



Časopis Hrvatskoga reumatološkog društva
Hrvatskoga liječničkog zbora

REUMATIZAM

Volumen 64

Broj 1

Godina 2017.



UDK 616-002.77
ISSN 0374-1338 (Tisak)
ISSN 2459-6159 (Online)

REUMATIZAM

Časopis Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

Volumen 64, broj 1, 2017

Izdavač / Publisher

HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a, Zagreb

Glavni urednici / Editors-in-Chief

Drago Čop (od 1954. do 1963.),
Theodor Dürriegl (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 / 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 Vlák

Urednički savjet / Editorial Council

Božidar Ćurković, Theodor Dürriegl, 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 / Croatian language editing

Branko Erdeljac

Lektor za engleski jezik / English language editing

Aleksandra Žmegač Horvat

Rješenje naslovne stranice / Front page design

Zvonimir Barišić

Korektor / Proofreader

Danka Starčević

Grafički dizajn i slog / Graphic design and typesetting

Gredice, Zagreb

Tisak / Printing

Printera, Sveta Nedelja

Naklada / Circulation

350

Tiskanje dovršeno / Printed finished: lipanj / June 2017

SADRŽAJ / CONTENT

PREGLEDNI RAD

REVIEW PAPER

Sistemski eritemski lupus: opis i kvantifikacija fenotipa bolesti

Systemic lupus erythematosus: description and quantification of the disease phenotype

Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Branimir Anić 1

Novi koncepti u patofiziologiji i liječenju osteoartritisa

New concepts in the pathophysiology and treatment of osteoarthritis

Nikola Ljuban, Porin Perić 10

PRIKAZ BOLESNIKA

CASE REPORT

Prijelom vratne kralježnice u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom

– prikaz bolesnika

Cervical spine fracture in a patient with ankylosing spondylitis – a case report

Iva Žagar, Nadica Laktašić-Žerjavić, Helena Kolar Mitrović, Porin Perić, Kristina Potočki 22

Izolirana aplazija crvene krvne loze u sistemskom eritemskom lupusu

– prikaz bolesnice

Pure red blood cell aplasia in systemic lupus erythematosus – a case report

Marija Tomac-Stojmenović, Ita Hadžisejdić, Toni Valković, Srđan Novak 26

Congenital osteochondrodysplasia – a case report

Prikaz bolesnice s kongenitalnom osteochondrodysplazijom

Ismet H. Bajraktari, Avni Kryeziu, Sylejman Rexhepi, Xhevdet Krasniqi 30

NOVOSTI IZ STRUČNE LITERATURE

NEWS FROM THE LITERATURE 35

CRTICE

REMINISCENCE 38

| | |
|--|----|
| NOVOSTI <i>NEWS</i> | 43 |
| UPUTE AUTORIMA <i>INSTRUCTIONS FOR AUTHORS</i> | 52 |
| IZJAVA O PUBLICISTIČKOJ ETICI I PUBLICISTIČKOJ ZLOUPOTREBI <i>PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE STATEMENT</i> | 59 |

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS: OPIS I KVANTIFIKACIJA FENOTIPA BOLESTI

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: DESCRIPTION AND QUANTIFICATION OF THE DISEASE PHENOTYPE

Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Dr. sc. Ivan Padjen, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

tel.: +385-1-2388330

faks: +385-1-2388335

e-mail: ivan_padjen@yahoo.ca

Primljeno/Received: 26. 1. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 5. 4. 2017.

SAŽETAK

S obzirom na složenost bolesti koja zahvaća širok raspon organskih sustava, opis kliničkog fenotipa u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i dalje je izazov. U ovom pregledu temeljenom na opsežnoj pretrazi literature raspravlja se o ulozi klasifikacijskih kriterija te indeksa aktivnosti i oštećenja u opisu i kvantifikaciji fenotipa bolesti i njezina tijeka u bolesnika sa SLE-om. Unatoč ovim standardiziranim i validiranim alatima usporedba rezultata istraživanja provedenih na bolesnicima sa SLE-om ostaje tek djelomično moguća zbog razlika u kriterijima za uključivanje bolesnika i ostalih metodoloških teškoća.

KLJUČNE RIJEČI: Sistemski eritemski lupus – dijagnoza, klasifikacija, patofiziologija, smrtnost; Fenotip; Indeks težine bolesti; Napredovanje bolesti; Reumatologija – standardi

ABSTRACT

Due to the complexity of the disease which affects a wide range of organ systems, describing the clinical phenotype of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) still represents a challenge. This review, based on an extensive search of the literature, discusses the role of classification criteria, disease activity, and damage indices in describing and quantifying the disease phenotype and course in patients with SLE. Despite these standardized and validated tools, the comparison of studies conducted on patients with SLE remains limited due to differences in inclusion criteria and other methodological issues.

KEYWORDS: Lupus erythematosus, systemic – classification, diagnosis, mortality, physiopathology; Phenotype; Severity of illness index; Disease progression; Rheumatology – standards

Uvod

Sistemski eritemski lupus (SLE) primjer je kronične upalne autoimunosne bolesti koja zahvaća različite organe i organske sustave (1). U bolesnika sa SLE-om isprepleću se manifestacije sistemske bolesti i komor-

biditeta. Fenotip bolesti, odnosno skup svih njezinih kliničkih i laboratorijskih očitovanja, može se opisati na više razina i stupnjeva složenosti. Sve do druge polovice 20. stoljeća očitovanja bolesti u pojedinim bolesnika i skupina bolesnika prikazivana su deskriptivno jer nisu postojale validirane metode za opis fenotipa

bolesti. Budući da se klinička očitovanja, laboratorijski nalazi i razvoj komorbiditeta znatno razlikuju između bolesnika sa SLE-om, unatrag nekoliko desetljeća razvijeno je više različitih instrumenata kojima se opisuje fenotip bolesti. Najvažnije skupine instrumenata jesu:

- 1) klasifikacijski kriteriji – kojima se opisuju najvažniji simptomi, znakovi i rezultati dijagnostičkih pretraga karakteristični za SLE (2 – 5)
- 2) indeksi aktivnosti bolesti – kojima se u određenoj vremenskoj točki (ili preciznije rečeno: kraćem razdoblju do mjesec dana) u bolesnika sa SLE-om kvantificira i procjenjuje razina upalne aktivnosti bolesti (6)
- 3) indeks oštećenja – kojim se procjenjuje ireverzibilni učinak upalne bolesti i/ili imunosupresivnog liječenja, ali i komorbiditeta na ireverzibilni gubitak funkcije i promjenu strukture zahvaćenih organa i organskih sustava (7).

Instrumenti su razvijeni da bi se omogućilo jednoobrazno praćenje bolesnika te usporedba obilježja bolesnika između različitih istraživanja. U ovom pregledu prikazane su uloga i posebnosti prethodno navedenih instrumenata u praćenju i procjeni stanja bolesnika sa SLE-om. Nadalje, prikazane su preostale zapreke mogućnosti potpune usporedbe rezultata do sada provedenih istraživanja u bolesnika sa SLE-om. Radi toga provedena je iscrpna pretraga literature dostupne u bazi podataka *Pubmed* objavljene do 31. svibnja 2016.

Kriteriji za klasifikaciju SLE-a – Temelj opisa fenotipa bolesti

Prvo izdanje klasifikacijskih kriterija SLE-a Cohena i sur. objavljeno je 1971. godine. Značilo je to prekretnicu u shvaćanju ove bolesti jer je omogućilo paradigmatički pomak od anegdotalnog opisa različitih kliničkih slika prema skupu kliničkih očitovanja bolesti koja je potrebno istodobno ili sukcesivno ispuniti (2).

Dopunjene klasifikacijske kriterije Tana i suradnika iz 1982. godine (3) te Hochbergovu reviziju tih kriterija iz 1997. godine (4) (tablica 1.) prihvatilo je Američko društvo za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology* – ACR). Navedeni su kriteriji od svoje objave u širokoj upotrebi, a služe za opis kliničke slike bolesti u bolesnika s već postavljenom dijagnozom SLE-a. Riječ je o 11 očitovanja bolesti (od kojih neka imaju podskupine ili potkriterije) koja uključuju simptome, znakove i nalaze dijagnostičke obrade karakteristične za SLE. Ovi klasifikacijski kriteriji nipošto ne uključuju sva moguća očitovanja bolesti, nego je riječ o najčešćima i/ili specifičnima za bolest. Za klasifikaciju bolesnika potrebno je ispunjenje četiriju od ukupno 11 kriterija. Za kriterije vrijedi pravilo kumulativne ispunjenosti – jedanput ispunjen kriterij prema definiciji kriterija ispunjen je trajno (3, 4).

TABLICA 1. Klasifikacijski kriteriji Američkoga reumatološkog društva (engl. kr. ACR) – revizija iz 1997. godine (prema referenciji br. 4)

TABLE 1 Classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR) – the 1997 revision (according to reference No 4)

| Kriterij ACR-a | Definicija |
|--------------------------------|--|
| Leptirasti eritem | fikсни eritem, u razini ili iznad razine kože obraza, sklon poštedi nazolabijalnih brazda |
| Diskoidni osip | crveni uzdignuti kožni plakovi prekriveni keratotičnim ljuskama i folikularnim čepovima; atrofično ožiljkavanje može nastupiti u starijim lezijama |
| Fotosenzitivnost | kožni osip kao rezultat neuobičajene reakcije na Sunčevu svjetlost, prema anamnezi ili opservaciji liječnika |
| Oralne ulceracije | oralne ili nazofaringealne ulceracije, obično bezbolne, uočio ih liječnik |
| Artritis | neerozivni artritis koji zahvaća ≥ 2 periferna zgloba, karakteriziran osjetljivošću na dodir, oteklinom ili izljevom |
| Serozitis | a) pleuritis – uvjerljiva anamneza pleuritične boli ili trenje koje je čuo liječnik ili dokaz pleuralnog izljeva b) perikarditis – dokumentiran EKG-om, trenjem ili dokazom perikardijalnog izljeva |
| Bubrežni poremećaj | a) perzistentna proteinurija $> 0,5$ grama na dan ili više od 3+ b) stanični cilindri – eritrocitni, hemoglobinski, granularni, tubularni ili miješani |
| Neuro-psihijatrijski poremećaj | a) epilepsija b) psihoza (obje u izostanku podražajnih lijekova ili poznatoga metaboličkog poremećaja kao što su uremija, ketoacidoza ili elektrolitni disbalans) |
| Hematološki poremećaj | a) hemolitička anemija – s retikulocitozom b) leukopenija – $< 4000/\text{mm}^3$ u barem dva navrata c) limfopenija – $< 1500/\text{mm}^3$ u barem dva navrata d) trombocitopenija $< 100.000/\text{mm}^3$ bez podražajnih lijekova |
| Imunosni poremećaj | a) anti-dsDNK-protutijela u abnormalnom titru b) prisutnost protutijela protiv Sm-nuklearnog antigena c) pozitivan nalaz antifosfolipidnih protutijela: – abnormalna razina antikardiolipinskih protutijela IgM ili IgG u serumu ili – pozitivan rezultat testa za lupusni antikoagulanis dobiven standardnom metodom ili – lažno pozitivan test na sifilis |
| Antinuklearna protutijela | Abnormalni titar antinuklearnih protutijela određen imunofluorescencijom ili ekvivalentnim esejom |

Važno je naglasiti da su kriteriji razvijeni na skupini bolesnika kojima je već postavljena dijagnoza SLE-a te da je njihova primarna namjena opis (klasifikacija) kliničkih značajki u bolesnika radi uključivanja bolesnika u istraživanja (3). Drugim riječima, njihova je temeljna svrha da bolesnici uključeni u istraživanja

zaista imaju istu (ili barem sličnu) bolest (8). Unatoč tomu klasifikacijski kriteriji često se rabe kao pomoćna mjera u postavljanju kliničke dijagnoze bolesti budući da do danas nisu razvijeni dijagnostički kriteriji za SLE. Didaktička vrijednost kriterija vjerojatno je ukupno pridonijela ranijem postavljanju dijagnoze zbog obraćanja pozornosti na laboratorijske parametre koji su sastavni dio prezentacije SLE-a (pokazatelji hematološkog i imunskog poremećaja), a koji prije uvođenja kriterija nisu bili uzimani u obzir (8). Tomu u prilog govori i studija Kristine Uramoto i sur. koji su u bolesnika sa SLE-om iz Rochestera (Minnesota, SAD) utvrdili višu proporciju pozitivnosti antinuklearnih protutijela prilikom postavljanja dijagnoze SLE-a u razdoblju od 1980. do 1992. (77%) nasuprot proporciji prilikom postavljanja dijagnoze u razdoblju od 1950. do 1979. godine (43%) (9).

U današnje vrijeme, međutim, uporaba klasifikacijskih kriterija u dijagnostičke svrhe nije prihvatljiva. Striktno pridržavanje navedenih kriterija u dijagnostičke svrhe može odgoditi dijagnozu, uzevši u obzir da su klasifikacijski kriteriji razvijeni s ciljem da budu u prvom redu specifični, a tek potom osjetljivi (8). Osim toga, klasifikacijski kriteriji ne uzimaju u obzir široki diferencijalnodijagnostički spektar bolesti i stanja koja je potrebno isključiti prije postavljanja dijagnoze SLE-a. Između ostaloga, ostaje otvoreno pitanje stvarnog postojanja SLE-a u bolesnika s ispunjena četiri klinička kriterija, a bez ijednoga pozitivnog protutijela karakterističnog za bolest (8). Ipak, razmjer posljednjeg problema relativno je malen, što potvrđuje i nalaz istraživanja iz našeg centra u kojem je negativan nalaz antinuklearnih protutijela bio prisutan u manje od 5% bolesnika sa SLE-om (10). S druge strane, oslanjajući se samo na klasifikacijske kriterije kao metodu za donošenje dijagnoze, možemo ju postaviti u bolesnika koji u stvari imaju neku drugu sustavnu autoimunosnu bolest – izoliranu ili u kontekstu preklapanja sa SLE-om (11).

Klasifikacijski kriteriji SLICC-a (engl. *Systemic Lupus International Collaboration Clinics*) iz 2012. godine (tablica 2.) kompleksniji su od kriterija ACR-a te u odnosu prema njima imaju nešto višu osjetljivost (97 : 83%), a nižu specifičnost (84 : 96%) (5). Uvjet za klasifikaciju prema ovim kriterijima jest kumulativna ispunjenost ≥ 4 kriterija (od čega barem jednoga kliničkog i jednoga laboratorijskog) ili prisutnost lupusnog nefritisa dokazanog patohistološki uz pozitivan nalaz antinuklearnih ili anti-dsDNK-protutijela (5). Iako načelno mogu pridonijeti ranijoj dijagnozi (zbog više osjetljivosti), ni oni prema definiciji nisu namijenjeni postavljanju dijagnoze. Ostaje otvoreno i pitanje njihove šire primjene budući da su razvijeni u tercijarnim centrima. S obzirom na njihovu veću složenost i nejasne prednosti u odnosu prema „starim“

TABLICA 2. Klasifikacijski kriteriji *Systemic Lupus International Collaboration Clinics* (engl. kr. SLICC) (prema referenciji br. 5)
TABLE 2 *The Systemic Lupus International Collaboration Clinics (SLICC) classification criteria (according to reference No 5)*

| Klinički kriterij | Definicija |
|---|--|
| Akutni kožni lupus | leptirasti eritem, bulozni lupus, toksična epidermalna nekroliza, makulopapulozni osip, fotosenzitivni osip u odsutnosti dermatomiozitisa ili subakutni kožni lupus |
| Kronični kožni lupus | klasični diskoidni osip, hipertrofični (verukozni) lupus, lupusni panikulitis (profundus), mukozni lupus, lupus tumidus, <i>chillblains</i> lupus, preklapanje diskoidnog lupusa i lichen planusa |
| Oralne ili nazalne ulceracije | u odsutnosti drugih uzroka |
| Neožiljna alopecija | difuzno stanjivanje vlasišta uz fragilnost kose te vidljive otrhrnute vlasi, u odsutnosti drugih uzroka |
| Artritis | sinovitis koji zahvaća ≥ 2 zgloba, karakteriziran oteklinom ili izljevom; ili osjetljivost ≥ 2 zgloba uz jutarnju zakočenost dulju od 30 minuta |
| Serozitis | tipična pleuralna bol dulja od jednog dana ili pleuralni izljevi ili pleuralno trenje; tipična perikardijalna bol dulja od jednog dana ili perikardijalni izjev ili perikardijalno trenje ili perikarditis dokazan ultrazvukom, u odsutnosti drugih uzroka |
| Bubrežni poremećaj | proteinurija > 500 mg/24 h ili eritrocitni cilindri |
| Neurološki poremećaj | epilepsija, psihoza, mononeuritis multiplex u odsutnosti drugih uzroka, mijelitis, periferna ili kranijalna neuropatija u odsutnosti drugih uzroka, akutno smeteno stanje, u odsutnosti drugih uzroka |
| Hemolitička anemija | prisutnost hemolitičke anemije |
| Leukopenija | leukopenija $< 4000/\text{mm}^3$ ili limfopenija $< 1000/\text{mm}^3$ barem jedanput, u odsutnosti drugog uzroka |
| Trombocitopenija | $< 100.000/\text{mm}^3$ barem jedanput, u odsutnosti drugih uzroka |
| Imunološki kriterij | Definicija |
| Antinuklearna protutijela | iznad gornje granice referentnih vrijednosti za laboratorij |
| Anti-dsDNK-protutijela | kao za ANA (ili > 2 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti ako se mjere metodom ELISA) |
| Anti-Sm-protutijela | prisutnost protutijela protiv Sm-nuklearnog antigena |
| Pozitivnost antifosfolipidnih protutijela | pozitivni test lupusnog antikoagulansa, lažno pozitivan test rapidnog reagina plazme, srednji ili visoki titar antikardiolipinskih protutijela (IgG, IgA, IgM), prisutnost protutijela protiv β_2 -glikoproteina I (IgG, IgA, IgM) |
| Sniženi komplement | sniženi C3, C4 ili CH50 |
| Izravni Coombsov test | pozitivan test u odsutnosti hemolitičke anemije |

kriterijima, kriterije grupe SLICC nisu prihvatili ni ACR ni Europska liga protiv reumatizma (EULAR). S obzirom na to da kriteriji SLICC-a smanjuju broj bolesnika s „inkompletnim“ lupusom (bolesnika s dijagnozom SLE-a, ali bez zadovoljenih kriterija za klasifikaciju (12)), čini se da odabir ovih kriterija ima prednost u studijama u kojima je potrebna viša osjetljivost prilikom odabira bolesnika, za razliku od potrebe za višom specifičnošću kada su kriteriji ACR-a ipak povoljniji izbor (13).

Unatoč dugotrajnoj primjeni klasifikacijskih kriterija ACR-a još nije potpuno odgovoreno na pitanje je li i u kojoj mjeri ukupan broj kriterija pokazatelj težine bolesti. U istraživanju prediktora oštećenja radne grupe SLICC-a broj kriterija ACR-a u trenutku uključivanja bolesnika u univarijatnoj analizi identificiran je kao prediktor novonastalog oštećenja (relativni rizik 1,19; 95%-tni interval pouzdanosti, engl. *confidence interval*, skraćeno CI 1,06 – 1,34). Ipak, njegova uloga nije potvrđena u multivarijatnoj analizi, niti je potvrđena njegova uloga kao prediktora (navješćivača) razvoja dodatnog oštećenja u bolesnika u kojih je ono odranije prisutno (14).

S druge strane, postavlja se pitanje kliničke relevantnosti broja klasifikacijskih kriterija kao pokazatelja težine bolesti. Naime, četiri od jedanaest kriterija opisuju kožno-sluznične manifestacije bolesti, a zahvaćanje bubrega i središnjega živčanog sustava zastupljeno je s po jednim kriterijem (3, 4). Problem nerazmjera između zastupljenosti pojedinih kriterija pokušao se riješiti pripisivanjem težinskih faktora svakom pojedinom kriteriju u „težinskim“ (engl. *weighted*) kriterijima Clougha i suradnika te njihovoj revidiranoj verziji Karen Costenbader i suradnika (15, 16). Tako je oralnim ulceracijama pripisan faktor 0,1, a lupusnom nefritisu tipa III ili IV faktor 2,0. Pri tomu je za klasifikaciju bolesnika prema navedenim „težinskim“ kriterijima potreban ukupan zbroj faktora veći ili jednak 2,0. Iako je primarna namjena modifikacije kriterija ACR-a bila preciznija klasifikacija bolesnika za uključivanje u istraživanja (dakle, poboljšanje metričkih osobina izvornih kriterija ACR-a), zbroj faktora prema definiciji navedenih kriterija utvrđen je i kao prediktor oštećenja u multivarijatnoj analizi u bolesnika iz američke multietničke kohorte LUMINA (engl. *Lupus in minorities: nature vs. nurture*) (17). Ipak, entuzijazam prema primjeni navedenih „težinskih“ kriterija splasnuo je nakon nalaza njihove relativno niske specifičnosti u odnosu prema izvornim kriterijima ACR-a (60,4 : 71,9%), što povećava vjerojatnost klasifikacije bolesnika koji zapravo nemaju SLE (18).

Unatoč klinički dvojbenej relevantnosti ukupnog broja kriterija ACR-a kao pokazatelja težine bolesti u dosadašnjim je istraživanjima prepoznato da prisut-

nost nekih kriterija upućuje na težu bolest. Doria i suradnici u svojem su istraživanju utvrdili lošije preživljenje u bolesnika s kriterijima karakterističnima za tešku bolest (zahvaćanje središnjega živčanog sustava i bubrega, hemolitička anemija te značajke koje nisu uključene u kriterije: zahvaćanje parenhima pluća, srca i aplastična anemija) nasuprot kriterijima karakterističnima za blagu bolest (zahvaćanje kože, sluznica i zglobova) (19). Klasifikacijski kriteriji ACR-a također su poslužili za formiranje klastera bolesnika čije se preživljenje međusobno razlikuje (20).

Aktivnost bolesti

Aktivnost SLE-a pojam je koji označava intenzitet zahvaćanja različitih organa i organskih sustava upalom koja je karakteristična za osnovnu bolest i za koju nije vjerojatno da je posljedica nekoga drugog zbivanja (npr., infekcije). Zamijećeno je da aktivnost u tijeku bolesti pojedinog bolesnika može poprimiti tri karakteristična obrasca: relapsno-remitentni, trajno aktivni, ali i dugotrajnu remisiju (21).

Iako se u ranijim razdobljima aktivnost bolesti pokušavala opisati i pratiti temeljem kliničkih i pojedinih laboratorijskih nalaza, ubrzo je uočeno da pojedini samovoljno odabrani i izdvojeni parametri nisu dostatni za procjenu upalne aktivnosti u složenoj bolesti kao što je SLE. Zbog toga je unatrag nekoliko desetljeća razvijeno više različitih kompozitnih indeksa aktivnosti bolesti. Indeksi su uobičajeno podijeljeni na globalne i organ-specifične. Najčešće primjenjivani globalni indeksi jesu SLEDAI (engl. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), ECLAM (engl. *European Consensus Lupus Activity Measurements*), SLAM-R (engl. *Systemic Lupus Activity Measurement, Revised*) te BILAG (engl. *British Isles Lupus Assessment Group*), koji je ujedno i najkompleksniji indeks aktivnosti (22, 23). U organ-specifične indekse ubrajaju se pojedine kategorije indeksa BILAG i indeks za procjenu aktivnosti kožnog lupusa CLASI (engl. *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*) (22).

Iako su se indeksi najprije rabili u istraživačke svrhe, unatrag nekoliko godina sve su izraženija nastojanja usmjerena na implementaciju indeksa aktivnosti u rutinsku kliničku procjenu bolesnika. U smjernicama EULAR-a iz 2010. preporučeno je da bi prilikom svakog posjeta reumatologu trebalo procijeniti aktivnost SLE-a nekim od validiranih indeksa (24). Unatoč takvom optimističnom stajalištu treba biti svjestan utroška vremena i resursa koji formalna procjena aktivnosti bolesti znači kada se rabi u rutinskom kliničkom radu. Ovisno o indeksu aktivnosti ispunjavanje formulara indeksa iziskuje do 20 dodatnih minuta po bolesniku, a administrativno provođenje pri-

kupljenih podataka može iziskivati i do 50 dodatnih minuta po bolesniku kada se rabe opsežniji indeksi poput BILAG-a (23).

Unatoč činjenici da su indeksi aktivnosti u prvom redu namijenjeni za prospektivnu primjenu i/ili primjenu u opservacijskim kohortnim istraživanjima ECLAM i SLEDAI su validirani i za retrospektivnu primjenu. Uvjet za njihovu primjenu u retrospektivnim istraživanjima jest da su u medicinskoj dokumentaciji koja proistječe iz rutinskog rada dosljedno i uniformno bilježeni svi podaci relevantni za izračun vrijednosti indeksa (25, 26). Naime, većina validiranih indeksa za procjenu aktivnosti u određenoj vremenskoj točki uzima u obzir klinička očitovanja i laboratorijske nalaze koji su zabilježeni unatrag najviše mjesec dana od točke promatranja (27).

Aktivnost bolesti ima jasne prognostičke implikacije u bolesnika sa SLE-om jer je prepoznata kao nezavisni prediktor oštećenja i smrtnosti (28). U studiji rane smrtnosti provedenoj na 288 bolesnika uključenih u američku multietničku kohortu LUMINA tijekom petogodišnjeg praćenja utvrđena je smrt 34/288 bolesnika, a multivarijatnom analizom identificirana su tri rizična čimbenika za nastup smrti u promatranom razdoblju: siromaštvo, iznos indeksa oštećenja SLICC/ACR-a i indeks aktivnosti SLAM (29). Slično tomu, u studiji britanskih autora provedenoj na 350 bolesnika utvrđena su tri nezavisna prediktora smrtnosti: viša dob bolesnika i iznos indeksa oštećenja SLICC/ACR-a u trenutku uključivanja u studiju te prosječan iznos indeksa aktivnosti BILAG-a (28).

Ireverzibilno oštećenje prouzrokovano bolešću i njezinim liječenjem

Oštećenje prouzrokovano osnovnom bolešću i njezinim liječenjem važan je pojam u opisu kliničke slike i tijeka SLE-a. Ono je kao koncept definirano ireverzibilnim oštećenjem organa i organskih sustava, a izražava se i mjeri indeksom oštećenja SLICC/ACR-a (7) (tablica 3.). Riječ je o globalnom indeksu oštećenja koji se praktički jedini primjenjuje u prikazu globalnog oštećenja u bolesnika sa SLE-om te se zbog toga gotovo izjednačava s pojmom oštećenja. Indeks sadržava 41 pojam (podsastavnicu) grupiran u 12 skupina (sastavnica) koje uglavnom odgovaraju organskim sustavima. Može poprimiti vrijednost od 0 do 47, ali je rijetko viši od 12 (27). Sastavnica ili podsastavnica indeksa smatra se prema definiciji ispunjenom ako je bolest/stanje koje ona označuje nastupilo nakon dijagnoze SLE-a i trajalo neprekidno barem šest mjeseci. Kriterij trajanja poremećaja ne treba biti zadovoljen u slučaju infarkta miokarda, cerebrovaskularnog inzulta, gubitka tkiva zbog periferne vaskularne insuficijencije i pojedinih podsastavnica gastrointestinalnog oštećenja za koje je samom njihovom pojavom nastupilo ireverzibilno

oštećenje (7). Unatoč prihvaćenoj definiciji ireverzibilnosti akumuliranog oštećenja potrebno je napomenuti da u nekim slučajevima i nakon više od šest mjeseci ipak dolazi do poboljšanja pojedinih sastavnica indeksa oštećenja do razine u kojoj sastavnica inicijalno ne bi bila klasificirana kao oštećenje. To, međutim, ne mijenja ispunjenost jedanput utvrđenog oštećenja (30). Primjeri za to su djelomična regresija proteinurije i poboljšanje bubrežne funkcije nakon duljeg vremena, kao i ponovna pojava menstrualnog krvarenja nakon duljeg razdoblja amenoreje (30).

Kao prediktori razvoja oštećenja u bolesnika sa SLE-om identificirani su muški spol, dob pri postavljanju dijagnoze SLE-a, dulje trajanje bolesti i viša dob bolesnika u bilo kojoj vremenskoj točki promatranja, nebjelačka etnička pripadnost (pitanje socioekonomskih razlika), aktivnost bolesti, hipertenzija te primjena nekih lijekova – u prvom redu glukokortikoida, ciklofosfamida i azatioprina (14, 31). Potrebno je istaknuti da je primjena tih lijekova češća u bolesti s visokim stupnjem aktivnosti te da je zbog toga teško razlučiti utjecaj aktivnosti bolesti od utjecaja njezina liječenja na razvoj oštećenja (engl. *confounding by indication*) (31, 32). Prema bimodalnom modelu razvoja oštećenja, rano je oštećenje pripisivo aktivnosti same bolesti, a kasno oštećenje imunosupresivnom liječenju, osobito prethodno spomenutim glukokortikoidima. Oni su i nekad i danas smatrani „cijenom koju je potrebno platiti“ da bi se kontrolirala aktivnost same bolesti (33, 34). Ipak, glukokortikoidima se pripisuje nastup oštećenja i u ranijem tijeku bolesti te progresija već postojećeg oštećenja (14), zbog čega je porasla svijest o potrebi primjene nižih doza i modifikacije plana liječenja – posebno u sklopu sve artikuliranih nastojanja primjene koncepta *treat to target* u liječenju SLE-a (34, 35). U nedavnoj studiji španjolskih autora utvrđeno je da dnevne doze niže od 7,5 mg prednizona i pulsovi metilprednizolona u dozama do 500 mg nisu povezani s kumulacijom oštećenja tijekom petogodišnjeg razdoblja praćenja (36).

Posebno je važna činjenica da je postojeće oštećenje utvrđeno kao čimbenik rizika od nastanka nekoga budućeg, što upućuje na mogućnost progresije već postojećega unatoč dobroj kontroli aktivnosti bolesti (37). Oštećenje je identificirano kao nezavisni prediktor smrtnosti u bolesnika sa SLE-om (30, 38, 39). U nedavnoj metaanalizi opservacijskih studija provedenih od 1950-ih do 2000-tih godina neuropsihijatrijsko i bubrežno oštećenje identificirani su kao sastavnice oštećenja koje najviše pridonose smrtnosti (40). Taj je nalaz u skladu i s rezultatima istraživanja desetogodišnjega preživljenja u incepcijskoj kohorti 213 bolesnika našeg centra u kojem je utvrđeno niže preživljenje u bolesnika s neuropsihijatrijskim i bubrežnim poreme-

TABLICA 3. Indeks oštećenja prema kriterijima *Systemic Lupus International Collaboration Clinics* / American College of Rheumatology (kr. SLICC/ACR-a) (prema referenciji br. 7)

TABLE 3 *Systemic Lupus International Collaboration Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index* (according to reference No. 7)

| Sastavnica SLICC/ACR-ova indeksa oštećenja | Skor* | Sastavnica SLICC/ACR-ova indeksa oštećenja | Skor* |
|--|-------|---|-------|
| Očna | | Periferna vaskularna | |
| a) katarakta bilo kad | 1 | a) klaudikacija | 1 |
| b) promjena retine ili optička atrofija | 1 | b) manji gubitak tkiva (prostor pulpe) | 1 |
| Neuropsihijatrijska | | c) znatan gubitak tkiva bilo kad (prst ili ud) (skor 2 ako > 1 mjesto) | 1 (2) |
| a) kognitivni poremećaj (ili velika psihoza) <i>Systemic Lupus International Collaboration Clinics</i> | 1 | d) venska tromboza s oticanjem, ulceracijom ili venskom stazom | 1 |
| b) epileptički napadaji koji iziskuju terapiju tijekom 6 mjeseci | 1 | Gastrointestinalna | |
| c) cerebrovaskularni inzult bilo kad (skor 2 ako > 1) | 1 (2) | a) infarkt ili resekcija crijeva ispod duodenuma, slezene, jetre, žučnog mjehura bilo kad (skor 2 ako > 1 mjesto) | 1 (2) |
| d) kranijalna ili periferna neuropatija (osim optičke) | 1 | b) mezenterijska insuficijencija | 1 |
| e) transversni mijelitis | 1 | c) kronični peritonitis | 1 |
| Bubrežna | | d) striktura ili kirurgija gornjega gastrointestinalnog trakta bilo kad | 1 |
| a) glomerularna filtracija < 50% | 1 | Muskulo-skeletna | |
| b) proteinurija > 3,5 g/24 h ili: | 1 | a) mišićna atrofija ili slabost | 1 |
| c) terminalna faza bubrežne bolesti (nevezano uz dijalizu ili transplantaciju) | 3 | b) deformirajući ili erozivni artritis | 1 |
| Plućna | | c) osteoporoza s frakturom ili kolapsom kralješka | 1 |
| a) plućna hipertenzija (prominentna desna klijetka ili glasni P2) | 1 | d) avaskularna nekroza (skor 2 ako > 1 mjesto) | 1 (2) |
| b) plućna fibroza (fizikalno ili radiografski) | 1 | e) osteomijelitis | 1 |
| c) smanjenje pluća (radiografski) | 1 | Kožna | |
| d) pleuralna fibroza (radiografski) | 1 | a) kronična ožiljna alopecija | 1 |
| e) plućni infarkt (radiografski) | 1 | b) znatno stvaranje ožiljka ili panikuluma izvan vlasista i prostora pulpe | 1 |
| Kardiovaskularna | | c) ulceracija kože (izuzev trombozu) | 1 |
| a) angina ili koronarna prenosnica | 1 | Prijevremeno zatajenje gonada | 1 |
| b) infarkt miokarda bilo kad (skor 2 ako > 1) | 1 (2) | Šećerna bolest | 1 |
| c) kardiomiopatija (disfunkcija ventrikula) | 1 | Maligna bolest (osim displazije) (skor 2 ako > 1 mjesto) | 1 (2) |
| d) bolest zalistka (dijastolički šum ili sistolički šum > 3/6) | 1 | | |
| e) perikarditis ili perikardiektomija | 1 | | |

* Entitet treba biti prisutan barem 6 mjeseci osim ako drukčije nije navedeno. Ponovljene epizode moraju biti vremenski odvojene barem 6 mjeseci da bi se dodijelio skor u iznosu 2 – ista lezija ne može biti skorirana dva puta. / An entity should be present for at least 6 months except when indicated otherwise. Repeated episodes should be at least 6 months apart to ascribe a score of 2 – the same lesion cannot be scored twice.

čajem, ali kao klasifikacijskim kriterijima ACR-a, a ne kao sastavnicama indeksa oštećenja (41).

Indeks oštećenja SLICC/ACR-a uobičajeno se rabi u kliničkoj praksi te je u smjernicama EULAR-a za praćenje bolesnika sa SLE-om u rutinskom radu preporučeno određivanje indeksa oštećenja barem jedanput na godinu (24). Procjena oštećenja s pomoću indeksa SLICC/ACR-a može se provesti i retrospektivno, na temelju analize medicinske dokumentacije (42). Prednost indeksa oštećenja SLICC/ACR-a, za razliku od brojnih indeksa aktivnosti, jest da procjena kliničkih događaja ne ovisi o uskom razdoblju u kojem se medicinski podaci uzimaju u obzir, a koje je u slučaju indeksa aktivnosti do mjesec dana (27).

Zapreke u uspoređivanju rezultata različitih istraživanja i pokušaji njihova zaobilazanja

Primjena izjednačenih klasifikacijskih kriterija te mjera aktivnosti i oštećenja otvorila je vrata usporedivosti rezultata između istraživanja obilježja bolesnika sa SLE-om. Ipak, usporedba i dalje ostaje otežana zbog velikih metodoloških razlika (43, 44): studije se međusobno razlikuju po tome jesu li prospektivne ili retrospektivne, prema kalendarskom razdoblju provođenja, demografskim karakteristikama bolesnika, broju uključenih bolesnika, prema tomu jesu li uključeni bolesnici iz čitave populacije ili pak bolesnici tercijarnih

centara, izvorima podataka i opsegu prikupljenih podataka te prema tomu jesu li rezultati studije uspoređeni sa sličnim parametrima dobivenima analizom opće populacije (kao u slučaju određivanja standardiziranog omjera smrtnosti) (45). Razlikuju se također prema načinu definiranja početka bolesti – radi li se o prvome važnom simptomu, trenutku kliničke dijagnoze SLE-a ili, pak, trenutku ispunjavanja četiriju ili više klasifikacijskih kriterija ACR-a (43, 46, 47). Budući da za SLE još nisu definirani dijagnostički kriteriji, neizjednačenost definicije početka bolesti može utjecati na procjenu vremena proteklog od početne točke praćenja pa do trenutka nastupa neželjenog ishoda kao što je smrt. Dijagnoza bolesti postavljena u njezinu ranijem tijeku formalno produljuje preživljenje bolesnika, ali je u tom slučaju riječ o vremenskoj pristranosti (engl. *length time bias*) budući da je točka dijagnoze pomaknuta prema ranije, a ne nužno točka smrti prema kasnije (48).

