopostaje, a govorili su o zdravlju, pri čemu su popularizirali prevenciju i očuvanje zdravlja mišićno-koštanog sustava.

Akcijom udruge Remisija „Vraćen život" želi se *osigurati pravodobno liječenje bolesnika biološkim lijekovima jer je to terapija koja ima dokazanu učinkovitost. Kako je udio bolesnika koji se liječe biološkom terapijom u Hrvatskoj znatno niži nego u europskim zemljama u okružju, Remisija je*

*potaknula ovu akciju koja je svoj središnji događaj organizirala 12. listopada na Cvjetnom trgu u Zagrebu, gdje se mogla potpisati potpora, a prigodno podignut šator posjetili su i tadašnji predsjednik Republike prof. dr. sc. Ivo Josipović i ministar zdravlja prim. dr. Siniša Varga.*

U organizaciji Razreda za medicinske znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti i Hrvatskoga nacionalnog odbora „Desetljeća kostiju i zglobova 2010. – 2020.", simpozijem Desetgodišnjica djelovanja HNO-a „Desetljeća kostiju i zglobova" obilježena je 14. listopada desetgodišnjica uspješnoga rada Desetljeća i ujedno Svjetski dan artritisa. Predsjednici organizacijskog odbora bili su akademik Marko Pećina i prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, a članovi akademik Slobodan Vukičević i prof dr. sc. Simeon Grazio. Skup je pozdravio akademik Marko Pećina uime predsjednika HAZU-a akademika Zvonka Kusića, a zatim i prof. dr. Jadranka Morović-Vergles. Stručni dio programa otvorila je prof. dr. Eileen Shore izvrsnim predavanjem pod naslovom „Fibrodysplasia ossificans progressiva: from disease mechanisms to therapeutic options". Profesoricu Shore najavio je akademik Slobodan Vukičević čija je bila gošća. Istaknimo da je ona nekoliko dana ranije predavanjem oduševila studente prve godine medicine. Zatim je govorio akademik Marko Pećina, prvi koordinator „Desetljeća kostiju i zglobova 2000. – 2010." i veleposlanik Republike Hrvatske u „The Bone and Joint Decade". Tema njegova izlaganja bila je „Od osnutka Desetljeća do danas", u kojemu je akademik Pećina govorio o radu udruge i podsjetio na održane kongrese, simpozije i skupove, kako stručne tako i one namijenjene pučanstvu. U prvom dijelu simpozija predavanja su održali i prof. dr. sc. Đurđa Babić-Naglić, prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, prof. dr. sc. Srđan Novak te prof. dr. sc. Simeon Grazio. Prof. Babić-Naglić govorila je zašto je za ovo desetljeće odabran slogan „Potičimo kretanje" i koliko je kretanje važno u svakoj dobi (fit for life), zatim je prof. Morović-Vergles u svojem izlaganju „Fit for Work Europe – Fit for Work Croatia" obavijestila slušateljstvo o europskom projektu „Fit for Work". Naime, u Europskoj uniji radi više od 170 milijuna ljudi, a jedna šestina pati od dugotrajnih zdravstvenih problema koji negativno utječu na njihovu radnu sposobnost. Mišićno-koštane bolesti najčešći su uzrok bolovanja i radne nesposobnosti, pa je pravodobna intervencija (primjerice, rana dijagnoza i rano liječenje upalnih reumatskih bolesti) iznimno važna. U projekt su, načelno, uključeni predstavnici ministarstava financija, ministarstava zdravlja, udruga poslodavaca, udruga bolesnika, liječnici i ostali. Provedbom projekta i osnivanjem koalicije „Fit for Work Hrvatska", postali bismo sastavnica europskih napora u očuvanju svakoga radnog mjesta. U nastavku je prof. Novak govorio o ranoj dijagnozi reumatoidnog artritisa i pravodobnom liječenju (engl. Treat to Target), odnosno što ranijem povlačenju bolesti (remisiji) i sprečavanju strukturnih oštećenja. Prvi dio simpozija zaključio je prof. Grazio predavanjem „Novi pristup dijagnostici i liječenju seronegativnih spondiloartritisa" te je slušateljstvo upozorio na to koliko je važno rano dijagnosticirati spondiloartritis i odgovarajuće ga liječiti kako bi se bolest što prije povukla. Drugi dio simpozija otvorio je prof. dr. sc. Tonko Vlak predavanjem o uričnom artritisu, o dijagnostičkom postupniku te o načinima liječenja te bolesti. Zatim je prof. dr. sc. Branimir Anić govorio o osteoporozi induciranoj glukokortikoidima koji se često rabe u liječenju upalnih reumatskih bolesti, ali i mnogih drugih bolesti. Prof. dr. sc. Domagoj Delimar govorio je o bescementnoj endoprotezi u liječenju osteoporotičnog prijeloma kuka, a prof. dr. sc. Duška Martinović-Kaliterna o novostima u dijagnostici i liječenju bolesnika oboljelih od sistemske skleroze. Na kraju je prof. dr. sc. Nada Čikeš govorila o Desetljeću i izobrazbi reumatologa u našoj domovini. Nakon završetka simpozija svi su se predavači zajednički fotografirali (slika 3. – 5720.JPG) te izjavili da će i dalje s entuzijazmom ostvarivati ciljeve koje je HNO odredio na početku ovoga drugog desetljeća kostiju i zglobova.

U povodu Svjetskoga dana kralježnice održan je 16. listopada u multimedijskoj dvorani KBC-a Sestre milosrdnice simpozij „Sportske ozljede kralježnice". Pokrovitelj je bio Razred za medicinske znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, a nazočni su bili predsjednik HAZU-a akademik Zvonko Kusić i tajnik Razreda akademik Marko Pećina. Skup je, kao i proteklih godina, organiziralo Hrvatsko vertebrološko društvo HLZ-a, koje je 2014. godine obilježilo 35. obljetnicu djelovanja, a suorganizatori su bili Kineziološki fakultet te Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i Klinika za neurokirurgiju KBC-a Sestre milosrdnice. Voditelji su bili prof. dr. sc. Simeon Grazio, predsjednik Hrvatskoga vertebrološkog društva i prof. dr. sc. Boris Božić, prvi dopredsjednik. Prije stručnog dijela nazočne su pozdravili ravnateljica KBC-a prof. dr. sc. Vesna Šerić i akademik Marko Pećina, ambasador „Desetljeća kostiju i zglobova". On je iznio pregled aktivnosti Nacionalnoga odbora „Desetljeća kostiju i zglobova" i posebno pohvalio tradicionalno obilježavanje Svjetskoga dana kralježnice. Tema sportskih ozljeda kralježnice obrađena je multidisciplinarno – od epidemiologije, uzroka i mehanizma nastanka do dijagnostike, liječenja i rehabilitacije pojedinih vrsta ozljeda te prevencije i rehabilitacije. Predavači su bili mr. sc. Diane Balen (koautor rada prof. dr. sc. Simeon Grazio) s Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice (Epidemiologija sportskih ozljeda kralježnice), mr. sc. Frane Grubišić s iste klinike (Patofiziologija cijeljenja s posebnim osvrtom na kralježnicu), doc. dr. sc. Igor Borić iz bolnice Sveta Katarina (Radiološka dijagnostika sportskih ozljeda kralježnice), prof. dr. sc. Boris Božić iz Klinike za neurokirurgiju KBC-a Sestre milosrdnice (Hernija intervertebralnog diska kao posljedica sportskih aktivnosti), dr. Darko Perović iz bolnice Sveta Katarina umjesto odsutnoga mr. sc. Dražena Kvesića iz poliklinike Arithera (Spondilolisteza kao posljedica sportskih aktivnosti)], dr. sc. Vide Bilić iz Klinike za traumatologiju KBC-a Sestre milosrdnice (Prijelomi kralježaka i subluksacije kao posljedica sportskih aktivnosti), dr. Darko Perović (Mekotkivne ozljede kralježnice (distorzije, distenzije, segmentalne disfunkcije kao posljedica sportskih aktivnosti), prim. Tatjana Nikolić iz Kliničke jedinice za rehabilitaciju traumatoloških bolesnika Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice (Rehabilitacija bolesnika sa sportskim