Rezultati temeljeni na istraživanjima provedenima u samo jednom centru imaju ograničenu vrijednost s obzirom na ograničenu primjenjivost takvih istraživanja, ograničene resurse kojima pojedini centar raspolaže i s obzirom na, kao što je već u više navrata naglašeno, velike metodološke razlike između studija na kojima se temelje današnja saznanja o epidemiologiji i ishodima SLE-a. Zbog toga je unatrag nekoliko desetljeća već prisutna tendencija udruživanja istraživačkih centara u različite istraživačke grupe koje su spominjane prije u tekstu (npr., SLICC i LUMINA). Tomu su na tragu i planovi formiranja europskog registra bolesnika sa SLE-om.

Ipak, unatrag nekoliko godina postoji tendencija još većeg okrupnjavanja podataka u sklopu koncepta za koji se uobičajeno rabi engleski termin *big data* (što u slobodnom prijevodu znači „velika količina podataka“). U nedavnome su sustavnom pregledu osnovnih demografskih i geoepidemioloških obilježja sistemskih autoimunskih bolesti temeljenom na paralelnom pretraživanju tražilica *Google* i *Pubmed* prikazana osnovna demografska obilježja gotovo 360.000 bolesnika, od toga više od 74.000 s dijagnozom SLE-a (49). Iz analize su prethodno isključena istraživanja u kojima je sudjevalo manje od 1000 bolesnika, što upućuje na smjer razmišljanja autora prema kojem studije s malim brojem bolesnika ne pridonose „velikoj slici“ koja se pokušava dobiti okrupnjavanjem prikupljenih podataka.

U SAD-u je nedavno uveden registar RISE (engl. *Rheumatology Informatics System for Effectiveness*) kao središnji repozitorij elektroničkih zapisa bolesnika koje su pratili i liječili reumatolozi. Sustav je razvijen primarno radi nadzora kvalitete skrbi za bolesnike s reumatskim bolestima, ali daje i platformu za istraživanja koja će *de facto* moći služiti kao registar svih reumatskih bolesti u SAD-u. Takav će pristup omogućiti istraživanja velikog broja bolesnika sa SLE-om u jed-

noj studiji uz izbjegavanje metodoloških neizjednačenosti (50). Ostaje, međutim, otvoreno pitanje koliko će već etablirane istraživačke grupe kao što su SLICC i LUMINA biti spremne podastrijeti svoje podatke tomu novoformiranomu nacionalnom registru.

U Hrvatskoj se dosadašnja saznanja o obilježjima bolesnika sa SLE-om temelje na podacima iz baza podataka triju sveučilišnih centara (Zagreb, Osijek, Rijeka) (10, 51 – 54). Kako bi se dosegao standard vođenja podataka razvijenih znanstvenih centara, nužno je najprije sjediniti podatke svih zainteresiranih domaćih centara te potom s takvim podacima ostvariti suradnju na međunarodnoj razini.

Zaključak

Izjednačen opis fenotipa bolesti preduvjet je za usporedbu rezultata istraživanja u bolesnika sa SLE-om. Klasifikacijski kriteriji temelj su opisa fenotipa SLE-a – garancija su da se zaista radi o bolesnicima s istom odnosno sličnom sistemskom autoimunskom bolešću. Oni su zajednički nazivnik i uvjet za usporedbu svih drugih obilježja bolesti, među kojima se izdvajaju aktivnost i oštećenje. Aktivnost je reverzibilna mjera razmjera sistemske upale svojstvene osnovnoj bolesti u uskome vremenskom intervalu, dok je oštećenje ireverzibilni parametar koji sjedinjuje utjecaj sistemske autoimunosne bolesti, utjecaj liječenja, ali i svih komorbiditeta, od kojih su mnogi u bolesnika sa SLE-om prisutni češće nego u općoj populaciji. Pojmovi aktivnosti i oštećenja uklopljeni su i u koncept *treat to target*, koji se unatrag nekoliko godina nastoji implementirati i u bolesnika sa SLE-om (34, 35).

Unatoč jasno definiranim instrumentima za opis fenotipa SLE-a usporedba rezultata različitih istraživanja i dalje je otežana zbog razlika u kriterijima uključivanja bolesnika u istraživanja, kao i zbog drugih metodoloških neizjednačenosti.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014;384:1878–88.
2. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin I, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis*. 1971;21:643–8.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271–7.
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.

5. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677–86.
6. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:183.
7. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:363–9.
8. Bertias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, et al. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:687–94.
9. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950–1992. *Arthritis Rheum.* 1999;42:46–50.
10. Cerovec M, Anić B, Padjen I, Čikeš N. Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. *Croat Med J.* 2012;53:149–54.
11. Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus.* 1999;8:586–95.
12. Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Incomplete systemic lupus erythematosus: Early diagnosis or over diagnosis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:285–7.
13. Ines L, Silva C, Galindo M, et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67:1180–5.
14. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1706–13.
15. Clough JD, Elrazak M, Calabrese LH, Valenzuela R, Braun WB, Williams GW. Weighted criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 1984;144:281–5.
16. Costenbader KH, Karlson EW, Mandl LA. Defining lupus cases for clinical studies: the Boston weighted criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:2545–50.
17. Alarcón GS, McGwin G, Bastian HM, et al. SLE in three ethnic groups XIII. the “weighted” criteria as predictors of damage. *Lupus.* 2002;11:329–31.
18. Sanchez ML, Alarcón GS, McGwin G, Fessler BJ, Kimberly RP. Can the weighted criteria improve our ability to capture a larger number of lupus patients into observational and interventional studies? A comparison with the American College of Rheumatology criteria. *Lupus.* 2003;12:468–70.
19. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006;119:700–6.
20. To CH, Mok CC, Tang SS, Ying SK, Wong RW, Lau CS. Prognostically distinct clinical patterns of systemic lupus erythematosus identified by cluster analysis. *Lupus.* 2009;18:1267–75.
21. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmun Rev.* 2015;14:601–8.
22. Thanou A, Merrill JT. Top 10 things to know about lupus activity measures. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:334.
23. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). *Arthritis Care Res.* 2011;63 Suppl 11:S37–46.
24. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1269–74.
25. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, Carrai P, Neri R, Bombardieri S. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9:445–50.
26. FitzGerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus.* 1999;8:638–44.
27. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:685–708.
28. Lopez R, Davidson JE, Beeby MD, Egger PJ, Isenberg DA. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:491–8.
29. Alarcón GS, McGwin G, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum.* 2001;45:191–202.
30. Dayal NA, Gordon C, Tucker L, Isenberg DA. The SLICC damage index: past, present and future. *Lupus.* 2002;11:261–5.
31. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:352–61.
32. Eder L, Urowitz MB, Gladman DD. Damage in lupus patients—what have we learned so far? *Lupus.* 2013;22:1225–31.
33. Urowitz MB, Gladman DD. Late mortality in SLE - “the price we pay for control.” *J Rheumatol.* 1980;7:412–6.
34. Mosca M, Boumpas DT, Bruce IN, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(4 Suppl 73):S112–5.
35. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:958–67.
36. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodríguez I, Medina J-A, Moran M-A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1470–6.
37. Alarcón GS, Roseman JM, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XX. Damage as a predictor of further damage. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:202–5.
38. Cardoso CR, Signorelli FV, Papi JA, Salles GF. Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients

- with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus*. 2008;17:1042–8.
39. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:93–6.
 40. Mak A, Cheung MW, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:830–9.
 41. Padjen I, Erceg M, Cerovec M, Mayer M, Stevanović R, Anić B. Ten-year survival and its predictors in a retrospective inception cohort of SLE patients from a Croatian tertiary center. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(Suppl 99):S–112.
 42. Thumboo J, Lee HY, Fong KY, et al. Accuracy of medical record scoring of the SLICC/ACR damage index for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:358–62.
 43. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2004;3:423–53.
 44. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:345–51.
 45. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2550–7.
 46. Nossent J, Čikeš N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*. 2007;16:309–17.
 47. Kang KY, Kwok SK, Ju JH, et al. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. *Lupus*. 2011;20:989–97.
 48. Duffy SW, Nagtegaal ID, Wallis M, et al. Correcting for Lead Time and Length Bias in Estimating the Effect of Screen Detection on Cancer Survival. *Am J Epidemiol*. 2008;168:98–104.
 49. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2015;14:670–9.
 50. Yazdany Y. Quality of Care - Redesigning Your Practice to Improve Quality. 7th EULAR Scientifically Endorsed Course on Systemic Lupus Erythematosus. Pisa, Italija: EULAR; 2015.
 51. Cerovec M. Obilježja bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa u Republici Hrvatskoj (disertacija). Zagreb, Hrvatska: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012.
 52. Prus V. Epidemiologija sistemskog eritemskog lupusa u istočnoj Hrvatskoj (disertacija). Osijek, Hrvatska: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Medicinski fakultet; 2011.
 53. Mayer M. Model praćenja sustavnog eritemskog lupusa analizom bolničkog morbiditeta te specifičnog mortaliteta mapiranjem (disertacija). Zagreb, Hrvatska: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012.
 54. Anić F, Zuvčić-Butorac M, Štimac D, Novak S. New classification criteria for systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. *Croat Med J*. 2014;55:514–9.



www.reumatologija.org

NOVI KONCEPTI U PATOFIZIOLOGIJI I LIJEČENJU OSTEOARTRITISA

NEW CONCEPTS IN THE PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Nikola Ljuban¹, Porin Perić²

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Adresa autora za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Porin Perić, dr. med.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

e-mail: porin.peric@gmail.com

Primljeno/Received: 7. 11. 2016.

Prihvaćeno/Accepted: 6. 6. 2017.

SAŽETAK

Osteoartritis je kronična bolest obilježena degeneracijom zglobne hrskavice i okolne kosti, što može uzrokovati bol i gubitak funkcije zgloba. Ponajprije zahvaća zglobnu hrskavicu, ali i sve druge zglobne strukture odgovorne za funkciju zgloba. Brojni su rizični čimbenici za razvoj osteoartritisa, a najvažniji su starija životna dob, pretilost i ozljede.

Osteoartritis se dugo smatrao degenerativnom bolešću zglobova koja progredira sa starenjem, no otkriveni su patofiziološki mehanizmi koji nemaju veze sa starenjem. Dolazi do neravnoteže između proupalnih i protuupalnih citokina te upale sinovijske ovojnice. Aktiviraju se različite proteaze kao što su matriksne metaloproteinaze i agrekanaze. Potiče se stvaranje dušikova oksida koji inhibira sintezu izvanstaničnog matriksa i stimulira apoptozu hondrocita. U krvi se mogu naći biomarkeri koji upućuju na promjene u metabolizmu hrskavice i kosti te na prisutnost upale: koštani sijaloprotein (engl. *bone sialoprotein* – BSP), hrskavični oligomerni matriksni protein (engl. *cartilage oligomeric matrix protein* – COMP) i C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein* – CRP). Odumrli hondrociti mogu na sebe vezati kalcij pa dolazi do taloženja kristala bazičnog kalcijeva fosfata (engl. *basic calcium phosphate* – BCP) i kristala kalcijeva pirofosfat dihidrata (engl. *calcium pyrophosphate dihydrate* – CPPD). Oni stimuliraju daljnje izlučivanje upalnih medijatora te nekoliko matriksnih metaloproteinaza. Važnu ulogu imaju adiponektin i leptin koji potiču proizvodnju proupalnih citokina i dušikova oksida (engl. *nitric oxide* – NO) te izlučivanje agrekanaza. Farmakološka terapija osteoartritisa jest simptomatska i uključuje primjenu paracetamola, nesteroidnih antireumatika (NSAR), opioidnih analgetika i intraartikularnih injekcija glukokortikoida. Neki od novih koncepata u liječenju bolesti jesu monoklonska protutijela koja inhibiraju vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), živčani čimbenik rasta (engl. *nerve growth factor* – NGF) i učinak proupalnih citokina. Istražuju se i učinci blokatora inducibilne sinteze dušikova oksida (engl. *inducible nitric oxide synthase* – iNOS) te intraartikularna primjena mezenhimnih matičnih stanica. Sve navedene terapijske modalitete potrebno je potanje istražiti.

KLJUČNE RIJEČI: Osteoartritis – metabolizam, patofiziologija, farmakoterapija; Zglobna hrskavica – metabolizam, patologija; Sinovitis – patofiziologija; Sinovijalna tekućina – citologija, metabolizam; Hondrociti – metabolizam, patologija; Apoptoza; Citokini – biosinteza, metabolizam; Endopeptidaze – metabolizam; Upalni medijatori – metabolizam; Matriks metaloproteinaze – metabolizam; Adiponektin – metabolizam; Vaskularni endotelni čimbenik rasta – metabolizam; Dušikov oksid – biosinteza; Analgetici, neopiodni – terapijska primjena; Nesteroidni protuupalni lijekovi – terapijska primjena; Glukokortikoidi – terapijska primjena

ABSTRACT

Osteoarthritis is a chronic disease characterized by the degeneration of joint cartilage and surrounding bone tissue, which can cause pain and loss of joint function. It primarily affects the joint cartilage, but also all other joint structures involved in joint function. There are numerous risk factors for developing osteoarthritis, foremost among them old age, obesity, and injury of the joint.

Osteoarthritis was considered an age-progressive degenerative disease of the joints, but new pathophysiological mechanisms have been discovered which are not age-related. Those mechanisms lead to an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and synovial inflammation. Different proteases, such as matrix metalloproteinases and aggrecanases, are activated. Production of nitric oxide inhibits the synthesis of extracellular matrix and stimulates chondrocyte apoptosis. Biomarkers which indicate the presence of inflammation and changes in the cartilage and bone metabolism can be found in the blood: bone sialoprotein (BSP), cartilage oligomeric matrix protein (COMP), and C-reactive protein (CRP). Apoptotic chondrocytes can bind calcium, which leads to basic calcium phosphate (BCP) and calcium pyrophosphate dehydrate (CPPD) crystal deposition. The crystals stimulate further inflammatory mediators and matrix metalloproteinase secretion. Adiponectin and leptin play an important role by stimulating the production of pro-inflammatory cytokines and nitric oxide (NO), as well as aggrecanase secretion. Pharmacological therapy of osteoarthritis is symptomatic and includes the use of paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and opioid analgetics, as well as application of intraarticular corticosteroid injections. Some of the new treatment concepts are monoclonal antibodies which inhibit vascular endothelial growth factor (VEGF), nerve growth factor (NGF), and inflammatory cytokine effects. The effects of inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibitors and intraarticular application of mesenchymal stem cells are being investigated. All of these therapeutic modalities require further research.

KEYWORDS: Osteoarthritis – drug therapy, metabolism, physiopathology; Cartilage, articular – metabolism, pathology; Synovitis – physiopathology; Synovial fluid – cytology, metabolism; Chondrocytes – metabolism, pathology; Apoptosis; Cytokines – biosinteza, metabolism; Endopeptidases – metabolism; Inflammation mediators – metabolism; Matrix metalloproteinases – metabolism; Adiponectin – metabolism; Vascular endothelial growth factor a – metabolism; Analgesics, non-narcotic – therapeutic use; Nitric oxide – biosynthesis; Anti-inflammatory agents, non-steroidal – therapeutic use; Glucocorticoids – therapeutic use

Uvod

Osteoarthritis je najčešća bolest zglobova. Poznata je još kao artroza, degenerativni artritis ili degenerativna bolest zglobova, no zbog prisutnosti upale u etiopatogenezi danas je prihvaćen naziv osteoarthritis. Redovito zahvaća starije od 45 godina, međutim, može se pojaviti i u mlađih osoba, primjerice, nakon prijeloma, zbog pretilosti ili pozitivne obiteljske anamneze. Osteoarthritis karakteriziraju uništavanje zglobne hrskavice i stvaranje koštanih izraslina, osteofita. Osim hrskavice i kosti, bolest zahvaća i druge dijelove lokomotornog sustava kao što su tetive, ligamenti, mišići i zglobna čahura. Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju simptoma i kliničkih znakova, a potvrđuje se radiološkim pretragama. Nerijetko postoji slaba povezanost između promjena vidljivih na rendgenskoj snimci i simptoma osteoartritis: minimalne promjene vidljive na snimci mogu uzrokovati jaku bol i ukočenost te obrnuto, znatne promjene u strukturi zgloba mogu biti prisutne bez ikakvih simptoma. Američko reumatološko društvo (engl. *American College of Rheumatology* – ACR) definira osteoarthritis kao heterogenu skupinu stanja koja dovode do zglobnih simptoma i znakova povezanih s poremećenim integritetom zglobne hrskavice uz prisutne koštane promjene na rubovima zahva-

ćenih zglobova (1). Na rendgenskim snimkama karakterističan su nalaz suženje zglobne pukotine, skleroza i cistične promjene suphondralne kosti te stvaranje osteofita na rubovima zglobnih površina. Produljenjem životnog vijeka raste i prevalencija osteoartritis, posebice u starijoj populaciji pa bolest ne može biti zanearena ni s javnozdravstvenog aspekta.

Patofiziologija

U najranijoj fazi osteoartritis dolazi do otpuštanja biomarkera koji upućuju na promjene u metabolizmu hrskavice i kosti te na prisutnost upale. BSP, COMP i CRP povišeni su u pojedinaca koji se žale na bol, ali nemaju radiološki vidljivih promjena u zglobu (2). Rane promjene u osteoartritisu kod ljudi istražene su u samo nekoliko studija. Te promjene uključuju nakupljanje hondrocita u klastere, mitozu hondrocita, fibrilaciju hrskavice, apoptozu hondrocita i gubitak proteoglikana (3). Studije na životinjama puno su brojnije i bolji su izvor podataka o ranim promjenama u osteoartritisu. Hrskavica se sastoji pretežno od kolagenih vlakana tipa II, XI i IX, dok su tipovi III, VI, X, XII i XIV mnogo manje zastupljeni. Tomu u prilog govori činjenica da mutacije koje zahvaćaju gene za kolagen tipa II, XI i IX uzrokuju hondrodisplaziju i brži razvoj

osteoartritisa (4). Drugi važan sastojak hrskavice jesu proteoglikani, poglavito agrekani. Sastoje se od proteinske jezgre i polisaharidnih lanaca, hondroitin sulfata i keratan sulfata. Kolagena vlakna i proteoglikani zajedno čine izvanstanični matriks. U normalnim su uvjetima razgradnja i sinteza matriksa u ravnoteži pa ne dolazi do znatnije promjene u strukturi hrskavice. U osteoartritisu ta je ravnoteža narušena zbog aktivacije proteaza koje uzrokuju razgradnju kolagena i proteoglikana. Hondrociti pokušavaju nadoknaditi taj gubitak povećanom proizvodnjom komponenata izvanstaničnog matriksa pa u početku proizvodnja proteoglikana prati njihovu razgradnju, međutim, na kraju ipak dolazi do pada količine proteoglikana u hrskavici. Budući da su proteoglikani hidrofilne molekule, smanjenje njihova udjela u izvanstaničnom matriksu dovodi do povećanja udjela vode i edema u hrskavici te povišenja tlaka. Povišeni tlak u hrskavici uzrokuje kidanje veza između kolagenih vlakana pa hrskavica postaje osjetljiva na mehanička opterećenja. Kako bolest napreduje, degenerativni procesi nadmašuju proliferaciju hondrocita i njihovu sposobnost pojačane sinteze matriksa. Površina hrskavice postaje gruba i neravna, nastaju fokalne erozije, dolazi do apoptoze hondrocita i stanjenja hrskavice.

Razlike između hrskavice u starenju i hrskavice u osteoartritisu

Starenje je jedan od najvećih čimbenika rizika za razvoj osteoartritisa, međutim, promjene u hrskavici pri starenju i promjene u osteoartritisu razlikuju se. U osteoartritisu nalazimo veći udio vode u matriksu, proliferaciju hondrocita i povećani metabolizam hrskavice. Nasuprot tomu, u normalnom starenju broj hondrocita ostaje jednak ili se smanjuje, njihov odgovor na čimbenike rasta kao što su trombocitni čimbenik rasta (engl. *platelet-derived growth factor* – PDGF), čimbenik rasta 1 sličan inzulinu (engl. *insulin-like growth factor 1* – IGF-1) i transformirajući čimbenik rasta- β (engl. *transforming growth factor- β* – TGF- β) smanjuje se. Starenjem dolazi do smanjenja zaštitnog učinka TGF- β na hrskavicu i do promjene signalnog puta Smad 2/3 (engl. *SMA mothers against decapentaplegic 2/3*) kojim TGF- β utječe na hondrocite čime se može objasniti veza između starenja i osteoartritisa (5). Duljina telomera i sposobnost sinteze matriksa u hondrocita također je smanjena, što je potvrđeno u studijama koje su obuhvatile ispitanike starije dobi koji ne boluju od osteoartritisa (6, 7). Aurich i suradnici proveli su istraživanje u kojem su uspoređivali sastav izvanstaničnog matriksa u mladih i starih ispitanika. Nije nađena znatna razlika u udjelu kolagena tipa II i proteoglikana između hrskavice mladih i starih ispitanika, što upućuje na činjenicu da su starenje i osteoartritis dva različita entiteta (8).

Citokini i upala

Upala je glavni faktor povezan s progresijom gubitka hrskavice u osteoartritisu te pojavom simptoma bolesti kao što su bol, oteklina i ukočenost zgloba (9, 10). Sinovitis uz mononuklearnu infiltraciju sinovijske membrane (makrofagi, T-limfociti) i produkciju proupalnih citokina od sinoviocita kao što su IL-1 β , čimbenik nekroze tumora- α (engl. *tumor necrosis factor- α* – TNF- α), IL-6 i kemokina (IL-8) uobičajen je u ranoj i kasnoj fazi bolesti uz, u određenoj mjeri, prisutnu angiogenezu i zadebljanje sinovije. Zašto dolazi do razvoja sinovitisa u osteoartritisu tema je oko koje nema konsenzusa. Najčešće je prihvaćena pretpostavka da fragmenti degenerativno promijenjene hrskavice dospijevaju u sinovijsku tekućinu i dolaze u kontakt sa sinoviocitima koji onda reagiraju na njih kao na strano tijelo te produciraju proupalne citokine. Ti medijatori upale potiču sinovijsku angiogenezu preko VEGF-a, daljnju produkciju proupalnih citokina i degradacijskih enzima (matriksna metaloproteinaza (engl. *matrix metalloproteinase* – MMP)) od sinoviocita te aktiviraju hondrocite u površinskom sloju hrskavice na produkciju degradacijskih enzima, ali i proupalnih citokina te faktora angiogeneze (VEGF-a) čime se zatvara začarani krug upale i degradacije hrskavice (9, 11). Utvrđena je i direktna povezanost između mehaničkog opterećenja i upale. Bilo koji abnormalni mehanički stres na zglob (rastezanje, kompresija, smik, hidrostatički tlak) može dovesti do aktivacije signalizacije u stanicama zgloba, u prvom redu u hondrocitima i koštanim stanicama u suphondralnoj kosti, koje funkcioniraju kao mehanoreceptori (promjenom u aktivnosti ionskih kanala, preko integrina). Ti signali mogu, u konačnici, dovesti do pretjerane ekspresije solubilnih medijatora upale (prostaglandina, kemokina, citokina) (9, 12).

Histološki pokazatelji upale sinovijske ovojnice nađeni su artroskopski u 55% bolesnika s osteoartritisom koljena koji su imali uredne radiološke nalaze (13). U oboljelih je uočeno povišenje CRP-a u serumu i sinovijskoj tekućini, što se povezuje s brzom progresijom bolesti (14). COMP izlučuju hondrociti i sinovijski fibroblasti. Uočene su povišene razine COMP-a u plazmi oboljelih pa se smatra da su uzrok tomu upala sinovijske ovojnice i erozija hrskavice (15). Prema Atturu i suradnicima, hondrociti u osteoartritisu ponašaju se slično kao aktivirani makrofagi, samo što su nekoliko puta veći od njih. Laboratorijske analize ljudske hrskavice zahvaćene osteoartritisom pokazale su da hondrociti izlučuju brojne proupalne citokine, proteaze i druge molekule (16). Najvažniji proupalni citokini jesu IL-1 β i TNF- α koji potiču proizvodnju drugih citokina kao što su IL-6, IL-8 te vlastitu proizvodnju. Drugi proupalni citokini poput IL-15, IL-17, IL-18, LIF (engl. *leukemia inhibitory factor*) i kemokini kao CCL5 (engl.

CC chemokine ligand) također su povišeni u osteoartritisu i dovode se u vezu s povećanom sintezom i otpuštanjem MMP-a te smanjenjem sinteze proteoglikana (17). Kliničke i epidemiološke studije potvrdile su ulogu citokina u osteoartritisu. Stannus i suradnici u prospektivnoj su kohortnoj petogodišnjoj studiji dokazali da su više serumske razine IL-6 i TNF- α povezane s lošijim radiološkim nalazima i većim gubitkom hrskavice u sljedeće 3 godine (18) te s pogoršanjem boli u osteoartritisu koljena (19). Koncentracije IL-17 u sinovijskoj tekućini i serumu mogle bi biti dobar pokazatelj ozbiljnosti i progresije osteoartritisisa koljena (20). IL-17 izlučuju pomoćnički limfociti Th17, a on potiče infiltraciju hrskavice neutrofilima, stimulira enzime iNOS-a i kolagenazu te otpuštanje IL-1, TNF- α i IL-6 iz upalnih, vezivnih i epitelnih stanica. Novije studije upućuju na to da viša razina citokina i kemokina u sinovijskoj tekućini korelira s pogoršanjem boli. Vjeruje se da važnu ulogu imaju TNF- α i IL-1 koji podražuju senzorna A δ i C-vlakna u zglobnoj čahuri, masnom tkivu, ligamentima, meniscima i priležećem periostu. Nasuprot tomu, dvostruko slijepa, randomizirana studija u kojoj su pacijentima s osteoartritisom koljena intraartikularno injicirali antagonist IL-1, anakinru, nije pokazala znatno poboljšanje tijekom idućih 12 tjedana (21). U osteoartritičnoj hrskavici, osim citokina, prisutan je i VEGF u većoj mjeri nego u zdravoj hrskavici. VEGF stimulira angiogenezu, ali može i izravno utjecati na hrskavicu i hondroците. Njegova uloga u patogenezi osteoartritisisa dokazana je na nekoliko životinjskih modela, a nedavno je dokazana njegova prisutnost i u ranom stadiju osteoartritisisa. VEGF ima važnu ulogu u patogenezi osteoartritisisa sprječavajući regeneraciju hrskavice, odnosno sprječavajući sintezu agrekana i kolagena tipa II. Pokazalo se da inhibicija VEGF-a monoklonskim protutijelima poboljšava regeneraciju hrskavice (22). U osteoartritisu, osim proupalnih, luče se i protuupalni citokini kao što su IL-4, IL-10 i IL-13 koji antagoniziraju učinke IL-1 β , TNF- α i proteaza. Rezultati studija pokazuju da IL-4 inhibira razgradnju proteoglikana smanjenjem izlučivanja matriksnih metaloproteinaza. Hondroцитi iz osteoartritične hrskavice imaju smanjenu osjetljivost na učinke IL-4, što se dovodi u vezu s bržom razgradnjom hrskavice. IL-4 samostalno ili u kombinaciji s IL-10 smanjuje apoptozu hondroцita te sintezu IL-1 β , TNF- α i IL-6. Protuupalni učinak IL-13 najviše se ostvaruje preko sinovijskih fibroblasta, no on djeluje i na makrofage, limfocite B, NK-stanice i endotelne stanice. Inhibira sintezu IL-1 β , TNF- α i MMP-3 te povećava sintezu IL-1Ra (engl. *interleukin-1 receptor antagonist*). U istraživanjima na sinovijskim fibroblastima nađena je niža razina mRNK za IL-1 β , a povišena razina mRNK za IL-1Ra. Također, dokazano je da IL-13 smanjuje utjecaj TNF- α na fibroblaste te smanjuje sintezu COX-2

(engl. *cyclooxygenase-2*) i na taj način uzrokuje pad sinteze PGE2 (prostaglandin E2). Opaženi učinci IL-13 mogli bi se iskoristiti za razvoj lijekova koji bi usporili ili zaustavili progresiju osteoartritisisa (23).

Proteaze

Mehanizam proteolize glavnih sastojaka izvanstaničnog matriksa, agrekana i kolagena, velikim je dijelom nepoznat pa je zbog toga predmet brojnih istraživanja. Potpuna pregradnja i izmjena agrekana traje nekoliko godina, dok kod kolagena tipa II traje nekoliko desetljeća. Razgradnja agrekana događa se rano u osteoartritisu. Različite proteaze razgrađuju agrekane na različitim mjestima u lancu. Tako su otkrivene agrekanaze koje pripadaju porodici ADAMTS (engl. *a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs*) (24). U istraživanjima *in vitro* agrekanaza-1 i agrekanaza-2 (ADAMTS-4 i ADAMTS-5) pod utjecajem IL-1 razgrađuju izvanstanični matriks, no njihova uloga u normalnom remodeliranju hrskavice i osteoartritisu još nije posve jasna (25). Trenutačno je poznato više od 25 matriksnih metaloproteinaza, npr., kolagenaze (MMP-1, -8, -13), gelatinaze (MMP-2 i -9), stromelizinske proteaze (MMP-3, -10 i -11) i membranski tipovi matriksnih metaloproteinaza. Izlučuju se u neaktivnom obliku, kao proenzimi. U osteoartritisu razaranje hrskavice uzrokuju MMP-1, -3, -8, -9 i -13 (26). Različite matriksne metaloproteinaze mogu se naći u raznim dijelovima hrskavice, što upućuje na to da svaka ima drukčiju ulogu u metabolizmu. Stanice koje proizvode MMP također proizvode njihove inhibitore kao što su tkivni inhibitori metaloproteinaza (engl. *tissue inhibitors of metalloproteinases* – TIMP). U osteoartritisu dolazi do neravnoteže između MMP-a i TIMP-a, što rezultira ubrzanom razgradnjom hrskavice. *In vitro* studije na ljudskoj hrskavici pokazale su da propadanje kolagena tipa II nastupa nakon gubitka agrekana iz matriksa, odnosno da agrekani štite kolagena vlakna od razaranja. Nadalje, gubitak agrekana je reverzibilan, dok je gubitak kolagenih vlakana ireverzibilan i hrskavica se više ne može regenerirati (27). U jednoj novijoj studiji istraživana je povezanost između serumskih razina ADAMTS-4, ADAMTS-5, MMP-1, MMP-3 i stadija osteoartritisisa. Nađeno je da je razina ADAMTS-4 znatno viša u pacijenata u ranijem stadiju bolesti, dok je razina ADAMTS-5, MMP-1, MMP-3 znatno viša u intermedijarnom i uznapredovalom stadiju bolesti nego u bolesnika u ranijem stadiju i zdrave kontrolne skupine (28). Još jedna novija studija istraživala je povezanost između ADAMTS-4 i osteoartritisisa. Mjerene su razine ADAMTS-4 u sinovijskoj tekućini 170 ortopedskih pacijenata s osteoartritisom koljena te je nađena snažna veza između ADAMTS-4 i zglobnog izljeva te sinovitisisa. To se objašnjava činjenicom da mehaničko opterećenje (otek-

nuće i porast tlaka u zglobu) potiče proizvodnju matriksnih metaloproteinaza i agrekanaza. Vjeruje se da bi ADAMTS-4 bio koristan biomarker osteoartritisa, ali potrebna su daljnja istraživanja (29). U ljudi postoje 4 tipa TIMP-a i sva 4 inhibiraju MMP, međutim, razlikuju se u afinitetu za različite proteaze. TIMP-3 ima najširi spektar jer inhibira MMP i ADAMTS, a od ostalih se razlikuje i po tome što se veže za izvanstanični matriks. Nedavno je istraživanje pokazalo da je TIMP-3 važan regulator pregradnje izvanstaničnog matriksa. U tkivu hrskavice TIMP-3 se veže za glikozaminoglikane izvanstaničnog matriksa ili podliježe endocitozi preko LRP-1 (engl. *low-density lipoprotein receptor-related protein 1*) i posljedičnoj razgradnji. Studija pokazuje da heparan sulfat i hondroitin sulfat E povišavaju razinu TIMP-3 i povećavaju njegovu inhibicijornu aktivnost u hrskavici tako što inhibiraju njegovo vezanje s LRP-1. Također povećavaju afinitet TIMP-3 za ADAMTS-5 te sveukupno smanjuju katabolizam izvanstaničnog matriksa. Razvitak sintetskih spojeva koji ovako djeluju na TIMP-3 i štite tkivo od razgradnje mogao bi se iskoristiti za liječenje prije svega osteoartritisa, a možda i raka te ateroskleroze (30).

Koštani morfogenetski protein

Svi tipovi koštanih morfogenetskih proteina (engl. *bone morphogenetic protein* – BMP) pripadaju TGF- β superporodici i važni su čimbenici u embrionalnom razvoju srca, središnjega živčanog sustava, hrskavice i kostiju. Jedino BMP-1 spada u metaloproteaze i djeluje na prokolagene tipa I, II i III koji su bitni za razvoj hrskavice. Poznato je 30-ak BMP-a koji sudjeluju u regulaciji stanične proliferacije, diferencijacije, migracije i apoptoze, u embrionalnom razvoju i održavanju tkivne homeostaze. Za patofiziologiju osteoartritisa bitni su BMP-2 i BMP-7. BMP-2 potiče sintezu proteoglikana i enhondralnu osifikaciju, a ima i anabolički učinak na metabolizam hondrocita. BMP-7 pojačava sintezu kolagena tipa II, agrekana i hijaluronske kiseline koji su glavne komponente izvanstaničnog matriksa, smanjuje učinak IL-1 na hondrocite i pomaže održati homeostazu u tkivu hrskavice. Jedna novija studija ispitala je učinak BMP-7 na kulture osteoartritičnih hondrocita dobivenih iz kondila femura. Čimbenik rasta davan je na tri načina: u jednoj dozi od 50 ng/ml, u ponavljanim dozama ili kontinuiranom infuzijom. Zabilježena je povećana proizvodnja kolagena tipa II i agrekana u skupini hondrocita koji su dobili samo jednu dozu, ali učinak je mnogo veći u skupinama koje su dobivale ponavljane doze ili kontinuiranu infuziju. Zaključeno je da BMP-7 uzrokuje povećanu proizvodnju izvanstaničnog matriksa koja je najviše izražena kada se daje u kontinuiranoj infuziji (31). Istraživanje o utjecaju BMP-2 i BMP-7 na diferencijaciju progenitorskih stanica pokazalo je da imaju suprotan učinak. BMP-2

inducira hipertrofiju hondrocita, a BMP-7 sprječava hondrocitnu hipertrofiju, dok oba povećavaju sintezu glikozaminoglikana (32). Nedavna studija ispitala je povezanost između razina BMP-2 u serumu i sinovij-skoj tekućini te radiološkog nalaza i simptoma bolesti. Rezultati su pokazali da postoji jaka veza između razina BMP-2 u serumu i sinovij-skoj tekućini te stupnjeva na Kellgren-Lawrenceovoj skali i bodova WOMAC (engl. *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*) (33).

Hrskavični oligomerni matriksni protein

Hrskavični oligomerni matriksni protein (engl. *cartilage oligomeric matrix protein* – COMP) esencijalni je strukturni i funkcionalni dio hrskavičnog izvanstaničnog matriksa. Ima veliku ulogu u staničnoj proliferaciji i apoptozi te regulira kretanje i vezanje stanica u hrskavičnom tkivu. Serumske razine COMP-a koristan su biomarker za procjenu degenerativnih i upalnih promjena u zglobu jer upućuju na remodelaciju hrskavice i gubitak izvanstaničnog matriksa. S početkom razaranja hrskavice raste razina COMP-a, prvo u sinovij-skoj tekućini pa u serumu. Taj je porast vidljiv puno prije radioloških znakova osteoartritisa tako da liječenje može započeti u ranijem stadiju, što može zaustaviti napredak bolesti i poboljšati krajnji ishod. Više je studija pokazalo da COMP kao biomarker snažno korelira s radiološkim znakovima osteoartritisa, odnosno sa stupnjem progresije bolesti prema Kellgren-Lawrenceovoj skali. Studije o povezanosti razine COMP-a u serumu i skale WOMAC daju oprečne rezultate pa je to područje potrebno nadalje istražiti (34). Još nekoliko studija dokazalo je korisnost COMP-a kao biomarkera u osteoartritisu i njegovu povezanost sa strukturnim i radiološkim promjenama, no u velikoj metaanalizi pokazalo se da urinarni C-terminalni telopeptid II (engl. *urinary C-terminal telopeptide II* – uCTX-II) kao biomarker daje više informacija o stanju hrskavice i pouzdaniji je za prognozu bolesti (35 – 37).

Dušikov oksid

Dušikov oksid u ljudskom tijelu proizvode tri NO sintaze (NOS). Dvije sintaze ovisne o kalciju, endotelna (eNOS) i neuronalna (nNOS) sintetiziraju NO u pikomolarnim i nanomolarnim koncentracijama koje su važne za normalnu cirkulaciju. Inducibilna NO sintaza (iNOS) proizvodi mikromolarne koncentracije NO. Osteoartritični hondrociti iz ljudske hrskavice izražavaju iNOS i proizvode NO 5 – 7 dana u uvjetima *in vitro* (38). Normalni hondrociti u uvjetima *in vitro* trebaju stimulaciju da bi izražavali iNOS. Mehanizmi kojima NO sudjeluje u patogenezi osteoartritisa nisu posve jasni. Smatra se da NO inhibira polimerizaciju aktina i time utječe na adheziju stanica, signaliziranje izvanstaničnog matriksa i fagocitozu. Nadalje, NO

smanjuje sintezu izvanstaničnog matriksa i potiče apoptozu hondrocita (39). Znanstvenici smatraju da osteoartritični hondrociti izloženi NO izražavaju COX-2 i proizvode PGE2 koji pojačava upalnu reakciju. Moguće je, ali nije dokazano, da taj proces uzrokuje iNOS. Studija na psima pokazala je da inhibicija iNOS-a smanjuje razaranje hrskavice pa su naponi usmjereni prema razvoju selektivnih iNOS-inhibitora koji bi se iskoristili u liječenju humanog osteoartritisa (40). U posljednje vrijeme studije pokazuju da postoji više spojeva koji uzrokuju inhibiciju iNOS-a. Tako je u jednoj studiji istraživani učinak pirolokinolin kinona na degeneraciju hrskavice. Pokazalo se da smanjuje sintezu MMP-1 i MMP-13 te da smanjuje izražavanje iNOS-a i snižava koncentraciju NO, što dovodi do smanjene razgradnje izvanstaničnog matriksa (41). Istraženo je u uvjetima *in vitro* i djelovanje SMT-a (engl. *S-methylisothiourea*) koji inhibira iNOS. Nađeno je da SMT smanjuje izlučivanje MMP-13, TNF- α , PGE2, IL-1 β i NO. U kulturama su mjerene i razine sulfatiranih glikozaminoglikana i hidrokisprolina koji su služili kao indikator razgradnje izvanstaničnog matriksa. Razine sulfatiranih glikozaminoglikana i hidrokisprolina također su bile snižene, što pokazuje da SMT ima protuupalno i hondroprotektivno djelovanje (42).

Apoptoza hondrocita

Smanjena celularnost i nemogućnost zacjeljivanja hrskavičnih ozljeda pobuđuju sumnju da stanična smrt ima važnu ulogu u patogenezi osteoartritisa. Poznato je da NO u mikromolarnim koncentracijama potiče apoptozu hondrocita, no potrebna je i izloženost slobodnim radikalima kisika. Budući da je hrskavica avaskularno tkivo, u nju ne mogu dostizati mezenhimne matične stanice pa hondrociti u zdravoj hrskavici moraju biti otporni na apoptozu. U drugim tkivima signalizacija između susjednih stanica štiti od apoptoze, no u hrskavici su stanice u dodiru s izvanstaničnim matriksom. Nedostatak ili razgradnja izvanstaničnog matriksa mogu uzrokovati veću sklonost hondrocita prema apoptozi. Budući da u hrskavici nema fagocita, ostaci hondrocita ostaju u tkivu i mogu na sebe vezati kalcij ili uzrokovati upalu (43). Hondroptoza je poseban oblik stanične smrti prisutan u zglobnoj hrskavici u kojem nalazimo elemente i apoptoze i autofagije. U osteoartritisu hondrociti iskorištavaju različite mehanizme stanične smrti ovisno u kojem sloju hrskavice se nalaze. Hondrociti u površinskom i srednjem sloju u ranom stadiju bolesti odumiru apoptozom; progresijom bolesti u tim istim slojevima stanice odumiru i apoptozom i autofagijom, dok u dubokom sloju hondrociti odumiru jedino apoptotskim mehanizmom (44). Nepobitna je činjenica da u osteoartritisu dolazi do odumiranja hondrocita, ali pitanje je koliko je zna-

čenje odumiranja hondrocita u patogenezi osteoartritisa. Neke studije ističu povezanost apoptoze hondrocita s težinom bolesti, dok druge to demantiraju. Još nije jasno uzrokuje li apoptoza hondrocita razgradnju hrskavice ili je odumiranje hondrocita posljedica razgradnje. Čini se da gubitak izvanstaničnog matriksa i smrt hondrocita čine začarani krug (45). Puno je toga i dalje nepoznato o apoptozi hondrocita i signalnim putevima kojima se to odvija te su potrebna daljnja istraživanja na tom polju.

Taloženje kristala

Taloženje kristala u hrskavici uobičajen je nalaz u osteoartritisu, ali ne zna se je li to posljedica ili uzrok bolesti. BCP i CPPD često se pojavljuju u uznapredovalom osteoartritisu. Poznato je da taloženje CPPD-a uzrokuje hondrokalcinoza koja povisuje rizik od razvoja osteoartritisa koljena ili šake (46). Druge su studije također potvrdile da je CPPD prisutan u zglobovima starijih i da povisuje rizik od razvoja osteoartritisa. Nije nađena poveznica između taloženja kristala i upale sinovijske ovojnice. Primijećeno je da se kristali talože u zglobovima koje osteoartritis rijetko zahvaća poput ramena, zapešća i lakta. Postoji više teorija o učinku kristala na hrskavicu; jedna je da mehanički oštećuju hrskavicu, no druga, vjerojatnija, jest da utječu na stanično signaliziranje i metabolizam. Dokazano je da kristali BCP-a *in vitro* djeluju kao čimbenici rasta na fibroblaste, sinovijske stanice i hondrocite. Potiču sintezu i izlučivanje prostaglandina, protoonkogena c-fos i c-myc, MMP-1, -3, -8 i -13 (47). Nedavno je istraživanje pokazalo da BCP i IL-6 međusobno djeluju tako da jedan povećava izlučivanje i učinke onoga drugog, tvoreći tako začarani krug pozitivne povratne sprege. Rezultati pokazuju da BCP u hondrocitima povećava izlučivanje IL-6, a egzogeni IL-6 pojačava formiranje kristala BCP-a. Primjenom inhibitora IL-6 smanjili su se formiranje kristala BCP-a i gubitak proteoglikana (48, 49). Jedna je novija studija ispitala moguće djelovanje GRP-a (engl. *glu-rich protein*) kao inhibitora mineralizacije i taloženja kristala BCP-a. Dokazi govore da GRP inhibira kalcifikaciju izvanstaničnog matriksa te da djeluje i protuupalno, a to bi se moglo iskoristiti u budućem razvoju terapije za liječenje osteoartritisa (50).

Adipokini

Postoje dvije teorije koje objašnjavaju utjecaj debljine na pojavu osteoartritisa, biomehanička i metabolička. Prema biomehaničkoj teoriji, povećano opterećenje zglobova uzrokuje osteoartritis te su studije pokazale da postoji poveznica između pretilosti i osteoartritisa koljena, međutim, nije nađena veza između pretilosti i osteoartritisa kuka. S druge strane, dokazana je povezanost između pretilosti i osteoartritisa šake, što govori

u prilog tomu da postoji i metabolički utjecaj debljine na pojavu bolesti. Pretilost je povezana s inzulinskom rezistencijom, dijabetesom tipa 2 i kardiovaskularnim bolestima, a sva ta stanja uzrokuju kronični upalni odgovor u kojem dolazi do abnormalne proizvodnje citokina, povećanja proteina akutne faze i aktivacije upalnih signalnih putova. Poznato je da je kronična sistem-ska upala povezana s razvojem osteoartritisa. Postoji teorija da i inzulinska rezistencija utječe na metabolizam hondrocita koji su inače osjetljivi na inzulin i IGF. Pretpostavlja se da leptin koji proizvode visceralni adipociti također utječe na metabolizam hondrocita preko leptinskih receptora i putova JAK/STAT (engl. *Janus kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription*). Smanjenje tjelesne težine smanjuje biomehanički i metabolički utjecaj debljine na osteoartritis. Jedna je studija pokazala da smanjenje tjelesne težine znatno smanjuje simptome bolesti i biomarkere sistemske kronične upale kao što su CRP, IL-6 i TNF- α (51). Nedavne studije pokazuju da leptin potiče sintezu ADAMTS-4, ADAMTS-5 i ADAMTS-9 preko signalnih putova MAPK (engl. *mitogen-activated protein kinase*) u hondrocitima i tako pojačava upalni proces. Također je uočeno da pojačava sintezu i izlučivanje NO, PGE2, IL-6 i IL-8 te smanjuje sintezu izvanstaničnog matriksa (52). U novijoj metaanalizi zaključeno je da su povišene razine leptina povezane sa stupnjem uznapredovalosti bolesti, posebice u žena. Prema tomu, zaključeno je da bi leptin mogao biti koristan biomarker za procjenu kliničkog statusa oboljelih (53). Nedavno istraživanje pokazalo je da plazmatske razine adiponektina pozitivno koreliraju s kliničkim i radiološkim stadijem u oboljelih od osteoartritisa koljena te da bi i on mogao biti koristan biomarker (54). Studija o povezanosti koncentracija IL-6, leptina, adiponektina, resistina i visfatina u serumu i sinovijalnoj tekućini s boli u koljenu i kuku dokazala je da u različitim zglobovima dominiraju različiti adipokini. Tako je bol u kuku povezana s višim koncentracijama IL-6 i visfatina, a bol u koljenu s višom koncentracijom adiponektina, dok je leptin prisutan i u kuku i u koljenu (55). Još je jedno kliničko istraživanje pokazalo da su više serumske koncentracije adipsina i leptina povezane s većom razgradnjom i gubitkom hrskavice u koljenu te da su više koncentracije adipsina ili leptina odgovorne za povećanu potrebu ugradnje totalnih endoproteza koljena (56).

Liječenje

Prva linija simptomatske terapije u osteoartritisu jest paracetamol ili acetaminofen. Paracetamol ublažava blagu i umjerenu bol bez prisutnosti upale, no ako ne pokaže uspješno djelovanje ili su prisutni znakovi upale, preporučuje se upotreba NSAR. Preispitana je i sigurnost paracetamola, pogotovo u dozi od 4 g na dan.

Rezultati epidemiološke studije pokazali su da visoke doze paracetamola imaju jednak rizik od gastrointestinalnih nuspojava kao i NSAR. To se pripisuje djelovanju paracetamola kao slabog inhibitora COX-1 (57). NSAR se široko upotrebljavaju u liječenju osteoartritisa. Zbog gastrointestinalnih nuspojava mogu se uzimati zajedno s inhibitorom protonske pumpe ili se mogu upotrebljavati selektivni COX-2 inhibitori. Studije su pokazale da su NSAR djelotvorniji od paracetamola, no budući da imaju viši rizik od nastanka nuspojava, paracetamol se preporučuje kao prva linija terapije (58). Selektivni COX-2 inhibitori jednako su djelotvorni kao neselektivni NSAR te postoji niži rizik od gastrointestinalnog krvarenja, no povišen je rizik od kardiovaskularnih bolesti kao što je infarkt miokarda. Kada postoje ozbiljni rizici od nastanka probavnih i kardiovaskularnih nuspojava, preporučuje se izbjegavanje upotrebe svih NSAR ako je moguće (59). Postoji nekoliko NSAR za topičku upotrebu. Nedavna je studija pokazala kako postoje pouzdani dokazi da topička primjena diklofenaka i ketoprofena smanjuje bol u osoba s osteoartritisom koljena (60). Diacerein je u mnogim zemljama registriran kao simptomatska terapija za osteoartritis. Mehanizam djelovanja još nije potpuno jasan, no nekoliko životinjskih i *in vitro* studija pokazalo je da diacerein inhibira stvaranje IL-1, smanjuje razgradnju hrskavice i sprječava stvaranje hrskavičnih lezija (61, 62). Iako studije pokazuju poboljšanje stanja u grupama koje primaju diacerein nasuprot onima koje primaju placebo, to je poboljšanje u najboljem slučaju umjereno. Jedno kliničko istraživanje na temelju je različitih analiza pokazalo da je optimalna doza diacereina 90,1 mg/dan (63). Na temelju kliničkih istraživanja i metaanaliza ESCEO (engl. *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*) je potvrdio da je učinkovitost diacereina slična učinkovitosti NSAR nakon prvog mjeseca terapije te veća od učinkovitosti paracetamola. Pokazalo se da učinak diacereina na simptome osteoartritisa traje i nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (64). Risedronat je bisfosfonat koji se rabi u liječenju osteoporoze, no u istraživanjima na životinjama pokazao je korisne učinke na suphondralnu kost te je postojala mogućnost da se iskoristi kao terapija u osteoartritisu. Međutim, velika dvogodišnja multinacionalna studija provedena na oboljelima od osteoartritisa koljena, pokazala je da nema znatnog poboljšanja strukturnih promjena na radiološkim snimkama niti poboljšanja simptoma bolesti u usporedbi s placebom. Jedinu znatni učinak risedronata jest niža razina biomarkera u krvi koji upućuju na razgradnju hrskavice (65). Novija studija, također provedena na oboljelima od osteoartritisa koljena, pokazala je da intravenska primjena neridronata, podijeljena u 4 infuzije tijekom 10 dana, znatno smanjuje bol u takvih pa-

cijenata (66). U istraživanjima *in vitro* uočeno je da doksiciklin inhibira razgradnju kolagena tipa XI i smanjuje sintezu iNOS-a te time smanjuje izlučivanje matriksnih metaloproteinaza iz hondrocita (67). Unatoč obećavajućim rezultatima dokazanim u istraživanjima na životinjama i kliničkim istraživanjima, nedavna je studija pokazala da je učinak doksiciklina na poboljšanje simptoma minimalan te da postoji slabo poboljšanje radioloških nalaza, ali je prijeporne kliničke važnosti zbog rizika od nastanka nuspojava (68). Intraartikularna primjena glukokortikoida preporučena je u nekoliko smjernica kod pacijenata s osteoartritisom. Više kliničkih studija i metaanaliza dokazalo je efikasnost intraartikularne primjene glukokortikoida u osteoartritisu koljena. Djelovanje nastupa vrlo brzo, maksimalan učinak dostiže se u jednom tjednu i traje do 4 tjedna (69). Obično se primjenjuju u bolesnika s umjerenom do jakom boli, koji imaju zglobni izljev i druge znakove izražene lokalne upale. Iako nema općeprihvaćenog stajališta, većina stručnjaka preporučuje oprez od prečeste intraartikularne primjene glukokortikoida zbog nepovoljnog učinka na hrskavicu i vezivno tkivo zgloba (kasnija nestabilnost zgloba) te opasnosti od infekcije pa se sugerira da ih se ne primjenjuje više od tri puta na godinu. U jednoj studiji ispitivana je učestalost lokalnih i sistemskih nuspojava ponavljane primjene intraartikularnih glukokortikoida. Nađeno je da ponavljane injekcije glukokortikoida svaka 3 mjeseca tijekom dvije godine nisu uzrokovale znatne nuspojave u usporedbi s grupom koja je primala placebo (70). Metotreksat se često rabi za liječenje reumatoidnog artritisa, no provode se i studije o njegovoj učinkovitosti u liječenju osteoartritisa. Dva su istraživanja pokazala da primjena metotreksata smanjuje bol i poboljšava funkciju u bolesnika s osteoartritisom koljena, ali zbog malog broja sudionika i kratkog trajanja potrebna su daljnja ispitivanja (71, 72). Osim sintetske temeljne terapije, pokušava se primijeniti i biološka temeljna terapija koja inače pomaže u liječenju reumatoidnog artritisa. U jednoj studiji oboljeli od osteoartritisa šake supkutano su dobivali protutijelo anti-TNF- α , adalimumab, što je smanjilo razaranje hrskavice u odnosu prema skupini koja je primala placebo (73). U drugom istraživanju oboljeli od osteoartritisa koljena dobivali su intraartikularne injekcije etanercepta, što je rezultiralo smanjenjem boli (74). Nasuprot tomu, postoje studije koje negiraju dobrobiti biološke terapije u bolesnika s osteoartritisom jer se nije pokazala korisnom u odnosu prema placebo (75, 76). Kao novi potencijalni lijek istraživana je zolendronska kiselina koja je u studijama na životinjama pokazala svoj hondroprotektivni učinak. Životinje koje su primale zolendronsku kiselinu imale su manja oštećenja hrskavice i slabiju upalu nego kontrolna skupina (77, 78). U posljednje vrijeme ispitivane su dobrobiti kalcitonina u liječenju osteoartritisa, no studije daju

oprečne rezultate. Neke sugeriraju da kalcitonin smanjuje bol i poboljšava kvalitetu života u bolesnika, dok druge ne nalaze nikakve koristi u usporedbi s placebo (79, 80). Duloksetin sprječava ponovno pohranjivanje serotonina i noradrenalina u središnjem živčanom sustavu te djeluje centralno analgetički. Studije pokazuju da duloksetin smanjuje bol i posljedično poboljšava funkciju zglobova u oboljelih od osteoartritisa (81, 82). Tapentadol je još jedan analgetik koji se može rabiti u liječenju boli povezane s osteoartritisom. Pokazuje bolji analgetski učinak nego drugi opioidni analgetici, a ima i manje gastrointestinalnih nuspojava (83). Icatibant je antagonist bradikininskih B2-receptora. Smatra se da bi blokada B2-receptora mogla smanjiti upalne učinke bradikinina u osteoartritisu, no potrebna su daljnja *in vitro*, životinjska i klinička istraživanja (84). Hijaluronska je kiselina polisaharid koji se normalno nalazi u tkivu hrskavice. Vjeruje se da intraartikularna primjena hijaluronske kiseline u oboljelih od osteoartritisa smanjuje bol i poboljšava funkciju zgloba. Više je studija uspoređivalo učinak hijaluronske kiseline s placebo, uglavnom u bolesnika s osteoartritisom koljena. Glavni je zaključak da hijaluronska kiselina slabo, ali statistički značajno ublažava simptome bolesti te da djelovanje nastupa nakon 2 – 5 tjedana, maksimalan učinak postiže se za 3 – 4 mjeseca i traje 6 – 12 mjeseci (85). Neki radovi ne upućuju na znatnu dobrobit primjene preparata hijaluronske kiseline u odnosu prema placebo (86–88). Stoga mjesto ovih lijekova u liječenju osteoartritisa kuka i koljena nije do kraja utvrđeno ni općeprihvaćeno. Neke od važnijih recentnih smjernica ne preporučuju primjenu hijaluronske kiseline i njezinih derivata u bolesnika s osteoartritisom (89, 90). Tanezumab je monoklonsko protutijelo koje se veže na NGF. Provedena je studija na 621 bolesniku s osteoartritisom kuka koja je dokazala da tanezumab znatno smanjuje bol i poboljšava funkciju zgloba bez bitnih nuspojava nasuprot placebo (91). Još dvije studije procjenjivale su učinkovitost intravenski primijenjenog tanezumaba nasuprot naproksenu u pacijenata s osteoartritisom kuka i koljena. Zaključeno je da tanezumab učinkovito ublažava bol u pacijenata kojima naproksen ne pruža adekvatnu analgeziju (92). Novija istraživanja upućuju na važnu ulogu VEGF-a u patogenezi osteoartritisa time što inhibira sintezu agrekana i kolagena tipa II. Provedena je studija na životinjama koja upućuje na to da bevacizumab, monoklonsko protutijelo koje inhibira VEGF-A, smanjuje razgradnju hrskavice, no potrebna su daljnja istraživanja na tom polju (93). Nedavno istraživanje na štakorima pokazalo je da atorvastatin smanjuje bol i degradaciju hrskavice tako što inhibira nastanak slobodnih radikala (94). Noviji koncept u liječenju osteoartritisa jest upotreba mezenhimnih matičnih stanica zbog njihova regeneracijskog potencijala i protuupalnog djelovanja. Normalno se nalaze u različitim tkivi-

ma i mogu se diferencirati u kardiomiocite, endotelne stanice, adipocite, hondroците i osteocite. Mezenhimne matične stanice luče parakrine čimbenike kao što su citokini, čimbenici rasta i angiogeneze. Diferencijacija matičnih stanica posredovana je čimbenicima rasta, signalnim molekulama i genetskim manipulacijama. Njihova uloga u liječenju osteoartritisa bila bi u tome da se diferenciraju u hondroците i povećaju sintezu izvanstaničnog matriksa te regeneriraju hrskavicu. Prijeporna je duljina preživljenja matičnih stanica u zglobovu, kao i kolika je učinkovitost tog zahvata. Rezultati istraživanja na životinjama obećavaju, međutim, ovo je područje potrebno nadalje istražiti (95). Još jedan noviji pristup terapiji osteoartritisa obrađen je u nedavnoj studiji: monoklonska protutijela koja se vežu za agrekanazu ADAMTS-5 i tako je inhibiraju. Naime, poznato je da ADAMTS-5 razgrađuje agrekane koji su važan dio hrskavičnog izvanstaničnog matriksa te bi se ovim protutijelima selektivno inhibiralo agrekanazu i tako smanjilo oštećenje hrskavice (96). U posljednje vrijeme predmet različitih studija jest plazma obogaćena trombocitima (engl. *platelet-rich plasma* – PRP). PRP je krvna plazma obogaćena trombocitima, faktorima rasta i citokinima te se smatra da potiče cijeljenje tkiva. Dva istraživanja *in vitro* na humanim hondroцитima pokazuju da primjena PRP-a znatno smanjuje izraženost TIMP-1, ADAMTS-5, VEGF i NO u hrskavici te potiče sintezu agrekana. Također, smanjuje katabolizam hrskavice i djeluje protuupalno (97, 98). Svi navedeni učinci još trebaju biti potvrđeni u velikim kontroliranim kliničkim istraživanjima.

Zaključak

Osteoarthritis je kronična bolest zglobova obilježena degeneracijom zglobne hrskavice i okolne kosti, što može uzrokovati bol i ukočenost. To je najčešća bolest zglobova i zahvaća sve više ljudi, osobito stariju populaciju. Patofiziološki mehanizmi nisu posve jasni. Smatra se da je to multifaktorska bolest nepoznatog uzroka, a dovodi se u vezu s biokemijskim, endokrinološkim, metaboličkim i drugim čimbenicima. Studije pokazuju da veliku ulogu u patogenezi osteoartritisa ima neravnoteža između proupalnih i protuupalnih citokina, upala sinovijske ovojnice, aktivacija matriksnih metaloproteinaza i agrekanaza, manjak BMP-a u tkivu hrskavice, pojačano lučenje NO, apoptoza hondroцita, taloženje kristala te poticanje upalnog procesa adipokinima i leptinom. Zbog postojanja više potencijalnih terapijskih meta i nedovoljno poznate patofiziologije do danas se bolest može samo simptomatski liječiti. Monoklonska protutijela koja inhibiraju VEGF, NGF i učinak proupalnih citokina čine se kao korak u pravom smjeru prema razvoju etiološke terapije. Također, rezultati studija na inhibitorima proteaza i iNOS-a obećavaju, kao i injiciranje mezenhimnih matičnih

stanica u zglob. Sve navedene agense potrebno je ispitati u velikim kontroliranim kliničkim istraživanjima. Vjeruje se da će navedene nove spoznaje iz patofiziologije osteoartritisa, kao i saznanja o potencijalnim terapijama omogućiti razvoj lijekova koji će služiti za kauzalno liječenje ili makar za zaustavljanje progresije bolesti.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986; 29(8):1039–49.
- Petersson IF, Boegård T, Dahlström J, Svensson B, Heinegård D, Saxne T. Bone scan and serum markers of bone and cartilage in patients with knee pain and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998 Jan;6(1):33–9.
- Sofat N. Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of osteoarthritis. *Int J Exp Pathol.* 2009 Oct; 90(5):463–79.
- Price JS, Till SH, Bickerstaff DR, Bayliss MT, Hollander AP. Degradation of cartilage type II collagen precedes the onset of osteoarthritis following anterior cruciate ligament rupture. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2390–8.
- van der Kraan PM. Age-related alterations in TGF beta signaling as a causal factor of cartilage degeneration in osteoarthritis. *Biomed Mater Eng.* 2014;24(1 Suppl):75–80. doi: 10.3233/BME-140976.
- Martin JA, Buckwalter JA. Telomere erosion and senescence in human articular cartilage chondrocytes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Apr;56(4):B172–9.
- Kuszel L, Trzeciak T, Richter M, Czarny-Ratajczak M. Osteoarthritis and telomere shortening. *J Appl Genet.* 2015 May;56(2):169–76. doi: 10.1007/s13353-014-0251-8. Epub 2014 Nov 4. Review.
- Aurich M, Poole AR, Reiner A, et al. Matrix homeostasis in aging normal human ankle cartilage. *Arthritis Rheum.* 2002 Nov;46(11):2903–10.
- Laktasic-Zerjavic N. Osteoarthritis – a mechanical or inflammatory disease. *Reumatizam.* 2015;62:18–23.
- Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6:625–35.
- Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21:16–21.
- Sanchez C, Pesesse L, Gabay O, et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1193–203.
- Sukenik S, Henkin J, Zimlichman S, et al. Serum and synovial fluid levels of serum amyloid A protein and C-reactive protein in inflammatory and noninflammatory arthritis. *J Rheumatol.* 1988 Jun;15(6):942–5.

14. Conrozier T, Chappuis-Cellier C, Richard M, Mathieu P, Richard S, Vignon E. Increased serum C-reactive protein levels by immunonephelometry in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998 Dec;65(12):759–65.
15. Recklies AD, Baillargeon L, White C. Regulation of cartilage oligomeric matrix protein synthesis in human synovial cells and articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 1998 Jun;41(6):997–1006.
16. Attur MG, Dave M, Akamatsu M, Katoh M, Amin AR. Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Jan;10(1):1–4.
17. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jan;23(1):22–30.
18. Stannus O, Jones G, Cicuttini F, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Nov;18(11):1441–7.
19. Stannus OP, Jones G, Blizzard L, Cicuttini FM, Ding C. Associations between serum levels of inflammatory markers and change in knee pain over 5 years in older adults: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):535–40.
20. Chen B, Deng Y, Tan Y, Qin J, Chen LB. Association between severity of knee osteoarthritis and serum and synovial fluid interleukin 17 concentrations. *J Int Med Res*. 2014 Feb;42(1):138–44.
21. Miller RE, Miller RJ, Malfait AM. Osteoarthritis joint pain: the cytokine connection. *Cytokine*. 2014 Dec;70(2):185–93.
22. Tsuchida AI, Beekhuizen M, 't Hart MC, et al. Cytokine profiles in the joint depend on pathology, but are different between synovial fluid, cartilage tissue and cultured chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2014 Sep 26;16(5):441.
23. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:561459.
24. Tortorella MD, Burn TC, Pratta MA, et al. Purification and cloning of aggrecanase-1: a member of the ADAMTS family of proteins. *Science*. 1999 Jun 4;284(5420):1664–6.
25. Sztrolovics R, White RJ, Roughley PJ, Mort JS. The mechanism of aggrecan release from cartilage differs with tissue origin and the agent used to stimulate catabolism. *Biochem J*. 2002 Mar 1;362(Pt 2):465–72.
26. Mengshol JA, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in arthritic diseases: bull's-eye or missing the mark? *Arthritis Rheum*. 2002 Jan;46(1):13–20.
27. Troeberg L, Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Jan;1824(1):133–45.
28. Li W, Du C, Wang H, Zhang C. Increased serum ADAMTS-4 in knee osteoarthritis: a potential indicator for the diagnosis of osteoarthritis in early stages. *Genet Mol Res*. 2014 Nov 14;13(4):9642–9.
29. Roberts S, Evans H, Wright K, et al. ADAMTS-4 activity in synovial fluid as a biomarker of inflammation and effusion. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Sep;23(9):1622–6.
30. Troeberg L, Lazenbatt C, Anower-E-Khuda MF, et al. Sulfated glycosaminoglycans control the extracellular trafficking and the activity of the metalloprotease inhibitor TIMP-3. *Chem Biol*. 2014 Oct 23;21(10):1300–9.
31. Gavenis K, Heussen N, Schmidt-Rohlfing B. Effects of low concentration BMP-7 on human osteoarthritic chondrocytes: comparison of different applications. *J Biomater Appl*. 2012 Mar;26(7):845–59.
32. Caron MM, Emans PJ, Cremers A, et al. Hypertrophic differentiation during chondrogenic differentiation of progenitor cells is stimulated by BMP-2 but suppressed by BMP-7. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Apr;21(4):604–13.
33. Liu Y, Hou R, Yin R, Yin W. Correlation of bone morphogenetic protein-2 levels in serum and synovial fluid with disease severity of knee osteoarthritis. *Med Sci Monit*. 2015 Jan 30;21:363–70.
34. Das BR, Roy A, Khan FR. Cartilage oligomeric matrix protein in monitoring and prognostication of osteoarthritis and its utility in drug development. *Perspect Clin Res*. 2015 Jan–Mar;6(1):4–9.
35. Radic M, Martinovic KD. The role of biomarkers in osteoarthritis. *Reumatizam*. 2015;62:24–9.
36. Kluzek S, Bay-Jensen AC, Judge A, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein and development of radiographic and painful knee osteoarthritis. A community-based cohort of middle-aged women. *Biomarkers*. 2015 Dec;20(8):557–64.
37. Valdes AM, Meulenbelt I, Chassaing E, et al. Large scale meta-analysis of urinary C-terminal telopeptide, serum cartilage oligomeric protein and matrix metalloprotease degraded type II collagen and their role in prevalence, incidence and progression of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 May;22(5):683–9.
38. Amin AR, Di Cesare PE, Vyas P, et al. The expression and regulation of nitric oxide synthase in human osteoarthritis-affected chondrocytes: evidence for up-regulated neuronal nitric oxide synthase. *J Exp Med*. 1995 Dec 1;182(6):2097–102.
39. Kobayashi K, Mishima H, Hashimoto S, et al. Chondrocyte apoptosis and regional differential expression of nitric oxide in the medial meniscus following partial meniscectomy. *J Orthop Res*. 2001 Sep;19(5):802–8.
40. Pelletier JP, Jovanovic DV, Lascau-Coman V, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces progression of experimental osteoarthritis in vivo: possible link with the reduction in chondrocyte apoptosis and caspase 3 level. *Arthritis Rheum*. 2000 Jun;43(6):1290–9.
41. Tao R, Wang S, Xia X, et al. Pyrroloquinoline Quinone Slows Down the Progression of Osteoarthritis by Inhibiting Nitric Oxide Production and Metalloproteinase Synthesis. *Inflammation*. 2015 Aug;38(4):1546–55.
42. Balaganur V, Pathak NN, Lingaraju MC, et al. Chondroprotective and anti-inflammatory effects of S-methylisothiourea, an inducible nitric oxide synthase inhibitor in cartilage and synovial explants model of osteoarthritis. *J Pharm Pharmacol*. 2014 Jul;66(7):1021–31.
43. Kühn K, D'Lima DD, Hashimoto S, Lotz M. Cell death in cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Jan;12(1):1–16.
44. Almonte-Becerril M, Navarro-Garcia F, Gonzalez-Robles A, Vega-Lopez MA, Lavalle C, Kouri JB. Cell death of chondrocytes is a combination between apoptosis and autophagy during the pathogenesis of Osteoarthritis within an experimental model. *Apoptosis*. 2010 May;15(5):631–8.
45. Hwang HS, Kim HA. Chondrocyte Apoptosis in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2015 Oct 30;16(11):26035–54.
46. Sanmarti R, Kanterewicz E, Pladevall M, Pañella D, Tarradellas JB, Gomez JM. Analysis of the association between chondrocalcinosis and osteoarthritis: a community based study. *Ann Rheum Dis*. 1996 Jan;55(1):30–3.