ozljedama kralježnice) te prim. dr. sc. Saša Moslavac iz Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice (Rehabilitacija bolesnika s paraplegijom i tetraplegijom nakon sportskih ozljeda). Nakon svakog predavanja stotinjak sudionika, uglavnom fizijatara, neurokirurga i liječnika obiteljske medicine, raspravljalo je o svakoj temi.

U povodu Svjetskoga dana artritisa u djece održano je 17. listopada predavanje Tranzicija u pedijatrijskoj reumatologiji. Predavači su bili dr. Mandica Vidović iz Dječje bolnice Srebrnjak i dr. sc. Miroslav Mayer iz Zavoda za imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb. Predstavili su rad tranzicijske ambulante u kojoj se pedijatrijski reumatološki pacijenti predaju na daljnje liječenje i brigu reumatologu za odrasle bolesnike. Inače, posljednje dvije godine takva je ambulanta organizirana u Dječjoj bolnici Srebrnjak i to prema iskustvu koje već funkcionira u svijetu, a kroz nju je prošlo pedesetak bolesnika. Objašnjen je princip njezina rada te objavljeni podaci o daljnjem tijeku bolesti do sada liječenih pacijenata, ali i problemi te mogućnosti za poboljšanje rada ambulante. Ovom događaju bilo je nazočno tridesetak liječnika, medicinskih sestara i fizioterapeuta koji su dali potporu projektu te istaknuli da žele i dalje surađivati.

U sklopu Kongresa Hrvatskoga pedijatrijskog društva koji je održan od 16. do 19. listopada u povodu Svjetskoga dana artritisa u djece predavanje je održala i doc. dr. sc. Marija Jelušić iz Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb (Nuspojave biološke terapije u djece oboljele od reumatskih bolesti: petogodišnja studija).

Obilježavajući „Desetljeće kostiju i zglobova 2010. – 2020.", zagrebačko Društvo reumatičara za djecu i odrasle održalo je 22. listopada sastanak u prostorijama Tribine grada Zagreba. Nakon uvodne riječi predsjednice društva prim. dr. sci. Ksenije Berdnik-Gortan, slijedila su predavanja o oštećenju hrskavice zgloba koljena, stopala i kuka, o regeneriranju i otklanjanju oštećenja zgloba te o budućnosti popravljanja oštećenja zglobova. Predavanja su održali prof. dr. sci. Miroslav Hašpl (Bolno, nesigurno i otežano pokretljivo koljeno – način prevencije i mogućnosti liječenja), dr. sci. Hrvoje Klobučar (Osteoartritis stopala ili kada posustane uporište tijela) i dr. Nenad Medančić (Što kada boli kuk, a opseg kretnji postaje sve manji – postupak liječenja).

Od 23. do 26. listopada u Solarisu kod Šibenika održan je 15. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a. Glavne teme bile su reumatoidni artritis i osteoporoza. Sudjelovalo je oko 350 liječnika, medicinskih sestara, fizioterapeuta i bolesnika, a posebno je pohvalno da je tijekom kongresa organizirana utrka Reumatlon. Sudionici su bile osobe oboljele od reumatskih bolesti, liječnici, medicinske sestre i tehničari te fizioterapeuti, što je simbolično trebalo predstavljati zajedništvo u skrbi o bolesnicima s reumatskim bolestima i da je bolesnik u središtu interesa. Cilj utrke bio je podignuti u javnosti svijest o reumatskim bolestima kao o jednom od najvećih javnozdravstvenih problema današnjice, s posebnim naglaskom na važnost tjelesne aktivnosti.

U povodu Svjetskoga dana traume održan je 31. listopada u multimedijskoj dvorani KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu simpozij o temi Prijelomi gornjeg okrajka bedrene kosti. Organiziralo ga je Hrvatsko traumatološko društvo HLZ-a u suradnji s Klinikom za traumatologiju i Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice, a voditelji su bili prof. dr. sc. Aljoša Matejčić i prof. dr. sc. Simeon Grazio. U predavanju Epidemiologija prijeloma gornjeg okrajka bedrene kosti u osoba starije životne dobi, prof. Matejčić istaknuo je osnovne značajke osteoporoze, epidemiologiju te socijalno-ekonomske probleme kad je riječ o toj bolesti, a upozorio je i na važnost prevencije i liječenje osteoporoze kod starijih osoba. Dr. sc. Dinko Vidović u predavanju o liječenju prijeloma gornjeg okrajka bedrene kosti opisao je mogućnosti kirurškoga liječenja u skladu s dobi i vrstom prijeloma, odnosno stabilnosti. Dr. Marija Punda u predavanju o denzitometriji kuka istaknula je važnost i obilježja te metode u dijagnostici osteoporoze te govorila o upitniku za procjenu rizika pri prijelomu FRAX, čija je verzija sada dostupna i na hrvatskome jeziku. Dr. Dubravka Sajković, u suradnji s prim. dr. Tatjanom Nikolić, održala je predavanje o rehabilitaciji starijih osoba nakon prijeloma gornjeg okrajka bedrene kosti. Govorila je o protokolu i poteškoćama tijekom rehabilitacije starijih osoba te istaknula koliko je važna sekundarna prevencija osteoporoze u smanjenju rizika od budućih prijeloma.