47. Reuben PM, Sun Y, Cheung HS. Basic calcium phosphate crystals activate p44/42 MAPK signal transduction pathway via protein kinase Cmicro in human fibroblasts. *J Biol Chem*. 2004 Aug 20;279(34):35719–25.
48. Nasi S, So A, Combes C, Daudon M, Busso N. Interleukin-6 and chondrocyte mineralisation act in tandem to promote experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;76(7):1372–9.
49. Stack J, McCarthy G. Basic calcium phosphate crystals and osteoarthritis pathogenesis: novel pathways and potential targets. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Mar;28(2):122–6.
50. Cavaco S, Viegas CS, Rafael MS, et al. Gla-rich protein is involved in the cross-talk between calcification and inflammation in osteoarthritis. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Mar;73(5):1051–65.
51. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2004 Apr;79(4):544–51.
52. Richter M, Trzeciak T, Owecki M, Pucher A, Kaczmarczyk J. The role of adipocytokines in the pathogenesis of knee joint osteoarthritis. *Int Orthop*. 2015 Jun;39(6):1211–7.
53. Zhang P, Zhong ZH, Yu HT, Liu B. Significance of increased leptin expression in osteoarthritis patients. *PLoS One*. 2015 Apr 20;10(4):e0123224.
54. Cuzdan Coskun N, Ay S, Evcik FD, Oztuna D. Adiponectin: is it a biomarker for assessing the disease severity in knee osteoarthritis patients? *Int J Rheum Dis*. 2015 Nov 6. doi: 10.1111/1756-185X.12790.
55. Bas S, Finckh A, Puskas GJ, et al. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int Orthop*. 2014 Dec;38(12):2577–83.
56. Martel-Pelletier J, Raynauld JP, Dorais M, Abram F, Pelletier JP. The levels of the adipokines adiponin and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in symptomatic osteoarthritis patients: a post hoc analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):680–8.
57. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jun 22;96(13):7563–8.
58. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004257. Review.
59. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55.
60. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 22;4:CD007400.
61. Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerein and rhenin on interleukin 1 and tumor necrosis factor- α systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *J Rheumatol*. 1998 Apr; 25(4):753–62.
62. Boittin M, Rédini F, Loyau G, Pujol JP. [Effect of diacerein (ART 50) on the matrix synthesis and collagenase secretion by cultured joint chondrocytes in rabbits]. *Rev Rhum Ed Fr*. 1993 Jul;60(6 Pt 2):68S–76S.
63. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. *The Diacerein Study Group. Arthritis Rheum*. 2000 Oct;43(10):2339–48.
64. Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75–85.
65. Bingham CO 3rd, Buckland-Wright JC, Garnero P, et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov; 54(11):3494–507.
66. Varenna M, Zucchi F, Failoni S, Becciolini A, Berruto M. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Oct;54(10):1826–32.
67. Lotz M. The role of nitric oxide in articular cartilage damage. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999 May;25(2):269–82.
68. da Costa BR, Nüesch E, Reichenbach S, Jüni P, Rutjes AW. Doxycycline for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD007323.
69. Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis*. 2004 May;63(5):478–82.
70. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):370–7.
71. Wenham CY, Grainger AJ, Hensor EM, et al. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:888–92.
72. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Arden NK, et al. Pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis, a pragmatic phase iii trial of treatment effectiveness (PROMOTE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:77. doi: 10.1186/s13063-015-0602-8.
73. Verbruggen G, Wittoek R, Vander Cruyssen B, Elewaut D. Tumor necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):891–8.
74. Ohtori S, Orita S, Yamauchi K, et al. Efficacy of Direct Injection of Etanercept into Knee Joints for Pain in Moderate and Severe Knee Osteoarthritis. *Yonsei Med J*. 2015 Sep;56(5):1379–83.
75. Dimitroulas T, Lambe T, Klocke R, Kitas GD, Duarte RV. Biologic drugs as analgesics for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Jun;46(6):687–91.
76. Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, et al. French section of osteoarthritis. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1697–705.
77. Dearmin MG, Trumble TN, García A, Chambers JN, Budsberg SC. Chondroprotective effects of zoledronic acid on articular cartilage in dogs with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res*. 2014 Apr;75(4):329–37.
78. Lampropoulou-Adamidou K, Dontas I, Stathopoulos IP, et al. Chondroprotective effect of high-dose zoledronic acid: An ex-

- perimental study in a rabbit model of osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2014 Dec;32(12):1646–51.
79. Esenyel M, İçağasıoğlu A, Esenyel CZ. Effects of calcitonin on knee osteoarthritis and quality of life. *Rheumatol Int.* 2013 Feb;33(2):423–7.
 80. Karsdal MA, Byrjalsen I, Alexandersen P, et al; CSMC021C2301/2 investigators. Treatment of symptomatic knee osteoarthritis with oral salmon calcitonin: results from two phase 3 trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Apr;23(4):532–43.
 81. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmii M. Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo controlled trial. *Age Ageing.* 2012 Sep;41(5):646–52.
 82. Wang G, Bi L, Li X, et al. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Jun;25(6):832–8.
 83. Lange B, von Zabern D, Elling C, Dubois C. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo- and oxycodone controlled release-controlled studies. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(8):1413–22.
 84. Tenti S, Pascarelli NA, Cheleschi S, Guidelli GM, Fioravanti A. The Emerging Role of Bradykinin in the Pathogenesis of Osteoarthritis and its Possible Clinical Implications. *Curr Rheumatol Rev.* 2016;12(3):177–84.
 85. Brandt KD, Smith GN Jr, Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum.* 2000 Jun;43(6):1192–203.
 86. van der Weegen W, Wullems JA, Bos E, Noten H, van Drumpt RA. No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial. *J Arthroplasty.* 2015 May;30(5):754–7.
 87. Arrich J, Piribauer F, Mad P, et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2005;172:1039–43.
 88. Medina JM, Thomas A, Denegar CR. Knee osteoarthritis: should your patient opt for hyaluronic acid injection? *J Fam Pract.* 2006;55:669–75.
 89. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22:363–88.
 90. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: National clinical guidelines for care and management in adults. London: Royal College of Physicians (UK); 2008.
 91. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2013 Jul;65(7):1795–803.
 92. Ekman EF, Gimbel JS, Bello AE, et al. Efficacy and safety of intravenous tanezumab for the symptomatic treatment of osteoarthritis: 2 randomized controlled trials versus naproxen. *J Rheumatol.* 2014 Nov;41(11):2249–59.
 93. Nagai T, Sato M, Kobayashi M, Yokoyama M, Tani Y, Mochida J. Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, inhibits osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014 Sep 18;16(5):427.
 94. Pathak NN, Balaganur V, Lingaraju MC, et al. Effect of atorvastatin, a HMG-CoA reductase inhibitor in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritic pain: implication for osteoarthritis therapy. *Pharmacol Rep.* 2015 Jun;67(3):513–9.
 95. Ham O, Lee CY, Kim R, et al. Therapeutic Potential of Differentiated Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2015 Jul 2;16(7):14961–78.
 96. Apte SS. Anti-ADAMTS5 monoclonal antibodies: implications for aggrecanase inhibition in osteoarthritis. *Biochem J.* 2016 Jan 1;473(1):e1–4.
 97. Osterman C, McCarthy MB, Cote MP, et al. Platelet-Rich Plasma Increases Anti-inflammatory Markers in a Human Coculture Model for Osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2015 Jun;43(6):1474–84.
 98. Sundman EA, Cole BJ, Karas V, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2014 Jan;42(1):35–41.

PRIJELOM VRATNE KRALJEŽNICE U BOLESNIKA S ANKILOZANTNIM SPONDILITISOM – PRIKAZ BOLESNIKA

CERVICAL SPINE FRACTURE IN A PATIENT WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS – A CASE REPORT

Iva Žagar¹, Nadica Laktašić-Žerjavić¹, Helena Kolar Mitrović¹, Porin Perić¹, Kristina Potočki²

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

²Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Iva Žagar, dr. med.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

e-mail: iva.zagar@yahoo.com

Primljeno/Received: 24. 1. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 20. 6. 2017.

SAŽETAK

Ankilozantni spondilitis (AS) kronična je upalna reumatska bolest iz skupine seronegativnih spondiloartropatija (SpA) koja neliječena dovodi do postupne ascendentne osifikacije vezivnih struktura kralježnice s potpunim gubitkom pokretljivosti. U AS-u se istodobno zbivaju procesi resorpcije i stvaranja nove kosti, koji utječu na funkcionalni status i kvalitetu života bolesnika. Osteoporozna i posljedična prijelomi kralježnice na malu traumu znatna su komplikacija AS-a, a najčešće se događaju u području vratne kralježnice. Za razliku od osteoporotičnih prijeloma u postmenopausalnoj osteoporozni, prijelomi kralježnice u AS-u, iako nastaju na malu traumu, češće su klinički manifestni uz popratni neurološki deficit. Prijelomi u AS-u zahvaćaju ne samo trup kralješka već sva tri dijela kralježničkog stupa uz posljednju nestabilnost te nalažu imobilizaciju ili kirurško liječenje. Mortalitet bolesnika s AS-om nakon prijeloma kralježnice znatno je viši u odnosu prema općoj populaciji stoga je ključno rano prepoznavanje i adekvatno zbrinjavanje. Za postavljanje dijagnoze najčešće je potrebno učiniti kompjutoriziranu tomografiju (CT) jer se na standardnim radiogramima radi obilja nove kosti može previdjeti prijelom. U radu je prikazan bolesnik s AS-om koji je zadobio prijelom u području vratne kralježnice posljedično trzajnoj ozljedi.

KLJUČNE RIJEČI: Ankilozantni spondilitis – dijagnostički prikaz, komplikacije, patofiziologija; Koštana pregradnja; Koštana gustoća; Osteofit; Osteoporozna – etiologija, patofiziologija; Prijelomi kralježnice – dijagnostički prikaz, etiologija, kirurgija; Vratna kralježnica – dijagnostički prikaz, kirurgija, ozljede; Kompjutorizirana tomografija; Čimbenik tumorske nekroze alfa – terapijska primjena

ABSTRACT

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory rheumatic disease from the group of seronegative spondyloarthropathies (SpA), which, if untreated, leads to a gradual ascending ossification of the connective structure of the spine with a complete loss of mobility. In AS the processes of resorption and new bone formation occur at the same time, and both affect the long-term functional status and quality of life of patients. Osteoporotic spinal fractures are a significant complication of AS, occurring most frequently in the cervical spine. Unlike osteoporotic fractures in postmenopausal osteoporosis, fractures of the spine in AS often occur after minor trauma, are frequently clinically manifested, and can have accompanying neurological deficits. Fractures in AS affect not only the vertebral body, but all three parts of the vertebral column, with consequent instability which requires immobilization or surgical treatment. The

mortality of patients with AS after fractures of the spine is significantly higher than in the general population, thus early recognition and adequate care are crucial. With standard radiography only, due to an abundance of new bone formation, the fractures may be overlooked. Multislice computed tomography (MSCT) is usually required for diagnosis, and in unclear cases magnetic resonance imaging (MRI) is of help in the final assessment of the trauma. We present a patient with AS who suffered a fracture of the cervical spine after a whiplash injury.

KEYWORDS: Spondylitis, ankylosing – complications, diagnostic imaging, physiopathology; Bone remodeling; Bone density; Osteophyte; Osteoporosis – etiology, physiopathology; Spinal fractures – diagnostic imaging, etiology, surgery; Cervical vertebrae – diagnostic imaging, injuries, surgery; Tomography, x-ray computed; Tumor necrosis factor-alpha – antagonists and inhibitors

Uvod

Ankilozantni spondilitis (AS) kronična je upalna reumatska bolest iz skupine seronegativnih spondilopatijskih bolesti (SpA), koja dominantno zahvaća aksijalni skelet, a klinički se manifestira upalnom križoboljom i postupnim ograničenjem pokretljivosti kralježnice i prsnog koša. Dijagnoza se postavlja prema modificiranim Njujorškim kriterijima (1) i novijim kriterijima ASAS-a (*Assessment in Spondyloarthritis international Society*) za aksijalni SpA (2). Muškarci obolijevaju 2 : 1 u odnosu prema ženama (3), a 90 – 95% bolesnika su HLA B27-pozitivni (4). Prevalencija AS-a jest između 0,1 i 1,4%, a varira u različitim etničkim populacijama (3). Aktivnost bolesti uobičajeno se procjenjuje mjernim indeksom BASDAI (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), a funkcionalni status s pomoću mjernog indeksa BASFI (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), oba u rasponu vrijednosti 0 – 10 (5).

Prikaz bolesnika

U ovom radu prikazat ćemo bolesnika kojem je dijagnoza AS-a postavljena 2014. godine, tada u životnoj dobi od 34 godine. Vertebrogene tegobe započele su 8 godina prije postavljanja dijagnoze u obliku jutarnje zaočerenosti i noćnih boli u kralježnici, uz progresivno ograničenje gibljivosti cijele kralježnice. U trenutku postavljanja dijagnoze na učinjenim standardnim radiogramima (RTG) kralježnice bile su prisutne tipične i uznapredovale promjene za AS, masivne kalcifikacije prednjega longitudinalnog ligamenta i malih zglobova cijele kralježnice, uz ankilozu obaju sakroilijakalnih (SI) zglobova. Godine 2015. zbog laboratorijski i klinički aktivne bolesti započeto je liječenje blokatorom čimbenika tumorske nekroze-alfa (TNF- α), što je imalo dobar učinak, praćen sniženjem vrijednosti indeksa BASDAI te znatnim sniženjem globalne ocjene bolesnikova zdravlja. Tako je prije uvođenja biološke terapije vrijednost mjernog indeksa BASDAI iznosila 7,2, a pri kontrolnom pregledu u srpnju iste godine 3,1. U kolovozu 2016. godine bolesnik je zadobio trzajnu ozljedu vratne kralježnice, prilikom pada s bicikla (uz nošenje zaštitne kacige). Pri prijemu u hitnu kiruršku

službu bio je uredna neurološkog statusa te bez vanjskih znakova traume. Na učinjenim standardnim radiogramima vratne kralježnice opisane su promjene sukladne dijagnozi AS-a, a nije bilo vidljivih znakova koštane traume. Zbog boli u vratu i osnovne dijagnoze dodatno je učinjena kompjutorizirana tomografija (CT) vratne kralježnice kojom je vizualiziran prijelom gornjeg artikulacijskog nastavka i trupa petoga vratnog kralješka (C5) te prijelom spinoznog nastavka četvrtoga vratnog kralješka (C4), uz održanu širinu spinalnog kanala i bez slobodnih koštanih fragmenata (slika 1.). Bolesnik je liječen operativno. Učinjena je spondilodeza od drugoga vratnog do prvoga prsnog kralješka (C2-Th1), uz postoperativnu imobilizaciju filadelfijskim ovratnikom. Nakon završetka cijeljenja tkiva postavljeno je liječenje biološkim lijekom. Na posljednjoj kontroli u siječnju 2017. bolesnik je bio uredna neurološkog statusa i bez boli u vratu te uz održan učinak biološkog lijeka.

Rasprava

Upalni proces u AS-u dovodi do intenzivnoga koštanog remodeliranja, gubitka kosti i koštanih erozija te za razliku od reumatoidnog artritisa (RA) do stvaranja nove kosti. Sindezmofti koji nastaju zbog stvaranja nove kosti, glavno su obilježje AS-a (6).

Osim stvaranja kosti u AS-u se istodobno zbiva i proces ubrzane koštane pregradnje, što za posljedicu ima pojavu erozija i osteoporoze (7). Gubitak kosti u AS-u uočljiv je već u ranoj fazi bolesti, kada se osteoporoza češće nalazi na kralježnici, dok je u bolesnika s dužim trajanjem bolesti osteoporoza češća na kuku (8). Niski BMD u području kuka povezuje se s prisutnošću sindezmofta, vertebralnim prijelomima, trajanjem i aktivnošću bolesti te s povišenim vrijednostima C-reaktivnog proteina (CRP) (9, 10). Na niski BMD u AS-u utječu: čimbenici okoliša (kao jedan od važnih navodi se nedostatak vitamina D), pušenje, aktivna bolest (uključujući povišene laboratorijske parametre akutne faze), niski indeks tjelesne mase, liječenje glukokortikoidima, liječenje blokatorima TNF- α i broj sindezmofta (11–15).

Prijelomi kralježnice na malu traumu važna su komplikacija AS-a, koja se javlja u čak do 21% bolesnika.



SLIKA 1. Kompjutorizirana tomografija vratne kralježnice.

FIGURE 1 Computed tomography of cervical spine.

Strjelica označava kompresivnu frakturu trupa kralješka C5, te subluksaciju C4 na C5 za 3 mm. / The arrow shows the fracture of corpus of C5 vertebra, and the subluxation of C4 to C5 vertebra.

Incidenција spinalnih prijeloma povišena je već u prvih 5 godina od postavljanja dijagnoze, s vrhuncem nakon 20 – 30 godina trajanja bolesti (16). Za razliku od osteoporotičnih prijeloma koji su najčešće klinički nijemi, stabilni i bez popratnoga neurološkog deficita, spinalni prijelomi u AS-u, iako nastaju na malu traumu, češće su klinički manifestni uz popratni neurološki deficit. Oni zahvaćaju ne samo trup kralješka već sva tri dijela kralježničnog stupa uz nestabilnost pa često nalažu imobilizaciju ili kirurško liječenje (17, 18). Samo jedna od tri morfometrijske vertebralne frakture klinički je manifestna (19), a na prijelom treba pomisliti u bolesnika s naglim pogoršanjem boli, perzistentnom upalom, dužim trajanjem bolesti, hiperkifoza, kralježnicom poput bambusovog štapa te stanjima nakon traume, uključujući i onu minimalnu. Prijelomi u AS-u često su atipični zbog lokalizacije (vratna kralježnica, dens aksisa), morfologije (transvertebralni s dislokacijom, transdiskalni kroz sindezmozofite) te zbog češćih neuroloških komplikacija nego u prijelomima uzrokovanim menopauzalnom osteoporozom (20).

Mortalitet bolesnika s AS-om nakon traumatskoga spinalnog prijeloma znatno je viši u odnosu prema općoj populaciji, s prevalencijom od 18 do 32% (21).

Spinalni prijelomi u bolesnika s AS-om, koji često nastaju nakon minimalne traume, posljedica su promijenjene biomehanike kralježnice kao što su osifikacije spinalnih ligamenata, kalcifikacije anulusa fibrozusa,

što onda rezultira smanjenom mogućnošću podnošenja minimalnih opterećenja (22).

Vertebralni prijelomi bolesnika s AS-om nastaju najčešće u području vratne kralježnice (81,2%), posebno u razini kralježaka C5-C6 i C6-C7 (24). To je područje sklonije ozljedama zbog oblika cervikalnih fasetnih zglobova, težine glave te fuzije s manje gibljivim prsnim dijelom kralježnice (17). Oko 75% prijeloma posljedica su hiperekstenzijskih ozljeda, vjerojatno zbog prisutne kifotične deformacije koja čini bolesnika osjetljivijim na ekstenzijske pokrete. Prijelomi u vratnom dijelu smatraju se izrazito nestabilnima, s visokim rizikom od neurološkog deficita (29 – 91%) i gotovo dvostruko višom stopom mortaliteta (35%) u odnosu prema općoj populaciji (24). Zbog boli, kao dijela kliničke slike u sklopu osnovne bolesti, dijagnoza na žalost često ostaje neprepoznata ili se postavlja prekasno. Na inicijalnim radiogramima kralježnice prijelom katkad ostaje neprepoznat. Upravo zbog toga u bolesnika s AS-om koji imaju suspektanu traumu vratne kralježnice potrebno je učiniti dodatnu slikovnu obradu (CT i MR). Odluka o načinu na koji će se liječiti vertebralni prijelom bolesnika s AS-om ovisi o vrsti i lokalizaciji prijeloma te općemu medicinskom statusu bolesnika. Terapijske mogućnosti uključuju: ortoze, trakciju, fizikalnu terapiju te kirurško zbrinjavanje. Stabilne frakture mogu se liječiti konzervativnim pristupom, ortoza- ma kao što su filadelfijska ortoza ili TLSO-ortoza (25, 26). Neoperativno zbrinjavanje nalaže učestale kontrole bolesnika i ciljano praćenje eventualnih promjena neurološkog statusa koje bi iziskivale kirurško zbrinjavanje. Apsolutne kirurške indikacije uključuju znatan neurološki deficit, epiduralni hematoma ili bilo koji drugi oblik kompresije medule. Sve je više dokaza o zaostalome neurološkom deficitu bolesnika s AS-om koji nisu operativno zbrinuti nakon ozljede kralježnice (25). Prije kirurškog zahvata potrebni su multidisciplinarni pristup i bliska suradnja s anesteziologom zbog mogućih teškoća prilikom intubacije u općoj anesteziji.

Zaključak

Vertebralni prijelomi glavni su i najozbiljniji uzrok morbiditeta u bolesnika s AS-om dužeg trajanja. U bolesnika s AS-om promjena kvalitete vertebrogenih simptoma mora pobuditi sumnju na mogući prijelom, pogotovo ako se javlja nakon i minimalne traume, ali katkad i bez nje. Frakture su na standardnim radiogramima često neprepoznate pa je potrebno učiniti širu slikovnu obradu koja bi trebala uključivati i MSCT kralježnice, kako je bilo učinjeno i u našeg bolesnika. Zaključno, nekirurško liječenje moguće je u starijih ljudi bez instabiliteta ili većega neurološkog deficita, međutim, s obzirom na visoku prevalenciju neurološkog deficita nakon prijeloma u bolesnika s AS-om, po-

trebna je detaljna neurološka obrada, a zbrinjavanje bolesnika u većini slučajeva, u konačnici, ipak iziskuje kirurški zahvat.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361–8.
2. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):770–6.
3. Khan MA. Epidemiology of HLA-B27 and Arthritis. *Clin Rheumatol.* 1996;15(Suppl 1):10–2.
4. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):650–7.
5. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2281–5.
6. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369(9570):1379–90.
7. Singh HJ, Nimarpreet K, Ashima, Das S, Kumar A, Prakash S. Study of bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(12):2832–5.
8. Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis – prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R108.
9. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1290–8.
10. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporos Int.* 2001;12(7):605–9.
11. Baek HJ, Kang SW, Lee YJ, et al. Osteopenia in men with mild and severe ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2005;26(1):30–4.
12. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol.* 1994;21(10):1877–82.
13. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, van der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2006;26(3):234–9.
14. Geusens P, Lems WF. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):242.
15. Jun JB, Joo KB, Her MY, et al. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1637–41.
16. Anghelescu A, Onose LV, Popescu C, et al. Evolution of traumatic spinal cord injury in patients with ankylosing spondylitis, in a Romanian rehabilitation clinic. *Spinal Cord Ser Cases.* 2016;(7):2:16001. doi: 10.1038/scsanc.2016.1. eCollection 2016.
17. Nugent M, Berney MJ, Morris S. Clinical outcomes following spinal fracture in patients with ankylosing spondylitis. *Ir J Med Sci.* 2017 Feb 1. doi: 10.1007/s11845-017-1566-3. [Epub ahead of print].
18. Ghozlani I, Ghazi M, Nouijai A, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone.* 2009;44(5):772–6.
19. Van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2012;31(11):1529–35.
20. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32(4):631–58.
21. Westerveld LA, Verlan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J.* 2009;18(2):145–56.
22. Wang YF, Teng MM, Chang CY, Wu H, Wang ST. Imaging manifestations of spinal fractures in ankylosing spondylitis. *Am J Neuroradiol.* 2005;26(8):2067–76.
23. Caron T, Bransford R, Nguyen Q, Agel J, Chapman J, Bellabarba C. Spine fractures in patients with ankylosing spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(11):E458–64.
24. Vosse D, Feldtkeller E, Eriendsson J, Geusens P, van der Linden S. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2004;31(10):1981–5.
25. Graham B, Van Peteghem PK. Fractures of the spine in ankylosing spondylitis. Diagnosis, treatment and complications. *Spine.* 1989;(14):803–7.
26. Fast A, Parikh S, Marin EL. Spine fractures in ankylosing spondylitis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986;67(9):595–7.

IZOLIRANA APLAZIJA CRVENE KRVNE LOZE U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU – PRIKAZ BOLESNICE

PURE RED BLOOD CELL APLASIA IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS – A CASE REPORT

Marija Tomac-Stojmenović¹, Ita Hadžisejdić², Toni Valković³, Srđan Novak³

¹Psihijatrijska bolnica Rab, Rab, Hrvatska

²Zavod za patologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, Rijeka, Hrvatska

³Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Srđan Novak

Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Klinički bolnički centar Rijeka

Krešimirova 42

51000 Rijeka

e-mail: srdan.novak@gmail.com

Primljeno/Received: 20. 3. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 20. 6. 2017.

SAŽETAK

Stečena aplazija crvene krvne loze (engl. *Pure red cell aplasia* – PRCA) rijedak je poremećaj najčešće kroničnog tijeka. Karakteriziran je teškom anemijom uz retikulocitopeniju u perifernoj krvi te odsutnost eritroblasta u koštanoj srži. Ostale linije krvotvornih stanica u koštanoj srži morfološki su uredne. U sistemskom eritemskom lupusu pojava PRCA najvjerojatnije je uzrokovana pojavom autoantitijela na eritropoetin i eritroblaste. Ova vrsta anemije obično se liječi kortikosteroidima iako se uspješno upotrebljavaju i ciklofosfamid i ciklosporin. U ovom radu prikazujemo slučaj bolesnice s PRCA-om u sistemskom eritemskom lupusu.

KLJUČNE RIJEČI: Sistemski eritemski lupus – farmakoterapija, imunologija, komplikacije; Izolirana aplazija crvene krvne loze – dijagnoza, etiologija, farmakoterapija, imunologija; Autoantitijela – imunologija; Eritropoeza – imunologija; Ciklosporin – doziranje, terapijska primjena; Metilprednizolon – doziranje, terapijska primjena

ABSTRACT

Acquired pure red cell aplasia (PRCA) is a rare, generally chronic condition of profound anemia characterized by a severe reduction in the number of reticulocytes in the peripheral blood and the virtual absence of erythroid precursors in the bone marrow. All other cell lineages are present and appear morphologically normal. In systemic lupus erythematosus (SLE) red cell aplasia is probably due to antibodies directed against either erythropoietin or bone marrow erythroblasts. This form of anemia usually responds to steroids, although cyclophosphamide and cyclosporine have been successfully employed as well. We present the case of a patient with PRCA in SLE.

KEYWORDS: Lupus erythematosus, systemic – complications, drug therapy, immunology; Red-cell aplasia, pure – diagnosis, drug therapy, etiology, immunology; Autoantibodies – immunology; Erythropoiesis – immunology; Cyclosporine – administration and dosage, therapeutic use; Methylprednisolone – administration and dosage, therapeutic use

Uvod

Izolirana aplazija crvene krvne loze (engl. *Pure red cell aplasia* – PRCA) javlja se u dvije forme: kao pri-

marni kongenitalni poremećaj ili stečeni sindrom. Stečena aplazija crvene krvne loze rijedak je poremećaj, najčešće kroničnog tijeka. Obilježen je teškom anemi-

jom za koju su karakteristični izražena retikulocitopenija u perifernoj krvi te odsutnost eritroblasta u koštanoj srži (1, 2). Ostale linije krvotvornih stanica u koštanoj srži morfološki su uredne. Prvi put je opisana 1922. godine (3). Podjednako zahvaća oba spola i sve dobne skupine (2).

Sistemski eritemski lupus (engl. *Systemic lupus erythematosus* – SLE) kronična je, multisistemska upalna bolest vjerojatno autoimunosne prirode, koja se pretežno javlja u mladih žena. Karakterizirana je oštećenjem tkiva i stanica imunskim kompleksima i patogenim protutijelima. Klinički tijek bolesti obilježen je naizmjeničnim egzacerbacijama i remisijama. Vodeći simptomi mogu biti artralgijske i artritis; leptirasti osip na obrazima i drugim dijelovima tijela, pleuritis ili perikarditis, zahvaćanje bubrega ili SZS-a te citopenije u krvnoj slici. Dijagnoza se temelji na kliničkim i serološkim kriterijima. Liječenje SLE-a uključuje glukokortikoide i klorokin/hidroksiklorokin, a često i imunosupresive (4).

Anemija je česta prateća pojava u osoba sa SLE-om. Svjetska zdravstvena organizacija definira anemiju kao vrijednost hemoglobina < 120 g/L u žena i < 130 g/L u muškaraca. Najčešća vrsta anemije u SLE-u jest anemija kronične bolesti koja čini 60 – 80% svih uzroka anemija, nakon toga slijede sideropenična anemija, autoimuna hemolitička anemija (AIHA) i anemija kronične bubrežne bolesti (5). Prema Američkom društvu za reumatologiju (ACR, revidirani kriteriji iz 1997. godine), kao i kriterijima SLICC-a (2012.), AIHA spada u klasifikacijske kriterije za SLE (6, 7).

Prikaz bolesnice

U 35-godišnje bolesnice simptomi SLE-a u smislu artritisa/artralgijske, Raynaudova fenomena i umora započeli su kada je imala 28 godina. U laboratorijskim nalazima bila su prisutna pozitivna homogena antinuklearna protutijela (ANA) te je pod dijagnozom nediiferencirane bolesti vezivnog tkiva u drugoj ustanovi započeto liječenje malim dozama glukokortikoida, a zatim i klorokinom u dozi od 250 mg. U dobi od 32 godine učinjena je evaluacija bolesti u našoj ustanovi. Usprkos metilprednizolonu 6 mg i klorokinu 125 mg tada je imala aktivni artritis šaka, u anamnezi spominje fotosenzitivnost, a u laboratorijskim nalazima zabilježena su pozitivna ANA, pozitivna anti-ds-DNK uz znatno snižen C3 i blažu leukopeniju. U HLA tipizaciji nosilac je A1/24(9), B8/38(16), DR3/13(6). Ostali laboratorijski nalazi, uključujući i krvnu sliku, bili su tada uredni. S obzirom na to da su zadovoljeni kriteriji, dijagnosticiran je SLE. Tada je započeto i liječenje azatioprinom, a klorokin je ukinut zbog gastrointestinalne nepodnošljivosti.

Tijekom sljedeće dvije i pol godine bolesnica je redovito dolazila na kontrole, artritis se povukao, a glavne tegobe bile su u obliku fibromialgije. Redovito je uzi-

mala metilprednizolon 8 mg i azatioprin 150 mg i imala je uredne laboratorijske nalaze.

U dobi od 35 godina nastupili su znatna intolerancija napora i pogoršanje umora. Tada je na osnovi laboratorijskih nalaza verificirana teška normocitna, normokromna anemija (vrijednost hemoglobina kod prijma iznosila je 65 g/L). Somatski status kod prijma bio je uredan. Učinjenom obradom isključena je hemolitička anemija; haptoglobin i Coombsov test su uredni. Broj retikulocita u perifernoj krvi bio je izrazito snižen te je postavljena sumnja na PRCA. Učinjeno je serološko testiranje na moguće virusne uzročnike; IgM na Parvo B19 virus, EBV i CMV bili su uredni. Ultrazvuk abdomena bio je uredan. Nalaz CT-a prsnih organa bio je uredan, bez znakova limfoproliferativne bolesti, uz prikaz rezidualnog timusa. Citološki i patohistološki nalaz koštane srži pokazao je morfološki urednu granulocitopoezu i megakariocitopoezu uz gotovo potpuni gubitak eritropoeze (slike 1. – 4.).

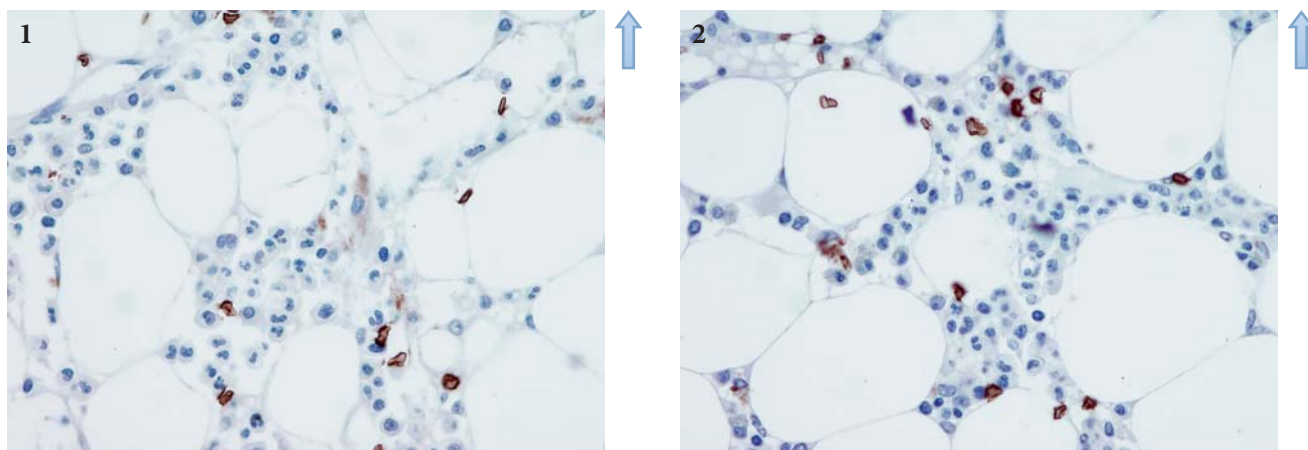
Nakon prijma u bolnicu ukinut je azatioprin kao mogući uzročnik anemije. Tijekom hospitalizacije bolesnicu smo liječili glukokortikoidima (metilprednizolonom u dozi od 1 mg/kg – 48 mg). Anemija je korigirana s ukupno tri doze deplazmatiziranih eritrocita. Na danu terapiju vrijednost hemoglobina stabilizirala se na oko 85 g/L te je bolesnica otpuštena kući uz preporuke daljnjeg praćenja.

Nakon otpusta bolesnica je nastavila terapiju metilprednizolonom uz sporo snižavanje doze do 20 mg, ali bez znatnijeg oporavka crvene krvne slike. Vrijednosti hemoglobina nisu zadovoljavale te su nalagale redovite transfuzije krvi najmanje jedanput na tjedan. S obzirom na neuspjeh inicijalne terapije, nakon 3 mjeseca od prekida terapije azatioprinom započeto je liječenje ciklosporinom 300 mg/dan, uz održavanje terapijske koncentracije lijeka. Prije započinjanja liječenja ciklosporinom vrijednost hemoglobina kretala se oko 80 g/L uz transfuzije krvi u prosjeku jedanput na tjedan. Mjesec dana nakon uvođenja ciklosporina transfuzije više nisu bile potrebne te je postignuta uredna vrijednost hemoglobina (Hb 125 g/L) bez transfuzijskog liječenja. Aktualno, četiri mjeseca nakon započinjanja liječenja ciklosporinom bolesnica i dalje ima uredne vrijednosti hemoglobina. Uz terapiju ciklosporinom 200 mg i metilprednizolonom 4 mg nema znakova aktivnosti SLE-a.

Rasprava

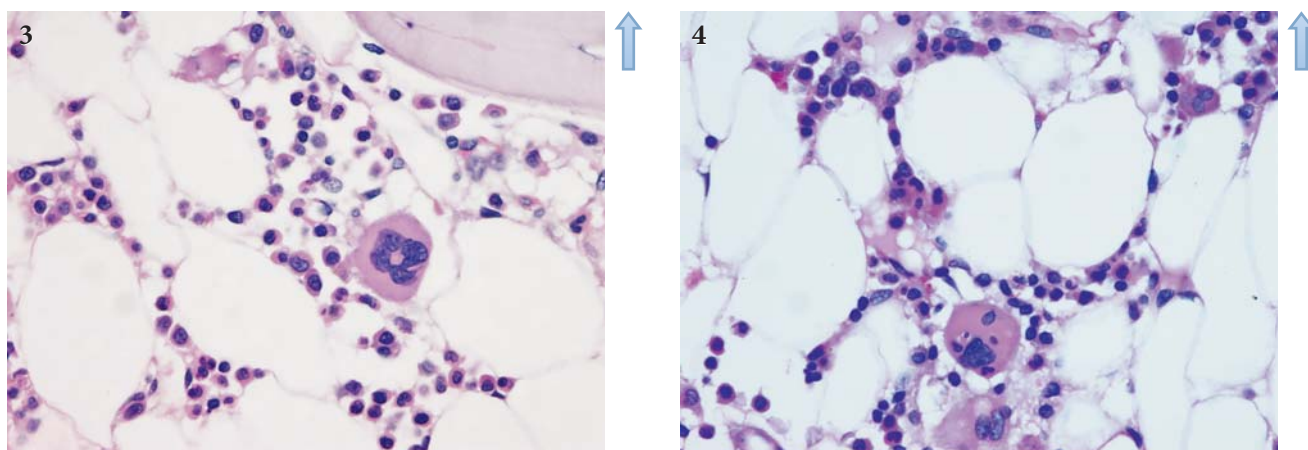
PRCA je rijedak oblik anemije. U SLE-u je najvjerojatnije posljedica protutijela na eritropoetin ili eritroblaste u koštanoj srži (8, 9). Habib i sur. u svojem radu zaključuju da pojava PRCA ne korelira sa simptomima samog lupusa, dapače, u ispitanika s otprije poznatim lupusom u trenutku pojave PRCA bolest je bila u mirnoj fazi (10), kao i u naše bolesnice.

PRCA može biti idiopatska, no najčešće postoji podležeci uzrok. Kao uzroci poznati su: infekcija virusima



SLIKE 1. I 2. Glikoforin C: Imunohistokemijskim bojenjem na glikoforin C prikazu se samo razasuti eritrociti, dok nakupina, odnosno gnijezda stanica eritropoeze nema (povećanje 400 ×).

FIGURES 1 AND 2 Immunohistochemical staining for glycophorin C displays only scattered erythrocytes, but no erythropoietic clusters or cell nests (increase 400 x)



SLIKE 3. I 4. Bojenje prema PAS-u pokazuje urednu granulocitnu mijelopoezu i megakariocite s urednim dozrijevanjem, dok se gnijezda eritropoeze ne nalaze, a sama je srž hipocelularna (povećanje 400 ×).

FIGURES 3 AND 4 PAS staining shows proper granulocytic myelopoiesis and megakaryocytes with normal maturation. Erythropoietic nests are not found, and the bone marrow is hypocellular (400 x increase).

(parvovirus B19 (11), hepatitis A (12, 13), HCV (14), HIV, HIV/HCV koinfekcija, EBV (15) i CMV (15)), limfoproliferativni poremećaji (velikostanična limfocitna leukemija (16), mijelodisplastični sindromi (17), poremećaji plazmatskih stanica), timom (16, 18, 19), solidni tumori, liječenje rekombinantnim eritropoetinom (20, 21), ABO-nekompatibilna transplantacija hematopoetskih stanica (17, 22), trudnoća (1), lijekovi (fenitoin, kloramfenikol, azatioprin, valproična kiselina, mikofenolat mofetil), autoimunosne bolesti (SLE) (5, 8, 9, 19) te reumatoidni artritis (23).