U Rovinju je od 13. do 15. studenoga održan 8. hrvatski kongres o osteoporozi. Organizatori su bili Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatsko društvo za osteoporozu, Hrvatsko društvo za kalcificirana tkiva, Hrvatsko društvo za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju i Hrvatski nacionalni odbor „Desetljeća kostiju i zglobova", a predsjednici kongresa doc. dr. sc. Zlatko Giljević, akademik Marko Pećina, prof. dr. sc. Velimir Šimunić i akademik Slobodan Vukičević. Na skupu su sudjelovali ugledni stručnjaci različitih struka, a obrađeno je više zanimljivih tema povezanih s osteoporozom. Na kraju su predložene nove smjernice za dijagnostiku i liječenje osteoporoze (moderator: doc. Z. Giljević).

Nacionalni odbor „Desetljeća kostiju i zglobova" tijekom proteklih godina opravdao je očekivanja i organizirao mnogobrojne aktivnosti, a sve na dobrobit bolesnika s mišićno-koštanim bolestima i stanjima. Nadamo se da će tako biti i ubuduće.

**Jadranka Morović Vergles**
**Simeon Grazio**

## IX. TRADICIONALNI STRUČNI SKUP O BIOLOŠKIM LIJEKOVIMA, ZAGREB

U Zagrebu je u hotelu Dubrovnik 20. prosinca 2014. održan IX. tradicionalni stručni skup o biološkim lijekovima koji je prijašnjih godina organizirala tvrtka PharmaSwiss, a od ove godine u isključivoj je organizaciji tvrtke Pfizer. Riječ je o skupu na kojem se raspravlja o različitim znanstvenim i stručnim aspektima bioloških lijekova, a napose blokatora TNF-alfa. Moderatorica skupa koji je okupio šezdesetak reumatologa bila je prof. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna, a predavači ugledni stručnjaci iz Hrvatske te gost iz Slovenije.
Održana su sljedeća predavanja: „Predstavljanje smartphone aplikacija za liječnike i bolesnike“ (prof. dr. sc. Matija Tomšič), „Terapija reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa danas – možemo li bolje?” (prof. dr. sc. Đurđica Babić Naglić), „Što smo do sada naučili iz Registara” (doc. dr. sc. Tatjana Kehler), „Racionalnost primjene biološke terapije” (prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles), „Enbrel u monoterapiji” (doc. dr. sc. Višnja Prus), „Najčešći problemi u mladih bolesnika s reumatoidnim artritisom na biološkoj terapiji” (prim. dr. sc. Dijana Perković), „Cijepljenja djece na biološkoj terapiji” (prof. dr. sc. Miroslav Harjaček), „Kardiovaskularni rizici u reumatoidnom artritisu” (prof. dr. sc. Marija Glasnović), „Učinkovitost etanercepta u aksijalnom spondiloartritisu – trogodišnji rezultati ESTHER studije“ (prof. dr. sc. Simeon Grazio), „Naša iskustva s biološkom terapijom u psorijazi” (prof. dr. sc. Larisa Prpić Massari). Uslijedili su rasprava i zaključak.
Nažalost, predavanje „Racionalna primjena biološke terapije” prof. dr. sc. Branimira Anića iz opravdanih razloga nije održano.
Bio je to još jedan vrlo koristan skup, na kojem smo čuli brojne novosti i imali prigodu razmijeniti iskustva.

**Simeon Grazio**

## DRUGI NACIONALNI REUMATOLOŠKI KONGRES KOSOVA

U Prištini je 6. i 7. studenoga 2014. u hotelu Emerald održan Drugi nacionalni reumatološki kongres Kosova s međunarodnim sudjelovanjem Okupio je dvjestotinjak kosovskih liječnika – dvadesetak reumatologa, kao i 16 autora iz inozemstva. Predsjednik Kongresa bio je profesor Sylejman Rexhepi, član Hrvatskoga reumatološkog društva, tajnik Avni Kryeziu, a članovi organizacijskoga odbora Idriz Berisha, Ali Lahu, Arian Brovina, Mjellma Rexhepi, Jehona Ismajli, Arta Baftiu, Ismet Barjaktari, Bastri Durmishi, Linda Jerliu, Blerta Rexhepi, Valton Salti, Elton Bahtiri, Fidan Berisha i Adnan Klinaku. U znanstvenome odboru bili su Afrim A. Gashi (predsjednik) i članovi Remzi Izairi (Makedonija), Shaban Fetaj (Njemačka), Vjollca Sahatçiu-Meka, Cen Bytyqi, Hajrie Hundozi i Masar Gashi. Počasni gost bio je albansko-američki liječnik i farmakolog Ferid Murad (Murati; 1936.), koji je 1998. godine dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju ili medicinu za otkrića vezana uz dušikov oksid kao signalnu molekulu u krvožilnom sustavu, zajedno s američkim biokemičarima Robertom F. Furchgottom (1916. – 2009.) i Louisom J. Ignarrom (1941.)
Kongres je započeo s radom u četvrtak, 6. studenoga 2014. Prof. Rexhepi održao je uvodno predavanje o kasnom početku reumatoidnog artritisa na osnovi svojih istraživanja na Kosovu. Prof. Hasan Yazici iz Turske, svjetski priznati stručnjak za Behçetovu bolest, govorio je o zahvaćenosti žila u Behçetovu sindromu, njegovu prepoznavanju i liječenju. Prof. Wolfgang Schmidt iz Njemačke prikazao je dijagnozu i liječenje kristaliničkog artritisa. Dr Afrim Gashi i sur. bili su autori priopćenja o ulozi serologije u identifikaciji trigernih infekcija s Chlamydiom pneumoniae i Chlamydiom trachomatis u reaktivnom artritisu. Prof. Remzi Izairi iz Makedonije prikazao je klinički pregled reumatskih bolesnika. Dr. Ergeta Ktona iz Albanije prikazala je rad Teute Backa-çiço i sur. o limfomima u bolesnika s miješanim kolagenozama. Prim Goran Ivanišević iz Hrvatske govorio je o hrvatskom Kodeksu medicinske etike i deontologije. Prof. Sahatçiu-Meka prikazala je funkcijski status bolesnika s reumatoidnim artritisom u odnosu na neka obilježja bolesti. Slijedila su predavanja: Idriz Berisha i sur. o prevalenciji kardioloških i hematoloških manifestacija u reumatoidnom artritisu, Nurullah Akkoç iz Turske o biološkoj terapiji ankilozantnog spondilitisa, Masar Gashi o nesteroidnim i protuupalnim lijekovima – novim informacijama o kardiovaskularnom riziku, Ervin Rapushi iz Albanije i sur. prikazali su bolesnika s kožnom patološkom induracijom, pseudosklerodermijom. Uslijedila je prezentacija tvrtke Altupharma.
U poslijepodnevnom programu prikazana su predavanja: Hysni Ismaili i sur. iz Makedonije o vrijednostima apolipoproteina B (Apo B) u bolesnika s reumatoidnim artritisom, Bedri Zahiti i sur. o najčešćim poremećajima srčanoga ritma u cervikotorakalnom sindromu, Hasnije Izairi i Pranvera Izairi iz Makedonije o trudnoći u sistemskom eritemskom lupusu, Ali Lahu i sur. o manifestacijama kod reaktivnog artritisa, Valbona Duraj i sur. iz Albanije o ulozi pušenja duhana u reumatoidnom artritisu. Nakon predavanja, naročito stranih gostiju, vodila se zanimljiva rasprava.
Navečer je održana gala večera, na kojoj je prof. Rexhepi javno zahvalio stranim predavačima zahvalnicom i “Božicom na tronu”, suvenirom Drugoga reumatološkog kongresa Kosova. Sudionike su zabavljali akademski pjevači i svirači iz Albanije.
Kongres je nastavio s radom u petak, 7. studenoga 2014. Nataša Toplak iz Slovenije govorila je o suvremenom liječenju juvenilnog idiopatskog artritisa, Angello Raveli iz Italije o novim klasifikacijskim kriterijima za makrofagni aktivacijski sindrom (MAS) u sistemskom juvenilnom artritisu, Srđan Novak iz Hrvatske o sigurnosti biološke terapije, Jehona Ismaili

i sur. o nediferenciranoj bolesti vezivnoga tkiva, morfeji i hipotireozi, Cen Bytyqi i sur. o liječenju septičkog artritisa kuka u djece s ponavljanom ultrazvučno vođenom aspiracijom zgloba, Dashnor Nebija o biosličnim lijekovima koji modificiraju bolest, Ali Lahu i sur. o osteoartritisu koljena kao dominantnoj bolesti u usporedbi s ostalim degenerativnim bolestima perifernih zglobova, Aurora Bakalli i sur. o karakteristikama perikardija u reumatskim bolestima, Avni Kryeziu i sur. prikazali su 67-godišnjeg bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom, a Ismet H. Barjaktari i sur. bolesnika s kongenitalnom osteohondrodisplazijom, Mjellma Rexhepi i sur. o ulozi reumatoidnog faktora u ranom početku reumatoidnog artritisa u starijih osoba, Arta Baftiu-Gashi i sur. prikazali su bolesnika sa specifičnim spondilitisom (Pottova bolest) koji se tužio na križobolju, Dardan Koçinaj i sur. o utjecaju reumatskih bolesti na elektrokardiografske promjene, Safa Boja-Dashevci i Mjellma Rexhepi prikazale su 21-godišnju bolesnicu s upalnom miopatijom (polimiozitis-dermatomiozitis), Remzi Izairi i Besim Aliu iz Makedonije govorili su o lokalnoj intrasinovijalnoj terapiji u reumatologiji, Shaban Fetaj iz Njemačke o "up to date" fizikalnoj terapiji reumatskih bolesti, Artur Kollçaku i sur. iz Albanije o osteoporozi u reumatskim bolestima, Ganimete Bejtullahu-Minci o depresiji kao rizičnom faktoru za osteoporozu u postmenopauzalnih žena, Elton Bahtiri i sur. raspravljali su o tome je li mineralna gustoća lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti povezana s razinom serumskog homocisteina u postmenopauzalnih žena. Poslijepodne su predstavljeni radovi: Avni Kryeziu i sur. o endoskopskim nalazima u želucu nakon liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima, Blerta Rexhepi i sur. o kliničkim manifestacijama progresivne sistemske skleroze, Ismet Barjaktari i sur. o zglobovima i organima zahvaćenima u reumatoidnom artritisu, Fadil Sherifi i sur. o eradikaciji bakterije *Helicobacter* pylori u korisnika nesteroidnog protuupalnog liječenja, Dashurije Kryeziu i dur. o nekim epidemiološkim karakteristikama osteoporoze na Kosovu. Nakon predavanja vođena je rasprava. Kongres je završio podjelom certifikata. Tiskan je program (14 str.) i zbornik sažetaka na albanskom i engleskom jeziku (2 puta 54 str.)

Pisac ovih redaka, sudionik reumatološkog simpozija 2006. i Prvoga reumatološkog kongresa Kosova 2012., svjedok je napretka kosovske reumatologije i velikog zanimanja kosovskih liječnika za reumatske bolesti. Sljedeći reumatološki kongres Kosova održat će se u Prištini u jesen 2016. godine.

**Goran Ivanišević**

## Mislav Cerovec obranio doktorsku disertaciju

Dana 18. lipnja 2012. dr. Mislav Cerovec, specijalist interne medicine i reumatolog u KBC-u Zagreb, obranio je na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Zagrebu disertaciju pod naslovom "Obilježja bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa u Republici Hrvatskoj". Mentor je bio prof. dr. sc. Branimir Anić, a članovi komisije za obranu radnje prof. dr. sc. Nada Čikeš, prof. dr. sc. Jasenka Markeljević i prof. dr. sc. Jadranka Morović Vergles. Čestitamo novom doktoru znanosti!

*Čestitamo dr. sc. Mislavu Cerovcu!*

**Uredništvo časopisa**

## Dijana Perković obranila doktorsku disertaciju

Dana 26. siječnja 2015. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu prim. dr. Dijana Perković obranila je doktorsku disertaciju pod naslovom „Spolni hormoni i aktivnost bolesti u sistemskoj sklerozi i sistemskom eritemskom lupusu u postmenopauzalnih žena". Rad je napravljen pod mentorstvom prof dr. sc. Dušanke Martinović Kaliterna, a u povjerenstvu za obranu doktorske disertacije bili su prof. dr. sc. Nada Čikeš, prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir i prof. dr. sc. Maja Radman. Čestitamo novoj doktorici znanosti!

*Čestitamo dr. sc. Dijani Perković!*

**Uredništvo časopisa**

## Vedrana Mužić obranila doktorsku disertaciju

Dana 15. travnja 2015. dr. Vedrana Mužić na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu obranila je doktorsku disertaciju: „Utjecaj promjene temperature i epigenetskih lijekova na razvoj pupoljaka udova štakora *ex vivo*". Mentorice doktorskog rada bile su prof. dr. sc. Floriana Bulić-Jakuš i prof. dr. sc. Gordana Jurić-Lekić, a povjerenstvo za obranu disertacije bilo je u sastavu: prof. dr. sc. Maja Vlahović, prof. dr. sc. Davor Ježek i prof. dr. sc. Zrinka Jajić.