Dijagnoza PRCA može se postaviti kada su zadovoljeni ovi kriteriji:

- normocitna, rijetko makrocitna, normokromna anemija
- apsolutni broj retikulocita < 10.000/mikroL
- normalan broj leukocita i trombocita

– koštana srž pokazuje urednu mijelopoezu, limfopoezu i megakariocitopoezu s oskudnom eritropoezom ili potpunim nedostatkom eritropoeze.

Liječi se glukokortikoidima koji čine prvu liniju terapije, no relapsi su česti (1). Ciklofosfamid i ciklosporin A (CsA) također se uspješno primjenjuju. CsA se u posljednje vrijeme pokazao kao vodeći lijek u liječenju PRCA (1). Uspješno se primjenjuju i antitimocitni globulin, splenektomija, plazmafereza (24) te u najnovije vrijeme i monoklonska protutijela rituksimab (anti CD-20 protutijelo) (25, 26) i alemtuzumab (anti CD-52 protutijelo) (27, 28). Cilj je liječenja postizanje remisije bolesti i oporavak eritropoeze kako bi se smanjio broj potrebnih transfuzija deplazmatiziranih eritrocita i na taj način smanjile nuspojave transfuzijskog liječenja (1). U slučaju naše bolesnice također smo postigli dobar učinak primijenjene terapije.

Zaključak

Izolirana aplazija crvene krvne loze u sistemskom lupusu eritematozusu rijedak je poremećaj na koji treba pomisliti kod naglog razvoja normocitne, normokromne anemije. Dijagnoza je postavljena na osnovi dijagnostičkih kriterija uz isključivanje drugih mogućih uzroka bolesti. U naše bolesnice sa SLE-om mogući uzrok razvoja PRCA bila je i primjena azatioprina, ali s obzirom na to da nakon prekida liječenja nije došlo do oporavka crvene krvne loze, smatramo da azatioprin nije bio uzrok PRCA u naše bolesnice. Također su isključeni mogući virološki uzročnici, kao i primarne hematološke bolesti te timom kao mogući uzroci PRCA. S obzirom na to da liječenje glukokortikoidima nije dovelo do uspjeha na temelju podataka o liječenju PRCA iz literature, uveden je ciklosporin A koji se pokazao vrlo učinkovit. Glede učinkovitosti ciklosporina i u samom SLE-u, temeljem našeg slučaja, smatramo da je ciklosporin najprikladniji za liječenje PRCA povezane sa SLE-om.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol.* 2008;142(4):505–14.
2. Lipton JM, Glader B, Means RT Jr. Red cell aplasia: acquired and congenital disorders. U: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT Jr, urednici. *Wintrobe's clinical hematology.* 13. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health; 2016, str. 975–81.
3. Kaznelson P. Zur Entstehung der Blutplättche. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin;* 1922, str. 557–8.
4. Bosnić D, Anić B. Sustavni eritemski lupus. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. *Interna medicina.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str.1385–9.
5. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J.* 2013;7:87–95.
6. ACR Endorsed Criteria 2016. Dostupno na: <http://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Criteria/ACR-Endorsed-Criteria>. Datum pristupa: 17. 12. 2016.
7. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86.
8. Kiely PD, McGuckin CP, Collins DA, Bevan DH, Marsh JC. Erythrocyte aplasia and systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1995;4(5):407–11.
9. Linardaki GD, Boki KA, Fertakis A, Tzioufas AG. Pure red cell aplasia as presentation of systemic lupus erythematosus: antibodies to erythropoietin. *Scand J Rheumatol.* 1999;28(3):189–91.
10. Habib GS, Saliba WR, Froom P. Pure red cell aplasia and lupus. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(4):279–83.
11. Ideguchi H, Ohno S, Ishigatsubo Y. A case of pure red cell aplasia and systemic lupus erythematosus caused by human parvovirus B19 infection. *Rheumatol Int.* 2007;27(4):411–4.
12. Chang HJ, Sinn DH, Cho SG, et al. Pure red-cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia in a patient with acute hepatitis A. *Clin Mol Hepatol.* 2014;20(2):204–7.
13. Lee TH, Oh SJ, Hong S, Lee KB, Park H, Woo HY. Pure red cell aplasia caused by acute hepatitis A. *Chonnam Med J.* 2011; 47(1):51–3.
14. Rossert J, Yue S, Smirnakis K, et al. Risk of pure red cell aplasia in patients with hepatitis C receiving antiviral therapy and an erythropoiesis-stimulating agent. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):341–5.
15. Xu LH, Fang JP, Weng WJ, et al. Pure red cell aplasia associated with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in seven cases of Chinese children. *Hematology.* 2013;18(1):56–9.
16. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group. *Br J Haematol.* 2015;169(6):879–86.
17. Hefazi M, Litzow M, Hogan W, et al. ABO blood group incompatibility as an adverse risk factor for outcomes in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia undergoing HLA-matched peripheral blood hematopoietic cell transplantation after reduced-intensity conditioning. *Transfusion.* 2016;56(2):518–27.
18. Antar AI, Otrrock ZK, Kharfan-Dabaja MA, et al. Thymoma with concomitant pure red cell aplasia, Good's syndrome and myasthenia gravis responding to rituximab. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016;32(Suppl 1):219–22.
19. Fallahi S, Akbarian M, Dabiri S. Pure red cell aplasia as a presenting feature in systemic lupus erythematosus and association with thymoma, hypothyroidism and hypoparathyroidism: a case report and literature review. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2014;13(2):138–43.
20. Panichi V, Ricchiuti G, Scatena A, Del Vecchio L, Locatelli F. Pure red cell aplasia induced by epoetin zeta. *Clin Kidney J.* 2016;9(4):599–602.
21. Bennett CL, Starko KM, Thomsen HS, et al. Linking drugs to obscure illnesses: lessons from pure red cell aplasia, nephrogenic systemic fibrosis, and Reye's syndrome. A report from the southern network on adverse reactions (SONAR). *J Gen Intern Med.* 2012;27(12):1697–703.
22. Aung FM, Lichtiger B, Rondon G, et al. Pure red cell aplasia in major ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with severe pancytopenia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(5):961–5.
23. Parida PK, Shukla SN, Talati SS, Parikh SK. Acquired pure red cell aplasia in a patient of rheumatoid arthritis. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014;30(Suppl 1):255–7.
24. Ru X, Liebman HA. Successful treatment of refractory pure red cell aplasia associated with lymphoproliferative disorders with the anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H). *Br J Haematol.* 2003;123(2):278–81.
25. Zecca M, De Stefano P, Nobili B, Locatelli F. Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immune-mediated, pure red cell aplasia and hemolytic anemia. *Blood.* 2001;97(12):3995–7.
26. Gupta RK, Ezeonyeji AN, Thomas AS, Scully MA, Ehrenstein MR, Isenberg DA. A case of pure red cell aplasia and immune thrombocytopenia complicating systemic lupus erythematosus: response to rituximab and cyclophosphamide. *Lupus.* 2011;20(14):1547–50.
27. Au WY, Lam CC, Chim CS, Pang AW, Kwong YL. Alemtuzumab induced complete remission of therapy-resistant pure red cell aplasia. *Leuk Res.* 2005;29(10):1213–5.
28. Risitano AM, Selleri C, Serio B, et al. Alemtuzumab is safe and effective as immunosuppressive treatment for aplastic anaemia and single-lineage marrow failure: a pilot study and a survey from the EBMT WPSAA. *Br J Haematol.* 2010;148(5):791–6.

CONGENITAL OSTEOCHONDRODYSPLASIA – A CASE REPORT PRIKAZ BOLESNICE S KONGENITALNOM OSTEOHONDRODISPLAZIJOM

Ismet H. Bajraktari¹, Avni Kryeziu¹, Sylejman Rexhepi¹, Xhevdet Krasniqi²

¹Clinic of Rheumatology, University Clinical Centre of Kosova, Rrethi i Spitalit p.n. 10000 Prishtinë, Kosova

²Clinic of Cardiology, University Clinical Centre of Kosova, Rrethi i Spitalit p.n. 10000 Prishtinë, Kosova

Corresponding author address:

Avni Kryeziu

Clinic of Rheumatology

University Clinical Centre of Kosova

Rrethi i Spitalit p.n.

10000 Prishtinë

Republic of Kosova

E-mail: dr.akryeziu12@hotmail.com

Received/Priljeno: 13. 12. 2016.

Accepted/Prihvaćeno: 12. 6. 2017.

ABSTRACT

Congenital osteochondrodysplasia is a rare inborn disorder of the development and growth of bone and cartilage. Its incidence in children is 2–3/10,000.

We present the case of a female patient, born in 1952 from an unplanned pregnancy as the fourth child in the family. At her birth the mother was 42 and the father 53 years old. At examination her body height was 152 cm and body weight 87 kg.

She was hospitalized at our clinic because of pain in the spinal and peripheral joints from which she had been suffering since young age. Her father and uncle had similar problems. On physical examination the patient was obese with a large scaphoid calvaria, a very high forehead, a nose with wide base, short trunk and extremities, especially the arms with semi-contractures of the elbow joints and fingers of equal length. There was a contracture of the right hip, the feet were in disproportion with the rest of the body, while Lasegue's test was positive on both sides at 30°. The patient's karyotype was 46 xx. Radiography of the hip joints showed varus deformations and pronounced sclerosis of the femoral head. The knee radiographs were characterized by congenital deformities, and there were clinical and radiographic signs of osteoarthritis. Radiographs of the lumbosacral spine and pelvis showed osteoporosis, hyperlordosis, and a compression fracture of the L5 vertebral body. Total T-score of the hip on DEXA scan was –3.7.

Based on data from the history, physical examination, as well as clinical and laboratory findings, we established the diagnosis of congenital osteochondrodysplasia, a condition which should be considered and diagnosed as soon as possible. Treatment of the disease is multidisciplinary and mainly symptomatic.

KEYWORDS: Osteochondrodysplasia – diagnostic image, genetics; Bone diseases, developmental – diagnostic image, genetics; Radiography

SAŽETAK

Kongenitalna osteohondrodisplazija (OCHD C) je rijedak urođeni poremećaj razvoja i rasta kostiju i hrskavice. Incidencija bolesti je 2–3 djece na 10.000 osoba.

Predstavljamo bolesnicu, rođenu 1952. godine kao četvrto dijete nakon nekontrolirane trudnoće. Majka je bila u dobi od 42 godine a otac je imao 53 godine. Bolesnica je u vrijeme pregleda bila tjelesne visine 152 cm i tjelesne težine 87 kg.

Bolesnica je hospitalizirana na klinici zbog bolova u kralježnici i zglobovima, od kojih je patila od mlade dobi. Iste simptome imali su bolesničin otac i ujak. Na pregledu bolesnica je bila pretiła, s velikom skafoidnom kalvarijom, vrlo visokim čelom, širokom bazom nosa, s kratkim trupom i ekstremitetima, osobito kratkim rukama s poliflektiranim

zglobovima lakta i prstima ruke, uz jednaku dužinu. Nađena je i kontraktura desnog kuka, stopala su bila velika u odnosu na ostatak tijela, dok je Lasegueov znak bio obostrano pozitivan kod 30 stupnjeva. Imala je osteoartritis koljena, velika stopala (br. obuće 44) koja su bila nerazmjerna s tijelom. Kariotip bolesnice je bio 46xx. Na radiografskim nalazima proksimalni dijelovi femura su bili deformirani u varusu, s izraženom sklerozom glave femura. Radiografija koljena je karakterizirana kongenitalnim deformacijama, dok su nađeni radiografski i klinički znakovi osteoartritisa. Na radiografiji lumbosakralne kralješnice i zdjelice vidi se osteoporoza, hiperlordoza i kompresivna fraktura trupa kralješka L5. T-skor na kuku ukupno mjereno DXA-om je bio -3,7.

Na temelju anamneze, fizikalnog pregleda, kliničkih i laboratorijskih nalaza zaključeno je bolesnica boluje od kongenitalne osteochondrodysplazije. To je bolest o kojoj treba misliti i nastojati postaviti dijagnozu što ranije. Liječenje bolesti je multidisciplinarno i za sad simptomatsko.

KLJUČNE RIJEČI: Osteochondrodysplazija – dijagnoza, genetika; Razvojne koštane bolesti – dijagnostički prikaz, genetika; Radiografija

Introduction

Congenital osteochondrodysplasia is an inborn disorder of the development and growth of bone and cartilage. This disease is rare with an incidence in children of 2–3/10,000.

It occurs in two forms, lethal and non-lethal. Nowadays the disease can be diagnosed before birth by ultrasound or DNA analysis of fetal cells (1, 2).

The nonlethal form includes: 1) disorders of long bone and spinal cord growth, 2) increased anarchic fibrous tissue and bone cartilage, and c) decreased and increased bone density.

Non-lethal osteochondrodysplasia can be presented in three major forms: short extremities, short body and extremities, and curved bone pathology.

In the past there were several classifications of these disorders regarding their causes, etiology, and prognosis. One of the most commonly used classifications is the one based on genetic changes in the previously mentioned three clinical forms (Tables 1–3) (3).

In the case of achondrodysplasia, the genetic disorder involves a derangement of the gene composition of

TABLE 1 Osteochondrodysplasia with short limbs (according to reference No 3)

TABLICA 1. Osteochondrodysplazija s kratkim udovima (prema referenciji br. 3)

| Type of osteochondrodysplasia | Mode of heredity* |
|---|-------------------|
| 1. Achondrodysplasia | AD |
| 2. Diastrophic dysplasia | AR |
| 3. Chondrodysplasia with epiphysis | AR,XVD,XVR |
| 4. Metatropic dysplasia | AD |
| 5. Omodysplasia | AD,AR |
| 6. Mesomelic dysplasia | AD,AR |
| 7. Acromesomelic dysplasia acromesomelica | AR |
| 8. Grebe dysplasia | AR |
| 9. Other micromelic dysplasias | SP |

*Mode of heredity: AD – autosomal-dominant, AR – autosomal-recessive, XVD – autosomal-dominant inheritance related to X, XVR – related recessive X, and SP – with sporadic appearances.

TABLE 2 Osteochondrodysplasia with short body and extremities (according to reference No 3)

TABLICA 2. Osteochondrodysplazija s kratkim udovima i trupom (prema referenciji br. 3)

| Type of osteochondrodysplasia | Mode of heredity |
|---|------------------|
| 1. Spondyloepiphyseal congenital dysplasia | AD |
| 2. Hypochondrogenesis | AD |
| 3. Kniest dysplasia | AD |
| 4. Spondyloepiphyseal dysplasia | AD |
| 5. Pseudodiastrophic dysplasia | AR |
| 6. Immunoosseous dysplasia | AR |
| 7. Opsismodysplasia | AR |
| 8. Spondyloepiphyseal dysplasia with laxity | AR |
| 9. Spondyloepiphyseal dysplasia with abnormal calcification | AR |

TABLE 3 Osteochondrodysplasia with curved bones (according to reference No 3)

TABLICA 3. Osteochondrodysplazija sa zakrivljenim kostima (prema referenciji br. 3)

| Type of osteochondrodysplasia | Mode of heredity |
|-------------------------------|------------------|
| 1. Campomelic dysplasia | AD |
| 2. Kyphomelic dysplasia | AR |
| 3. Stuve-Wiedemann dysplasia | AR |

the 3rd fibroblast growth factor, while in the other forms mutations of the gene for collagen II and different mutations in the same gene occur, causing various defects and disorders of bone and cartilage. Inheritance runs through dominant and recessive pathways. The disorder starts in the embryonic stage and often has a lethal outcome before, during, or immediately after birth. At birth it can be observed that the head is increased by dysmorphism, showing the typical pronounced craniocephalic neurocranium with a high forehead, irregular root of the nose, and a relative pro-genia. Other prominent features of the disease are consequences of the growth disorder causing reduced growth of long bones and vertebrae. Most affected are the extremities, especially the femur and humerus, which lag in development, resulting in a disproportion

between the extremities and the trunk. Thus the dominant clinical presentation is rhizomelic dwarfism. Often there is a decreased range of motion, with restricted extension and pronation in the elbows.

Thoracolumbar kyphosis is another sign in these patients. There is muscle hypotonia and arcual kyphosis, and when the child begins to walk there are also hyperlordosis, disc herniation, and other changes consistent with osteoarthritis, which may result in spinal cord compression. Another feature of the disease is an early appearance of various deformities of the extremities, and osteoarthritis of the peripheral joints, mainly hips and knees, are found at an early age. Obesity and osteoporosis with high levels of blood lipids and sugar are also seen early in life (4). Cardiovascular involvement is one of the extraskkeletal manifestations of osteochondrodysplasias, manifested as valvular insufficiency, foramen ovale, patent ductus arteriosus, and other associated congenital heart malformations.

Case presentation

The female patient that we are presenting here was admitted to our Rheumatology Clinic for the first time because of spinal and joint pain. She had been feeling pain from a very young age. She was occasionally treated on an outpatient basis. For over 10 years she could not walk without the aid of another person, and recently she could not stand on her own.

The patient was born from an unplanned pregnancy, the fourth child in the family. At the time of her birth the mother was 42 and the father 53 years old. Her height was 152 cm and body weight 87 kg. The father and uncle also had “rheumatic and bone problems” in their young age. On physical examination the patient was conscious, oriented to time, space, and people, subfebrile, eupneic, anicteric, acyanotic, obese, with visible skin and mucosa of normal appearance. She took a passive position in bed. Regarding the appearance of the head and neck, the following features were observed (Figure 1): reduced pilosity (for her age), high forehead, scaphoid form of the skull, and signs of average progenia. The neck was characterized by limited movement (lateral flexions and both rotations). During the examination there was pain and sensitivity to palpation at all vertebral spinous process levels, with a positive “ring sign” at the L4 and L5 levels. Pain sensitivity on palpation of all long bones was also expressed. Short arms with semi-contractures of both elbows and the fingers of the hand were present, too. There was a flexion contracture of the right hip joint and pain during motion of both knee joints, with aches, movement restriction, and Baker’s cysts in the right knee. The feet were large (European size 44) and in disproportion with the rest of the body. There was a posi-



FIGURE 1 General appearance of the patient
SLIKA 1. Opći izgled bolesnice

tive bilateral straight leg test (Lasegue’s test) at 30°. Decreased superficial touch sensation was found from the knees below.

Laboratory findings were as follows: ESR 25/1h, alkaline phosphatase 170 UI/L, Ca 5.3, PCR- 12.9 mg/L, uric acid 353.1 $\mu\text{mol/L}$. Urine culture 3 times was negative.

Brucella agglutination test, AST-O, and Wraight’s test were also negative. The patient’s karyotype was 46 xx.

Chest radiography showed an increased shadow of the aortic knob, increased transparency in both pulmonary areas, an elevated diaphragm (due to obesity), and changes consistent with osteoporosis and right scoliosis of the thoracic spine (Figure 2). Radiographs of the lumbosacral region in two standard projections and the pelvic region including the hips showed reduced mineralization, a compressive fracture of the L5 vertebral body, hyperlordosis, congenital malformation of the hips in the form of coxa vara, with deformations and pronounced sclerosis of the femoral head (Figures 3 and 4). Radiographs of the knee joints were characterized by congenital deformations and osteoarthritic changes as well (Figure 5). A total hip DEXA scan showed a T-score of -3.7 .

As it is known that osteochondrodysplasia is associated with aortic valve insufficiency, standard 2-dimen-



FIGURE 2 Chest radiograph
SLIKA 2. Radiografija intratorakalnih organa

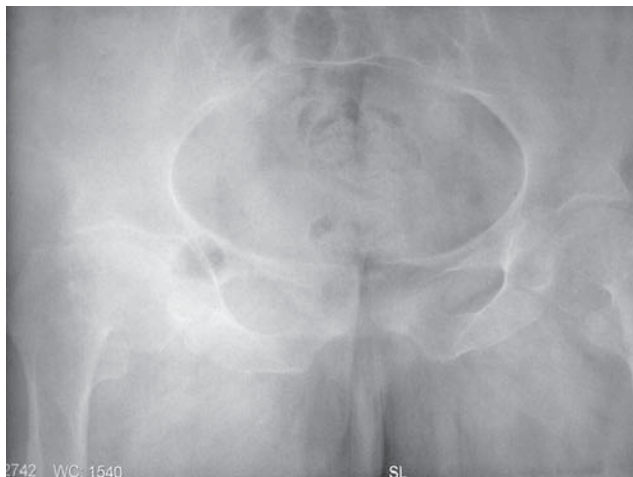


FIGURE 4 Pelvic radiograph
SLIKA 4. Radiografija zdjelice

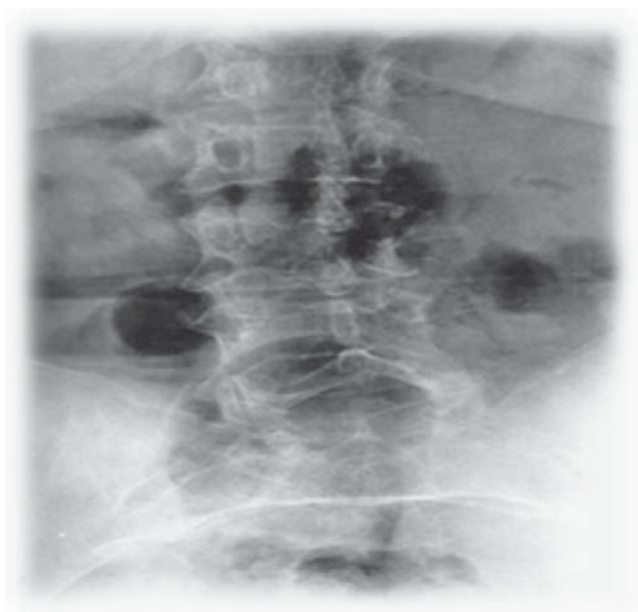


FIGURE 3 Radiograph of the lumbosacral spine
SLIKA 3. Radiografija slabinske kralježnice



FIGURE 5 Radiograph of the knees
SLIKA 5. Radiografija koljena

sional echocardiography, M-mode, color Doppler, and pulsed Doppler echocardiography were done. Impairment of the diastolic function was found, with reduced E wave velocity, E/A ratio, and isovolumetric relaxation time (IVRT), while the E wave deceleration time was increased. Based on measurements of the aortic annulus, sinotubular junction, ascending aorta, descending aorta, and correcting for body surface area (BSA), mild aortic valve insufficiency was established.

In spite of the discovery of this rare disease, doctors' lack of experience with it, as well as the lack of specialized teams for diagnosis and treatment, the genetic damage that causes this disease is transmitted from generation to generation (5). This was the case with our patient as well. The disease itself does not affect the intellectual aspect and the patient's ability to experi-

ence life like everyone else. This should be taken in consideration, too.

If the disease is suspected at birth, follow-up during the growth period is essential, especially taking into consideration the longitudinal body measures and anthropometric measurements (height, weight, limb size, distance between fingertips at arms apart, length and width of the head). The measures should be compared to the growth age and sex percentile (6). Since collagen is one of the main structural components of the connective tissues, this disease can have various extraskel-etal clinical manifestations. Collagen disorders in osteochondrodysplasia patients affecting the connective tissue of the heart are responsible for valvular heart diseases and aortic disorders (7–9).

Patients with this disease require specialized and trained teams (involving pediatricians, orthopedic surgeons, genetics specialists, psychiatrists, endocrinologists, psychologists, rheumatologists, cardiologists, and rehabilitation medicine specialists) to reduce the

consequences of the disease as much as possible. This kind of care was not available for our patient during her years of growth; she had to cope with just counseling about how to make her life as easy as possible in the circumstances.

Diagnosis of patients with congenital osteochondrodysplasia is challenging because the disease starts during the fetal period. Skeletal changes are early findings and their prevention is of the greatest importance for the prognosis and quality of life of these patients. Treatment of these patients is multidisciplinary and lifelong. At the first presentation of suspicious individuals with short limbs and body it is essential to exclude or confirm the diagnosis of congenital osteochondrodysplasia.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljaju da nisu u sukobu interesa.

LITERATURE

1. Ligutić I, Barišić I, Antišević D, Vrdoljak J, Primorac D. Osseous dysplasia- specific medical care for children with chondrodysplasia (Koštane displazije – specifična zdravstvena skrb djece s hondrodysplazijama). *Paediatr Croat.* 2001;45:19–26. [article in Croatian]
2. Rasmussen SA, Bieber FR, Benacerraf BR, Lachamn RS, Rimoin DL, Holmes LB. Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet.* 1996;61:49–58.
3. Lachman RS. Introduction and overview. *Pediatr Radiol.* 1998; 28:735–6.
4. Kornblum M, Stanitski DF. Spinal manifestations of skeletal dysplasias. *Orthop Clin North Am.* 1999;30:501–20.
5. Thompson M, Hecht JT, Bohan TP, et al. Neuroanatomic and neuropsychological outcome in school-age children with achondroplasia. *Am J Med Genet.* 1999;88:145–53.
6. Fowler ES, Glinsky LP, Reiser CA, Horton VK, Pauli RM. Biophysical bases for delayed and aberrant motor development in young children with achondroplasia. *J Dev Behav Pediatr.* 1997; 178:143–50.
7. Migliaccio S, Barbaro G, Fornari R, et al. Impairment of diastolic function in adult patients affected by osteogenesis imperfecta clinically asymptomatic for cardiac disease: causality or causality? *Int J Cardiol.* 2009;131(2):200–3.
8. Weis SM, Emery JL, Becker KD, McBride DJ Jr, Omens JH, McCulloch AD. Myocardial mechanics and collagen structure in osteogenesis imperfecta murine (oim). *Circ Res.* 2000;87(8):663–9.
9. Ligutić I, Strinović B. Dystrophic nanism (Distrofični nanizam). *Arh Zast.* 1970;14:3–12. [article in Croatian]



www.reumatologija.org

LIJEČENJE BIOLOŠKIM LIJEKOM DRUKČIJEG MEHANIZMA DJELOVANJA UČINKOVITIJE JE NEGO DRUGI TNF-A-INHIBITOR U BOLESNIKA S REFRAKTORNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Inhibitori čimbenika tumorske nekroze-alfa (engl. *tumor necrosis factor-alpha* – TNF- α) doveli su do znatnog napretka u liječenju bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa. Unatoč navedenom oko trećine bolesnika ima nedostatan odgovor na terapiju i posljedično trajno aktivnu bolest. U tih bolesnika postoje dvije terapijske opcije, drugi TNF- α -inhibitor (engl. *cycling*) ili lijek drukčijeg mehanizma djelovanja (engl. *switching*), odnosno strategija ne-TNF- α . Najčešće upotrebljavani biološki lijekovi drukčijeg mehanizma djelovanja jesu tocilizumab, rituksimab i abatacept. Obje terapijske strategije pokazale su učinkovitost u kliničkoj praksi te u studijama kontroliranim placebom i opservacijskim studijama. Međutim, do sada ove strategije nikada nisu uspoređene u prospektivnoj, kontroliranoj, kliničkoj studiji.

Gottenberg i suradnici proveli su prvu prospektivnu, multicentričnu, randomiziranu, otvorenu studiju koja je usporedila ove dvije terapijske strategije. Rezultati ove studije, nazvane ROC (engl. *Rotation Or Change*), objavljeni su u časopisu JAMA.

Studija je provedena u 47 kliničkih centara u Francuskoj. Bolesnici su uključeni između 2009. i 2012. god., a praćenje je trajalo 52 tjedna. Radilo se o bolesnicima starijima od 18 god. s dijagnozom reumatoidnog artritisa prema kriterijima ACR-a (engl. *American College of Rheumatology*) iz 1987. g. i s radiološki prisutnim erozijama, čiji je DAS28-SE bio veći ili jednak od 3,2, uz nedostatan odgovor na terapiju TNF- α -inhibitorom. Bolesnici su morali biti na stabilnoj dozi glukokortikoida (maksimalno 15 mg/dan prednizona) i klasičnih lijekova koji mijenjaju tijek bolesti (engl. *Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs* – DMARD) najmanje 4 tjedna prije uključivanja u studiju. Oni u kojih je prvi TNF- α -inhibitor isključen zbog nuspojava, koji su prethodno liječeni s dva ili više TNF- α -inhibitora te oni prethodno liječeni tocilizumabom, rituksimabom ili abateceptom nisu bili uključeni u studiju. Ukupno je regrutirano 300 bolesnika koji su nasumično podijeljeni u dvije skupine. Prva skupina liječena je drugim TNF- α -inhibitorom (adalimumab – 39%, certolizumab pegol – 16%, etanercept – 36%, infliksimab – 5%; golimumab nije bio dostupan), dok je druga ne-TNF- α -skupina liječena biološkim lijekom drukčijeg mehanizma djelovanja (abatacept – 23%, rituksimab – 28% ili tocilizumab – 48%). Nakon randomizacije u pojedinu skupinu izbor biološkog lijeka kojim će

provesti liječenje bolesnika prepušten je mjerodavnom reumatologu.

Kao primarni ishod studije definiran je udio bolesnika s dobrim ili umjerenim EULAR-ovim odgovorom u 24. tjednu studije. Kao sekundarni ishodi uzeti su EULAR-ov odgovor u 12. i 52. tjednu studije, niska aktivnost bolesti i remisija bolesti definirana s DAS28-SE u 12., 24. i 52. tjednu, srednja doza glukokortikoida u 24. i 52. tjednu, udio bolesnika koji nisu prekinuli započetu biološku terapiju u 24. i 52. tjednu i HAQ (engl. *Health Assessment Questionnaire*) u 12., 24. i 52. tjednu. Tijekom cijele studije analizirana je i sigurnost liječenja, odnosno učestalost neželjenih događaja i infekcija.

U 24. tjednu studije 69% bolesnika u ne-TNF- α -skupini i 52% u skupini liječenih drugim TNF- α -inhibitorom postiglo je dobar ili umjeren EULAR-ov odgovor, što je bio primarni ishod studije. U ne-TNF- α -skupini 39% bolesnika imalo je dobar i 30% umjeren EULAR-ov odgovor, dok je u skupini liječenoj drugim TNF- α -inhibitorom 21% imalo dobar i 31% umjeren dobar EULAR-ov odgovor (OR 2,12; 95%-tni CI 1,31 – 3,46; $p = .003$; apsolutna razlika 17,6%; 95%-tni CI 6,4 – 28,8, bez imputacije podataka koji nedostaju, odnosno 2,06; 95%-tni CI 1,27 – 3,37; $p = .004$; apsolutna razlika 17,2%; 95%-tni CI 6,2 – 28,2%, s imputacijom podataka koji nedostaju (4 u svakoj grupi)).

Ne-TNF- α -strategija pokazala se znatno boljom i u svim sekundarnim ishodima studije ROC osim u HAQ-indeksu.

Nije zabilježena statistički značajna razlika u učestalosti teških nuspojava i infekcija između dvije terapijske skupine.

Važno je istaknuti i nekoliko ograničenja studije ROC koja su mogla utjecati na rezultate. Prvo, radi se o otvorenoj studiji u kojoj primjena pojedinog lijeka nije bila „slijepa“. Drugo, snaga studije nije bila dovoljna da bi se mogli detektirati učinkovitost ili sigurnost pojedinih lijekova i njihov pojedinačni utjecaj na učinkovitost i sigurnost terapijske strategije. Treće, približno 40% bolesnika u obje skupine nije primalo metotreksat. Izostanak konkomitantne terapije tim DMARDs-om vjerojatno najmanje utječe na učinkovitost terapije u bolesnika liječenih tocilizumabom. Četvrto, moguće su znatne razlike u adherenciji prema terapiji, s obzirom na to da su se svi ne-TNF- α -lijekovi primjenjivali intravenski, pod nadzorom liječnika, dok

gotovo sve TNF- α -inhibitore (osim infliksimaba) primjenjuju samostalno sami bolesnici.

U konačnici, studija ROC iznimno je važna pragmatična studija koja je usporedila dvije osnovne terapijske strategije u liječenju bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa, koji nisu imali odgovarajući terapijski odgovor na prvi TNF- α -inhibitor. Pokazano je da terapija drugim TNF- α -inhibitorom, kao i terapija biološkim lijekom drukčijeg mehanizma djelovanja mogu

biti učinkovite iako se strategija liječenja lijekom drukčijeg mehanizma djelovanja (ne-TNF- α -strategija) pokazala boljom uz podjednak sigurnosni profil.

GORAN ŠUKARA

Izvor: Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, et al. *Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug.* JAMA. 2016;316(11):1172-1180.

NOVE EULAR-OVE PREPORUKE ZA LIJEČENJE SISTEMSKE SKLEROZE

Klinička kompleksnost i heterogenost sistemske skleroze (SSc) čine liječenje ove bolesti iznimno zahtjevnim. Stvaranje EULAR-ovih (*European League Against Rheumatism*) preporuka za liječenje SSc iz 2009. godine značilo je prekretnicu u poboljšanju skrbi za bolesnike koji boluju od te bolesti pa ih je međunarodna stručna zajednica dobro prihvatila. Uvidom u recentne spoznaje u liječenju SSc sa zahvaćanjem unutarnjih organa proizašla je potreba za dopunom tih preporuka s posebnim naglaskom na nova terapijska pitanja. Proces odabira kliničkih pitanja od posebnog interesa i sustavno istraživanje literature rezultirali su razvojem šesnaest preporuka koje se odnose na liječenje teških komplikacija sistemske skleroze, a to su: Raynaudov fenomen, digitalne ulceracije (DU), plućna hipertenzija (PAH), kožna i plućna bolest, sklerodermijska renalna kriza (SRC) i gastrointestinalna očitovanja bolesti.

Uzimajući u obzir dugotrajno iskustvo i dobar sigurnosni profil, u liječenju Raynaudova fenomena u bolesnika sa SSc kao prvu liniju terapije trebalo bi razmotriti primjenu dihidropiridinskih kalcijevih antagonista (uobičajeno peroralni nifedipin). Inhibitori fosfodiesteraze 5 (PDE-5) također bi trebali biti razmotreni u bolesnika s teškim oblikom Raynaudova fenomena i/ili u onih koji nisu zadovoljavajuće odgovorili na terapiju blokatorima kalcijevih kanala. Metaanalize su dokazale da obje skupine lijekova smanjuju učestalost i težinu ishemijskih napadaja u Raynaudovu fenomenu, a inhibitori PDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) dodatno smanjuju i trajanje ishemijskih epizoda. U slučaju neuspjeha peroralne terapije nifedipinom i/ili inhibitorima PDE-5 preporučuje se primjena intravenskih prostanoida (iloprost). Oni se općenito čine manje učinkovitima od intravenskog iloprosta u liječenju Raynaudova fenomena. Potrebno je obratiti posebnu pozornost pri istodobnoj primjeni prostanoida s drugim vazodilatatorima, jer većina lijekova koji se rabe u liječenju Raynaudova fenomena može imati vaskularne nuspojave. Usprkos relativno niskoj kvaliteti dokaza prepoznata je primjena fluoksetina u praksi te se on smatra korisnom alternativom u liječenju Raynaudova

fenomena, posebice u bolesnika koji ne podnose ili nemaju dobar odgovor na terapiju vazodilatatorima.

Intravenska primjena iloprosta preporučena je kao terapija digitalnih ulceracija u slučaju neadekvatnog odgovora na peroralnu terapiju. Dokazano je da znatno smanjuje broj i poboljšava cijeljenje DU. Daljnje su studije potrebne za potvrdu pozitivnih učinaka intravenskog iloprosta u prevenciji nastanka novih DU. U teškim slučajevima kombinacija terapije peroralnim vazodilatatorom i intravenskim iloprostom može se primijeniti uz uzimanje u obzir povišenog rizika od nuspojava. Temeljem dokaza o učinkovitosti nekih inhibitora PDE-5 (sildenafil, tadalafil) u poboljšanju cijeljenja DU, a za tadalafil i sniženja rizika od nastanka novih DU, ova skupina lijekova također je uvrštena u preporuke za liječenje DU. Uvidom u rezultate studija *RAPIDS 1 i 2* koje su evaluirale učinak bosentana (dualnog antagonista endotelinskih receptora) na prevenciju i cijeljenje DU i uzimajući u obzir potencijalnu toksičnost (jetreno oštećenje, teratogenost), primjena tog lijeka preporučuje se za prevenciju nastanka novih DU napose u bolesnika koji imaju multiple DU (četiri ili više), a usprkos liječenju drugim vazodilatatorima poput kalcijevih blokatora, inhibitora PDE-5 i iloprosta.