### Sažetak

Radi istraživanja nepoznatog utjecaja promjene temperature i epigenetskih lijekova na razvoj pupoljaka udova sisavaca kreiran je *ex vivo* model razvoja izvan organizma majke. Pupoljci udova 13 i 14 dana stari izolirani su mikrokirurški iz zametaka štakora i kultivirani od 3. do 14. dana *in vitro* u kulturi organa sa serumom ili u kemijski definiranim medijima na normotermiji (37 °C), hipotermiji (31 °C) i kratkotrajnoj hipertermiji (43 °C). Primijenjeni su epigenetski lijekovi 5-azacitidin kao DNA demetilirajući lijek (onkološka klinička primjena) i inhibitor histonskih deacetilaza trihostatin A (potencijalna protutumorska i imunomodulacijska terapija). Praćeni su parametri razvoja pupoljaka udova tj. preživljenje, ukupni rast, proliferacija stanica i diferencijacija. Na normotermiji otkriven je rast i napredak diferencijacije pupoljaka udova u hrskavicu, epidermis i miotube, a u transplantatima *in vivo* iskazao se ostatni potencijal za osifikaciju te diferencijaciju kožnih privjesaka i živaca. Dokazan je specifičan utjecaj temperaturnih promjena, kao što su smanjenje ukupnog rasta u hipertermiji i smanjenje proliferacijske sposobnosti u hipotermiji. Epigenetski lijekovi mijenjali su preživljenje, rast i proliferaciju ovisno o primijenjenom mediju i temperaturi. Budući da je riječ o originalnom istraživanju u kritičnoj fazi organogeneze u štakora, a u slučaju hipotermije o potpuno novim rezultatima, postignut je važan znanstveni doprinos koji pridonosi boljem razumijevanju mogućih nuspojava udruženih fizikalnih i medikamentoznih terapija. Uspostavljeni model koji je uvijek odgovorio na vanjski utjecaj čini se pogodnim za probir ostalih embriotoksičnih/teratogenih utjecaja te za istraživanja iz regenerativne medicine.

*Čestitamo dr. sc. Vedrani Mužić!*

**Uredništvo časopisa**

# UPUTE AUTORIMA

## O ČASOPISU

Reumatizam je službeni recenzirani časopis Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. Izlazi dva puta godišnje. Objavljuje uvodnike, znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, pregledne radove, preliminarna izvješća i prikaze bolesnika. Informira reumatologe o novostima u kliničkom i nekliničkom djelokrugu rada. Također, u časopisu se periodično kao suplement objavljuju sažetci ili cjeloviti radovi s kongresa i simpozija. Časopis čitatelju daje bitne informacije o dijagnostičkim i terapijskim procedurama, odnosno pružanju sveobuhvatne skrbi osobama oboljelima od reumatskih bolesti i stanja. Radovi su napisani hrvatskim ili engleskim jezikom, a objavljeni su uz uvjet da nisu prethodno publicirani u istom obliku. Reumatizam je indeksiran u MEDLINE/PubMed (Index Medicus) i Scopusu.

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

## PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Objavljuju se članci na hrvatskom jeziku (s naslovom, sažetkom, ključnim riječima te naslovom i legendom tablica i slika na engleskom jeziku) ili na engleskom jeziku (s naslovom, sažetkom, ključnim riječima te s naslovom i legendom tablica i slika na hrvatskom jeziku). Upute autorima sukladne su uputama u članku: *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals* (Preporuke za provođenje, prikazivanje, uređivanje i objavljivanje radova u medicinskim časopisima) koje su dostupne na: http://www.icmje.org/index.html. Za tekstove na engleskom jeziku preporučuje se da autori koji nisu izvorni govornici engleskog jezika potraže savjet stručnjaka radi točnog i kvalitetnog prijevoda. Izdavač može osigurati takvu uslugu uz plaćanje.

Rukopisi se dostavljaju u papirnatom obliku (tri identična računalna ispisa), zajedno s elektroničkom verzijom napisanom u formatu Microsoft Word na CD-u, DVD-u, USB-sticku ili elektroničkom poštom (uz prethodni dogovor s glavnim urednikom) na adresu: Reumatizam, Uredništvo, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska (e-adresa: glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org).

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

## AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju se kvalificirati za autorstvo. Svaki autor treba dostatno sudjelovati u izradi rada kako bi preuzeo javnu odgovornost za odgovarajući dio sadržaja rada, a svi autori trebaju preuzeti odgovornost za cjelokupan rad od početka rada do njegove objave. Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori, trebaju biti spomenuti u zahvali.

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

## PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Tekst treba biti otisnut slovima veličine 12 točaka na bijelom papiru formata A4 (210 × 297 mm) samo s jedne strane s dvostrukim proredom, uključujući i naslovnu stranicu, sažetak, tekst, zahvale, izjavu o sukobu interesa, referencije, tablice i legende. Lijeva margina treba biti široka 35 mm, a desna margina te gornji i donji rub 25 mm. Sve stranice, uključujući naslovnu, trebaju imati redni broj u donjem desnom kutu.

Tekst znanstvenog ili stručnog rada treba sadržavati: naslovnu stranicu, sažetak i ključne riječi, uvod, materijal i metode, rezultate, raspravu, zaključke, zahvale (opcionalno), izjavu o sukobu interesa, referencije, tablice, legende i slike.

Pregledni radovi mogu biti opsega do 15 stranica (uključujući tablice i slike), znanstveni i stručni radovi do 12 stranica (uključujući tablice i slike), prikazi bolesnika do 8 stranica (uključujući tablice i slike). Kratka priopćenja i preliminarna izvješća opsega su do 4 stranice (uključujući tablice i slike) i do 15 referencija.

## NASLOVNA STRANICA

Na naslovnoj stranici treba biti naslov rada (mora biti sažet, jasan i informativan) na hrvatskom i engleskom jeziku i puno ime svakog od autora. U sljedećem redu treba navesti puni naziv ustanove, ulicu i broj, grad i državu autora. Ako su u izradi rada sudjelovali autori iz različitih ustanova, za svakog od njih poslije imena i prezimena te prije navoda ustanove treba napisati odgovarajući broj u superskriptu.

Slijedi ime i prezime te puna adresa autora za dopisivanje u vezi s radom, njegov/njezin telefonski broj, broj faksa i e-mail adresa.

## SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI

Druga stranica treba sadržavati sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije ili istraživanja, osnovni postupci, najvažnija otkrića te osnovni zaključci.

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings (MeSH)* Index Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu "i", "ili") treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

## UVOD

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

## MATERIJAL I METODE

Navodi se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje su studirane ili opservirane. Treba detaljno specificirati značenje deskriptora te objasniti kako su prikupljeni podatci, identificirati metode, aparate (s nazivom proizvođača u zagradi) te postupke s dovoljnim brojem detalja da bi se rezultati mogli reproducirati. Za metode treba navesti referencije ili detaljno opisati nove metode ili one metode koje su znatnije modificirane, navodeći razlog njihova korištenja i procjene njihovih ograničenja.

Za lijekove i kemikalije moraju se rabiti generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SI jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez, a u tekstovima na engleskom decimalna točka.

## ETIKA / ETIČKI STANDARDI

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

## STATISTIČKA OBRADA

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

## REZULTATI

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

## RASPRAVA

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

## ZAKLJUČCI

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

## KRATICE

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

## SIMBOLI

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

## TABLICE

Tablice se pišu s dvostrukim proredom na posebnoj stranici. Tablice se ne smiju slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Primjedbe trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici malim slovima u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr. u grafikonu).

## SLIKE/ILUSTRACIJE

Sve ilustracije trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitljivi i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka fotografija mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti izrađeni ili otisnuti crnom tintom na bijelom papiru. Otisci u boji ili fotokopije nisu pogodni za reprodukciju. Fotokopije fotografija nisu prihvatljive. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji ili osoba mora biti neprepoznatljiva. Preuzete slike i tablice iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem njihova izdavača i autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene isključivo uz prethodno odobrenje uredništva. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

## ZAHVALA

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

## IZJAVA O SUKOBU INTERESA

Autori moraju izjaviti postoji li financijski odnos između njih i organizacije/tvrtke koja je sponzorirala istraživanje. Ova bilješka mora se dodati u odvojenom odjeljku prije popisa literature. Ako nema sukoba interesa, autori trebaju napisati: "Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa."

## LITERATURA

Literatura se navodi primjenom *vancouverskih pravila* koja propisuju numerički način citiranja, prema preporukama američke *National Library of Medicine*. Najčešći primjeri mogu se naći u članku *ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Detaljne upute mogu se naći u knjizi *Citing Medicine* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256).

Literaturu u tekstu, tablicama i legendama treba navoditi arapskim brojevima u zagradi, prema redoslijedu pojavljivanja. Ako brojeva ima više, odvajaju se zarezima.

U popisu literature **autori** i/ili **urednici** navode se prezimenom/prezimenima i inicijalima imena. Iza inicijala ne stavlja se točka, osim ako je riječ o inicijalu neposredno prije naslova. Ako autora/urednika ima više, odvajaju se zarezima. Ako ih ima više od šest, nakon prva tri treba napisati "i sur.", a ostale ispustiti. U **naslovu** se velika slova rabe samo za početno slovo prve riječi u naslovu i u riječima koje se uobičajeno pišu velikim slovima. Kad se navode **brojevi stranica**, treba ispustiti iste početne znamenke stranica (npr. 123-125 postaje 123-5). Na kraju svake referencije stavlja se točka, osim ako referencija završava navođenjem URL-a.
U tekstovima na **engleskom** jeziku pri navođenju radova objavljenih na drugim jezicima preporučuje se navesti naslov na engleskom (ako postoji) ili ga prevesti na engleski (u tom slučaju treba ga staviti u uglate zagrade), a na kraju se navodi izvorni jezik rada.
Pri navođenju prihvaćenih, ali još neobjavljenih radova, na kraju treba dodati: "U tisku." Autori trebaju dobiti pismeno odobrenje za citiranje takvog rada zajedno s potvrdom da je rad prihvaćen za objavu.

### Članak u časopisu

Naslovi časopisa trebaju se navoditi uobičajenim skraćenicama *(NLM Title Abbreviation)* koje se mogu naći u katalogu *National Library of Medicine* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). Za časopise se ne navodi izdavač. Obvezno se navode godište, volumen i stranice časopisa. Ako časopis ima kontinuiranu paginaciju, može se izostaviti mjesec/broj u godištu časopisa i pripadajuća zagrada.

*[Primjer] Članak iz časopisa, više od šest autora:*

1. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J, i sur. Prijedlog primjene bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu. Reumatizam. 2010;57(1):29-35.

*[Primjer] Članak iz časopisa, kontinuirana paginacija:*

2. Ritchlin CT. From skin to bone: translational perspectives on psoriatic disease. J Rheumatol. 2008;35:1434-7.

*[Primjer] Članak iz suplementa:*

3. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis. 2005;64(Supl 2):ii14–7.

### Knjige

Obvezno se navode mjesto izdanja, izdavač i godina izdanja. Brojevi stranica navode se samo kada se citira dio knjige.

*[Primjer] Knjiga (autori):*

4. Walker JM, Helewa A. Physical rehabilitation in arthritis. 2. izd. St. Louis: Saunders; 2004.

*[Primjer] Knjiga (urednici):*

5. Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, urednici. Oxford texbook of rheumatology. 3. izd. New York: Oxford University Press; 2004.

*[Primjer] Poglavlje u knjizi:*

6. Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. U: Calin A, urednik. Spondyloarthropathies. Orlando: Grune and Stratton; 1984. str. 151–85.

### Izlaganje na znanstvenom skupu

Ako je izlaganje objavljeno u časopisu ili suplementu, treba slijediti upute za časopis ili suplement. Ako su izlaganja objavljena u knjizi, nakon naslova knjige dodaje se napomena "Zbornik izlaganja na", naziv skupa te vrijeme, mjesto i država održavanja.

*[Primjer] Izlaganje na znanstvenom skupu, objavljeno u suplementu:*

7. Matucci Cerinic M, Pignone A. The early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). Reumatizam. 1997;44(Supl):1.

*[Primjer] Izlaganje na znanstvenom skupu, objavljeno u knjizi:*

8. Babić-Naglić Đ. Fizička aktivnost i vježbe. U: Ivanišević G, urednik. Talasoterapija, kineziterapija i aromaterapija u Hrvatskoj. Zbornik izlaganja na 14. lošinjskoj školi prirodnih ljekovitih činitelja; 2013 Ruj 6-7; Veli Lošinj, Hrvatska. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2013. str. 49-55.

*[Primjer] Zbornik izlaganja na znanstvenom skupu (knjiga):*

9. Gordon DA, urednik. Immune reactions and experimental models in rheumatic diseases. Zbornik izlaganja na Četvrtoj kanadskoj konferenciji o istraživanju reumatskih bolesti; 1970 Lis 15-17; Toronto, Kanada. Toronto: University of Toronto Press; 1972.

### Mrežne publikacije

Citati mrežnih publikacija trebaju uključivati datum pristupa i URL, osim ako je riječ o publikaciji koja ima DOI.

*[Primjer] Članak iz časopisa na internetu:*

10. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. J Immunol Res [Internet]. 2014 [pristup 2014 Svi 25];2014:419029. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017881

*[Primjer] Članak iz časopisa na internetu, sadrži DOI:*

11. Vivar N, Van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. F1000Prime Rep. 2014 Svi 6;6:31. doi: 10.12703/P6-31. PubMed PMID: 24860653; PubMed Central PMCID: PMC4017904.