U nekoliko randomiziranih kontroliranih studija (RCT) koje su uključivale bolesnike s raznim oblicima plućne arterijske hipertenzije (uključujući i PAH povezan sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva), antagonisti endotelinskih receptora (ERA) (bosentan, ambri-sentan i macitentan), kao i selektivni inhibitori PDE-5 (sildenafil i tadalafil) dokazano poboljšavaju funkcionalni kapacitet i produljuju vrijeme do nastanka kliničkog pogoršanja u bolesnika s PAH. Slični dokazi poboljšanja funkcionalnog kapaciteta, produženja vremena do kliničkog pogoršanja, kao i poboljšanja hemodinamičkih parametara u bolesnika s PAH objavljeni su za riociguat, solubilni stimulator gvanilat ciklaze. Stoga je u liječenju bolesnika s PAH u SSc preporučeno razmotriti primjenu ERA, selektivnih inhibitora PDE-5 i riociguata, sukladno međunarodnim smjernicama za liječenje PAH. Sitaksentan, selektivni ERA koji je bio

uključen u preporuke iz 2009. godine, povučen je s tržišta zbog hepatotoksičnosti. U slučaju teške i progredirajuće PAH dolazi u obzir kombinacija terapije s različitim specifičnim lijekovima za PAH.

Temeljem razmotrenog odnosa rizika i koristi terapije kontinuiranom intravenskom infuzijom epoprostenola, a u suglasju s vrijedećim smjernicama za liječenje PAH, taj je lijek preporučen kao terapija izbora u teškoj, terapijski rezistentnoj PAH povezanoj sa SSc (WHO razred III i IV). Epoprostenol u kombinaciji s konvencionalnom terapijom pokazao se boljim od same konvencionalne terapije (diuretici, oralni antikoagulansi, oksigenoterapija, glikozidi).

Usprkos nedostatku specifičnih istraživanja koja evaluiraju učinke drugih prostaciklinskih analoga poput treprostinila (intravenski, supkutano ili inhalacije) i iloprost (inhalacije) samo u pacijenata sa SSc, preporučljivo je razmotriti njihovu primjenu u liječenju PAH u SSc, također u suglasju s međunarodnim smjernicama.

U liječenju kožnih manifestacija u SSc potvrđene su prijašnje preporuke o uporabi metotreksata u ranoj difuznoj SSc, zbog dokazanog učinka na poboljšanje modificiranog Rodnanova kožnog skora, no bez znatnijih učinaka na druge zahvaćene organe. Ciklofosfamid (CYC) također dokazano poboljšava kožne promjene u bolesnika sa SSc, a i drugi lijekovi poput mofetil-mikofenolata i azatioprina rabe se iako njihov učinak u liječenju kožne bolesti do sada nije ekstenzivno istražen.

Uvidom u rezultate dviju visokokvalitetnih randomiziranih kontroliranih studija koje su proučavale učinak ciklofosfamida (primijenjenog peroralno i intravenski) u bolesnika sa SSc i intersticijskom bolesti pluća (ILD), a pokazale su povoljan učinak CYC na plućne volumene, kvalitetu života i poboljšanje HRCT-skora, terapija s CYC preporučuje se za liječenje ILD u SSc, posebice u bolesnika s progresivnom ILD. U navedenim studijama nije zabilježen znatan učinak na DLCO. Daljnje praćenje bolesnika iz istraživanja *Scleroderma Lung Study* pokazalo je da se FVC nastavljao poboljšavati i nakon prekida terapije s CYC, a povoljni učinak lijeka nestao je godinu dana nakon završetka terapije. Učinak CYC bio je jači u pacijenata s težom plućnom, tj. kožnom bolesti. Kao i u preporukama iz 2009., donesen je jednoglasni konsenzus o dozi i trajanju liječenja CYC, koji bi se trebali određivati individualno, ovisno o kliničkom stanju i odgovoru na terapiju.

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (KMS) trebala bi biti razmotrena kao terapijska opcija u odabranih bolesnika s brzoprogresivnom SSc i visokim rizikom od organskog zatajenja. Prikazani su rezultati dviju RCT, koje su pokazale superiornost liječenja transplantacijom KMS u usporedbi s terapijom ciklofosfamidom u poboljšanju kožnog skora i plućnih volumena. Transplantacija KMS povezana je s povišenim mortalitetom u prvoj godini praćenja, no znatno poboljšava sveukupno preživljenje bolesnika. S obzirom na visoki rizik od nuspojava i ranog mortaliteta povezanog s ovim oblikom liječenja, od ključne su važnosti pažljiva selekcija pacijenata i iskustvo medicinskog tima.

U liječenju sklerodermijske renalne krize preporučuje se neposredna primjena ACE-inhibitora. Iako nedostaju randomizirane kontrolirane studije koje evaluiraju njihov učinak u ovome rijetkom stanju, dostupan je velik broj pojedinačnih prikaza bolesnika i nekontroliranih studija koje pokazuju korisnost primjene ACE-inhibitora u smislu više stope preživljenja i poboljšanja ishoda liječenja. ACE-inhibitori trebali bi biti primjenjivani kao dugoročna terapija dok god postoje izgledi za dodatno poboljšanje bubrežne funkcije. Naglašeno je da objavljeni dokazi ne podupiru preventivnu uporabu ACE-inhibitora radi sniženja rizika od nastanka ili poboljšanja ishoda sklerodermijske renalne krize. Preporučuje se pažljivo nadziranje krvnog tlaka i bubrežne funkcije u bolesnika koji primaju glukokortikoidnu terapiju. Glukokortikoidi su prepoznati kao dio terapijske strategije u liječenju raznih manifestacija SSc (ILD, difuzna kožna bolest, muskuloskeletne manifestacije). Dokazi o utjecaju glukokortikoida na razvoj SRC dolaze uglavnom iz retrospektivnih studija, većina kojih je pokazala znatnu povezanost primjene glukokortikoida i incidencije SRC.

Inhibitori protonske pumpe (IPP) trebali bi biti razmotreni u liječenju gastroezofagealnog refluksa povezanog sa SSc te prevenciji ezofagealnih ulkusa i striktura. Usprkos nedostatku velikih studija objavljena je manja RCT koja upućuje na mogućnost poboljšanja simptoma u bolesnika sa SSc. U asimptomatskih bolesnika IPP bi se trebali rabiti s oprezom jer dugotrajna terapija ovim lijekovima može dovesti do nutritivnih deficita (smanjena intestinalna apsorpcija i povišen rizik od infekcija). Svi dostupni prokinetici mogu biti upotrijebljeni za liječenje simptomatskih poremećaja motiliteta (disfagija, GERB, rana zasićenost, napuhnutost, pseudoopstrukcija) na individualnoj osnovi, uzimajući u obzir potencijalne koristi i rizike. Intermitentno ili rotirajuće liječenje simptomatskog sindroma bakterijskog preraščivanja antibioticima može biti korisno u poboljšanju simptoma u ovih bolesnika.

U usporedbi s preporukama iz 2009. godine nove su preporuke uvrstile inhibitore PDE-5 u liječenje RP i DU, riociguat te nova saznanja o primjeni antagonista endotelinskih receptora, analoga prostaciklina i inhibitora PDE-5 u liječenju PAH u SSc. Također su dodane nove preporuke za uporabu fluoksetina za liječenje RP, kao i transplantacija krvotvornih matičnih stanica za odabrane bolesnike s brzoprogresivnom SSc. Nove preporuke odnose se na farmakološko liječenje SSc, no treba naglasiti da liječenje ovih bolesnika obuhvaća i rano postavljanje dijagnoze, rano prepoznavanje zahvaćanja unutarnjih organa, identifikaciju bolesnika s visokim rizikom od razvoja komplikacija bolesti te nefarmakološko liječenje. Preporuke trebaju biti interpetirane u svjetlu kliničareva razumijevanja svakog bolesnika i prosudbe ravnoteže između učinkovitosti i toksičnosti određene terapije.

MIRNA REIHL, dr. med.

Izvor: Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al.

Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. Published Online First: 09 November 2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.

EDUKACIJSKO-MOTIVACIJSKA RADIONICA ZA REUMATSKE BOLESNIKE

Edukacijsko-motivacijska radionica za reumatske bolesnike (EMR) sasvim je nova institucija skrbi za te bolesnike. Smještena izvan uobičajenog plana i programa liječenja i rehabilitacije, uključuje reumatskog bolesnika u svim fazama skrbi za njegovo cjelovito, bezrezervno i kontinuirano odupiranje svim prijetćim, kao i dosegnutim posljedicama bolesti, koristeći se pri tome cjelokupnim raspoloživim arsenalom bolesnikovih osobnih mogućnosti i preostalih sposobnosti, koje nisu malene, već, naprotiv, goleme, jer uključuju sinergiju između preventivnih, terapijskih i rehabilitacijskih postupaka u liječenju, provodeći istodobno njihovu osobnu dnevnu kontrolu, suptilno ih prilagođavajući promjenjivom toku bolesti i svim ostalim momentima koji utječu na nju.

Iskustvo nas uči da ni relativno educiran reumatski bolesnik ne može, odupirući se svojoj bolesti, postići rezultat koji se objektivno daje postići edukacijsko-motivacijskim pristupom osobnom samozbrinjavanju koje nudi EMR.

EMR, osim sasvim individualno prilagođenim edukacijskim postupkom, na nivou liječnika specijalista i fizioterapeuta, poštujući pedagoško-andragoške principe u nastavi, suptilno provlači motivacijske elemente koji služe bezrezervnom i odgovornom uključivanju svakog bolesnika posebno u njegovo liječenje i rehabilitaciju, čineći to dan za danom, praktički cijeli život.

Sasvim je razumljivo da se, kao prije predstavljen, EMR nudi kao dopuna, a ne kao zamjena uobičajenoj i svuda prihvaćenoj skrbi za reumatskog bolesnika, ili, još manje, uobičajenom educiranju reumatskog bolesnika koje provode liječnik ili fizioterapeut.

Pri uvođenju EMR-a u sustav borbe protiv reumatskih bolesti želim istaknuti činjenicu da se tu radi o inauguraciji bolesnika kao odgovornog sudionika u svojem liječenju i rehabilitaciji, i to bez ostatka; dakle, ne fragmentarno ili povremeno, već cjelovito, kontinuirano i trajno.

U navedenu inauguraciju reumatskog bolesnika za sve što je gore rečeno ne može se ići bez njegova svjesnog i odgovornog pristanka utemeljenog na dubokom poznavanju svakoga pojedinog postupka u kojem će odgovorno sudjelovati. Dakako, uvjeti za to su educiranost i motivacija bolesnika.

Proces edukacije

Mnogi će se liječnik, reumatolog ili fizijatar, kao i fizioterapeut, kojeg uključujemo kao edukatora u rad

EMR-a, s pravom zapitati zbog čega „proces edukacije“, zašto ne, kako je uobičajeno, samo „edukacija“ reumatskog bolesnika. Ili, drugim riječima, u čemu je razlika između ta dva pojma kada je više nego očito da se, u stvari, radi o istome.

Razumijevanje ovog konteksta temelj je pristupa bolesniku tijekom njegove edukacije u EMR-u. Prvo, skup spoznaja koje je reumatski bolesnik skupio o bolesti od koje boluje ne garantira uvijek ono što od njega očekujemo u dnevnom suprotstavljanju svojoj bolesti, posebno u kontekstu borbe protiv upalne aktivnosti bolesti, kao i u provođenju svih mjera koje su preporučene radi sprječavanja funkcionalnih poremećaja i prijetće invalidnosti. Zbog čega se to događa?

To se događa zbog toga što osnovna edukacija bolesnika nije uključivala sve elemente potrebne za sustavnu i potpunu motivaciju u realizaciji svega što je edukacijom naučeno.

Adekvatna edukacija kakva se provodi u EMR-u za reumatskog bolesnika ne znači samo gomilanje činjenica, već, prije svega, učenje novog i nepoznatog u kontekstu bolesnikove bolesti i njegova funkcionalnog stanja, a ne stanja koja se odnose na prosječno sve oboljele od bolesti od koje i on boluje. Navedeno u bolesnika pojačava interes i maksimalno pospješuje motivaciju za vlastiti maksimalni angažman u svim postupcima koji mu se preporučuju, jer osjeća da se tu direktno radi „o njegovoj koži“, a ne o nečijoj tuđoj sudbini koja ga, možda, i ne bi trebala snaći. Nadalje, o procesu edukacije govorimo i stoga što pedagoško-andragoški principi, koje provodimo u EMR-u, uključuju i bezbroj provjera stečenih edukacijskih činjenica i postupaka koji nisu utemeljeni na stvarnom stanju u samog bolesnika pa ih, kao krive postavke, treba ispraviti, a to nerijetko iziskuje više vremena od učenja novog i nepoznatog.

Ako tomu dodamo elemente koji će bolesnika motivirati da primijeni sve što je naučio, kao i ono čega se mora odreći jer se protivi stvarnim ciljevima liječenja i rehabilitacije, tad nam „proces edukacije“ postaje razumljiviji i prihvatljiviji od edukacije same po sebi. Končno, navedena razlika, ali i korist koju ona donosi aktivnim pristankom na zadaće koje ga čekaju, kao i inauguracija u samostalnog i odgovornog nositelja i dnevnog provoditelja svoje uloge u liječenju i rehabilitaciji, ne mogu se postići uobičajenim educiranjem tijekom reumatološkog pregleda, koliko se god to reumatolog ili fizijatar trudili, iako se toga ne bi smio odreći nijedan kontakt s bolesnikom. Štoviše!

Metodika rada Edukacijsko-motivacijske radionice namijenjenog reumatskim bolesnicima

EMR valja shvatiti i prihvatiti jednako sa stajališta liječnika i fizioterapeuta, pa i bolesnika samog, kao instituciju izvan uobičajenih liječničkih pregleda u ambulanti ili fizioterapeutske obrade na koju je bolesnik navikao, a koje liječnici i fizioterapeuti, u krugu svojeg djelovanja, svakodnevno provode.

Smještajući ju u vrijeme, a možda i u prostor, koji je odvojen od uobičajenog vremena i prostora u kojem se obavlja reumatološka obrada, metodika rada s reumatskim bolesnikom sama po sebi dobiva na važnosti uz jedinstvenu priliku za dosad nedoživljenu interakciju na relaciji: „bolesnikova bolest – bolesnik sam“. Jednako tako, u liječnika i fizioterapeuta događa se proces koji neminovno znanje bolesnika pretvara u razumijevanje novonaučenoga i njegovo bespogovorno provođenje, što nije ništa drugo nego inauguriranost bolesnika u vlastito liječenje u cijelosti, a usto je temelj za aktivni pristanak na takvu ulogu u vlastitom liječenju i rehabilitaciji. To je kvaliteta više od edukacije o bolesti i liječenju koju provodimo tijekom i na kraju reumatološkog ili fizijatrijskog pregleda reumatskog bolesnika.

U EMR-u za reumatske bolesnike sudjeluju liječnik reumatolog odnosno fizijatar, koji je usko supspecijaliziran u reumatologiji, i fizioterapeut. Oni s polaznikom EMR-a rade svaki posebno uz praksu da je prvi na redu rada s bolesnikom liječnik, kako bi pacijent k fizioterapeutu došao već u cijelosti pripremljen.

Edukatori motivatori primaju bolesnika nakon što su se u cijelosti upoznali s bolesnikovom poviješću bolesti i funkcionalnim nalazom, što im omogućuje da nakon uvodnih napomena i upoznavanja s bolesnikom, uz kratku provjeru eventualno upitnih činjenica iz statusa bolesnika, započnu proces educiranja i motiviranja prema svojoj osobnoj prosudbi. Važno je ovdje upozoriti na nekoliko presudnih pedagoško-andragoških elemenata koje uobičajena edukacija ne uzima u obzir, a one su tu, budući da se radi o bolesniku kojeg utemeljeno želimo „uvući u odgovornost izvođenja i poznavanja postupaka“ i koji mora postati nositelj svega toga. To su ponajprije: 1. činjenica da svaki polaznik EMR-a mora dobiti dovoljan broj činjenica da bi iz njih mogao doći do nedvojbenog zaključka (a to je uvjet za zapamćivanje i kasniju primjenu) i 2. da svaki polaznik pojačava pažnju i interes kada je očito da se iznesene činjenice odnose upravo na njega.

Ciljevi uvođenja Edukacijsko-motivacijske radionice u skrb o reumatskom bolesniku

Na osnovi dosadašnjih objašnjenja nedvojbeno je da je uloga EMR-a osposobiti reumatskog bolesnika za preuzimanje onih aktivnosti u vlastitoj prevenciji, lije-

čenju i rehabilitaciji koje su izvan dosega medikamentnog liječenja, kao i svih oblika institucionalne pomoći uobičajenoga reumatološko-fizijatrijskog servisa.

Postoji bezbroj načina kako liječnik i fizioterapeut, koji se brinu za određenoga reumatskog bolesnika, mogu jednostavno i brzo procijeniti bolesnikov trud koji ulaže u svoje liječenje, prevenciju i rehabilitaciju. Vidi se to na osnovi brzine nastanka i opsega dostignute atrofije mišića, koja se upornim dnevnim vježbanjem mogla bitno smanjiti. Jednako je s razvojem kontraktura i deformacija (u upalnim reumatskim bolestima), hipotrofije i ograničenja gibljivosti (kod degenerativnih i izvanzglobnih reumatskih bolesti) i sličnih stanja u kojima bolesnik može smanjiti, odgoditi ili sasvim spriječiti navedene situacije kojima tendira bolest. Ovomu bi se mogao dodati i niz pogrešaka iz dnevnog bolesnikova bioritma koje, kao znani provokativni momenti, izazivaju pojavu raznolikih reumatskih stanja i bolesti ili pogoršavaju postojeću bolest i posljedice koje iz nje proizlaze (izlaganje hladnoći, teški fizički rad i sl.).

Iz opisanih situacija regrutiramo glavne ciljeve uvođenja EMR-a u skrb o reumatskim bolesnicima, i to svakog od njih posebno, duboko svjesni činjenice da na bolesnikovo sudjelovanje u skrbi o svojoj bolesti nerijetko, čak presudno, utječu i elementi kao što su bolesnikov intelektualni profil i dob, njegovo materijalno stanje, psihička stabilnost i, dakako, educiranost i motivacija da ono što zna i može izvoditi doista svakodnevno, sustavno i odgovorno čini.

Kada se sve što je dosad rečeno zbroji i posloži, svakomu tko se bavi ovom materijom postaje više nego jasno da je uvođenje institucije EMR-a u skrb za reumatskog bolesnika obavezna dopuna pregledu kod istih bolesti svakih pola godine, kao svojevoljni odabir posjeta za vrijeme stacionarnog liječenja, posebno u lječilištima ili nakon korektivnih kirurških zahvata i slično, ili uvijek kada zbog nagomilanih problema vezanih za njegovu reumatsku bolest to poželi.

Smatram da bismo, prihvaćajući EMR za reumatske bolesnike kao instrument optimalnog uključenja bolesnika kao trećeg partnera u borbi protiv reumatske bolesti (prvi se odnosi na liječnike i fizioterapeute, a drugi na medikamente i ostala sredstva liječenja i rehabilitacije), ispunili prazninu koja je u planu i programu današnje borbe protiv reumatskih bolesti prepuštena improvizacijama s dalekosežnim posljedicama za radnu i svu drugu životnu sposobnost tih bolesnika, njihovu sreću u životu i sve ono što apostrofira definicija zdravlja koju proklamira Svjetska zdravstvena organizacija: „Zdravlje je stanje potpunoga fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsutnost bolesti i onesposobljenosti.“

Struktura i opseg temeljnoga gradiva prema pojedinim skupinama reumatskih bolesti

Opredijelit ću se samo za najteže upalne, degenerativne i izvanzglobne, kao i neke metaboličke poremećaje s artikularnim posljedicama, koje zavrjeđuju uvođenje EMR-a kao institucije i navesti temeljne elemente na koje, u edukacijsko-motivacijskom procesu valja obratiti pozornost, jer su presudni za uključivanje bolesnika u liječenje i fizičko osposobljavanje.

Od upalnih reumatskih bolesti na prvom se mjestu to odnosi na reumatoidni artritis i ankilozantni spondilitis, bolesti koje bi po opsegu problematike u kojoj je sam bolesnik, kada su u pitanju postupci i mjere u kojima mora aktivno, svjesno i znalački sudjelovati, činile gotovo 90% razloga za uvođenje EMR-a u skrb za reumatskog bolesnika. Slijede degenerativne i izvanzglobne reumatske smetnje, kao i stanja poslije ozljeda i kirurških zahvata na sustavu za kretanje te naposljetku neka imunosna i metabolička stanja s reperkusijama na organima za kretanje.

Reumatoidni artritis

Voditelj edukacijsko-motivacijskog dvojca EMR-a koji prvi stupa u kontakt s RB-om mora, s obzirom na stupanj upalne aktivnosti bolesti, medikamentnu uspješnost u kontroli upalnog procesa, zahvaćenosti lokacija uključenih u kliničku sliku bolesti, kao i dosegnutih morfofunkcionalnih abnormalnosti lokomotornog sustava, sastaviti plan i program bolesnikove edukacije, kao i svih motivacijskih intervencija kod svakog bolesnika posebno.

Svaki element za koji smatra da zadire u domenu bilo kakvog bolesnikova sudjelovanja u određenom kontekstu, bolesniku mora biti predložen na njemu shvatljiv i prihvatljiv način. Navedeno, dakako, uključuje razgovor s bolesnikom, koji prate podrobna objašnjenja do trenutka njihova prihvaćanja. Pokazni dio mora biti posebno razrađen i strpljivo vođen kako bi ga reumatski bolesnik, u uvjetima izvanstacionarnog liječenja, mogao samostalno izvoditi, kontrolirati i nadopunjavati sukladno planu i programu liječenja i rehabilitacije koji su za njega sastavili njegov reumatolog odnosno fizijatar i fizioterapeut, koji skrbe za njega.

Navedene motivacijske intervencije trebaju biti usmjerene smanjenju boli, povećanju gibljivosti, jačanju snage, spretnosti i radne sposobnosti.

Ankilozantni spondilitis

Narav ankilozantnog spondilitisa (AS), sa svojim multilokacijskim uključivanjem upalnog i ankilozirajućeg procesa i multiorganskim pojavnostima na koje vrlo teško utječemo medikamentnim intervencijama,

najsloženiji je edukacijsko-motivacijski kompleks koji izvodimo u EMR-u za reumatske bolesnike.

Upravo iz konteksta složenosti rada s reumatskim bolesnikom oboljelim od AS-a, rodila se ideja o potrebi formiranja EMR-a za tu, kao i ostale teže reumatske bolesti. Tješi spoznaja da, koliko god težak i kompleksan rad s takvim bolesnicima bio, on se, bez obzira na to čemu je namijenjen, višestruko isplati.

Iz praktičnih razloga edukatore želimo upozoriti na najmanje dva nivoa u pristupu pacijentu s AS-om. Bolesniku čija se slika bolesti još nije „razmahala“ u punom opsegu, već se „drži“ sakroilijakalnih zglobova i torakolumbalnog prijelaza (početak bolesti!) predložit ćemo uobičajeni razvoj bolesti s opasnostima koje leže u njezinu kasnijem razvoju. Nećemo ići na zastrašivanje bolesnika spoznajom o ukrućivanju prsnog koša, ali ćemo spomenuti tendenciju smanjivanja njegove respiratorne gibljivosti tijekom određenog vremena, što je razlog da vježbe za mobilizaciju kralježnice i prsnog koša izvodi redovito svakog dana, i to u nekoliko navrata, već od početka kad se ta ograničenja još nisu razvila.

Druga je stvar u radu s bolesnikom koji je tijekom desetak i više godina borbe s AS-om već doživio znatna ograničenja pokretljivosti kralježnice i respiratorne gibljivosti prsnog koša, a nerijetko i kukova. Tu objašnjenja i prakticiranja vježba, kao osnovnoga dnevnog svladavanja nastalog stanja i sprječavanja pogoršanja, valja shvatiti kao praktično jedinu mogućnost da se spriječi invalidnost do mjere radne nesposobnosti i nepovratnog deformiteta, više-manje tipičnog za bolesnike s AS-om, koji nisu radili prema uputama što im ih nudi EMR. Motivacijsko sredstvo za bolesnikovo aktivno svekoliko sudjelovanje u poboljšavanju funkcionalnosti zahvaćenih struktura, uz povremenu pomoć fizikalnog i stacionarnog liječenja i rehabilitacije, što može olakšati život svakog od tih bolesnika, jest održavanje njegove socijalne i obiteljske sigurnosti te sposobnosti za rad.

Degenerativne i izvanzglobne reumatske bolesti

Površno, ove dvije velike skupine reumatskih bolesti, prema mišljenju mnogih, ne bi trebale biti uvrštene među stanja zdravlja na čiji tok i razvoj bolesnik može bitno utjecati pa reumatski bolesnik ne bi trebao ni biti upućen u EMR.

Krivo! I još jedanput naglašavamo, krivo!

Bolesnici s artrozom (osteoartritisom) nosećih zglobova, sa spuštenim stopalima i sličnim promjenama, zavrjeđuju svoje mjesto među korisnicima EMR-a, budući da su upravo oni najbrojniji među reumatskim bolesnicima koji generiraju brojne pogreške u odnosu prema svojoj reumatskoj bolesti ili stanju.

Razumijevanje utjecaja povećane tjelesne težine, ravnih stopala, izbjegavanja nošenja štapa, dnevnog vježbanja snage pojedinih mišića i slično gomilaju teška pogoršanja takvih stanja, koja su se uvelike dala izbjeći upravo bolesnikovim ispravnim odnosom prema tim bolestima i bolesnim stanjima. Isto se može reći za spondilogene sindrome i slične smetnje koje generira nezaštićena kralježnica, opterećena fizičkim naporima i slabošću paravertebralne muskulature.

Ostale reumatske bolesti

Preostale, uglavnom rjeđe reumatske i autoimunosne bolesti, kao što su juvenilni kronični artritis i sistemski lupus eritematosus, u domeni su reumatologa, uz veću ili manju pomoć fizioterapeuta. Sasvim je razumljivo da je, s obzirom na dob bolesnika, u slučajevima juvenilnoga kroničnog artritisa presudna „obrada“ roditelja, dok je u bolesnika sa sistemskim lupusom eritematosusom presudno naglasiti kako su artikularne posljedice bolesti blažeg karaktera i da se tu uglavnom oslanjamo na uspješnost dosljednog provođenja medikamentne terapije koju je odredio reumatolog.

Urički artritis zavrjeđuje posebnu pozornost, budući da je tu uloga bolesnika u prevenciji napadaja artritisa, kao i pogoršanju strukture ponovo atakiranih zglobova više nego presudna. Ona se odnosi na razumijevanje i striktno pridržavanje dijetnog režima i ostalih zaštitnih mjera, i u toku akutne atake i u već degenerativno promijenjenom zglobu.

Psorijatičnu artropatiju i spondilopatiju bolesnik mora upoznati na vlastitom primjeru i prije očitih reperkusija na svojem lokomotornom sustavu kako bi prema njima zauzeo pravilan preventivni i terapijski odnos na koji također može bitno ujecati. Rjeđe reumatske bolesti, primjerice, sklerodermija, zavrjeđuju našu posebnu pozornost i, prije svega, vrlo suptilno postupanje s bolesnikom na obradi u EMR-u.

Zaključak

Originalnost formiranja EMR-a za reumatskog bolesnika opravdavaju brojni nedostaci institucionalnih nedoktrinarnih pokušaja iskorištavanja psihofizičkih sposobnosti i preostalog funkcionalnog kapaciteta reumatskog bolesnika, koji su mnogo veći nego što to reumatološka znanost, u svojoj sadašnjoj funkcionalnosti, priznaje i u praksi pokazuje i upotrebljava. S druge strane, podcjenjuje se i vrijeme u kojem, u izvanstacionarnim uvjetima, a to znači na poslu i kod kuće, bolesnik propušta priliku da se odupre kontinuiranoj destrukciji svojega lokomotornog sustava. Pridržavajući se doktrine EMR-a, mogao bi znatno održati svoj izgled, dijelom i funkciju, a s tim u svezi i svoju socijalnu sigurnost i osobnu sreću u životu.

S obzirom na gore rečeno i objašnjeno, EMR za reumatske bolesnike predstavlja se kao izvanstacionarna institucija koja ni u čemu ne zamjenjuje niti isključuje općeprihvaćenu dijagnostičku i terapijsku shemu reumatološko-fizijatrijske obrade, već apostrofira njezinu dopunu ulogom samog bolesnika u izvanstacionarnim uvjetima čineći tako borbu protiv reumatske bolesti doista cjelovitom, a bolesnika, kao nositelja te borbe, u cijelosti inaugurira u odgovornog nositelja prevencije i održavanja svih svojih funkcionalnih sposobnosti.

ANTUN FRANOVIĆ

O autoru:

prof. dr. med. Antun Franović, dr. sc., primarijus, reumatolog i fizijatar

Bavi se edukacijom reumatskih bolesnika više od 50 godina. Iz toga znanstvenog opusa valja istaknuti rad pod nazivom „Školska tabla u liječničkoj ordinaciji“ objavljen u časopisu „Reumatizam“ (glasilu Hrvatskoga reumatološkog društva) br. 6, 1966. godine, koji evidentira i prepoznaje problematiku što će godinama potom proizvesti cjelinu kakva je edukacijsko-motivacijska radionica (EMR) za reumatskog bolesnika. Ipak, zbog uvjerljivosti o upornosti u bavljenju ovom problematikom tijekom pedeset godina navodim tek dio objavljenih radova o toj temi u različitim medicinskim glasilima, knjiškim izdanjima, na reumatološkim kongresima i predavanjima. Iz godina koje su slijedile početni interes za temu edukacije i motiviranja reumatskih bolesnika navest ću samo radove koji govore o javnozdravstvenom usmjeravanju k pravilnom odnosu prema reumatskom bolesniku i njegovoj ulozi u borbi protiv tih, teško-invalidizirajućih bolesti, kao zajedničkom nazivniku zapostavljanja bolesnikove energije unatoč napretku struke sve to vrijeme.

Stoga su nabrojani samo neki od istaknutijih radova o temi edukacije i motiviranja reumatskih bolesnika za njihovo liječenje i rehabilitaciju koje je autor – inovator ovog originalnog projekta – uporno nudio onima koji su navedeno trebali pretočiti u praksu, ali se to, prema autorovoj prosudbi, nije dogodilo, a morali su, jer su imali više nego dovoljno vremena da to učine, uz brojne upute kako da to rade i koliko to koristi donosi borbi protiv posljedica reumatskih bolesti.

Članci u stručnim publikacijama:

- Motiviranost in rehabilitacija bolnikov; Zdravstveni vestnik, Ljubljana, 1975.
- Edukacija reumatskog bolesnika; Liječnički vjesnik, Zagreb, 1980.
- Reumatska invalidna osoba – jednakovrijedan član vlastitog rehabilitacionog tima; Reumatizam 32, 1981.

- Dugotrajni pozitivni učinci edukacijsko-motivacijske obrade bolesnika s ankilozantnim spondilitisom; Reumatizam 32, 1985.
- Neki rezultati rada Društva bolesnika s ankilozantnim spondilitisom; Reumatizam 32, 1986.
- Znanje o bolesti pri bolnicima s ankilozirajućim spondilitisom; Glasilo društva bolnikov s ankilozirajućim spondilitisom Slovenije 1-2, 1989.
- A model of education of rheumatic patient; U glasilu: People to people rheumatology delegation of American rheumatology association to Peoples republic of China, 1987.
- Zdravstvena prosvijećenost reumatskih bolesnika; Reumatizam 37, 1990.
- Edukacijsko-motivacijske smjernice za rad s roditeljima djece oboljele od juvenilnoga kroničnog artritisa; Reumatizam 39, 1992.

Predavanja:

- Long-term positive effects of educational-motivating treatment of patients with ankylosing spondylitis; XI. European congress of rheumatology, Athens, 1987.
- Metodika uključivanja bolnika ali poškodovanca u procese lastne rehabilitacije in prevencije invalidnosti; Kongres „Dnevi Metode Kramar“, Ljubljana, 1987.
- Metodika edukacije reumatoloških bolnikov; Po-diplomski tečaj, Dolenjske toplice, 1992.
- Edukacija reumatskih bolesnika; Stručno savjetovanje, Otočec ob Krki, Slovenija, 1987.

- Edukacija ljudi za vreme rehabilitacije u prirodnim lečilištima, Beograd, 1989.
- Zdravstvena prosvijećenost reumatičara; X. kongres reumatologa Jugoslavije, Beograd, 1988.
- Long term management and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis; Tel Aviv – Elias Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel, 1991.

Knjige:

- Živeti s revmatizmom; Posebno izdanje časopisa Zdravje, št. 17, Ljubljana, 1990.
- Razgovori s reumatologom; Školska knjiga, Zagreb, 1993.

Dodatna obavijest:

Američki reumatološki časopis (glasilo Američkoga reumatološkog društva) objavljuje kako Društvo bolesnika s ankilozantnim spondilitisom Slovenije, koje je osnovao prof. dr. Antun Franović (redoviti član Američkoga reumatološkog društva) ove godine (1991.) slavi petogodišnjicu svojeg uspješnog rada poglavito na uključivanju reumatoloških bolesnika u vlastito liječenje i rehabilitaciju.

Zaključna činjenica:

Od 1994. do 2010. godine prof. Franović je u svojoj privatnoj poliklinici za prevenciju, liječenje i rehabilitaciju reumatskih bolesti u Zagrebu, koja uključuje i rad jedinice pod nazivom *Edukacijsko-motivacijska radionica za reumatske bolesnike*, obradio više od 2000 polaznika, s više nego zadovoljavajućim rezultatima.



www.reumatologija.org

DVADESET I PET GODINA HRVATSKE LIGE PROTIV REUMATIZMA

Dana 26. travnja 2017. u Zagrebu (muzej Mimara) svečano je obilježena 25. godišnjica Hrvatske lige protiv reumatizma. Prigoda je da se podsjetimo na dosadašnju povijest Lige.

Hrvatska liga protiv reumatizma najmasovnija je neprofitna udruga građana koja na državnoj razini okuplja bolesnike s reumatskim bolestima, liječnike specijaliste i druge zdravstvene djelatnike uključene u liječenje i rehabilitaciju reumatskih bolesnika.

Liga je utemeljena 14. studenoga 1992. godine u Varaždinskim Toplicama, kao pravni sljednik Društva reumatičara grada Zagreba, koje je djelovalo od 1982. godine. Inicijator osnutka Lige bio je prof. dr. sc. Ivo Jajić (1932. – 2010.), začetnik ideje o laičkom udruživanju reumatskih bolesnika u nas. Uz prof. Jajića u inicijativnom su odboru bili Želimir Vukosav, dipl. ing., dr. sc. Tibor Littvay, dipl. ing. i Tonči Buljanović, dipl. iur., kojima su se pridružili prof. dr. sc. Božidar Čurković, prof. dr. sc. Nataša Delimar, prim. mr. sc. Goran Ivanišević, prim. dr. sc. Ladislav Krapac, prim. mr. sc. Ante Luetić, prim. dr. Željko Ostrogović i prim. dr. Ljubo Suton. Od tada skromnih početaka, a uz entuzijizam inicijatora te, dakako, rad onih koji su se poslije uključili, Hrvatska liga protiv reumatizma izrasla je u respektabilnu udrugu sad s oko 3500 članova u 13 županijskih ogranaka.

Mišićno-koštane bolesti i stanja najvažniji su uzrok dugotrajne boli i onesposobljenosti (prema teretu bolesti za zdravlje). U Europi između 20 – 30% odraslih osoba u svakom trenutku ima mišićno-koštano bol, dvije od pet osoba s mišićno-koštanim problemima ograničene su u svojim aktivnostima, a mišićno-koštane/reumatske bolesti i problemi čine do 60% razloga preranog umirovljenja. Stoga su glavni

zadaci Hrvatske lige protiv reumatizma socijalno-edukativni i promidžbeni. Prosvjeđivanje pučanstva, a poglavito bolesnika s reumatskim bolestima o uzrocima, simptomima, mjerama prevencije, liječenja i rehabilitacije kao konačni cilj ima poboljšanje kvalitete života, produženje radne sposobnosti i sprječavanje ili usporavanje nastanka invalidnosti ugrožene populacije. Prema propisniku Lige, njezini su zadaci i davanje pravnih savjeta, a po mogućnosti i neposredne materijalne i radne pomoći u prilagodbi stana, organiziranju rehabilitacije, nabavi pomagala i lijekova, ali je to, zbog nedostatka sredstava, u praksi rijetko provedeno. Liga se zalaže za edukaciju zdravstvenih kadrova i za znanstvenoistraživački rad timskog pristupa, u koji bolesnik mora biti aktivno uključen.