*[Primjer] Knjiga/monografija na internetu:*

12. Chen Q, urednik. Osteoarthritis – diagnosis, treatment and surgery [Internet]. Rijeka: InTech; 2012 [pristup 2013 Lis 8]. Dostupno na: http://www.intechopen.com/books/osteoarthritis-diagnosis-treatment-and-surgery

*[Primjer] Mrežna stranica:*

13. Hrvatsko reumatološko društvo [Internet]. Zagreb: Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a; c2014 [pristup 2014 Tra 1]. Dostupno na: http://www.reumatologija.org/Pocetna.aspx

## PROCES OCJENE RADA

Proces ocjene rada provodi se anonimno. Svaki rad šalje se dvojici recenzenata, a preslik njihova mišljenja dostavlja se anonimno autoru. Autor treba uzeti u obzir mišljenja recenzenata u izradi konačne verzije rada ili argumentirano obrazložiti svoje mišljenje.
Uredništvo zadržava pravo prilagoditi stil rada određenim standardima ujednačenosti.

# INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## ABOUT THE JOURNAL

Reumatizam (Rheumatism) is the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association's Society for Rheumatology. It appears twice a year and publishes editorials, scientific and professional papers, short communications, review papers, preliminary reports, and case reports. It informs professionals in the field of rheumatology on developments in clinical and non-clinical aspects of their work. Additionally, supplements with abstracts or full texts presented at congresses or symposia are periodically published. The journal presents relevant information on diagnostic and therapeutic procedures, as well as on providing comprehensive care for individuals affected by rheumatic diseases and conditions. The papers are written in English or Croatian, and are published under the condition that they were not previously published in the same form. Reumatizam is indexed by MEDLINE/PubMed (Index Medicus) and Scopus.

The content of the journal Reumatizam may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited, except with explicit prior permission from the publisher.

## PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

Articles are published in the Croatian (with title, abstract, keywords, table and figure titles and legends in English) or English languages (with title, abstract, keywords, table and figure titles and legends in Croatian). Instructions to Authors are in accordance with the instructions in the article: *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals,* available at: http://www.icmje.org/index.html. For texts in English, authors who are not native speakers are advised to seek professional assistance to ensure the accuracy and quality of the translation. The publisher can provide such service upon payment.

Manuscripts are submitted on paper (three identical computer printouts) accompanied by an electronic version written in Microsoft Word format on a CD, DVD, or USB stick, or by e-mail (upon previous agreement with the Editor-in-Chief) to: Reumatizam, Editorial Board, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Croatia (e-mail: glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org).

The order in which papers are published does not correspond to the order by which manuscripts have reached the editorial board. Manuscripts and other submitted materials will not be returned.

## AUTHORSHIP

Persons designated as authors must qualify for authorship. Each author should have sufficiently participated in creating the paper in order to be able to take public responsibility for the appropriate portion of its content, and all authors should take responsibility for the paper as a whole, from its inception to the published form. All others who have participated in the work but are not authors should be mentioned in the acknowledgments.

Manuscripts should be accompanied by a written declaration that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication elsewhere, and that it has been read and approved by all the authors, as well as by a declaration on absence of any financial or other conflict of interest. Additionally, the manuscript should be accompanied by a declaration of copyright transfer to the journal.

## PREPARATION OF PAPER / MANUSCRIPT

The text should be printed in 12-point sized letters on white bond ISO A4 paper (210 × 297 mm), double spaced on one side only, including the title page, abstract, text, acknowledgments, declaration on conflict of interest, references, tables, and legends. The left margin should be 35 mm wide, while the right, top, and bottom margins should all be 25 mm. All pages, including the title page, should be consecutively numbered in the lower right-hand corner.

The text of a scientific or professional paper should contain: title page, abstract and keywords, introduction, materials and methods, results, discussion, conclusions, acknowledgments (optional), declaration on conflict of interest, references, tables, legends, and figures.

Review papers should not exceed 15 pages (including tables and figures), scientific and professional papers should not exceed 12 pages (including tables and figures), and case reports should not exceed 8 pages (including tables and figures). Short communications and preliminary reports should not exceed 4 pages (including tables and figures) and 15 references.

## TITLE PAGE

The title page should contain the title of the paper (which must be concise, clear, and informative) in the Croatian and English languages, and the full name of each author. In the next line the institutional affiliation of the author(s) should be listed, with the full name of the institution, street, house number, city, and country. If the authors of the paper have different institutional affiliations, after every name and surname, as well as before each affiliation, a corresponding number should be written in superscript.

This should be followed by the name, surname, and full address of the author responsible for correspondence, along with his/her phone number, fax number, and e-mail address.

## ABSTRACT AND KEYWORDS

The second page should contain the abstract in the Croatian and English languages (up to 300 words), stating the purpose of the study or investigation, the basic procedures, main findings, and principal conclusions.

The abstract should emphasize new and important aspects of the study or observation. Below the abstract authors should list four to six keywords or short phrases in Croatian and English, which will help indexers to cross-index the article and may be published with the abstract. Terms from the Index Medicus *Medical Subject Headings (MeSH)* list should be used. General and plural terms, and multiple concepts (for example using "and", "or") should be avoided. The abstract must not contain references.

## INTRODUCTION

The introduction section should state the purpose of the paper and the aim of the study or observation. It is recommended to include relevant references only, without the data or conclusions from the paper.

## MATERIAL AND METHODS

The selection criteria and all important characteristics of the studied or observed human subjects or laboratory animals should be stated in this section. The author(s) should specify the meaning of the descriptors in detail, explain how the data was collected, and identify methods, devices (with the manufacturer's name in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results. For established methods references should be provided, while new or substantially modified methods should be described in detail, alongside with the reasons for their use and estimates of their limitations.

For drugs and chemicals generic names must be used. All measurements should be expressed in SI units. In texts in Croatian decimal commas are to be used, and in texts in English decimal points.

## ETHICS / ETHICAL STANDARDS

In papers dealing with experiments on human subjects it should be clearly stated that all procedures were performed in accordance with the ethical standards of an institutional or regional committee responsible for human experimentation, as well as the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. The subjects' names and/or surnames must not be mentioned, especially in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should state that institutional or national regulations for the care and use of laboratory animals were complied with.

## STATISTICS

Statistical methods should be described with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Whenever possible, the findings should be quantified and presented with appropriate measurement error or uncertainty indicators. The computer program that was used should be specified.

## RESULTS

The results are to be presented in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Not all the data from the tables or illustrations is to be reiterated in the text, only the important observations should be emphasized or summarized.

## DISCUSSION

New and important aspects of the study and the conclusions that follow should be emphasized. Reiterating data or other material which was presented in the Introduction or the Results sections is discouraged. The discussion should elaborate the significance of the findings and their limitations, including the implications on future research, while avoiding statements and conclusions that are not completely supported by the data. Observations from the study should be compared with other relevant studies. When necessary, new hypotheses may be stated, clearly labelled as such.

## CONCLUSIONS

The conclusions are to be derived from the authors' own results, separately from the discussion.

## ABBREVIATIONS

Only standard abbreviations should be used. The full term for which an abbreviation stands must precede its first use in the text, unless it is a standard abbreviation for a unit of measurement. Abbreviations in the title of the paper should be avoided.