Hrvatska liga protiv reumatizma ima odbore: za gospodarsko-promidžbenu, pravnu, izdavačku i socijalno-humanitarnu djelatnost, kao i pet stručnih sekcija: za upalne reumatske bolesti, degenerativne reumatske bolesti, metaboličke reumatske bolesti, izvanzglobni reumatizam i prevenciju bolesti lokomotornog sustava.

Od njezina osnutka sjedište Hrvatske lige protiv reumatizma nalazi se u Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu. Prvi predsjednik Lige bio je prof. dr. sc. Ivo Jajić. Od 2001. do 2009. godine to je bio prim. dr. sc. Tomislav Nemčić, od 2009. do 2013. prof. dr. sc. Simeon Grazio, a od 2013. nadalje prim. dr. sc. Frane Grubišić. Posebno je vrijedno istaknuti nažalost nedavno prerano preminuloga prvog dopredsjednika Lige ing. Zvonimira Barišića, dugogodišnjeg predsjednika Odbora za gospodarsko-promidžbenu djelatnost, grafičkog urednika ti-

skanih izdanja te urednika i administratora *web*-stranice Lige, kao i dugogodišnjeg tajnika Lige, također nedavno preminulog ing. Željka Vukosava, koji su svojim radom i entuzijazmom znatno pridonijeli uspješnom radu Lige.

Liga je članica nekoliko međunarodnih udruga: PARE (*People with Arthritis and Rheumatism* – Bolesnici s artritisom i reumatizmom) u sklopu EULAR-a (*European League Against Rheumatism* – Europske lige protiv reumatizma), ASIF-a (*Ankylosing Spondylitis International Federation* – Međunarodne federacije bolesnika s ankilozantnim spondilitisom), IOF-a (*International Osteoporosis Foundation* – Međunarodne zaklade za osteoporozu) i AGORA-e, međunarodne platforme organizacija bolesnika iz južne Europe.

Radi ostvarenja svojih zadaća Hrvatska liga protiv reumatizma provodi različite aktivnosti. To su organizacija i održavanje popularnih predavanja i tribina za bolesnike i ostale zainteresirane, kojih je u proteklom razdoblju održan vrlo velik broj, i to u gotovo svim ogranacima Lige. Posebno je vrijedno izdvojiti aktivnosti nekih ogranaka Lige: onog za Osječko-baranjsku županiju (napose Klub Reuma, Našice), za Zadarsku županiju i za Istarsku županiju. Liga je jedan od utemeljitelja Hrvatskoga nacionalnog odbora „Desetljeća kostiju i zglobova“, koje je započelo sa svojim aktivnostima 2004. god., u sklopu kojih je svih ovih godina Liga poduzimala brojne akcije posebno intenzivne u mjesecu listopada kada se obilježavaju Svjetski dani artritisa, kralježnice, traume, osteoporoze i reumatskih bolesti djece. Tako su u povodu Svjetskog dana osteoporoze bila održana ultrazvučna denzitometrijska mjerenja (Zagreb, Split, Rijeka, Osijek, Pula i Slavonski Brod), a za Svjetski

dan artritisa i Svjetski dan kralježnice također su održana prigodna predavanja i tribine. Liga ostvaruje svoje djelovanje pojedinim projektima od kojih se neki provode više od desetljeća (npr., „Prevenција, rano otkrivanje i liječenje osteoporoze“ i „Za bolji život reumatičara“ – ogranka za Istarsku županiju), a neki u sklopu drugih aktivnosti, npr., zdravstvena tribina u sklopu Dana slavonskih šuma u Našicama. Na inicijativu gđe Vlaste Sršek-Cerkvenik, u okviru Hrvatske lige protiv reumatizma, nekoliko je godina djelovala grupa za potporu (grupa SUPRA). Njihove su se aktivnosti provodile u prostorijama mjesne samouprave u Gradu Zagrebu u grupama od 5 do 10 osnovnih članova i većeg broja potpornih članova. Članovi su se redovito okupljali tri puta na mjesec radi: stjecanja navika svakodnevne medicinske gimnastike (prilagođeno stupnju bolesti, životnim uvjetima i osobinama pojedinca), zdravih prehranbenih navika, edukacije o uporabi mobitela i osobnog računala te „društvenog umrežavanja“. Naime, bolesnici trebaju osvijestiti da unatoč bolesti sami mogu utjecati na kvalitetu svojega života, mijenjajući životni stil, prilagođavajući ga granicama koje postavlja bolest. Nažalost, ova je hvalevrijedna akcija, zbog nedostatka sredstava, nadamo se privremeno, prekinuta. Hrvatska je liga protiv reumatizma uz Kliniku za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice kao Referentnog centra za spondiloartritis Ministarstva zdravstva RH organizator akcije „Ne okrećite leđa križbolji“, koja se od 2015. provodi pod visokim pokroviteljstvom Ministarstva zdravstva RH, a akciju podupiru Gradski ured za zdravstvo Grada Zagreba, Nacionalni odbor „Desetljeća kostiju i zglobova 2010. – 2020.“, Udruga Remisija, Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a, Hrvatsko vertebrološko društvo HLZ-a i Hrvatsko društvo za fizikalnu i rehabilitacijsku medi-

cinu HLZ-a. Radi se o akciji čiji je cilj što ranije postavljanje dijagnoze aksijalnog spondiloartritisa, ponajprije podižući svijest o upalnoj križbolji kao ključnom simptomu te upalne reumatske bolesti, a to bi rezultiralo što ranijim pregledom pravilno odabranih bolesnika od (sup)specijalista reumatologa i uz postavljanje ispravne dijagnoze, što ranijeg liječenja i sprječavanja upale i strukturnih oštećenja te održavanja kvalitete života tih bolesnika. Akcija je promovirana tijekom prvog obilježavanja Svjetskog dana spondiloartritisa u travnju 2015. Najnovija akcija u kojoj sudjeluje Hrvatska liga protiv reumatizma jest projekt Quantum-PsA Hrvatska. Radi se o projektu kojemu je cilj što ranije prepoznavanje bolesnika sa psorijazom koji imaju i psorijatični artritis, odnosno njihovo također što ranije dijagnosticiranje i odgovarajuće liječenje. U posljednje su vrijeme napose aktualne problematika tzv. bioloških lijekova i njihova dostupnost bolesnicima s najtežim oblicima reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa, glede čega je Liga dala svoj doprinos te su u tom smislu ostvareni određeni pomaci. Još 2002. Hrvatska liga protiv reumatizma predložila je prve Hrvatske nacionalne standarde liječenja bolesnika s osteoartritisom i reumatoidnim artritisom.

Liga ima bogatu međunarodnu aktivnost i kontinuiranu suradnju s međunarodnim udrugama i organizacijama. Od 2008. sudjeluje na tradicionalnoj Jesenskoj (poslije Godišnjoj) konferenciji PARE (*People with Arthritis and Rheumatism*), Akcijskom danu Alijanse protiv reumatizma (*Alliance Against Arthritis – AAA Action Day*) i u aktivnostima „Desetljeća kostiju i zglobova“ (npr. Godišnja konferencija mreže nacionalnih odbora). Tako je, na primjer, 2012. Liga prikazala organiziranu tjelovježbu koju redovito provode članovi Lige (Klub Reuma) u Našicama.

U sklopu aktivnosti PARE-a naglasak se između ostaloga stavlja na utjecaj koštano-mišićnih bolesti na bolesnikovo funkcioniranje u društvu, prava koja bolesnici imaju ili bi trebali imati, rehabilitaciju reumatskih bolesnika i sl., što su problemi i izazovi za rješavanje prisutni i u bolesnika s reumatskim/mišićno-koštanim bolestima u Hrvatskoj. Veliko priznanje našoj udruzi na dosadašnjem radu, kao i našem angažmanu u sklopu PARE-a jest održavanje 17. Godišnje europske konferencije organizacija bolesnika s artritisom i reumatizmom (PARE) EULAR-a, održane u Zagrebu od 7. do 9. studenoga 2014., čiji je Liga bila domaćin. S više od stotinu sudionika, uz ugledne goste te predstavnike najvažnijih domaćih i međunarodnih institucija i organizacija ta je konferencija postigla velik uspjeh i odjek. Dan prije konferencije održan je i Okrugli stol o dostupnosti sveobuhvatne medicinske rehabilitacije (uključujući i balneoterapiju) u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima, sa zaključcima koji mogu znatno pomoći u sklopu organizacije skrbi za bolesnike s reumatskim/mišićno-koštanim bolestima.

Također, u sklopu međunarodnih aktivnosti u Zagrebu je u svibnju 2011. u organizaciji Lige i suradnji s PARE-om (EULAR) u Muzeju za umjetnost i obrt u Zagrebu ostvarena izložba *Working Wonders Exhibition* gdje su predstavljene sudbine bolesnika oboljelih od reumatske bolesti radi senzibilizacije poslodavaca da ih uključe u radni proces.

Na poticaj između ostalih i Hrvatske lige protiv reumatizma u listopadu 2009. održana je tematska sjednica Odbora za zdravstvo i socijalnu skrb Hrvatskog sabora pod naslovom „Bolesti kostiju i zglobova kao društveni problem“. Na toj je sjednici u ime Hrvatskog sabora poduprta Europska povelja o radu za bolesnike s koštano-mišićnim bolestima, a zaključci podupi-

ru i primjenu odgovarajuće terapije, uključujući i biološke lijekove za određene indikacije. Nadalje, u svibnju 2015. u Hrvatskom je saboru pod pokroviteljstvom Odbora za zdravstvo i socijalnu skrb održan osnivački sastanak Nacionalne koalicije *Fit for work – Hrvatska*, a jedan od utemeljitelja bila je i Hrvatska liga protiv reumatizma. *Fit for Work – Hrvatska* dio je europskoga projekta *Fit for Work Europe* koji vodi neovisna i neprofitna organizacija *The Work Foundation*, a glavni je cilj projekta da se mjerama prevencije, rane dijagnoze i pravodobnog liječenja uz fleksibilne uvjete rada odobrene od poslodavaca održi radna sposobnost bolesnika s reumatskim i koštano-mišićnim bolestima.

Liga je jedan od utemeljitelja AGORA-e (La Valleta, Malta, 23. – 24. rujna 2011.), čije se aktivnosti nastavljaju, a u rujnu 2017. upravo je Hrvatska liga protiv reumatizma domaćin godišnjeg sastanka te međunarodne inicijative u Zagrebu.

Od kada je u sklopu Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora zaživjela inicijativa da se tijekom Godišnjeg sastanka Društva organizira i Sekcija udruga bolesnika, Hrvatska liga protiv reumatizma organizator je tih sekcija. Prvi put je takva sekcija organizirana 2011. na kongresu Hrvatskoga reumatološkog društva (Cavtat), što se održalo i postalo tradicija na svakom od dosadašnjih kongresa. Članovi Hrvatske lige protiv reumatizma uvijek su zauzimali važno mjesto kao aktivni sudionici, predstavljajući rad Lige i iznoseći osobna iskustva nošenja s reumatskom bolešću. Nakon prvog sastanka na kojem je prezentiran rad udruga i aktualnosti problematike osoba s reumatskim bolestima u kasnijim su godinama obrađene brojne zanimljive i važne teme poput psiholoških aspekata kronične boli, očekivanja bolesnika od reumatološkog pregleda, sportsko-rekreativnih aktivnosti u prevenciji i

liječenju reumatskih i koštano-mišićnih bolesti, potom primjene kompozitnih indeksa u procjeni funkcije, aktivnosti bolesti, intenziteta boli i umora, kvalitete života ili, pak, okosnica sastanka bude glavna tema kongresa (npr., psorijski artritis 2017. god.). Važno je istaknuti da se tijekom godina broj sudionika postupno povećava, kao i suradnja sa sestrinskim udrugama bolesnika (npr., Remisija, Kolagenoza...) i srodnim udrugama iz regije (Društvo reumatikova Slovenije, Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije).

Županijske ogranke Hrvatske lige protiv reumatizma vode uglavnom, iako liječnici, ugledni stručnjaci. Predsjednici ogranaka jesu: Grad Zagreb – prim. mr. sc. Zoja Gnjiđić (prethodni predsjednici prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles i prof. dr. sc. Simeon Grazio), Krapinsko-zagorska županija – dr. Branko Markulinčić (prethodni predsjednik dr. Ivan Šantek), Međimurska županija – dr. mr. sc. Olga Novak, Istarska županija – prim. dr. Vlasta Urban Tripović, Primorsko-goranska županija – doc. dr. sc. Tatjana Kehler (prijašnja predsjednica prim. mr. sc. Dunja Barak-Smešny), Splitsko-dalmatinska županija – prof. dr. sc. Tonko Vlak, Zadarska županija – (prethodni predsjednici dr. Ana Šoša Kosor i dr. Neven Birkić), Osječko-baranjska županija – doc. dr. sc. Mira Kadojić, Karlovačka županija – dr. Sonja Milanović, Virovitičko-podravska županija – dr. Renata Šipoš-Baranac, Bjelovarsko-bilogorska županija – Jasna Rudec, bacc. physioth. (prethodna predsjednica dr. Sandra Ribarić-Bienenfeld), Dubrovačko-neretvanska županija – dr. Margareta Pitlović Bačić (prethodni predsjednik dr. Pero Kolić) i Šibensko-kinjska županija – dr. Branka Birkić Plavčić. Posebno valja naglasiti aktivnost predsjednika Kluba Reuma grada Našica gosp. Antuna Jovića. Nažalost, ogranak za Zagrebačku županiju više

ne vodi gđa Vlasta Sršek-Cerkvenik, dipl. oec, pa tu zasad nema predsjednika ogranaka.

Možda je najvidljivija djelatnost Hrvatske lige protiv reumatizma izdavanje glasila pod nazivom „Reuma“, prije „Reumatičar“. U početku izlaženja na čelu Uredničkog odbora bio je profesor Jajić, a potom su glavni i odgovorni urednici bili prim. mr. sc. Goran Ivanišević (1992.) i prof. dr. sc. Božidar Ćurković (1993. – 1997.). Od 1998. godine glavni i odgovorni urednik je prof. dr. sc. Simeon Grazio, od čijeg je dolaska na čelo znatno podignuta kvaliteta, a i grafički je puno suvremeniji (grafički urednik je nedavno bio ing. Zvonimir Barišić). Od 500 primjeraka sredinom 1990-ih godina, naklada „Reume“ dosegla je 6000 primjeraka, da bi sad bila 3200 primjeraka. Časopis se dostavlja poštom, i to besplatno svim članovima Lige, dok se ostatak naklade podijeli bolesnicima za vrijeme njihova liječenja i rehabilitacije u specijalnim bolnicama za medicinsku rehabilitaciju te u zdravstvenim ustanovama u kojima djeluju stručnjaci, članovi Lige.

Liga je izdala brojne priručnike za bolesnike. U tim popularnim knjižicama obrađene su najvažnije reumatske bolesti ili neke teme koje su zajedničke svim reumatskim bolesnicima. Do sada su iz tiska izašli ovi priručnici: Ivo Jajić: „Bol u vratu“ (u prvom izdanju koautor Goran Ivanišević); Ivo Jajić: „Križbolja“; Ivo Jajić (u prvom izdanju koautor Goran Ivanišević): „Reumatoidni artritis“; Ivo Jajić (u prvom izdanju koautor Goran Ivanišević): „Ankilozantni spondilitis“; Ivo Jajić i Zrinka Jajić: „Psorijski artritis“; Ivo Jajić i Zrinka Jajić (u prvom izdanju koautor Branka Oklobdžija): „Urični artritis“; Zrinka Jajić i Ivo Jajić: „Osteoporoza“; Ivo Jajić i Zrinka Jajić: „Osteoartroza“; Ladislav Krapac: „Artroze šaka“; Vlasta Urban Tripović: „Bolno rame“; Jadranka Morović-Vergles i Ksenija Berdnik-Gortan: „Si-

stemski eritemski lupus“; Jadranka Morović-Vergles i Ksenija Berdnik-Gortan: „Reaktivni artritis“; Zrinka Jajić: „Sjögrenov sindrom“; Ivo Jajić: „Polimialgija reumatika“; Simeon Grazio i Branimir Anić: „Lijekovi koji mijenjaju tijek upalnih reumatskih bolesti“ (prvo i drugo, dopunjeno i prošireno izdanje); Branimir Anić i Simeon Grazio: „Glukokortikoidi u liječenju upalnih reumatskih bolesti“ (prvo i drugo, dopunjeno i prošireno izdanje); Simeon Grazio i Tomislav Nemčić: „Fibromialgija“; Zrinka Jajić: „Algodistrofični sindrom“; Simeon Grazio, Frane Grubišić i Diana Balen (u prvom izdanju autori: Simeon Grazio i Frane Grubišić): „Alternativno i komplementarno liječenje reumatoloških bolesnika“ (prvo i drugo, dopunjeno i prošireno izdanje); Simeon Grazio i Mateja Znika: „Vodič sigurnog vježbanja za osobe s reumatskim bolestima“; Simeon Grazio: „Sindrom karpalnog kanala“; Simeon Grazio i Branimir Anić: „Raynaudov sindrom“; Simeon Grazio i Branimir Anić: „Bol i lijekovi protiv boli u reumatologiji“; Simeon Grazio i Mateja Znika: „Fizikalna terapija u liječenju mišićno-koštane boli“; Simeon Grazio i Mateja Znika: „Kako spriječiti i liječiti osteoporozu“; Tomislav Badel i Ladislav Krapac: „Funkcijski poremećaji žvačnog sustava“; Simeon Grazio i Frane Grubišić: „Spondiloartritis“. Priručnici se besplatno dijele članovima Lige i drugim zainteresiranima, a svi su objavljeni na *web*-stranici Lige. Ivo Jajić i Zrinka Jajić napisali su i knjigu namijenjenu bolesnicima „Prevenција križobolje i vratobolje“.

Iako svi u Ligi rade volonterski, za provođenje brojnih aktivnosti, a napose za tiskanje časopisa i pri-

ručnika potrebna su znatna materijalna sredstva. Manji dio prihoda dolazi iz članarine, a tek u nekoliko navrata dobili smo skromna sredstva od državnih i drugih institucija s izuzetkom Istarske županije, gradova Pule i Poreča te grada Zadra i grada Našice, koji su financirali aktivnosti županijskih ogranka i klubova. Glavni dio prihoda za svoje djelatnosti Liga ostvaruje putem promidžbenih poruka u glasilu Reuma, kao i donacijama i ugovorima s farmaceutskim tvrtkama i specijalnim bolnicama za medicinsku rehabilitaciju.

Liga je pred velikim izazovima s obzirom na nepovoljnu financijsku situaciju, odnosno recesiju, kao i zbog novog Zakona o udrugama koji traži točnu evidenciju naših članova, a pri čemu je golemu ulogu imao naš pokojni ing. Barišić. Novi pravni propisi na neki način prisiljavaju da se županijski ogranci Lige osamostaljuju kako bi dobili sredstva od lokalne zajednice. Liga planira povećati broj članova i ogranaka po županijama, s tim da treba ispraviti i sadašnji nerazmjer broja članova po ograncima. Ciljevi su i intenziviranje edukativnih aktivnosti povećanjem broja predavanja za bolesnike, tribina i okruglih stolova, zatim održavanje javnih akcija i projekata (npr., probir bolesnika za pojedine reumatske bolesti, odnosno poremećaje funkcije dijelova tijela) kojima podižemo svijest o važnosti lokomotornog sustava u očuvanju ukupnog zdravlja te ostvarenje bolje vidljivosti djelovanja naše udruge u javnim glasilima i drugim sredstvima javnog priopćavanja (npr., radio, televizija, internet). Jedan od važnih elemenata funkcionalne sposobnosti bolesnika s reumatskim bolestima i mišićno-košta-

nim bolestima jest tjelovježba, koju bismo željeli organizirati u još većem opsegu. Naime, to je ostvareno u nekim ograncima Lige (npr., Zadar, Našice), a svjesni smo da je to povezano s dodatnim troškovima. Postoji potreba što većeg angažiranja samih bolesnika, koji trebaju preuzeti vodeća mjesta u Ligi, dok bi zdravstveni djelatnici trebali biti samo stručni savjetnici. Trebalo bi osigurati prostorije za društveno okupljanje bolesnika s reumatskim bolestima i za ostale zainteresirane građane. I dalje namjeravamo biti aktivni u međunarodnim organizacijama te se s tim u svezi angažirati u odborima, organizaciji skupova i sl. Planira se izdavanje novih naslova tematskih knjižica i ponovni tisak pojedinih za kojima postoji velika potražnja. Želimo nastaviti objavljivati časopis „Reuma“ ako nam to financijske okolnosti dopuste i češće nego do sada. Potrebno je održavati i osuvremeniti *web*-stranicu (www.reuma.hr), na kojoj se nalaze sve obavijesti o aktivnostima Lige, propisnik, obavijesti o našem glasilu „Reumi“ i korisni linkovi, a moguće je isprintati i pristupnicu za učlanjenje u Ligu. Zasiurno, ovakav način predstavljanja spoznaja o reumatskim bolestima pridonosi boljem shvaćanju i prihvaćenosti problema reumatskih bolesti od društva i njegovih institucija te će, koliko nam financijske, političke i ine okolnosti u društvu budu dopuštale, Liga i nadalje nastojati biti što aktivnija u borbi za prava reumatskih bolesnika.

Iza nas je dvadeset pet vrlo dinamičnih godina, a Ligu i dalje namjeravamo voditi na dobrobit bolesnika. Jer, svatko ima pravo na zdravlje i bolji život.

FRANE GRUBIŠIĆ
SIMEON GRAZIO

PROJEKT QUANTUM – HRVATSKA, INICIJALNI SASTANAK

Zagreb, 15. prosinca 2016.

U Zagrebu je 15. prosinca 2016. održan inicijalni sastanak projekta QUANTUM u Hrvatskoj. QUANTUM (*QUALity iNitiative To improve oUtcomes*) u psorijatičnom artritisu (PsA) inicijativa je grupe eksperata GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*), kojoj je krajnji cilj poboljšanje ishoda u bolesnika s tom bolešću ponajprije boljim prepoznavanjem i dijagnostičiranjem bolesti te vođenjem bolesnika u dijagnostičkom i terapijskom postupku.

Projekt QUANTUM Hrvatska poduprla su dva stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatsko dermatovenerološko društvo i Hrvatsko reumatološko društvo, kao i „Desetljeće kostiju i zglobova 2010. – 2020.“ – Savez za mišićno-koštano zdravlje te udruge bolesnika Hrvatska liga protiv reumatizma, Hrvatsko društvo psori-

jatičara i udruga Remisija. U projekt su uključeni dermatolozi, reumatolozi, fizijatri i specijalisti obiteljske medicine iz cijele Hrvatske te bolesnici koji boluju od psorijaze i/ili psorijatičnog artritisa.

Skup je počeo pozdravnom riječi prof. dr. sc. Simeona Grazija, voditelja Referentnog centra za spondiloartritis Ministarstva zdravstva RH, te njegovim izlaganjem o problematici prepoznavanja i praćenja bolesnika sa PsA. Potom je izlaganje imala prof. dr. sc. Marija Kaštelan, voditeljica Referentnog centra za psorijazu Ministarstva zdravstva RH sa sličnim pogledom s dermatološkoga gledišta. Oboje govornika izložilo je analizu rezultata ankete među reumatolozima i dermatolozima, a uslijedile su radionice u tri grupe s različitim profilima liječnika, potom i radionica sa sudionicima iste specijalnosti. Upozoreno je na smanjenu svijest o

psorijatičnom artritisu među raznim specijalnostima, kašnjenje s upućivanjem bolesnika reumatologu i s postavljanjem rane dijagnoze psorijatičnog artritisa, nedostatno liječenje, kao i nedovoljnu usredotočenost na komorbiditete. Budući da u većine bolesnika zglobna bolest počinje nakon kožnih promjena, između ostalog je naglašeno ključno mjesto dermatologa za probir bolesnika sa psorijazom koji imaju i zglobnu bolest. Predloženi su i drugi modaliteti rješenja za važne probleme uočene u svakodnevnom radu.

Sudionici skupa rastali su se s uvjerenjem da će u daljnjem radu poduzeti aktivnosti koje će rezultirati poboljšanjem standarda dijagnostike i liječenja bolesnika sa psorijatičnim artritisom u kliničkoj praksi u Hrvatskoj.

SIMEON GRAZIO

EUSTAR-OV EDUKACIJSKI TEČAJ O SISTEMSKOJ SKLEROZI

Split, 23. – 26. veljače 2017.

Sistemska skleroza rijetka je kronična bolest karakterizirana ponajprije promjenama kože i perifernih krvožilnih struktura, a pritom i unutarnjih organa. Bolest je često nepovoljna tijekom, a znatno češće javlja se u žena. Uzrok i način nastanka bolesti do danas nisu u cijelosti poznati.

Budući da postoji širok spektar simptoma, a metode liječenja nisu potpuno razjašnjene, u europskim se centrima svake dvije godine organiziraju intenzivni edukacijski tečajevi na kojima se izmjenjuju nove spoznaje i iskustva stečena najnovijim metodama liječenja.

Godine 2015. Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju Klini-

ke za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu proglašen je centrom izvrsnosti za sistemsku sklerozu u Republici Hrvatskoj (Referentni centar pri Ministarstvu zdravstva Republike Hrvatske).

S obzirom na znatnu pojavnost sistemske skleroze u Dalmaciji te velik istraživački doprinos prof. dr. sc. Dušanke Martinović Kaliterne i doc. dr. sc. Mislava Radića, kao i čitavog Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju, prije četiri godine iskazana nam je čast da 2017. godine organiziramo taj prestižni tečaj.

U organizaciji EUSTAR-a (*The European Scleroderma Trials and Research group*) – Europske udruge

za liječenje i istraživanje sistemske skleroze, uz potporu Svjetske zaklade za sistemsku sklerozu (*Scleroderma World Foundation – SWF*) i Hrvatskoga reumatološkog društva, dana 23. do 26. veljače 2017. godine u hotelu Cornaro u Splitu održan je EUSTAR-ov edukacijski tečaj o sistemske sklerozi (*EUSTAR educational course on systemic sclerosis*).

Dvadeset eminentnih stručnjaka, mahom sveučilišnih profesora iz područja sistemske skleroze, intenzivno je educiralo oko 120 polaznika tečaja iz zemalja Europe, ali i ostalih zemalja svijeta. U edukaciji su aktivno bili uključeni i oboljeli od sistemske skleroze, koje su u

tu svrhu klinički obradili sudionici i edukatori.

Svečano otvaranje i uvodnu riječ dobrodošlice izrazili su domaćini prof. Dušanka Martinović Kaliterna i predsjednik Hrvatskoga reumatološkog društva prof. Branimir Anić te osnivač EUSTAR-a prof. Marco Matucci Cerinic sa Sveučilišta u Firenzi, kao i prof. Yannick Allanore sa Sveučilišta u Parizu. Potom su uslijedila stručna predavanja o patogenezi i klasifikaciji bolesti, mišićnoj zahvaćenosti i kvaliteti života bolesnika u domeni prof. Olivera Distlera i dr. Britte Maurer sa Sveučilišta u Zürichu, prof. Yannicka Allanorea, prof. Marca Matuccija Cerinica i doc. Mislava Radića.

Drugog dana prof. Jérôme Avouac sa Sveučilišta u Parizu upoznao je nazočne s internetskom bazom podataka *MEDS on line* i programom rane dijagnostike sistemske skleroze VEDOSS (*Very Early Diagnostic Of Systemic Sclerosis*). Prof. Thomas Krieg sa Sveučilišta u Kölnu, svjetski dermatološki stručnjak u liječenju digitalnih ulceracija,

održao je predavanje o klasifikaciji i liječenju tih ulceracija. Prof. Ulf Müller-Ladner u poslijepodnevnom je satima održao predavanje o gastrointestinalnim tegobama u oboljelih od sistemske skleroze.

Velik dio dana polaznici su proveli u edukacijskim radionicama gdje su interaktivno sudjelovali u raspravama o pravodobnom dijagnosticiranju i liječenju komplikacija bolesti: plućne hipertenzije, abdominalnih tegoba, malignih bolesti, koštano-mišićnih problema i duševnih teškoća, koje se manifestiraju u bolesnika, ponajprije s uznapredovalom bolešću.

Trećeg dana tečaja prof. Nemanja Damjanov sa Sveučilišta u Beogradu uputio je polaznike u najkorisnije laboratorijske pretrage koje se provode u dijagnostici i praćenju oboljelih od sistemske skleroze. Uslijedile su interaktivne radionice o seksualnoj disfunkciji, fertilitetu, trudnoći u oboljelih, liječenju brzo progresivnih digitalnih ulceracija koje, u konačnici, mogu završiti gangrenom te o strategijama liječenja intersticijske plućne bolesti.

Posebno živahno bilo je kada su polaznici zajedno s edukatorima obavljali kliničke preglede i skoriranje kožnih promjena pacijenata našeg Zavoda Rodnanovim skin skorom.

Istog dana, u kasnijim satima, doajen kapilaroskopije prof. Maurizio Cutolo sa Sveučilišta u Genovi održao je predavanje i praktične vježbe kapilaroskopije.

Posljednjeg dana prof. Otylia Kowal-Bielecka sa Sveučilišta u Białystoku uputila je polaznike u najnovije smjernice EULAR-a o liječenju oboljelih od sistemske skleroze, dok je prof. Nico Hunzelmann dao naglasak na morfeju i diferencijalnu dijagnostiku bolesti. Skup je zaključen pozdravnim govorom.

Posebnom gestom razveselili su nas članovi Udruge bolesnika s kolagenozama koji su u povodu ovog tečaja, uz aktivno sudjelovanje u stručnom dijelu, iznenadili prisutne domaćim slatkim delicijama.

IVONA BOŽIĆ

STRUČNI SASTANAK HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA I 60 GODINA ODJELA ZA REUMATSKE BOLESTI, FIZIKALNU MEDICINU I REHABILITACIJU U SLAVONSKOM BRODU *Slavonski Brod, 6. svibnja 2017.*

U subotu, 6. svibnja 2017. u 11 sati održan je stručni sastanak Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a u Slavonskom Brodu. Sudjelovalo je 40-ak reumatologa uz nazočnost doajena reumatologije – prof. Božidara Ćurkovića. Domaćin sastanka dr. Marino Hanih, voditelj Odjela za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“ u uvodnom je govoru pozdra-

vio prisutne i proveo ih kroz povijest bolnice i reumatologije u Sl. Brodu.

Tradicija bolničkog liječenja u Brodu datira od sredine 18. st., kada je formirana Vojna bolnica u tvrđavi. Prva zgrada koja je projektirana i zidana za bolnicu otvorena je 1898. g., a današnja bolnica nosi ime po prvom specijalistu kirurgu dr. Josipu Benčeviću, koji je u Sl. Brod došao 1920. g.

Početak Domovinskog rata u jesen 1991. g. ratna bolnica započinje s provođenjem medicinske rehabilitacije ranjenika Zbora narodne garde i specijalne policije, a do 1996. g. zbrinula je više od 7000 ranjenika.

Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatskim bolestima započeo je radom 1958. g., kao dislocirani odjel tadašnjega Medicinskog centra. To je bila druga re-

habilitacijska ustanova na području Slavonije (prva 1955. u Osijeku). Od osnutka do danas Odjel je mijenjao nazive, a iz njih se ujedno najbolje iščitavaju njegov povijesni put i razvojne faze. Godine 1969. voditelj tadašnje Službe, primarijus mr. sc. Zvonimir Katalinić, fizijatar i reumatolog, započeo je liječenje oboljelih od upalnih reumatskih bolesti. Kontinuitet iz domene reumatologije nastavili smo radom reumatološke ambulante s prvom supspecijalizacijom iz reumatologije 2000. g. Iste godine osnovan je Odjel s 10 kreveta koji perzistira do 2015. g. kada su kreveti administrativno ukinuti, a Odjel pripojen Službi za internističke djelatnosti. Od tada imamo samo polikliničko-konzilijarnu djelatnost: 3 ambulante fizikalne medicine i 1 reumatološku s punim radnim vremenom.

Prisutne su potom pozdravili pročelnica Službe za internističke djelatnosti OB-a doc. dr. Blaženka Miškić i predsjednik HRD-a prof. dr. sc. Branimir Anić.

Stručni dio sastanka započeo je s predavanjem prof. dr. sc. Branimira Anića o novostima u liječenju upalnih reumatskih bolesti, zatim je dr. Mirna Reihl, specijalizantica reumatologije za OB Vukovar, prezentirala nekoliko slučajeva bolesnika sa SpA i pridruženim sindromima. Nakon toga je dr. Branimir Žarković, specijalizant reumatologije za OB Sl. Brod, prikazao dva pacijenta s RA liječena biološkom terapijom. Na kraju je doc. dr. Miroslav Mayer održao predavanje o pristupu bolesniku s ranim artritisom. Na kraju bogatoga stručnog dijela razvila se zanimljiva rasprava o svim temama (bioterapija, biosi-

milari, distribucija reumatoloških pregleda po centrima u RH, odnosi s HZZO-om, današnji trenutak hrvatske reumatologije itd.).

Druženje se nastavilo oko 14 h uz prigodni ručak, u sali Vidikovac hotela Art, s prekrasnim pogledom na sunčani, zeleni Sl. Brod.

Potom je oko 17 h dr. Branimir Žarković poveo zainteresirane u kraći obilazak grada i njegovih kulturnih znamenitosti.

Na kraju, još jedanput hvala svima na dolasku, a posebno zahvaljujem na iskazanom povjerenju u organizaciji ovog skupa predsjedniku prof. dr. sc. Branimiru Aniću i Upravnom odboru Hrvatskoga reumatološkog društva.

MARINO HANIH

REUMATOLOŠKA AKADEMIJA – 10 GODINA ZAJEDNO ZA BOLJITAK BOLESNIKA Zagreb, 12. – 13. svibnja 2017.

Tradicija dugogodišnje suradnje Hrvatskoga reumatološkog društva i kompanije Roche na kontinuiranoj edukaciji članova Društva nastavljena je desetu godinu zaredom, tradicionalnom Reumatološkom akademijom, održanom 12. – 13. svibnja 2017. u Zagrebu.

U deset godina prošli smo, učeći jedni od drugih, velik dio Hrvatske: od Istre, Zagreba, Makarske, Savudrije, Baranje, Trakošćana, „nekoliko Opatija“, Zadra, Šibenika pa ponovno do Zagreba.

RA akademija donosi svake godine nove sadržaje, slijedeći medicinu temeljenu na dokazima, podacima iz europskih i svjetskih registara te iskustvima iz kliničke prakse.

Ove godine, uz desetu obljetnicu postojanja i održavanja, naglasak je bio na prikazu specifičnih iskusta-

va iz svakodnevne kliničke prakse uz osvrt na 10 godina primjene rituksimaba u reumatoidnom artritisu i ANCA vaskulitisa, kao i novim saznanjima o dugotrajnoj učinkovitosti i sigurnosti sedmogodišnje primjene tocilizumaba.

Predavanjima temeljenim na iskustvima stvarne kliničke prakse s primjenom tocilizumaba, brojnim prikazima bolesnika iz svih centara i regija Hrvatske od njegove primjene u monoterapiji, od toga što i kako postupiti nakon neučinkovitosti liječenja inhibitorima TNF-alfa, preko liječenja ranog RA, dugotrajne perzistencije i sigurnosti primjene kod odraslih i djece, htjeli smo definirati idealni profil bolesnika za liječenje tocilizumabom. Nakon što je prof. dr. sc. Branimir Anić, predsjednik Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a,

otvorio skup slijedila su izlaganja podijeljena u nekoliko panela. Prva sekcija naziva *MabtheRA – 10 godina iskustva* moderirali su: prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, doc. dr. sc. Višnja Prus, doc. dr. sc. Porin Perić i prof. dr. sc. Marija Jelušić Dražić. Teme i predavači bili su: *MabtheRA u RA* – doc. dr. sc. Miroslav Mayer, *MabtheRA u vaskulitisa* – doc. dr. sc. Dijana Perko-*vić, Imunološke spoznaje o zamjeni originalnoga biološkog lijeka biosličnim* – prof. dr. sc. Gordana Laškarin, a potom su prikaze bolesnika imali dr. Iva Žagar, dr. Silva Pukšić, prim. dr. Mladen Defranceschi i dr. Katarina Borić. Uslijedila je rasprava prigodno nazvana „Pitaj eksperta“.