## SYMBOLS

Symbols must be explained in the text. An extensive list of symbols may be provided in the appendix.

## TABLES

Each table is to be double spaced and printed on a separate page. Tables must not be submitted as photographs. Each table must have a title and be consecutively numbered in order of appearance in the text. Tables must be clear and simple. Any remarks should be written below the table, and referred to in the table by superscript lowercase letters. Tables should not reiterate results presented elsewhere in the paper (e.g., in a diagram).

## FIGURES/ILLUSTRATIONS

All illustrations should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols must be legible even when reduced in size for publication. Each photograph must be consecutively numbered in order of appearance in the text, list the author's name, and have its top side marked. Each drawing must be consecutively numbered in order of appearance in the text, and have its top side marked. Drawings should be produced or printed in black ink on white bond paper. Color printouts or photocopies are not suitable for reproduction. Photocopies of photographs are not acceptable. Photographs depicting people may be published only when accompanied by a written permission of the person in the photograph, or if the person is unrecognizable. Pictures and tables taken from other sources should be accompanied by their publisher's and author's permission.

When submitted in electronic form, figures/illustrations must be in TIFF or high quality JPEG format, with a minimum width of 1500 pixels. Illustrations in other formats might be accepted only with prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish illustrations that fail to meet these requirements.

## ACKNOWLEDGMENTS

In the acknowledgments one should mention all associates who did not meet the criteria for authorship, such as individuals who provided technical writing assistance, or a department chair who provided general support. Financial and material support should also be mentioned.

## DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST

Authors must declare whether or not there is a financial relationship between them and the organization/company that sponsored the research. This note must be added in a separate section preceding the references. When no conflict of interest exists, authors should write: "The authors declare that there is no conflict of interest."

## REFERENCES

References are to be listed using the *Vancouver reference style* which specifies the numerical referencing system, according to the recommendations of the American *National Library of Medicine.* The most frequently used examples can be found in the article *ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Detailed instructions can be found in the book *Citing Medicine* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256).

References in the text, tables, and legends should be consecutively numbered using Arabic numerals in parentheses, in order of appearance. If there is more than one number, they should be separated by commas.

In the list of references **authors** and/or **editors** are to be listed by their surname(s) and initials of their name(s). After the initial(s) no period is added, except when the initial immediately precedes the title of the reference. Multiple authors/editors' names are separated by commas. If there are more than six authors/editors, after the first three names "et al." should be written, and the others should be omitted. In the **title** capital letters are used only for the first letter of the first word in the title, and in the words that are commonly written with capital letters. When **page numbers** are included, identical initial digits should be omitted (e.g., 123-5 instead of 123-125). Each reference should end with a period, except when the reference ends with a URL.

In texts in the **English** language, when listing references published in other languages it is recommended to list the title in English (if it exists) or to translate it into English (in which case it should be put in square brackets), while at the end of the reference the original language is to be mentioned.

When listing papers which have been accepted but not yet published, "In press" should be added at the end. Authors should obtain written permission when citing such a paper, as well as confirmation that the paper has been accepted for publication.

### Journal articles

Journal titles should be listed by their usual abbreviations *(NLM Title Abbreviation),* which can be found in the *National Library of Medicine* catalogue (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). Publishers of journals are not to be listed. It is obligatory to include the year of publication, volume, and page numbers. If the journal carries continuous pagination, the month and issue along with the parentheses may be omitted.

*[Example] Article from a journal, more than six authors:*

1. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J, et al. Proposal for biologic drugs therapy in rheumatoid arthritis. Reumatizam. 2010;57(1):29-35. Croatian.

*[Example] Article from a journal, continuous pagination:*

2. Ritchlin CT. From skin to bone: translational perspectives on psoriatic disease. J Rheumatol. 2008;35:1434-7.

*[Example] Article from a supplement:*

3. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis. 2005;64(Suppl 2):ii14–7.

### Books

It is obligatory to include the place of publication, publisher, and year of publication. Page numbers are to be included only when a part of the book is cited.

*[Example] Book (authors):*

4. Walker JM, Helewa A. Physical rehabilitation in arthritis. 2nd ed. St. Louis: Saunders; 2004.

*[Example] Book (editors):*

5. Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, editors. Oxford texbook of rheumatology. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004.

*[Example] Chapter in a book:*

6. Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. In: Calin A, editor. Spondyloarthropathies. Orlando: Grune and Stratton; 1984. p. 151–85.

### Conference proceedings

If the conference paper was published in a journal or a supplement, the instructions for journals and supplements should be followed. If the conference paper was published in a book, after the book's title the words "Proceedings of" followed by the conference name, date(s), place, and country are to be added.

*[Example] Conference paper, published in a supplement:*

7. Matucci Cerinic M, Pignone A. The early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). Reumatizam. 1997;44(Suppl):1.

*[Example] Conference paper, published in a book:*

8. Babić-Naglić Đ. Physical activity and exercises. In: Ivanišević G, editor. [Thalassotherapy, kinesitherapy and aromatherapy in Croatia]. Proceedings of the 14th Lošinj School of Natural Remedies; 2013 Sep 6-7; Veli Lošinj, Croatia. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2013. p. 49-55. Croatian.

*[Example] Conference proceedings (book):*

9. Gordon DA, editor. Immune reactions and experimental models in rheumatic diseases. Proceedings of the Fourth Canadian Conference on Research in the Rheumatic Diseases; 1970 Oct 15-17; Toronto, Canada. Toronto: University of Toronto Press; 1972.

### Web publications

References of web publications should contain the date of access and URL, except when the publication has a DOI.

*[Example] Article from a journal on the Internet:*

10. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. J Immunol Res [Internet]. 2014 [cited 2014 May 25];2014:419029. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017881

*[Example] Article from a journal on the Internet, contains DOI:*

11. Vivar N, Van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. F1000Prime Rep. 2014 May 6;6:31. doi: 10.12703/P6-31. PubMed PMID: 24860653; PubMed Central PMCID: PMC4017904.

*[Example] Book/monograph on the Internet:*

12. Chen Q, editor. Osteoarthritis – diagnosis, treatment and surgery [Internet]. Rijeka: InTech; 2012 [cited 2013 Oct 8]. Available from: http://www.intechopen.com/books/osteoarthritis-diagnosis-treatment-and-surgery

*[Example] Web page:*

13. Croatian Society for Rheumatology [Internet]. Zagreb: Croatian Society for Rheumatology of the CMA; c2014 [cited 2014 Apr 1]. Available from: http://www.reumatologija.org/engPocetna.aspx

## REVIEW PROCESS

The review process is conducted anonymously. Each paper is reviewed by two reviewers, and a copy of their evaluation is sent anonymously to the author. When producing the final version of the paper, the author should take into consideration the reviewers' assessment or explain his/her standpoint based on fact.

The editorial board reserves the right to adapt the style of each paper to certain standards of uniformity.