Drugog dana simpozija program je započeo panelom *RoACTEMRA – 7 godina iskustva*, a moderator

su bili: prof. dr. sc. Srđan Novak, prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, prof. dr. sc. Simeon Grazio i prof. dr. sc. Miroslav Harjaček. Teme i predavači bili su: *Biološka monoterapija* – doc. dr. sc. Mislav Cerovec, *Kada izabrati lijek RoACTEMRA?* – dr. Marko Barešić, *Što nakon neučinkovitosti TNF-inhibitora?* – dr. sc. Joško Mitrović, *Dugotrajna sigurnost i perzistencija na terapiji lijekom RoACTEMRA* – doc. dr. sc. Mislav Radić, *Imunogeničnost lijeka RoACTEMRA* – prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, *Liječe-*

nje ranog RA – prim. dr. sc. Frane Grubišić i *Primjena lijeka RoACTEMRA u djece* – dr. Mandica Vidović.

Treći panel nosio je naslov *RoACTEMRA – 7 godina našeg iskustva*, a moderatori su bili: prof. dr. sc. Branimir Anić, prim. dr. Ivanka Marinović, doc. dr. sc. Tatjana Kehler i prof. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna. U toj su sekciji svoja iskustva s primjenom lijeka RoACTEMRA iznijeli prim. dr. Mirna Sentić, dr. sc. Felina Anić, prim. mr. sc. Nives Štiglić-Rogoznica, dr. sc.

Ana Gudelj Gračanin, dr. Željka Kardum i doc. dr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić. Nakon obaju panela bila je rasprava „Pitaj eksperta“.

Učenje i druženje tijekom godina, jednako kao i ovoga puta, dokazalo je da je Reumatološka akademija skup koji pruža priliku povezivanja svih generacija reumatologa u iznimno živim raspravama te omogućuje razmjenu vlastitih stajališta, učenja i iskustava na dobrobit hrvatskih reumatoloških bolesnika.

SIMEON GRAZIO

SEDAMDESETA OBLJETNICA SEKCIJE ZA REUMATOLOGIJU, FIZIKALNU MEDICINU I BALNEOKLIMATOLOGIJU HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA *Zagreb, 2. lipnja 2017.*

U petak, 2. lipnja 2017., u velikoj dvorani Hrvatskoga liječničkog zbora u Zagrebu obilježena je 70. obljetnica osnutka Sekcije za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora. Okupilo se 30-ak članova Zbora i njegovih stručnih društava, sljednika spomenute Sekcije: Hrvatskoga reumatološkog društva s predsjednikom prof. Branimirom Anićem, Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s predsjednikom prof. Tonkom Vlakom i Hrvatskog društva za balneoklimatologiju i prirodne ljekovite činitelje s predsjednikom prim. Goranom Ivaniševićem.

Prof. Anić govorio je o reumatološkoj sastavnici zajedničke Sekcije i njezinu djelovanju do podjele 1966. godine u Reumatološku sekciju i Sekciju za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Prim. Ivanišević prikazao je u izlaganju „Balneologija i Hrvatski liječnički zbor“ osnutak Zbora 26. veljače 1874. i

osnivanje njegovih različitih sekcija, koje su 1990-ih godina preimenovali u stručna društva Zbora. Dana 15. rujna 1936. osnovana je Sekcija za radiologiju, elektrologiju, fizioterapiju i balneologiju, čiji su članovi bili reumatolog dr. Drago Čop (1898. – 1963.) i balneolog dr. Leo Trauner (1893. – 1963.).

Dana 30. lipnja 1947. u Centralnoj reuma-stanici u Zagrebu, Mihanovićeve 3, održana je osnivačka skupština Sekcije za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju Zbora liječnika Hrvatske. Osnivači su bili: prof. dr. Josip Breitenfeld (1898. – 1964.) – neurolog, prof. dr. Jozo Budak (1902. – 1966.) – fizijatar (prvi predsjednik Sekcije), prim. dr. Drago Čop – reumatolog, dr. Herman Jurak (1910. – 1994.) – neuropsihijatar (3. rujna 1947. „specijalist iz reumatologije“), prof. dr. Danko Riessner (1907. – 1973.) – neurokirurg, prof. dr. Dinko Sučić (1896. – 1981.) – internist, prim. dr. Lujo Thaller (1891. – 1949.) – internist, dr. Leo Trauner

– balneolog i dr. Anka Zdunić-Orešković (1900. – 1969.) – fizijatar.

Profesor Vlak govorio je o Sekciji za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju nakon podjele zajedničke Sekcije 1966. Docent Saša Moslavac prikazao je razvitak neurološke rehabilitacije u okviru fizikalne i rehabilitacijske medicine.

Prihvaćen je prijedlog prof. Simeona Grazija, glavnog urednika časopisa „Reumatizam“, da se u časopisu *in extenso* objave tekstovi spomenutih izlaganja.

Druženje je nastavljeno u klubu HLZ-a.

Za doprinos razvitku i afirmaciji Hrvatskoga liječničkog zbora Hrvatsko reumatološko društvo, Hrvatsko društvo za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu i Hrvatsko društvo za balneoklimatologiju i prirodne ljekovite činitelje dobili su Povelju HLZ-a, što je objavljeno sutradan, 3. lipnja 2017., na Izvanrednoj godišnjoj skupštini.

GORAN IVANIŠEVIĆ

„NOVARTIS SPA DAN“

Zagreb, 27. svibnja 2017.

U Zagrebu je 27. svibnja 2017. u organizaciji tvrtke Novartis održan prvi „Novartis SpA dan“. Uvodnu je riječ uz organizatore imao prof. dr. sc. Branimir Anić, predsjednik Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a, koji je i službeno otvorio ovaj stručni skup. U žarištu simpozija bila je klinička praksa pa su prevladavali prikazi bolesnika uz raspravu i podatke iz literature. Tako su prikaze bolesnika uz potporu podataka iz literature predstavili: prof. dr. sc. Simeon Grazio i prim. dr. sc. Frane Grubišić (KBC Sestre milosrdnice – Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Zagreb), doc. dr. sc. Miroslav Mayer, dr.

Marko Barešić i doc. dr. sc. Mislav Cerovec (KBC Zagreb – Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Zagreb), prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles i dr. Melanie Ivana Čulo (KB Dubrava – Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Zagreb), doc. dr. sc. Porin Perić, dr. Iva Žagar i doc. dr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić (KBC Zagreb – Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Zagreb), prof. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna, doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović i doc. dr. sc. Dijana Perković (KBC Split – Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Split), doc. dr. sc. Višnja Prus i dr. Željka Kardum (KBC Osijek –

Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Osijek), prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. Mladen Defranceschi i dr. Felina Anić (KBC Rijeka – Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju, Rijeka). Dva pregledna predavanja imale su: doc. dr. sc. Tatjana Kehler (Thalassotherapie – Opatija) s temom *Slikovne metode u spondiloartropatijama* i prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić s temom *Sigurnosni događaji od posebnog značenja*. Skup je bio vrlo dobro organiziran, teme i rasprava zanimljive i korisne. Organizatori su najavili da bi se ovaj skup mogao održavati i sljedećih godina.

SIMEON GRAZIO

UPALNE REUMATSKE BOLESTI: 15 GODINA ISKUSTVA S BIOLOŠKIM LIJEKOVIMA I NOVE TERAPIJSKE OPCIJE U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Zagreb, 31. svibnja 2017.

U Zagrebu je 31. svibnja 2017. održan stručni skup *Upalne reumatske bolesti: 15 godina iskustva s biološkim lijekovima i nove terapijske opcije u reumatoidnom artritisu*. Skup je organizirala tvrtka Pfizer, a moderator skupa bio je predsjednik Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a prof. dr. sc. Branimir Anić. U prvom bloku bila su održana tri predavanja koja su se odnosila na iskustva s biološkim li-

jekovima. Predavači i teme bili su: doc. dr. sc. Porin Perić – *Biosimilari*, doc. dr. sc. Miroslav Mayer – *Rizik od infekcija*, dr. sc. Ana Gudelj Gračanin – *Imunogeničnost*. Slijedila su tri predavanja u vezi s novim terapijskim opcijama za bolesnike s reumatoidnim artritisom. Predavači i teme bili su: prof. dr. sc. Simeon Grazio – *Nedosegnute medicinske potrebe liječenja reumatoidnog artritisa*, prof. dr. sc. Branimir

Anić – *Tofacitinib – mehanizam djelovanja i efikasnost* i prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles – *Tofacitinib – sigurnost*. Nakon svakog bloka predavanja uslijedila je rasprava. Bio je to koristan stručni skup na kojem smo podijelili iskustva o liječenju biološkim lijekovima i dobili saznanja o novim i nadolazećim terapijskim opcijama za bolesnike s reumatoidnim artritisom.

SIMEON GRAZIO

POPIS RECENZENATA za članke u volumenu 63 (2016)

Branimir Anić
Viviana Avancini Dobrović
Marija Glasnović
Tatjana Kehler
Ida Kovač
Zoran Lončar
Danijela Marasović Krstulović
Ivanka Marinović
Karmen Markičević Ružičić

Jasminka Milas Ahić
Srđan Novak
Slavko Orešković
Petar Pekić
Silva Pukšić
Sylejman Rexhepi
Tea Schnurrer Luke Vrbanić
Asja Stipić Marković
Josip Vincelj

Urednički odbor zahvaljuje kolegama na recenzijama, čime su podigli kvalitetu časopisa.

UPUTE AUTORIMA

O ČASOPISU

„Reumatizam” je službeni recenzirani časopis Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. Izlazi dva puta na godinu. 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 pod uvjetom da nisu prethodno publicirani u istom obliku. „Reumatizam” je indeksiran u bazama *MEDLINE/PubMed (Index Medicus)* i *Scopusu*.

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

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Objavljaju se članci na hrvatskom jeziku (s naslovom, sažetkom, ključnim riječima te s 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, Vinska gradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska (e-adresa: glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org).

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

AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju biti kvalificirane 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 (opcionally), 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 te puno ime svakog od autora. U sljedećem retku 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 deset 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 navode svrha rada i razlog provođenja studije ili opservacije. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, bez podataka ili zaključaka iz rada.

MATERIJAL I METODE

Navode 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 njihove primjene 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 rabi 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 za laboratorijske životinje i njihovu upotrebu.

STATISTIČKA OBRADA

Treba iscrpno opisati statističke metode kako bi se obradovanom čitatelju koji ima pristup originalnim podacima omogućilo da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti upotrijebljeni 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 iz nje proistječu. 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 podacima. 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 prvoj uporabi 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 čitki 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 dopuštanjem 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 samo 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 pomoć pri pisanju ili predstojnika koji je pružio opću potporu. 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 redosljedu pojavljivajuća. 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.

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 kraticama (*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. Obavezatno 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(Suppl 2):ii14-7.

Knjige

Obavezatno 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 textbook 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 (Suppl):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. lošinskog škole prirodnih ljekovitih činitelja; 2013. Ružica 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 URL i datum pristupa, 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; 2014:419029. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017881>. [Pristupljeno: 25. 5. 2014.].

[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. Dostupno na: <http://www.intechopen.com/books/osteoarthritis-diagnosis-treatment-and-surgery>. [Pristupljeno: 8. 10. 2013.].

[Primjer] Mrežna stranica:

13. Hrvatsko reumatološko društvo [Internet]. Zagreb: Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a; c2014. Dostupno na: <http://www.reumatologija.org/Pocetna.aspx>. [Pristupljeno: 1. 4. 2014.].

PROCES OCJENE RADA

Proces ocjene rada provodi se anonimno. Svaki rad šalje se dvojici recenzentata, a preslik njihova mišljenja dostavlja se anonimno autoru. Autor treba uzeti u obzir mišljenja recenzentata pri 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 sub-

mitted/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 ten 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 textbook 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.

IZJAVA O PUBLICISTIČKOJ ETICI I PUBLICISTIČKOJ ZLOUPOTREBI

Časopis „Reumatizam“ i izdavač, Hrvatsko reumatološko društvo, članovi su Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics – COPE*). Stoga se ovaj časopis pridržava COPE-ova Zakonika provedbe i smjernica najbolje prakse urednika časopisa te Zakonika provedbe izdavanja časopisa.

Dužnosti urednika

Korektnost i urednička neovisnost

Urednici procjenjuju primljene rukopise samo temeljem njihovih akademskih vrлина (važnost, izvornost, vrijednost studije, jasnoća) i primjerenosti kompetencija časopisa bez osvrtanja na autorovu rasu, spol, seksualnu orijentaciju, etničko podrijetlo, građanstvo, religijsku ispovijest, politički svjetonazor i pripadnost instituciji. Odluke o uređenju i objavljivanju nisu određene politikom vlade ili bilo koje agencije izvan časopisa. Glavni urednik ima potpunu ovlast nad cijelim uredničkim sadržajem časopisa i vremenom izdavanja sadržaja.

Povjerljivost

Urednici i uredničko osoblje neće otkriti informacije o primljenom rukopisu nikomu osim dopisnom autoru, recenzentima, potencijalnim recenzentima i drugim uredničkim stručnim savjetnicima te izdavaču.

Izjava o sukobu interesa

Izdavač i članovi uredničkog odbora neće upotrebljavati neobjavljene informacije koje se nalaze u primljenom rukopisu za njihova vlastita istraživanja bez autorova pisanoga jasnog pristanka. Povlaštene informacije ili ideje koje su urednici pribavili kao rezultat bavljenja rukopisom ostat će povjerljive i neće ih upotrebljavati za vlastitu prednost. Urednici će se izuzeti iz razmatranja rukopisa u kojima su u sukobu interesa zbog konkurentnog, suradničkog ili bilo kakvoga drugog odnosa/povezanosti s bilo kojim od autora, kompanija ili institucija koje su vezane uz rad, umjesto čega će zamoliti drugog člana uredničkog odbora da rukuje dotičnim rukopisom.

Odluke o objavljivanju

Urednici jamče da svi primljeni rukopisi koji se razmatraju za objavljivanje prolaze ravnopravnu recenziju barem dvojice recenzenata koji su eksperti u području. Glavni urednik odgovoran je za odluku koji će od primljenih rukopisa biti objavljen na temelju provjere valjanosti danog rada, njegove važnosti za istraživače i čitaoce, komentara recenzenata kao što su pravni zahtjevi koji su trenutačno na snazi, a vezano uz klevetu, povredu autorskog prava i plagijate. Glavni se urednik može savjetovati s drugim urednicima ili recenzentima pri donošenju odluke.

Uključenost i suradnja u istraživanju

Urednici (u sponi s izdavačem i/ili društvom) poduzet će odgovarajuće mjere ako se javi etička briga vezana uz

primljeni rad ili objavljeni članak. Svaka prijava o neetičkom ponašanju pri objavljivanju bit će istražena, čak i ako to bude otkriveno godinama nakon objave. Urednici-članovi AP-SMART-a (*The Asia-Pacific Journal of Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation and Technology*) slijede COPE-ov dijagram toka kad imaju posla sa slučajem sumnjiva nedoličnog ponašanja. Ako se istragom pokaže utemeljenost etičke brige, u časopisu će biti objavljen ispravak, povlačenje, izjava zabrinutosti ili kakva druga opaska koja bi mogla biti važna.

Obveze recenzenata

Doprinos uredničkoj odluci

Ravnopravna recenzija pomaže urednicima pri donošenju uredničkih odluka i preko uredničkih komunikacija s autorima može pomoći autorima u poboljšavanju njihova rukopisa. Ona je bitna sastavnica službene znanstvene komunikacije i središte je znanstvenog nastojanja. AP-SMART, kao i mnogi, smatra da svi znanstvenici koji žele pridonijeti znanstvenom procesu imaju obvezu nepristrane recenzije.

Ažurnost

Recenzent koji se smatra nekvalificiranim za recenziju istraživanja u rukopisu ili koji zna da će njegova ažurnost biti nemoguća treba odmah izvijestiti izdavača i odbiti poziv na recenziju kako bi se mogli kontaktirati drugi recenzenti.

Povjerljivost

Bilo koji rukopis koji je primljen na recenziju povjerljiv je dokument i kao takav treba biti tretiran: ne smije se pokazati niti se smije o njemu razgovarati s drugim osobama izuzev ako je to dopustio glavni urednik (koji bi to napravio u iznimnim i specifičnim situacijama). To se odnosi i na pozvane recenzente koji su odbili poziv recenziranja.

Standardi objektivnosti

Recenzije bi se trebale provoditi objektivno, a zapažanja formulirati jasno s potpornim argumentima da bi ih autori mogli iskoristiti za ispravljanje rukopisa. Osobna kritika autora nije primjerena.

Objavljivanje izvora

Recenzenti bi trebali utvrditi relevantni objavljeni rad koji autori nisu citirali. Svaka izjava koja je primjedba, izvedba ili argument, a bila je izrečena i već objavljena, trebala bi biti udružena s relevantnim citatom. Recenzenti bi također trebali upozoriti glavnog urednika o potencijalnoj sličnosti ili preklapanju rukopisa koji je u procesu recenzije s drugim rukopisom (objavljenim ili neobjavljenim), a o kojem imaju osobnu spozaju.

Priopćenje o sukobu interesa

Pozvani recenzent koji je u sukobu interesa zbog kompetitivnog, suradničkog ili drugog odnosa ili veze s bilo kojim od autora, kompanijama ili institucijama povezanim s ru-

kopisom i radom opisanim u rukopisu odmah bi trebao obavijestiti urednika o sukobu interesa i odbiti poziv da recenzira kako bi se mogli kontaktirati drugi recenzenti.

Neobjavljeni materijali uključeni u primljeni rukopis ne smiju se rabiti u recenzentovim vlastitim istraživanjima bez pisanog pristanka autora. Privilegirane informacije ili ideje dobivene preko ravnopravne recenzije moraju ostati tajne i ne smiju se iskoristiti za recenzentovu privatnu prednost.

To se odnosi i na pozvane recenzente koji su odbili poziv recenziranja.

Obveze autora

Autori originalnog istraživanja trebaju predstaviti točnu količinu obavljenog rada i rezultate, koje slijedi objektivna rasprava o važnosti rada. Rukopis treba sadržavati dovoljno detalja i referencija kako bi omogućio drugima da ga ponove. Recenzirani bi članci trebali biti točni, objektivni i iscrpni, dok bi uredničko „mišljenje“ i pregledni članci trebali biti jasno identificirani kao takvi. Prijeverne ili namjerne netočne izjave neetično su ponašanje i nisu prihvatljive.

Pristup i čuvanje podataka

Od autora se može zatražiti da uredničkom recenziranju prilože neobrađene podatke njihove studije zajedno s rukopisom i moraju biti spremni omogućiti da podatci budu javno dostupni ako je to izvedivo. U svakom slučaju autori moraju omogućiti dostupnost takvih podataka drugim kompetentnim profesionalcima barem 10 godina nakon objavljivanja (preporučljivo preko institucijskih ili osobnih podatkovnih skladišta ili drugih podatkovnih centara) pod uvjetom da povjerljivost sudionika i prava vezana uz vlasničke podatke budu osigurani.

Originalnost i plagijat

Autori trebaju biti sigurni da su napisali i poslali potpuno originalan rad i ako su upotrijebili rad i/ili riječi drugih da su to primjereno citirali. Publikacije koje su utjecale na određivanje prirode rada također bi trebale biti citirane u rukopisu. Plagijat ima mnogo oblika, od „predstavljanja“ tuđeg rada kao vlastitoga, preko kopiranja ili parafraziranja znatnog dijela tuđeg rukopisa (bez pripisivanja), do polaganja prava na rezultate drugih radova provedenih od drugih. Plagijat u svim oblicima neetično je publicističko ponašanje i nije prihvatljiv.

Umnažanje, dupliciranje, prekomjerna prijava/publikacija

Radovi koji opisuju uglavnom isto istraživanje ne bi trebali biti objavljeni u više od jednog časopisa ili primarne publikacije. Stoga autori ne bi trebali prijaviti na razmatranje rukopis koji je već bio objavljen u drugom časopisu. Istodobna prijava rukopisa u više od jednog časopisa nije etično publicističko ponašanje i neprihvatljivo je.

Objavljivanje neke vrste članka (kao što su kliničke smjernice, prijevodi) u više od jednog časopisa katkad je opravdano ako su prisutni određeni uvjeti. Autori i urednici takvih časopisa moraju se složiti oko sekundarnog objavljivanja koje mora imati iste podatke i interpretaciju kao i osnovni dokument. Primarna referencija mora biti citirana u sekundarnoj publikaciji.

Autorstvo rukopisa

Samo osobe koje zadovoljavaju kriterije autorstva trebaju biti nabrojene kao autori rukopisa jer moraju moći preuzeti javnu odgovornost za sadržaj: (i) da su dali znatan doprinos konceptu, dizajnu, provedbi, prikupljanju podataka ili analizi/interpretaciji studije; (ii) učinili nacrt ili kritički revidirali važan intelektualni sadržaj; (iii) vidjeli i odobrili završnu verziju rada i složili se da se pošalje na razmatranje za objavu. Sve osobe koje su znatno pridonijele radu u rukopisu (kao što su tehnička pomoć, pisanje i uređivanje, opća potpora), a nemaju kriterije za autorstvo ne smiju biti navedene kao autori, ali trebaju biti priznate u „zahvalama“ nakon pisanog pristanka. Odgovoran autor mora osigurati da su svi prikladni koautori (prema gornjoj definiciji) navedeni na listi autora, a nijedan neprikladan koautor to nije, provjeriti jesu li svi koautori vidjeli i odobrili posljednju verziju rukopisa i složili se da se rad pošalje za objavu.

Priopćenje i sukob interesa

Autori bi što prije (uglavnom prilikom slanja priopćenja, uključujući izjavu u rukopisu) trebali izjaviti bilo koji sukob interesa što bi se mogao protumačiti da je utjecao na rezultate ili njihovu interpretaciju u rukopisu. Primjeri potencijalnih sukoba interesa koji bi se trebali priopćiti jesu financijski kao honoriranje, obrazovne stipendije ili bilo koje drugo financiranje, plaćena predavanja, članstvo, zaposlenje, konzultantstvo, posjedovanje dionica ili drugi kapitalni interes te plaćena ekspertna mišljenja ili ugovori s bolesnicima, ali i nefinancijski kao što su osobni ili profesionalni odnosi, rođaštvo, znanja ili uvjerenja o temi ili materijalima o kojima se raspravlja u rukopisu. Svi izvori financijske pomoći za rad trebali bi biti priopćeni (uključujući broj stipendije ili koji drugi referentni broj).

Potvrda izvora

Autori bi se morali uvjeriti da su pravilno priznali rad drugih i trebali bi citirati publikacije koje su utjecale na određivanje prirode prijavljenog rada. Privatno dobivene informacije (razgovorima, dopisivanjem ili raspravom s trećim stranama) ne bi smjele biti upotrijebljene ili napisane bez eksplicitnoga pisanog dopuštenja izvora. Autori ne bi smjeli iskoristiti informacije stečene putem povjerljivih usluga kao što su sudski spisi ili prijave za stipendije, izuzev ako su dobili eksplicitno pisano dopuštenje autora rada uključenih u tu uslugu.

Rizici te ljudski i životinjski subjekti

Ako rad uključuje kemikalije, procedure ili opremu koja ima svojstvene, obično štetne učinke prilikom upotrebe, autori su to dužni jasno navesti u radu. Ako rad uključuje životinje ili ljudske sudionike, autori trebaju osigurati da su sve procedure obavljene u skladu s valjanim zakonima i institucionalnim smjernicama i da su ih odobrili odgovarajući institucionalni odbor(i): rukopis treba imati izjavu o tom učinku. Autori trebaju također u rukopis uključiti izjavu da je dobiven informirani pristanak za istraživanja koja uključuju ljude. Uvijek se treba pridržavati prava privatnosti pri uključivanju ljudi u istraživanje.

Ravnopravna recenzija

Autori su obvezatni prisustvovati procesu ravnopravne recenzije i potpuno surađivati, odgovarajući brzo na urednikove zahtjeve za neobrađenim podacima i objašnjenjima, kao i na povrede etičkog odobrenja, bolesnikovih pristanaka i dopuštenja autorskih prava. U slučaju prve odluke za „potrebnim izmjenama“, autori trebaju na urednikove komentare odgovoriti sistematično, točku po točku, i ponovo predati rukopis časopisu u zadanom roku.

Osnovne pogreške u publicističkom radu

Kad autori otkriju bitne pogreške ili netočnosti u vlastitome publiciranom radu, njihova je obveza brzo to obznaniti uredniku časopisa ili izdavaču i surađivati s njima kako bi ispravili rad u smislu pogreške pri pisanju ili povukli rukopis. Ako urednik ili izdavač sazna od treće strane da objavljeni rad ima bitne pogreške ili netočnosti, tad je obveza autora brzo ispraviti ili povući rad ili dostaviti dokaze uredniku časopisa o točnosti rada. Za smjernice povlačenja ili ispravljanja članka molimo kliknuti ovdje: reumatizam.hlz.hr.

Dužnosti izdavača

Postupanje prilikom neetičnoga publicističkog ponašanja

U slučaju navodnog ili potvrđenog znanstveno nedoličnog ponašanja, nepoštenog objavljivanja ili plagiranja, izdavač će u uskoj suradnji s urednicima poduzeti potrebne mjere da bi razjasnio situaciju i ispravio upitni članak. To uključuje brzu objavu ispravka, objašnjenje ili, u najozbiljnijim slučajevima, povlačenje članka. Izdavač će zajedno s urednicima poduzeti razumne korake kako bi identificirao i prevenirao objavljivanje radova u kojima se dogodilo znanstveno loše postupanje i ni pod kojim okolnostima neće podupirati loše znanstveno vladanje ili svjesno dopustiti takvo ponašanje.

Pristup sadržaju časopisa

Izdavač je obvezan omogućiti trajnu dostupnost i očuvanje znanstvenog rada, osigurati njegovu dostupnost u suradnji s organizacijama i održavati vlastitu digitalnu arhivu. Za detalje molimo kliknuti ovdje: reumatizam.hlz.hr.

PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE STATEMENT

Journal Reumatizam and its publisher, the Croatian Society for Rheumatology (*are members of the Committee on Publication Ethics (COPE)*). As such, this journal follows the COPE Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors and the Code of Conduct for Journal Publishers.

Duties of Editors

Fair play and editorial independence

Editors evaluate submitted manuscripts exclusively on the basis of their academic merit (importance, originality, study's validity, clarity) and its relevance to the journal's scope, without regard to the authors' race, gender, sexual orientation, ethnic origin, citizenship, religious belief, political philosophy or institutional affiliation. Decisions to edit and publish are not determined by the policies of governments or any other agencies outside of the journal itself. The Editor-in-Chief has full authority over the entire editorial content of the journal and the timing of publication of that content.

Confidentiality

Editors and editorial staff will not disclose any information about a submitted manuscript to anyone other than the corresponding author, reviewers, potential reviewers, other editorial advisers, and the publisher, as appropriate.

Disclosure and conflicts of interest

Editors and editorial board members will not use unpublished information disclosed in a submitted manuscript for their own research purposes without the authors' explicit written consent. Privileged information or ideas obtained by editors as a result of handling the manuscript will be kept confidential and not used for their personal advantage. Editors will recuse themselves from considering manuscripts in which they have conflicts of interest resulting from competitive, collaborative, or other relationships/connections with any of the authors, companies or institutions connected to the papers; instead, they will ask another member of the editorial board to handle the manuscript.

Publication decisions

The editors ensure that all submitted manuscripts being considered for publication undergo peer-review by at least two reviewers who are expert in the field. The Editor-in-Chief is responsible for deciding which of the manuscripts submitted to the journal will be published, based on the validation of the work in question, its importance to researchers and readers, the reviewers' comments, and such legal requirements as are currently in force regarding libel, copyright infringement and plagiarism. The Editor-in-Chief may confer with other editors or reviewers in making this decision.

Involvement and cooperation in investigations

Editors (in conjunction with the publisher and/or society) will take responsive measures when ethical concerns are raised with regard to a submitted manuscript or published paper. Every reported act of unethical publishing behaviour will be looked into, even if it is discovered years after publi-

cation. AP-SMART editors follow the COPE *Flowcharts* when dealing with cases of suspected misconduct. If, on investigation, the ethical concern is well-founded, a correction, retraction, expression of concern or other note as may be relevant, will be published in the journal.

Duties of Reviewers

Contribution to editorial decisions

Peer review assists editors in making editorial decisions and, through editorial communications with authors, may assist authors in improving their manuscripts. Peer review is an essential component of formal scholarly communication and lies at the heart of scientific endeavour. AP-SMART shares the view of many that all scholars who wish to contribute to the scientific process have an obligation to do a fair share of reviewing.

Promptness

Any invited referee who feels unqualified to review the research reported in a manuscript or knows that its prompt review will be impossible should immediately notify the editors and decline the invitation to review so that alternative reviewers can be contacted.

Confidentiality

Any manuscripts received for review are confidential documents and must be treated as such; they must not be shown to or discussed with others except if authorized by the Editor-in-Chief (who would only do so under exceptional and specific circumstances). This applies also to invited reviewers who decline the review invitation.

Standards of objectivity

Reviews should be conducted objectively and observations formulated clearly with supporting arguments so that authors can use them for improving the manuscript. Personal criticism of the authors is inappropriate.

Acknowledgement of sources

Reviewers should identify relevant published work that has not been cited by the authors. Any statement that is an observation, derivation or argument that has been reported in previous publications should be accompanied by the relevant citation. A reviewer should also notify the editors of any substantial similarity or overlap between the manuscript under consideration and any other manuscript (published or unpublished) of which they have personal knowledge.

Disclosure and conflicts of interest

Any invited referee who has conflicts of interest resulting from competitive, collaborative, or other relationships or connections with any of the authors, companies or institutions connected to the manuscript and the work described therein should immediately notify the editors to declare their conflicts of interest and decline the invitation to review so that alternative reviewers can be contacted.

Unpublished material disclosed in a submitted manuscript must not be used in a reviewer's own research without the express written consent of the authors. Privileged information or ideas obtained through peer review must be kept confidential and not used for the reviewer's personal advantage. This applies also to invited reviewers who decline the review invitation.

Duties of Authors

Reporting standards

Authors of original research should present an accurate account of the work performed and the results, followed by an objective discussion of the significance of the work. The manuscript should contain sufficient detail and references to permit others to replicate the work. Review articles should be accurate, objective and comprehensive, while editorial 'opinion' or perspective pieces should be clearly identified as such. Fraudulent or knowingly inaccurate statements constitute unethical behaviour and are unacceptable.

Data access and retention

Authors may be asked to provide the raw data of their study together with the manuscript for editorial review and should be prepared to make the data publicly available if practicable. In any event, authors should ensure accessibility of such data to other competent professionals for at least 10 years after publication (preferably via an institutional or subject-based data repository or other data centre), provided that the confidentiality of the participants can be protected and legal rights concerning proprietary data do not preclude their release.

Originality and plagiarism

Authors should ensure that they have written and submit only entirely original works, and if they have used the work and/or words of others, that this has been appropriately cited. Publications that have been influential in determining the nature of the work reported in the manuscript should also be cited. Plagiarism takes many forms, from "passing off" another's paper as the author's own, to copying or paraphrasing substantial parts of another's paper (without attribution), to claiming results from research conducted by others. Plagiarism in all its forms constitutes unethical publishing behaviour and is unacceptable.

Multiple, duplicate, redundant or concurrent submission/publication

Papers describing essentially the same research should not be published in more than one journal or primary publication. Hence, authors should not submit for consideration a manuscript that has already been published in another journal. Submission of a manuscript concurrently to more than one journal is unethical publishing behaviour and unacceptable.

The publication of some kinds of articles (such as clinical guidelines, translations) in more than one journal is sometimes justifiable, provided that certain conditions are met. The authors and editors of the journals concerned must agree to the secondary publication, which must reflect the same data and interpretation of the primary document. The primary reference must be cited in the secondary publication.

Authorship of the manuscript

Only persons who meet these authorship criteria should be listed as authors in the manuscript as they must be able to take public responsibility for the content: (i) made significant contributions to the conception, design, execution, data acquisition, or analysis/interpretation of the study; and (ii) drafted the manuscript or revised it critically for important intellectual content; and (iii) have seen and approved the final version of the paper and agreed to its submission for publication. All persons who made substantial contributions to the work reported in the manuscript (such as technical help, writing and editing assistance, general support) but who do not meet the criteria for authorship must not be listed as an author, but should be acknowledged in the "Acknowledgements" section after their written permission to be named as been obtained. The corresponding author should ensure that all appropriate co-authors (according to the above definition) and no inappropriate co-authors are included in the author list and verify that all co-authors have seen and approved the final version of the manuscript and agreed to its submission for publication.

Disclosure and conflicts of interest

Authors should – at the earliest stage possible (generally by submitting a disclosure form at the time of submission and including a statement in the manuscript) – disclose any conflicts of interest that might be construed to influence the results or their interpretation in the manuscript. Examples of potential conflicts of interest that should be disclosed include financial ones such as honoraria, educational grants or other funding, participation in speakers' bureaus, membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest, and paid expert testimony or patent-licensing arrangements, as well as non-financial ones such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs in the subject matter or materials discussed in the manuscript. All sources of financial support for the work should be disclosed (including the grant number or other reference number if any).

Acknowledgement of sources

Authors should ensure that they have properly acknowledged the work of others, and should also cite publications that have been influential in determining the nature of the reported work. Information obtained privately (from conversation, correspondence or discussion with third parties) must not be used or reported without explicit, written permission from the source. Authors should not use information obtained in the course of providing confidential services, such as refereeing manuscripts or grant applications, unless they have obtained the explicit written permission of the author(s) of the work involved in these services.

Hazards and human or animal subjects

If the work involves chemicals, procedures or equipment that have any unusual hazards inherent in their use, the authors must clearly identify these in the manuscript. If the work involves the use of animals or human participants, the authors should ensure that all procedures were performed in compliance with relevant laws and institutional guidelines

and that the appropriate institutional committee(s) has approved them; the manuscript should contain a statement to this effect. Authors should also include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human participants. The privacy rights of human participants must always be observed.

Peer review

Authors are obliged to participate in the peer review process and cooperate fully by responding promptly to editors' requests for raw data, clarifications, and proof of ethics approval, patient consents and copyright permissions. In the case of a first decision of "revisions necessary", authors should respond to the reviewers' comments systematically, point by point, and in a timely manner, revising and re-submitting their manuscript to the journal by the deadline given.

Fundamental errors in published works

When authors discover significant errors or inaccuracies in their own published work, it is their obligation to promptly notify the journal's editors or publisher and cooperate with them to either correct the paper in the form of an erratum or to retract the paper. If the editors or publisher learns from a third party that a published work contains a significant error or inaccuracy, then it is the authors' obligation to promptly correct or retract the paper or provide evi-

dence to the journal editors of the correctness of the paper. For guidelines on retracting or correcting articles, please click here: reumatizam.hlz.hr

Duties of the Publisher

Handling of unethical publishing behaviour

In cases of alleged or proven scientific misconduct, fraudulent publication or plagiarism, the publisher, in close collaboration with the editors, will take all appropriate measures to clarify the situation and to amend the article in question. This includes the prompt publication of an erratum, clarification or, in the most severe case, the retraction of the affected work. The publisher, together with the editors, shall take reasonable steps to identify and prevent the publication of papers where research misconduct has occurred, and under no circumstances encourage such misconduct or knowingly allow such misconduct to take place.

Access to journal content

The publisher is committed to the permanent availability and preservation of scholarly research and ensures accessibility by partnering with organizations and maintaining our own digital archive. For details please click here: reumatizam.hlz.hr